

## Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym — 2014

### The 2014 guidelines for post-operative pain management

Hanna Misiołek<sup>1</sup>, Maciej Cettler<sup>2</sup>, Jarosław Woron<sup>3</sup>, Jerzy Wordliczek<sup>4</sup>,  
Jan Dobrogowski<sup>5</sup>, Ewa Mayzner-Zawadzka<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla Dzieci, Wojewódzki Szpital Zespolony w Toruniu

<sup>3</sup>Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Zakład Farmakologii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>4</sup>Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>5</sup>Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>6</sup>Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Zalecenia publikowane jednocześnie w piśmie "Ból" 2014; 14: 19-47. Drobne różnice w treści wynikają z wymagań redakcyjnych czasopisma.

**Key words:** acute pain, post-operative pain, management, multimodal therapy, adults, children

**Słowa kluczowe:** ból ostry, ból pooperacyjny, leczenie, terapia multimodalna, dorośli, dzieci

#### ORGANIZACJA SYSTEMU POSTĘPOWANIA W BÓLU OSTRYM

Na sukces przeprowadzanej procedury chirurgicznej składa się wiele czynników, w tym między innymi prawidłowa kontrola bólu, wczesna mobilizacja i rehabilitacja po zabiegu, co bezpośrednio przekłada się na trzy istotne funkcje, wymieniane w wielu publikacjach — czas hospitalizacji, koszty i zadowolenie chorego. Ból pooperacyjny ma wiele mechanizmów, zatem różnorodne podejście należy zastosować w analgezji pooperacyjnej, celem poprawy uśmierzenia bólu, z jednoczesnym zmniejszeniem liczby powikłań.

Mimo poprawy w zrozumieniu mechanizmów bólu, wprowadzaniu nowoczesnych, bezpiecznych analgetyków

i technik znieczulenia poziom uśmierzenia bólu pooperacyjnego, jak podają badania ankietowe wysoko rozwiniętych krajów europejskich jest wciąż niezadowolający. Nieodpowiednia (nieskuteczna) kontrola bólu pooperacyjnego może prowadzić do negatywnych skutków dla chorego, a mianowicie rozwoju bólu przewlekłego, immunosupresji, zakażeń, gorszego gojenia rany, aktywacji adrenergicznej i jej skutków w postaci incydentów wieńcowych czy niedrożności przewodu pokarmowego, a brak mobilności chorego skutkować może zakrzepicą i zatorowością. Powikłania nie pozostają bez wpływu na funkcjonowanie szpitala, co oznacza, że brak satysfakcji chorego to gorsza reputacja szpitala, wydłużenie czasu hospitalizacji, zwiększenie częstości reoperacji i ponownych przyjęć do szpitala, zwiększenie

Należy cytować anglojęzyczną wersję artykułu z:

Misiołek H, Cettler M, Woron J, Wordliczek J, Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E: The 2014 guidelines for post-operative pain management. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46: 221–244

kosztów opieki i leczenia, zwiększenie częstości wnoszonych skarg i wypłacanych odszkodowań [1, 2].

Badanie ankietowe przeprowadzone w duńskich szpitalach wykazało, że chorzy nie byli informowani o dostępnych metodach analgezji pooperacyjnej, a w pierwszej dobie po operacji 55% chorych nie miała ocenianego natężenia bólu w żadnej ze skal, 71% drugiego dnia, i aż 84% w dniu trzecim. Większość chorych (75%) miała uśmierzany ból wyłącznie przy zastosowaniu opioidów. Leki nieopiodowe, nie były stosowane w należytym dawce, a terapię multimodalną stosowano u niewielkiego odsetka chorych, co skutkowało między innymi występowaniem nudności i wymiotów u 20% ankietowanych. Mimo, że Dania posiada wytyczne postępowania w bólu ostrym, tylko 14% chorych było leczonych według zasad w nich zawartych [3].

Idea tworzenia wytycznych (zaleceń) służy jedynie podnoszeniu poziomu wiedzy, jej aktualizacji i stanowi źródło informacji, z którego należy korzystać w procesie implementacji zasad prawidłowej kontroli bólu w szpitalu. Zalecenia sugerują, aby terapia bólu w szpitalu funkcjonowała w sposób zorganizowany. Optymalnym rozwiązaniem jest Zespół Leczenia Bólu (APS, *Acute Pain Service*), interdyscyplinarna struktura organizacyjna o podzielonych kompetencjach i odpowiedzialności. Istotą funkcjonowania tej struktury jest między innymi, informowanie chorych o możliwościach terapii przeciwbólowej po operacji, szkolenie ustawiczne personelu medycznego, stosowanie zasad analgezji zgodnej z najnowszymi wytycznymi, monitorowanie natężenia bólu kilka razy dziennie, ocena występowania powikłań. Powyższe zasady to nic innego jak wytyczne prowadzące do otrzymania certyfikatu „Szpital bez Bólu”. Aby nie zaprzestać dobrych praktyk, certyfikat jest przyznawany na 3 lata, po czym należy dokonać recertyfikacji, co zmusza (motywuje) do utrzymania zasad terapii bólu w szpitalu, na odpowiednim poziomie. W Wielkiej Brytanii dokonano badań audytowych w dwóch fazach. Drugi audyt wykazał zmniejszenie odsetka chorych z silnymi dolegliwościami bólowymi, liczby ciężkich powikłań (np. depresji oddechowej po opioidach) oraz zwiększenie zatrudnienia pielęgniarek zajmujących się bólem [4].

## MULTIMODALNA KONCEPCJA UŚMIERZANIA BÓLU OSTREGO

Rozwój bólu pooperacyjnego jest niezwykle złożonym procesem. Podczas operacji uwalniane są mediatory stanu zapalnego, zawierające histaminę, leukotrieny, prostaglandyny, cytokiny, bradykininy i inne. Wymienione mediatory nasilają hiperalgezę w miejscu urazu i w okolicznych tkankach.

Z neuronów doprowadzających (afferentnych) zostają uwolnione aminokwasy pobudzające (glutaminy, asparaginy) lub neuroprzekazniki peptydowe (substancja P,

neurokinina, kalcytonina, cholecystokinina, i somatostatyna), które wpływają na przetwarzanie i modulację bólu. Nocyceptywna aktywność rdzenia kręgowego jest przewodzona do ośrodków wyższych w mózgu, gdzie ból jest modulowany pod wpływem między innymi endogennych opioidów, noradrenaliny, 5-hydroksytryptaminy (serotoniny, 5-HT). Te substancje modulujące są zdolne do wzmacniania lub hamowania bólu. Analgezja multimodalna, zgodnie z założeniami, powinna oddziaływać na wielu poziomach powstawania i przetwarzania bodźca bólowego (działanie obwodowe, rdzeń kręgowy, ośrodki nardzeniowe), przez to jest bardziej skuteczna niż metoda bazująca na oddziaływaniu na jednym z wymienionych poziomów.

Multimodalna forma terapii bólu polega również na oddziaływaniu na każdą jego składową. Na proces transdukcji oddziałują: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), wybiórcze inhibitory COX-2; na przewodzenie – blokady regionalne; na modulację: opioidy, klonidyna, wybiórcze inhibitory COX-2, ketamina, gabapentyna; na percepcję: opioidy, klonidyna, ketamina, gabapentyna, a na reakcję ośrodkowego układu nerwowego leki przeciwdepresyjne. Kombinacja leków z tych grup jest szczególnie zalecana w przypadku rozległych zabiegów oraz zabiegów z dużym ryzykiem bólu przewlekłego.

## PRZETRWAŁY BÓL POOPERACYJNY

Silny, utrzymujący się ból pooperacyjny jest jednym z głównych powodów przedłużonej hospitalizacji czy powtórnego przyjęcia do szpitala. Występowanie przetrwałego bólu pooperacyjnego jest definiowane jako utrzymywanie się bólu po operacji (urazie) przez dłużej niż 3 miesiące i występuje najczęściej po operacjach przepukliny pachwinowej (30%), po operacjach w obrębie klatki piersiowej (50%). Występowanie bólu przed operacją w miejscu nie związanym z zabiegiem oraz utrzymywanie się bólu po operacji dłużej niż 7 dni, są czynnikami predysponującymi do wystąpienia bólu przewlekłego. Z klinicznego punktu widzenia, przedoperacyjna niepełnosprawność fizyczna czy otyłość, są również czynnikami predysponującymi. Do powstania bólu przewlekłego predysponują również: przedłużony czas operacji, technika operacyjna (np. laparoscopia vs laparotomia), indywidualna technika operacyjna czy rodzaje stosowanych implantów, co wiąże się bezpośrednio z rozległością urazu chirurgicznego i rozwojem procesu zapalnego. Nie bez znaczenia dla prewencji rozwoju bólu przewlekłego jest zastosowanie analgezji regionalnej, analgezji prewencyjnej czy analgezji z wyprzedzeniem [5].

## DROGI PODAWANIA LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH

Zdecydowanie nie poleca się w bezpośrednim okresie pooperacyjnym podawania żadnych leków drogą domięśniową i podskórną, w przypadku stwierdzenia wychłodze-

nia i hipowolemii, ponieważ może to być przyczyną niekontrolowanej (zmiennej) absorpcji leków i słabej skuteczności analgetycznej. Zaleca się, aby po zabiegach o dużym nasileniu bólu pooperacyjnego stosować w początkowym okresie pooperacyjnym terapię przeciwbólową opartą na dożylnym wlewie leków nieopiodowych i/lub opiodów, wcześniej prawidłowo zmiareczkowanych, aby zapewnić minimalne skuteczne stężenie analgetyku (MSSA) we krwi i jego utrzymanie przez cały okres uśmierzania bólu.

### **ANALGEZJA Z WYPRZEDZENIEM**

Wyniki wielu badań nad bólem oraz z dziedziny neurofizjologii pozwoliły na opracowanie strategii zapobiegania rozwojowi nadwrażliwości w okresie okołopooperacyjnym. Celem tego postępowania jest zminimalizowanie lub też zabezpieczenie ośrodkowego układu nerwowego przed wzrostem aferentnej stymulacji nocycytywnej występującej w czasie operacji, co w konsekwencji prowadzi do ograniczenia rozwoju obwodowej i ośrodkowej sensytyzacji. Takie postępowanie określane jest mianem „analgezji z wyprzedzeniem” i obejmuje oddziaływanie już w okresie przedoperacyjnym na rozwój procesów nocycyptji. W celu indukowania efektu „analgezji z wyprzedzeniem” polecane jest stosowanie różnych grup leków i metod tj. techniki znieczulenia przewodowego, gabapentynoidy (gabapentyna, pregabalina), opioidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol, metamizol, antagonistów receptora NMDA (ketamina, dekstrometorfan), agonistów receptora alfa-2 (klonidyna, deksmedetomidyna), trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. doksepina), lub modulatory aktywności cytokin (np. lidokaina *i.v.*).

### **NIEOPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE (NLPZ)**

Grupa ta obejmuje inhibitory COX-1 i COX-2. Skuteczność tych dwóch typów inhibitorów COX po zabiegach, którym towarzyszy ból łagodny lub umiarkowany jest zbliżona. Żaden z tych typów nie jest preferowany, a o wyborze decydują działania niepożądane, przeciwwskazania i dostępne postaci. Ważne jest, aby w przypadku klasycznych NLPZ stosowanych u chorych z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego stosować jednocześnie inhibitor pompy protonowej. Efekt analgetyczny swoistych inhibitorów COX-2 w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego jest podobny do efektu tradycyjnych NLPZ, jednak powodują one mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i mają mniejszy wpływ na krzepnięcie krwi. Celekoksyb, parekoksyb i etorykoksyb można stosować u osób ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, po operacjach, którym towarzyszy zwiększona utrata krwi lub u chorych z astmą aspirynową.

### **METAMIZOL**

W treści aktualnych zaleceń, więcej uwagi poświęca się temu leкови, z uwagi na szereg rozbieżnych i kontrowersyjnych doniesień, które spowodowały ograniczenie czy wręcz zaniechanie jego stosowania w niektórych regionach świata. Pogląd ten jednak w ostatnich latach ulega weryfikacji, czego dowodem jest wprowadzenie go do zaleceń w terapii bólu w niektórych krajach skandynawskich. Aktualne doniesienia w piśmiennictwie wskazują na jego dużą skuteczność w przypadku bólu ostrego, przy korzystnym profilu działań niepożądanych, zwłaszcza w porównaniu z NLPZ [6].

Na świecie metamizol jest dostępny od 1922 roku i należy do najczęściej sprzedawanych analgetyków (w 2009 roku w Niemczech przepisano ponad 110 milionów dawek dobowych [7]). Jest on analgetycznym, przeciwgorączkowym środkiem leczniczym należącym do grupy pochodnych pirazoliny. Środek ten jest podawany jako „prolek” drogą doustną, doodbytniczą, domięśniową lub dożylną. Wchłanianie po podaniu doustnym jest szybkie i niemal pełne przy biodostępności 85% i czasie osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (Tmax) wynoszącym 1,2–2,0 h. Działanie analgetyczne rozpoczyna się w ciągu 30 min. od podania dożylnego i utrzymuje się przez około 4 godz. W organizmie metamizol ulega hydrolizie do aktywnych metabolitów: 4-metylo-amino-antypiryny (4-MAA) i aminoantypiryny (AA). Wydalanie tych metabolitów następuje przede wszystkim przez nerki, a okres półtrwania wynosi 2,5–3,5 godz. W przypadku wystąpienia ciężkiej toksyczności przy przedawkowaniu możliwe jest usunięcie metamizolu z krwi za pomocą hemodializy. Dokładny mechanizm działania metamizolu nie jest znany. Dane uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że metamizol hamuje cyklooksygenazę (COX) zarówno w tkankach obwodowych, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym. COX pośredniczy w przemianie kwasu arachidonowego w prostaglandyny i tromboksan (COX-1) lub prostaglandyny i prostacykliny (COX-2). Swoiste prostaglandyny, zwłaszcza prostaglandyna E2, odgrywają ważną rolę w powstawaniu bólu i gorączki. O klasycznych NLPZ wiadomo, że aktywność COX jest blokowana przez współzawodnictwo z kwasem arachidonowym o miejsce wiążące COX. Z kolei metamizol nie przyłącza się do tego miejsca wiążącego, lecz hamuje uwalnianie się z innych połączeń wolnych rodników koniecznych do uruchomienia przez COX przemiany kwasu arachidonowego. Wydaje się on przy tym w szczególności hamować COX-2. Metamizol wykazuje dużo słabsze działanie przeciwzapalne niż typowe NLPZ. Ścisłe biorąc, metamizol nie można też zaliczać do NLPZ. Również profil działań niepożądanych metamizolu, nie pozwala na włączenie tego środka do grupy NLPZ. Metamizol odróżnia się ponadto od NLPZ i opiodów właściwościami spazmolitycznymi, prawdopodobnie opierającymi się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie [8]. Z niedawno opubliko-

wanej metaanalizy wynika, że metamizol jest skutecznym środkiem do uśmierzenia bólu pooperacyjnego [9]. W badaniach kontrolowanych placebo metamizol redukował nasilenie bólu o 50% u ponad 70% badanych. Jednocześnie potrzeba dodania innego leku łagodzącego ból, tzw. „leku ratunkowego”, została zmniejszona z 34 do 7%. Znamienne jest to, że badania porównujące metamizol z tramadolem wykazują podobny lub nawet większy efekt analgetyczny metamizolu po dużych operacjach jamy brzusznej lub zabiegach urologicznych. Z badań tych wynika także, że metamizol powoduje mniej żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych i przyczynia się do większego zadowolenia chorych. Z pośrednich badań porównawczych wynika, że metamizol w dawce 500 mg jest równie skuteczny co ibuprofen w dawce 400 mg i bardziej skuteczny niż paracetamol w dawce 1000 mg. Dzięki właściwościom spazmolitycznym metamizol jest bardzo skuteczny w uśmierzaniu bólu przy kolkach nerkowych i bólu pooperacyjnego po zabiegach w obrębie jamy brzusznej, operacjach ginekologicznych i urologicznych [10].

Mechanizm stojący za idiosynkratyczną, spowodowaną lekami agranulocytozą nie został jeszcze w pełni wyjaśniony, lecz prawdopodobnie wywołwana jest ona przez lekozależne autoprzeciwiactwa przeciw krążącym neutrofilom lub ich prekursorom w szpiku kostnym. Charakterystyczne jest to, że ta reakcja występuje w ciągu kilku dni do tygodni od rozpoczęcia stosowania metamizolu [11]. Związek między stosowaniem pochodnych pirazolinu a agranulocytozą został po raz pierwszy odnotowany w roku 1952 w *British Medical Journal*. W opublikowanym tam artykule wykazano, że ryzyko agranulocytozy w przypadku stosowania amidopiryny wynosi 0,86%. Przeprowadzone później badania opisują dużo mniejszą częstość występowania indukowanej metamizolem agranulocytozy. Badania te podsumowano w tabeli 1. Uwagę zwraca duża zmienność raportowanych częstości występowania agranulocytozy. Przynajmniej częściowo można je wyjaśnić trudnościami w gromadzeniu miarodajnych danych do obliczenia częstości występowania spowodowanej metamizolem agranulocytozy, jak również danych dotyczących ogólnej ilości stosowanego metamizolu. Mniejsza częstość występowania, jak ta podana w tabeli, jest bardzo wrażliwa na zmiany determinowane przypadkiem [12]. Dane WHO wskazują, że w skali międzynarodowej wskaźnik częstości wynosi około 1 na 110 milionów dawek tygodniowych.

W przeciwieństwie do NLPZ stosowanie metamizolu wiąże się z małym ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych. W metaanalizie badań epidemiologicznych dotyczących ciężkich działań niepożądanych po aspirynie, diklofenaku, paracetamolu i metamizolu z lat 1975–1995 stwierdzono nadmierną śmiertelność w wyniku agranulocytozy, niedokrwistości aplastycznej, anafilaksji i ciężkich komplikacji

żołądkowo-jelitowych wynoszącą: 185 na 100 milionów zastosowań tygodniowych dla aspiryny, 592 na 100 milionów zastosowań tygodniowych dla diklofenaku, 20 na 100 milionów zastosowań tygodniowych dla paracetamolu i 25 na 100 milionów zastosowań tygodniowych dla metamizolu [13]. Ta metaanaliza pokazuje również wyraźnie, że częstość występowania zgonów z powodu niedokrwistości aplastycznej spowodowanej diklofenakiem nie różni się od częstości występowania zgonów z powodu aplazji szpiku wywołanej podażą metamizolu. Mimo to diklofenak jest na całym świecie zalecany w celu leczenia bólu ostrego i przewlekłego [13].

Ponieważ metamizol działa rozkurczająco na mięśnie gładkie naczyń, to zwłaszcza w przypadku szybkiego podania dożylnego może on wywołać obniżenie ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono żadnych niepożądanych działań metamizolu na układ sercowo-naczyniowy czy nerki, nie wykazano również klinicznie istotnego wpływu na agregację płytek krwi. Przeciwwskazania do stosowania metamizolu to: stwierdzone alergie na metamizol i/lub NLPZ; ciężkie niedociśnienie tętnicze, zmniejszenie objętości krwi krążącej (hipowolemia) lub wstrząs; porfiria ostra przerywana; niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej; wiek poniżej 3 miesięcy (celem leczenia gorączki, bo w terapii bólu powyżej 15. rż.); ciąża i karmienie piersią. W przypadku niewydolności nerek i wątroby dawka metamizolu powinna zostać zmniejszona o połowę ze względu na zmniejszony metabolizm i eliminację.

Warto zauważyć, że dzisiaj inaczej podchodzimy także do kojarzenia metamizolu z innymi lekami przeciwbólowymi. Metamizol uzyskuje synergizm działania przeciwbólowego z analgetykami opioidowymi, ale także można go kojarzyć z NLPZ oraz paracetamolem. Zmiana podejścia do kojarzenia metamizolu z NLPZ i paracetamolem jest związana z identyfikacją w 2012 roku nowych czynnych metabolitów metamizolu. Metabolity te wykazują działanie hamujące w stosunku do COX-1 oraz COX-2. Dodatkowo wykazują powinowactwo do receptorów kanabinoidowych (CB 1 oraz CB 2), indukują analgezję na poziomie rdzenia kręgowego oraz mózgu, a także zwiększają aktywność zstępującego układu antynocycyptywnego [14].

### **PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)**

Paracetamol jest najpopularniejszym i najczęściej stosowanym lekiem przeciwgorączkowym i przeciwbólowym na świecie, głównie ze względu na niewielkie ryzyko wywołania działań niepożądanych i dowiedzioną skuteczność analgetyczną. Istnieje kilka hipotez dotyczących działania ośrodkowego paracetamolu, które miałyby wyjaśnić jego skuteczność przeciwbólową. Według jednej z nich paracetamol hamuje ośrodkową aktywność COX-2, wciąż jednak trwa debata o jego możliwym wpływie na

**Tabela 1.** Badania dotyczące występowania agranulocytozy spowodowanej metamizolem

Pierwszy autor, rok publikacji	Szacunkowa częstość występowania	Kraj	Opis badania
Basak GW, 2010	0,08/milion dawek dobowych	Polska	Prospektywne badanie obserwacyjne w centrach hematologicznych; 3 chorych z agranulocytozą lub niedokrwistością aplastyczną przy ogólnej liczbie 12 579 196 dawek dobowych metamizolu
Ibanez L, 2005	0,56/milion dawek dobowych	Hiszpania	Prospektywne badanie kontrolne w 17 centrach hematologicznych; częstość występowania obliczona dla całej populacji
Maj S, 2004	0/19 milionów dawek dobowych	Polska	Prospektywne badanie obserwacyjne w centrach hematologicznych; brak osób z agranulocytozą przy ogólnej liczbie 18 716 682 dawek dobowych metamizolu
Maj S, 2002	0,2/milion dawek dobowych	Polska	Prospektywne badanie obserwacyjne w centrach hematologicznych; 6 chorych z agranulocytożą powiązaną z metamizolem przy ogólnej liczbie 23 656 862 dawek dobowych metamizolu
Hedenmalm K, 2002	1/1439 chorych	Szwecja	Szacunkowa częstość występowania na podstawie zgłoszeń do komisji rejestracji działań niepożądanych oraz ogólnej wielkości stosowania metamizolu na podstawie danych uzyskanych z aptek
Backström M, 2002	1/31 000 hospitalizowanych chorych	Szwecja	Szacunkowa częstość występowania na podstawie zgłoszeń do komisji rejestracji działań niepożądanych oraz ogólnej wielkości stosowania metamizolu w oparciu o dane uzyskane z aptek i szpitali
Andrade SE, 1998	6/100 milionów dawek tygodniowych	międzynarodowe	Metaanaliza nadmiernej śmiertelności (i jej przyczyn) w wyniku stosowania analgetyków; ogólna liczba nadmiernych zgonów z powodu stosowania metamizolu: 25 na 100 milionów dawek tygodniowych
IAAAS study group, 1986	1,1/milion dawek tygodniowych	międzynarodowe	Badanie kontrolne, w którym stwierdzono różne względne ryzyka w różnych krajach, w zakresie od 0,8 w Izraelu i na Węgrzech do 23,7 w Niemczech i Hiszpanii
Varonos DD, 1979	1/133 000–466 000 aplikacji	Grecja	Retrospektywne badanie, w którym zidentyfikowano 24 osoby z agranulocytozą; u 15 z nich był możliwy związek z leczeniem. Wskaźniki częstości zostały obliczone na podstawie ogólnej ilości sprzedanego metamizolu, zakładając, że wszystkie 15 przypadków agranulocytozy zostało spowodowanych stosowaniem metamizolu

kolejną izoformę cyklooksygenazy, COX-3. Warner i wsp. [10] opisali dwa izoenzymy COX — częściowe COX-1 (pCOX-1) i COX 3 — występujące przede wszystkim w obrębie ludzkiej kory mózgowej i serca. W przeciwieństwie do pCOX-1, tylko COX-3 wykazuje aktywność cyklooksygenazy hamowaną przez paracetamol. Uważa się, że COX-3 może być kodowana przez ten sam gen który koduje COX-2, ale różni się pod względem charakterystyki molekularnej. COX-3 byłoby więc wariantem COX-2 wysoce podatnym na hamowanie przez paracetamol. Sugerowano też, że paracetamol wpływa na serotonergiczny układ antynocyceptywny pobudzając aktywność zstępujących szlaków serotonergicznych (5-HT). Hipoteza ta zyskała niedawno oparcie w wynikach badania klinicznego, w którym wykazano, że skojarzone podawanie paracetamolu i jednego z dwóch leków przeciwwymiotnych, antagonistów 5-HT<sub>3</sub> — granisetronu lub tropisetronu – prowadzi do zahamowania analgetycznego działania paracetamolu. Inne hipotezy sugerują działanie antagonistyczne w stosunku do receptora NMDA (N-metyl-D-asparginowy) lub mechanizm działania związany z tlenkiem azotu. W ujęciu ogólnym, preparat paracetamolu do podania pozajelitowego znacznie zwiększył użyteczność tego leku jako analgetyku okołoperacyjnego, umożliwiając podawanie

go osobom, które nie są w stanie przyjmować środków doustnych. Ponieważ jednak koszt postaci pozajelitowej jest znacznie większy niż koszt postaci doustnej, zaleca się zamianę drogi podażi na doustną w momencie, gdy tylko jest to możliwe. Paracetamol przyjmowany w zakresie dawki terapeutycznej jest dobrze tolerowany i powoduje niewielkie działania uboczne. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy paracetamolem (975/1000 mg) a placebo. Do toksyczności narządowej dochodzi przede wszystkim w następstwie przedawkowania lub przewlekłego stosowania, co nie zdarza się raczej w okresie pooperacyjnym. Metabolizm paracetamolu odbywa się głównie w wątrobie, należy więc zachować ostrożność w przypadku osób z czynną chorobą wątroby, długotrwale nadużywających alkohol i tych ze zubożeniem zapasów glutationu. W takich sytuacjach, podobnie jak przy przedawkowaniu, dochodzi do hepatotoksyczności wywołanej utlenionym metabolitem NAPQI (N-acetylo-p-benzochinonoimina), stanowiącym zaledwie 5% metabolitów paracetamolu i normalnie wiązany przez glutation. Jeśli zapasy glutationu zostaną wyczerpane po przedawkowaniu, lub od początku były zubożone, NAPQI wiąże się z białkami wątrobowymi, wywołując martwicę

centralnej części zrazików wątrobowych, która rozwija się przez 4 do 14 dni. Powszechnie uważa się, że przyczynami obniżenia poziomu glutationu są wygłodzenie, niedożywienie, zakażenie wirusem HIV i regularne spożywanie alkoholu, jednak znaczenie tych czynników jest coraz częściej poddawane w wątpliwość. Okazuje się, że ani używanie alkoholu ani niedożywienie nie zwiększają ryzyka hepatotoksyczności, o ile podawane dawki paracetamolu mieszczą się w przedziale terapeutycznym. Jednak w przypadku przedawkowania chorzy z tych grup są narażeni na cięższy przebieg zatrucia niż ci bez czynników ryzyka. Paracetamol może bardzo rzadko prowadzić do hemolizy u homozygot z niedoborem G6PD. Wykazano też nieoczekiwany, zależny od dawki wpływ na agregację płytek, związany najprawdopodobniej ze słabym efektem hamującym na COX-1. Wpływ toksyczny na inne narządy jest nieznaczny, ale zgłaszano takie przypadki. Nefrotoksyczność występuje bardzo rzadko, od kiedy zaniechano stosowania proleku fenacetyny. U chorych poddawanych operacjom kardiologicznym obserwowano obniżenie wskaźnika sercowego o 10%. W odniesieniu do skuteczności, dowody naukowe dla paracetamolu jako analgetyku pooperacyjnego są korzystne; Barden i wsp. [15] wykazali, że pojedyncze dawki paracetamolu, w porównaniu z placebo, są skuteczne w leczeniu bólu pooperacyjnego. Paracetamol jest też użytecznym komponentem analgezji multimodalnej, co wykazano dla skojarzeń z różnymi opioidami, w tym z kodeiną, tramadolem i morfiną. Na podstawie wyników uzyskanych u ochotników można przypuszczać, że ma to częściowo związek z ograniczaniem przez paracetamol sensytyzacji ośrodkowej [15–19].

## OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE

Wyróżnia się trzy typy receptorów opioidowych: MOR (dawniej nazywane mi —  $\mu$ ), DOR (delta —  $\delta$ ), KOR (kappa —  $\kappa$ ). Ze względu na sposób stymulacji wymienionych receptorów, leki opioidowe można podzielić na: pełnych agonistów — cechują się względną wybiórczością w stosunku do MOR, co odzwierciedla ich podobieństwo do morfiny, częściowych agonistów — agonizm częściowy głównie w stosunku do MOR, opioidy o mieszanych właściwościach agonistyczno-antagonistycznych — wchodzi w interakcje z więcej niż jedną klasą receptorów w wyniku czego mogą działać jako agonista na jeden receptor i jako antagonist na drugi. Najważniejsze leki opioidowe stosowane w terapii bólu ostrego to: morfina, oksykodon, fentanyl, nalbufina, buprenorfina i tramadol.

Opioidy należą dla stałego repertuaru możliwości farmakologicznego uśmierzenia bólu pooperacyjnego, od umiarkowanego do silnego. Ich dawkowanie należy dobierać indywidualnie, kierując się wynikiem oceny bólu i ewentualnymi działaniami niepożądanymi. Podstawą organizacji leczenia bólu pooperacyjnego lekami opioidowymi powin-

no być: wybór opioidu, dawka, czas podawania, przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami i sposób podawania.

## ANALGEZJA KONTROLOWANA PRZEZ CHOREGO

Rozpoczynając uśmierzanie bólu pooperacyjnego metodą PCA (*patient-controlled analgesia*), należy zawsze podać choremu dawkę wysycającą opioidu, tak by uzyskać maksymalną skuteczność analgetyczną. Zaleca się podawanie dawki wysycającej (miareczkowanie) jeszcze na sali nadzoru pooperacyjnego, aż do osiągnięcia poziomu natężenia bólu  $\leq 4$  w skali 10-stopniowej, kierując się równocześnie częstością oddechów, która nie może być mniejsza niż  $12 \text{ min}^{-1}$ . Po zmiareczkowaniu następuje zainicjowanie systemu PCA. Nie zaleca się stosowania wlewu podstawowego, z uwagi na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, której częstość szacuje się na 0,09–0,5%, szczególnie w populacjach chorych w wieku podeszłym, z bezdechem sennym, z POChP czy u noworodków. Należy pamiętać, że zastosowanie antagonistów receptorów opioidowych takich jak nalokson czy naltrekson, jest postępowaniem z wyboru w terapii depresji oddechowej po opioidach, ale czas działania tych leków jest krótszy niż opioidów, a niebezpieczeństwo „renarkotyzacji” wysoce realne [20].

## MORFINA

Morfina jest opioidem stosowanym w leczeniu silnego bólu, a także standardem, wobec którego określa się działanie innych opioidów podawanych doustnie lub w iniekcjach. Morfina powinna być stosowana ostrożnie u osób z zaawansowaną niewydolnością nerek, ze względu na możliwość kumulacji jej aktywnego metabolitu (morfino-6-glukuronidu), co może spowodować niewydolność oddechową.

Szersze możliwości dostosowania naleźnej, skutecznej terapii do możliwości terapeutycznych leku daje zastosowanie **oksykodonu** w różnych postaciach. Lek ten jest dostępny, między innymi w postaci dożylniej i doustnej. Kombinacja zastosowania tego leku w postaci o kontrolowanym uwalnianiu oraz dożylniej, działającej natychmiast, jest coraz powszechniej stosowana, jako tzw. „krok w dół”, czyli wycofywanie się z analgezji zewnątrzoponowej czy dożylniej po 1–2 dniach jej stosowania. Postać oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu może być stosowana w leczeniu bólu przewlekłego w sposób podobny do morfiny o przedłużonym działaniu. Przewaga nad morfiną polega na szybkim uzyskaniu stanu równowagi w osoczu, z powodu dwufazowego modelu wchłaniania oksykodonu. Oznacza to początkowe szybkie wchłanianie – pierwsza faza działania występuje po ok. 40 min, z następowym powolnym uwalnianiem leku przez 12 godz., z utrzymaniem stałego stężenia analgetycznego leku w surowicy. Takie działanie pozwala również na umieszczenie oksykodonu w tej postaci

w grupie silnych leków stosowanych w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego [21].

W rozważaniach porównujących morfinę i oksykodon, należy pamiętać, że nie ma tzw. „dawki pułapowej” dla obu tych leków. W terapii doustnej zarówno morfina jak i oksykodon w postaciach o kontrolowanym uwalnianiu, muszą być podawane w odstępach 12-godzinnych. Miareczkowanie dawki doustnej jak i obliczanie dożyłnej dawki ratowniczej jest identyczne jak w przypadku morfiny o przedłużonym uwalnianiu i morfiny stosowanej pozajelitowo. Biodostępność oksykodonu po podaniu doustnym jest znacznie większa niż morfiny i wynosi od 60% do 87%, za co odpowiada mniejszy niż w przypadku morfiny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. Podany drogą doustną oksykodon jest około 2 razy silniejszy od doustnej morfiny. Wybór drogi dożyłnej stosowania opioidów (morfina, oksykodon, fentanyl), w pierwszej fazie okresu pooperacyjnego, z możliwością zmiany na drogę doustną, jest idealnym sposobem terapii silnego bólu pooperacyjnego, między innymi w celu eliminacji stosowania drogi podskórnej i domięśniowej. Umiejętne wykorzystanie w początkowej fazie pooperacyjnej drogi dożyłnej, a następnie przejście na terapię lekiem o kontrolowanym uwalnianiu, jest niczym innym jak postępowaniem przeciwbólowym zmierzającym do osiągnięcia minimalnego skutecznego stężenia analgetyku (MSSA) w surowicy krwi i jego utrzymaniu przez cały okres terapii bólu [22].

### OKSYKODON

Oksykodon i inne opioidy o podobnej sile działania analgetycznego, są stosunkowo często stosowane w terapii bólu od średnio do nasilonego, w obawie przed powikłaniami związanymi z podażą NLPZ. Takie działania niepożądane opioidów jak senność, nudności, zaparcia, zaburzenia czy opóźnienie mikcji, świąd skóry, można wyeliminować, czy znacząco złagodzić stosując terapię multimodalną. Niektóre działania niepożądane (nudności, wymioty, świąd skóry, czy nadmierna sedacja), występują rzadziej podczas terapii z użyciem oksykodonu w porównaniu z morfiną (prawdopodobnie wskutek pobudzenia receptora KOR). Przejście z dożyłnej na doustną drogę podawania opioidów umożliwia skuteczne i bezpieczne zwalczanie bólu, przez co możliwe jest zastosowanie wczesnej rehabilitacji, a w konsekwencji skrócenie czasu hospitalizacji. Dodatkową zaletą oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu, podnoszoną w wielu publikacjach, jest jego duża skuteczność przeciwbólowa, przy zachowaniu wygody przede wszystkim dla chorego, ale też dla personelu (1 tabletkę podawana co 12 godz.). Na zadowolenie chorego wpływa dodatkowo fakt, że ból nie przerywa snu nocnego i odpoczynku. Należy jednak pamiętać, że żaden preparat o kontrolowanym uwalnianiu nie może być używany jako lek „na żądanie”, głównie dlatego

go, że czas jaki jest potrzebny na osiągnięcie szczytowego działania analgetycznego wynosi 4 godz. [23–28].

Skuteczność i użyteczność doustnej terapii opioidami wykazali autorzy amerykańscy w grupie chorych po operacjach kardiochirurgicznych, porównując doustną terapię opartą o połączenie oksykodonu z naloksonem — w dawce 20 mg co 12 godz. z PCA z morfiną (wlew podstawowy 0,3 mg h<sup>-1</sup>, dawka bolusowa 1 mg, *lock out* 5 min). Autorzy uznali, że doustna terapia opioidami jest łatwiejsza w stosowaniu i tańsza, a skuteczność analgetyczna obu sposobów podawania opioidów jest porównywalna [29].

### FENTANYL

Fentanyl jest syntetycznym opioidem, którego siła działania jest 50–80 razy większa od morfiny. Ma szybki początek działania (10 sekund po podaniu dożylnym). Czas działania po podaniu 0,1 mg wynosi 1–1,5 godz. Jest opioidem zalecanym wtedy, kiedy wymagana jest szybka i skuteczna analgezyja, ale z powodu krótkiego czasu działania, należy go stosować we wlewie ciągłym lub metoda PCA. Można go stosować u chorych z zaburzeniami funkcji nerek, ponieważ jego metabolizm do nieaktywnych metabolitów zachodzi w wątrobie [30].

### TRAMADOL

Do słabych agonistów receptorów opioidowych należy tramadol, syntetyczny analog kodeiny o działaniu ośrodkowym. Może być z powodzeniem stosowany zarówno dożylnie jak i pozajelitowo, w bólach o natężeniu umiarkowanym i silnym. Siła działania przeciwbólowego tramadolu w porównaniu do innych opioidów wynosi: tramadol:nalbufina 5:1; tramadol:fentanyl 979:1; tramadol:oksykodon 8:1, tramadol:morfina 10:1.

Nasilenie działania analgetycznego wynika z hamowania wychwyty zwrotnego noradrenaliny w neuronach oraz zwiększania uwalniania serotoniny. U osób leczonych tramadolem w zalecanych dawkach, opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może wzrastać, jeśli przekracza się zalecaną dawkę dobową (400 mg) oraz u chorych z drgawkami w wywiadzie lub przyjmujących jednocześnie inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne i inne leki zmniejszające próg drgawkowy. Tramadol podawany z innymi lekami zwiększającymi stężenie serotoniny może wywołać zespół serotoninowy. Ma on minimalną zdolność do wywołania depresji oddechowej, może być zatem polecany w analgezji porodu, w uśmierzaniu bólu u dzieci, w chirurgii krótkoterminowej i jednodniowej, a także po urazach. Jest bardzo skuteczny w połączeniu z metamizolem w postępowaniu przeciwbólowym w kolce nerkowej czy żółciowej. Polecane dawkowanie tramadolu w metodzie

PCA: dawka bolusa 30 mg, *lock out* 5 min, wlew podstawowy — 0,35 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> [31].

Chociaż tramadol ma małą zdolność wywoływania uzależnienia, to podczas długotrwałego stosowania tego leku u chorych, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie psychiczne i fizyczne. Jest składnikiem preparatów złożonych z lekami nieopioიდowymi, na przykład z paracetamolem [32].

### KODEINA

Kodeina jest naturalnym opioიდem i jednym z głównych alkaloidów opium. Wykazuje małe powinowactwo do receptorów opioიდowych, a za jej działanie przeciwbólowe odpowiada aktywny metabolit – morfina, do której przekształca się ok. 10% podanej dawki kodeiny. Przekształcanie kodeiny w morfinę zachodzi pod wpływem izoenzymu CYP2D6. Około 10% osób rasy białej, to osoby wolno metabolizujące substraty CYP2D6, w wyniku czego kodeina może u tych osób być nieskuteczna. Do uśmierzania bólu stosuje się dawki 30–60 mg podawane co 4 godz. do maksymalnej dawki dobowej 240 mg. Podobne dawkowanie stosuje się w połączeniach z paracetamolem, jednak w tym przypadku, na skutek działania addycyjnego, siła działania przeciwbólowego zwiększa się. W Polsce brak jest preparatów jednoskładnikowych. Przykładami preparatów złożonych są Dafalgan Codeine, Efferalgan Codeine. Pochodną półsyntetyczną kodeiny o podobnych właściwościach farmakologicznych jest **dihydrokodeina**. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 20%, metabolizowana jest w wątrobie przez cytochrom CYP2D6 m.in. do dihydromorfiny. Po podaniu doustnym działanie przeciwbólowe postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu jest porównywalne do kodeiny. Dihydrokodeinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu (np. DHC Continus) podawaną dwa razy dziennie co 12 godz. stosuje się do leczenia silnego bólu przewlekłego w tym bólu nowotworowego. Niedostępne w Polsce postaci o niezmodyfikowanym uwalnianiu, w innych krajach UE są często stosowane w połączeniach z paracetamolem, o zastosowaniu podobnym do preparatów kodeiny z paracetamolem. Dihydrokodeina podobnie do kodeiny, wykazuje efekt pułapowy, co oznacza że zwiększenie dawki nie nasila działania analgetycznego, a jedynie potęgują się działania niepożądane [33].

**Buprenorfina** jest częściowym agonistą receptorów opioიდowych i jest podobna do opioიდów o mieszanych właściwościach agonistyczno-antagonistycznych. Podstawowe cechy farmakologiczne buprenorfiny obejmują jej właściwości agonistyczne względem receptorów MOR (zarówno całkowite jak i częściowe) i właściwości antagonistyczne względem receptorów KOR. W leczeniu bólu przewlekłego ago-antagoniści mają ograniczone zastosowanie ze względu na zależne od dawki działania psychozomimetyczne,

a stosowane u chorych uzależnionych od morfiny lub innych pełnych agonistów receptora MOR mogą spowodować zespół odstawienny w wyniku ich antagonistycznego działania na receptor MOR. Leki te charakteryzują się mniejszym potencjałem uzależniającym w stosunku do pełnych agonistów. Aktualnie w Polsce dostępne są jedynie pozajelitowe postaci buprenorfiny (tabletki podjęzykowe i plastry). Zalecana na świecie buprenorfina w postaci do podawania pozajelitowego jest niedostępna w naszym kraju w dawce 5–15 µg kg<sup>-1</sup>, która w czasie do 13 godz., zapewnia porównywalną analgezę do podawanej iv morfiny. Buprenorfina w formie podjęzykowej zalecana jest do podtrzymania analgezji pooperacyjnej w wybranych sytuacjach klinicznych. Jest szczególnie przydatnym analgetykiem w okresie pooperacyjnym u chorych nadużywających wcześniej opioიდów. Buprenorfina wykazuje również skuteczność jako monoanalgetyk u 80% chorych po cholecystektomii.

Postać przeskórna buprenorfiny jest skuteczna dzięki dużej rozpuszczalności leku w tłuszczach. Wprawdzie jest ona głównie zalecana w bólu przewlekłym, jednak jest wiele doniesień z krajów europejskich określających ten lek jako przydatny w bólu ostrym. Jest dostępna w dawkach 35, 52,5 i 70 µg h<sup>-1</sup>, działających przez 3 dni. Początek działania występuje po 12–24 h. Jest użyteczna i zalecana u chorych z niewydolnością nerek. Jej długi czas działania sprawia, że może być stosowana dla chorych w wieku podeszłym. Buprenorfina zapobiega hiperalgezji, zatem może być użyteczna dla chorych z bólem przewlekłym poddawanych operacji (czy będących po urazie). W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że działanie zapobiegające hiperalgezji ma większą siłę działania niż efekt analgetyczny wywołany bezpośrednim działaniem na receptory MOR. Buprenorfina może zatem mieć istotne znaczenie w prewencji i redukcji ośrodkowej sensytyzacji, jak i zapobieganiu powstania przewlekłych bólów pooperacyjnych.

Stosując buprenorfina należy zwrócić szczególną uwagę na inne leki przyjmowane przez chorego. Takie leki jak opioidy, leki sedacyjne, nasenne, przeciwdepresyjne i inne, które mogą indukować lub hamować izoenzymy cytochromu P450, co może spowodować nasilenie działania ośrodkowego buprenorfiny. Szczególną ostrożność należy zachować przy jednoczesnym stosowaniu leków z grupy benzodiazepin, z uwagi na możliwość nasilenia sedacji, depresję oddechową, a nawet zgon [34].

**Nalbufina** jest agonistą receptora KOR i antagonistą receptora MOR. Jako antagonistą receptora MOR zapobiega występowaniu typowych działań niepożądanych związanych z pobudzeniem tego receptora (depresja oddechowa, uzależnienie, euforia, bradykardia, świąd skóry, immunosupresja, nudności i wymioty, osłabienie perystaltyki przewodu pokarmowego czy napięcia pęcherza moczowego).



Lek jest zatem swego rodzaju kompromisem pomiędzy adekwatną analgezą, a bezpieczeństwem stosowania. Zalecana jest do uśmierzenia bólu o natężeniu od słabego do średnio nasilonego. Nie zaleca się nalbufiny u chorych uzależnionych od opioidów i leczonych przewlekłe opioidami — agonistami receptora MOR (objawy z odstawienia, w tym między innymi silny ból, mogą się znacząco zaostrzyć). Równocześnie nie zaleca się łączenia nalbufiny z innymi opioidami — agonistami receptora MOR.

Ponieważ nalbufina jest metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki, należy zachować ostrożność u chorych z niewydolnością tych narządów. Wprawdzie dawka 10 mg nalbufiny może wywołać depresję oddechową, podobnie jak 10 mg morfiny, jednak w przeciwieństwie do morfiny, nalbufina wykazuje w tym działaniu efekt pułapowy. Pułap depresji oddechowej występuje przy dawce około 30 mg, a efekt pułapowy dla działania analgetycznego obserwuje się przy dawce 50 mg, zatem u osób z silnymi dolegliwościami bólowymi zaleca się stosowanie innych opioidów, nie wykazujących pułapu analgetycznego. Nalbufina jest akceptowalną alternatywą w uśmierzaniu bólu porodowego, jeśli tylko jest możliwość monitorowania częstości akcji serca płodu. Metoda PCA w przypadku analgezji porodu jest metodą z wyboru. U dorosłych chorych jest stosowana w dawkach 0,1–0,3 mg kg<sup>-1</sup> w formie dożylniej, lecz nie więcej niż 20 mg. Maksymalne działanie występuje po 2–3 min od podania *i.v.* Po upływie 3–6 godz. dawkę można powtórzyć. Natomiast w metodzie PCA zaleca się następujące dawkowanie: bolus 1–3 mg, *lock out* 6–10 min. Jeśli istnieje potrzeba zastosowania wlewu ciągłego, dawkowanie wynosi 0,04–0,32 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> [35].

Do niedawna łączenie ze sobą silnych opioidów nie było zalecane, jednak wobec pojawiających się badań eksperymentalnych i klinicznych, trudno nie zgodzić się z przeciwnymi argumentami przedstawianymi przez naukowców i pozostać wobec nich obojętnymi. W wybranych sytuacjach klinicznych, niektóre opioidy można ze sobą łączyć, uzyskując synergiczny efekt przeciwbólowy. Synergizm działania analgetycznego wynika z jednej strony z wpływu na różne typy receptorów opioidowych (MOR, KOR, DOR) jak i z różnic w farmakokinetyce opioidów. W leczeniu bólu synergizm działania przeciwbólowego obserwowany jest w przypadku połączenia morfiny zarówno z oksykodonom jak i z fentanylem. W przypadku kojarzenia tych opioidów wykorzystujemy ich wpływ na różne typy receptorów opioidowych, a także odmienne parametry farmakokinetyczne, szczególnie w zakresie penetracji przez barierę krew/mózg. Morfina jest agonistą receptorów opioidowych typu MOR, natomiast oksykodon oprócz wpływu na receptory MOR działa agonistycznie w stosunku do receptorów KOR, co poszerza jego spektrum działania przeciwbólowego, szczególnie w bólu trzewnym. Warto także wspomnieć, że

oksykodon może działać również przeciwbólowo poprzez antagonizowanie aktywności nocycetyliny, co dodatkowo poszerza spektrum takiego połączenia. Nie bez znaczenia są również różnice w farmakokinetyce stosowanych łącznie opioidów. Fentanyl oraz oksykodon znacząco szybciej od morfiny przechodzą przez barierę krew/mózg, co może powodować, że szybciej obserwujemy ośrodkowy efekt ich działania. Tak jak wspomniano, w praktyce klinicznej uzyskuje się synergizm działania łącząc ze sobą silne opioidy, z wyjątkiem połączenia fentanylem z metadonem oraz nalbufiny z agonistami receptorów opioidowych typu MOR. Fentanyl oraz metadon są metabolizowane przez CYP 3A4, konkurując pomiędzy sobą, co zwiększa ryzyko wydłużenia okresu półtrwania metadonu i zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca. Z kolei nalbufina jest agonistą receptorów opioidowych typu KOR oraz antagonistą receptorów typu MOR, co w oczywisty sposób powoduje brak efektywności skojarzenia nalbufiny z agonistami receptora typu MOR [36, 37]. Idea łączenia opioidów ma swoją historię, sięgającą lat 90. kiedy badacze sugerowali, że łączenie dwóch opioidów, może dawać efekt synergii w działaniu analgetycznym, redukując jednocześnie działania niepożądane po zastosowaniu każdego z opioidów osobno. Polecanym przez badaczy jest łączenie morfiny z oksykodonom. Warunkiem skuteczności, tzw. podwójnej terapii opioidowej jest powinowactwo obu opioidów do różnych receptorów. Bruce i wsp. [36] wykazali dla takiego połączenia znamienne zmniejszenie odsetka nudności o 46%, wymiotów 17%, zawrotów głowy o 45%, sedacji o 75%, oraz zaburzeń perystaltyki przewodu pokarmowego o 60%. To ostatnie powikłanie jest szczególnie istotne, gdyż średnie całkowite koszty opieki nad chorym z pooperacyjną niedrożnością porażenną są szacowane od 4880 do 36 152 dolarów na chorego. Podwójna terapia opioidowa (morfina z oksykodonom), zapewniając dobry efekt kliniczny, redukcje działania niepożądane, przyczyniając się jednocześnie do pomniejszenia kosztów opieki [36].

W praktyce można również kojarzyć buprenorfinę (częściowy agonista receptorów MOR) podawaną w postaci TTS do dawki 140 µg h<sup>-1</sup> z agonistami receptora MOR. Nie zaleca się natomiast kojarzenia słabych opioidów (kodeina, dihydrokodeina, tramadol) z silnymi opioidami, gdyż słabe opioidy charakteryzuje efekt pułapowy, a to może powodować zmniejszenie skuteczności silnych opioidów. Co prawda istnieją badania na zwierzętach wskazujące na synergizm działania tramadolu i silnych opioidów, jednak efektu tego nie potwierdzono u ludzi. Zwolennicy połączenia silnych opioidów z tramadolem wskazują na zwiększenie skuteczności przeciwbólowej, co może jednak wynikać z faktu, że tramadol oprócz działania na receptory opioidowe hamuje wychwyt zwrotny serotoniny w zstępujących szlakach kontroli bólu [38, 39].

## ZASTOSOWANIE OPIOIDÓW W BLOKADACH CENTRALNYCH

Opioidy mogą być stosowane z dobrym efektem analgetycznym jako adiuwanty w blokadach centralnych. Polecane ostatnio i coraz powszechniej stosowane ciągle znieczulenie podpajęczynówkowe, kontynuowane w okresie pooperacyjnym pozwala na bardzo dobrą kontrolę bólu i możliwość prowadzenia czynnej rehabilitacji po zabiegach ortopedycznych i w obrębie jamy brzusznej, przy zastosowaniu małych stężeń leków znieczulenia miejscowego i opioidów. Zalecana dawka morfiny do analgezji podpajęczynówkowej powinna wynosić 50–100 µg i nie przekraczać 300 µg. Zaleca się, by do analgezji porodu i do znieczuleń cięć cesarskich, a także w chirurgii ambulatoryjnej stosować opioidy lipofilne, takie jak fentanyl czy sufentanyl. Dawka morfiny do analgezji drogą zewnątrzoponową powinna wynosić 2,5–3,5 mg w pierwszych 24 godz. po operacji. Stosując opioidy w blokadach centralnych obowiązkowy jest odpowiedni nadzór na chorym, obejmujący ocenę wentylacji (częstość i głębokość oddechów), utlenowania krwi (pulsoksymetria) oraz ocenę stopnia sedacji [40].

## POWIKŁANIA STOSOWANIA OPIOIDÓW

Mimo, że skuteczność opioidów w terapii bólu pooperacyjnego nie podlega dyskusji, należy pamiętać o działaniach niepożądanych i ewentualnych powikłaniach ich stosowania. Duże badanie pokazało, że u 12% osób otrzymujących opioidy w okresie pooperacyjnym wystąpiły działania niepożądane związane ściśle z ich stosowaniem, co wpłynęło bezpośrednio na wydłużenie i zwiększenie kosztów hospitalizacji. Ryzyko powikłań było tym większe im większe dawki opioidów stosowano. Częściej występowały one w pewnych grupach chorych takich jak: osoby w podeszłym wieku, chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), bezdechem sennym, astmą oraz otyli. Jedyną słuszną strategią eliminacji powikłań, jest analgeza multimodalna, oraz analgeza prewencyjna, w celu osiągnięcia efektu zmniejszenia dawek opioidów [1].

## ZNIECZULENIE REGIONALNE W TERAPII BÓLU POOPERACYJNEGO ANALGEZJA ZEWNĄTRZOPONOWA

Ostatnio opublikowane dane wskazują, że korzyści ze znieczulenia zewnątrzoponowego nie są tak znaczące jak wcześniej sądzono. Chociaż skuteczność łagodzenia bólu przy użyciu tej metody jest znakomita, a korzyści ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz zmniejszenie liczby powikłań płucnych, u chorych dużego ryzyka poddawanych rozległym operacjom naczyniowym, torakochirurgicznym i kardiochirurgicznym są znaczące, to stosowanie technik znieczulenia zewnątrzoponowego staje się mniej powszech-

ne. Istnieje kilka powodów spadku popularności tej inwazyjnej, kosztownej i pracochłonnej techniki:

- niewiele dowodów na zmniejszenie śmiertelności okołoperacyjnej,
- mało przekonujące dowody na zmniejszoną śmiertelność w grupie chorych z małym i średnim ryzykiem,
- postęp w zakresie technik operacyjnych wykonywanych w systemie krótkoterminowym,
- konieczność szybkiego uruchamiania chorych po operacji i wdrożenia wczesnej rehabilitacji,
- powszechne stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej,
- coraz więcej dowodów na skuteczność mniej inwazyjnych metod analgezji regionalnej nawet do rozległych operacji,
- brak przekonujących dowodów opłacalności znieczulenia zewnątrzoponowego, pomimo stosowania tej metody od dziesięcioleci,
- rosnąca liczba roszczeń sądowych związanych z ciężkimi powikłaniami neurologicznymi.

Znieczulenie zewnątrzoponowe pozostaje nadal złotym standardem dla łagodzenia bólu porodowego. Podzielone są opinie co do jego wykorzystania w ortopedii i torakochirurgii, gdyż i w tych dziedzinach użyteczność metod alternatywnych, jak ciągle blokady obwodowe czy nasiętkowe, znacząco się zwiększa [41].

## BLOKADY OBWODOWE

Wytyczne postępowania w bólu pooperacyjnym wyraźnie podkreślają znaczenie analgezji multimodalnej, której nieodzownym składnikiem powinno być znieczulenie miejscowe (blokady regionalne), stosowane wszędzie tam, gdzie jest to możliwe. Wskazania do stosowania ciągłych blokad obwodowych w celu łagodzenia bólu w okresie okołoperacyjnym u chorych hospitalizowanych i znieczulanych w trybie ambulatoryjnym rozszerzyły się znacznie poza ortopedię. Techniki te są wykorzystywane nie tylko do kontroli bólu u chorych poddawanych rozległym zabiegom operacyjnym z obrębie kończyn górnych i dolnych, ale także w celu zapewnienia analgezji okołoperacyjnej u osób poddawanych operacjom w obrębie jamy brzusznej, zabiegom z zakresu chirurgii plastycznej, w obrębie klatki piersiowej, urologicznym, ginekologicznym i w chirurgii urazowej.

W schematach stosowania środków znieczulających działających miejscowo i ich adiuwantów należy wziąć pod uwagę stan chorego przed i po zabiegu, charakter i natężenie stresu związanego z zabiegiem oraz szanse na jak najszybszy powrót do zdrowia. Stosowanie ciągłych blokad obwodowych pozwala na zmniejszenie zużycia opioidów i redukcję ich działań niepożądanych, przyspieszając zdrowienie, a u wielu osób skracając czas pobytu w szpitalu. Ciągłe blokady obwodowe okazały się bardziej bezpieczną

alternatywą dla znieczulenia zewnątrzoponowego, u chorych otrzymujących profilaktykę przeciwwzakrzepową.

Wskazania do zastosowania ciągłych bloków obwodowych obejmują: uśmierzenie bólu okołoperacyjnego, bólu powstałego w wyniku urazu oraz leczenie bólu przewlekłego. W ciągu ostatnich 12 lat stosowanie ciągłych blokad obwodowych zyskało znaczną popularność w uśmierzaniu ostrego bólu pooperacyjnego po rozległych zabiegach ortopedycznych i torakochirurgicznych, u dorosłych i dzieci, szczególnie w kontekście multimodalnego podejścia do terapii bólu pooperacyjnego. Zainteresowanie blokadą nerwów obwodowych wzrasta również ze względu na potencjalne działanie przeciwzapalne oraz obawę przed wystąpieniem ciężkich powikłań wykonywania blokad centralnych u osób u których stosowane są leki przeciwwkrzepliwe.

Oprócz humanitarnych i ekonomicznych aspektów skutecznego leczenia bólu, stosowanie ciągłej blokady obwodowej zapewnia lepszą kontrolę bólu pooperacyjnego niż PCA, zmniejsza zapotrzebowanie na opioidy i związane z ich stosowaniem powikłania, pozwalając na wcześniejszą mobilizację i rehabilitację, skracając czas hospitalizacji i całkowite koszty leczenia [42]. Większość badaczy jest zgodna, że zużycie opioidów zmniejsza się o 40–70% przy równoczesnym stosowaniu ciągłych bloków obwodowych w porównaniu do samego PCA. Kolejną zaletą stosowania ciągłych blokad obwodowych u osób znieczulanych w trybie ambulatoryjnym, jest zmniejszanie częstości nieprzewidywanych i ponownych przyjęć, co znacząco redukuje związane z tym koszty [43].

Stosowane do niedawna techniki umieszczania cewników okołonерwowych, „na ślepo” (splot lędźwiowy, czy przestrzeń przykręgową) oraz techniki związane z wywołaniem parestezji, zostały obecnie zastąpione przez techniki stymulacji, czy USG (czasem łącznie ze stymulacją), celem zwiększenia skuteczności blokady [44]. Porównanie tych technik potwierdza koncepcję, że stosowanie USG skraca czas potrzebny na umieszczenie cewnika okołonерwowego, zmniejsza ryzyko nakłucia naczyń, redukuje zapotrzebowanie na opioidy i zmniejsza wymaganą objętość miejscowych środków znieczulających. Zastosowanie nowszej generacji leków znieczulenia miejscowego (LZM), jak na przykład ropiwakainy, przyczyniło się do zmniejszenia działań toksycznych tych leków. Zalecane jest stosowanie różnych stężeń, szybkości infuzji i sposobów podawania wymienionych leków (wlew ciągły, kontrolowany przez chorego, kombinacja obu tych technik, bolus), celem ustalenia minimalnej dawki analgetycznej, dostosowując indywidualnie do danej procedury [45].

Trudne jest opracowanie jednego standardowego protokołu dla wszystkich chorych, który uwzględniłby miejsce wykonania infuzji, farmakokinetykę miejscowo działających środków znieczulających, typ przeprowadzonego zabiegu,

potrzebę dodatkowego stosowania środków przeciwbólowych, potrzebę szybkiego powrotu do sprawności po zabiegach ortopedycznych i oczekiwaną długość hospitalizacji. Przykładem może być ropiwakaina, zwykle stosowana w stężeniu 0,2%, jednak czasem zaleca się zmniejszenie stężenia do 0,1% lub zwiększenie do 0,5%.

Wskazania do stosowania ciągłych blokad obwodowych obejmują: rozległe zabiegi ortopedyczne, rozległe urazy kończyn górnych i dolnych, zabiegi reimplantacyjne w obrębie kończyn górnych i dolnych, plastykę stawu ramiennego, łokciowego, kolanowego i skokowego oraz przedłużoną intensywną rehabilitację w obrębie kończyn górnych i dolnych, zabiegi z zakresu chirurgii plastycznej, chirurgii piersi, torakochirurgii, urologii, chirurgii w obrębie jamy brzusznej i miednicy, a także wielomiejscowe złamanie żeber (tab. 2).

**Chirurgia kończyn dolnych.** Wskazania do ciągłej blokady wybranego nerwu kończyny dolnej zależą od procedury. W większości przypadków wystarczy pozostawienie cewnika w okolicy jednego nerwu do kontroli bólu pooperacyjnego. Po operacji uda czy stawu kolanowego można pozostawić cewnik w okolicy splotu lędźwiowego i/lub nerwu udowego. Po operacji w obrębie stopy lub kostki cewnik pozostawiamy w okolicy n. kulszowego, w jego odcinku podkolanowym [20]. Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ciągłej blokady splotu lędźwiowego (z dostępu tylnego) w leczeniu okołoperacyjnym po zabiegu całkowitej endoprotezoplastyki stawu biodrowego [46]. Technika ta okazała się bardziej skuteczna niż ciągły blok udowy i dożylne stosowanie opioidów w systemie PCA [47]. Mimo że ciągły blok udowy (blokada 3 w 1) jest nadal zalecany w uśmierzaniu bólu po całkowitej endoprotezoplastyce stawu biodrowego, nowe badania dowodzą większych korzyści z zastosowania blokady splotu lędźwiowego [48].

**Całkowita endoprotezoplastyka stawu kolanowego.** Dotychczas zaproponowano kilka technik wykonywania ciągłej blokady nerwów w uśmierzaniu bólu w okresie okołoperacyjnym po zabiegu całkowitej endoprotezoplastyki stawu kolanowego, między innymi ciągły blok udowy oraz ciągłą blokadę splotu lędźwiowego [45]. Zaproponowano również blokadę nerwu kulszowego. Połączenie metody ciągłej blokady nerwu udowego i kulszowego stanowi alternatywę dla znieczulenia zewnątrzoponowego [49].

**Operacje w obrębie stawu skokowo-goleniowego.** Do tej operacji wskazana jest ciągła blokada n. kulszowego, celem okołoperacyjnego uśmierzania bólu. Polecane dojście to podkolanowe boczne lub tylne.

**Operacje w obrębie kończyn górnych.** Do większości operacji w obrębie stawu ramiennego, polecany jest dostęp między mięśniami pochyłymi [50, 51]. Wykonanie ciągłej blokady (pomocne jest USG, celem kontroli położenia cewnika) zapewni bardziej skuteczną analgezję pooperacyjną,

zmniejsza zapotrzebowanie na opioidy oraz poprawia jakość snu w porównaniu z pojedynczymi bolusami [52]. Dla większych operacji wykonywanych poniżej stawu ramennego, zarówno dojsię nadobojczykowe, podobojczykowe jak i pachowe stanowią równoważne alternatywy (skuteczność wymienionych metod zapewnia USG). Jednak jeśli wskazane jest utrzymanie cewnika na dłuższy czas po operacji, dojsię podobojczykowe, zapewnia lepszą stabilność cewnika i daje mniejszy dyskomfort chorego. Cewniki zakładane z dojsia nadobojczykowego i pachowego celem zapewnienia przedłużonej analgezji pooperacyjnej, należy tunelizować, co zapobiega ich przemieszczeniu.

### CHIRURGIA AMBULATORYJNA

Zastosowanie ciągłej blokady wybranego nerwu u osób poddawanych zabiegom w trybie ambulatoryjnym, rozszerzyło się znacznie na świecie w przeciągu ostatnich kilku lat. Coraz więcej procedur dotyczących klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy czy operacji urologicznych będzie przeprowadzana w systemie krótkoterminowym. W ocenie ekspertów, blokada przykręgową ciągłą zapewnia dobrą analgezję okołoperacyjną i pokrywa zapotrzebowanie na analgezję po operacjach klatki piersiowej (w tym operacjach sutka), urologicznych i wybranych brzusznych [53].

### OPERACJE W OBRĘBIE KLATKI PIERSIOWEJ

Po operacjach w obrębie klatki piersiowej, zalecana jest technika ciągłej analgezji przykręgowej (PVB, *paravertebral blockade*), zapewniająca skuteczniejszą kontrolę bólu zarówno podczas kaszlu jak i w spoczynku, mniejsze zapotrzebowanie na opioidy, poprawę wentylacji oraz mniejszy odsetek nudności i wymiotów pooperacyjnych oraz stabilność ciśnienia tętniczego w porównaniu z analgezją zewnątrzoponową [54]. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazaniem do założenia cewnika zewnątrzoponowego, a nie wyklucza zastosowania PVB. Do analgezji po operacjach w obrębie klatki piersiowej, cewnik PVB po jednej stronie klatki jest umieszczany na wysokości Th 4. Inne wskazania do zastosowania cewnika do jednostronnego bloku PVB zawierają całkowitą lub częściową nefrektomię (Th 8) lub wybrane operacje wątroby (Th 6). Umieszczenie obustronne cewników PVB na poziomie Th 8–10 jest zalecane do analgezji po operacjach resekcji jelita grubego, liposukcji brzucha, resekcji trzustki, wątroby, cystektomii i histerektomii (włącznie z usunięciem węzłów chłonnych).

### ANTYKOAGULACJA A CIĄGŁE BLOKADY NERWOWE

Istnieje dużo kontrowersji związanych z tym zagadnieniem. Najnowsze wytyczne *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* dotyczące znieczulenia re-

gionalnego u osób otrzymujących terapię przeciwwkrzepliwą i/lub trombolityczną, zalecają stosowanie tych samych wytycznych w przypadku blokad obwodowych, co w blokadach centralnych, jednak wyłącznie w przypadku terapii łączonej z lekami trombolitycznymi [55].

Zgodnie z trendami obserwowanymi w wytycznych światowych należy rozróżnić dawki leków przeciwwkrzepliwych stosowanych w profilaktyce od tych, które są zalecane w terapii już istniejącego zagrożenia zakrzepicą i zatorowością. Mimo, że niewiele jest prac randomizowanych i prospektywnych, to jednak z ich lektury wynika, że u chorych poddanych profilaktyce Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej (ŻCZZ), u których zastosowano blokady obwodowe, nie zanotowano żadnych poważnych powikłań krwotocznych, przy stosowania następujących zasad:

- blokady wykonane są 12 godz. po ostatniej dawce enoksaparyny oraz 24 godz. po ostatniej dawce fondaparynuksu (o ile wartość INR  $\leq$  2,0).
- profilaktyka ŻCZZ może być zainicjowana po wykonaniu blokady (jeśli nie była powikłana uszkodzeniem naczynia krwionośnego).
- cewnik okołonerwowy może być usunięty niezależnie od rodzaju leku zastosowanego do profilaktyki i czasu jego działania, a także niezależnie od wartości INR.
- okres pozostawiania cewnika w okolicy powinien być limitowany czasem koniecznym do kontroli bólu [56].

W jednym z opublikowanych ostatnio doniesień nie stwierdzono krwawienia u żadnego z 6935 chorych poddanych różnym blokadom obwodowym, z równoczesną profilaktyką przeciwzakrzepową [57]. Podobne dane pochodzą z doniesienia, gdzie zastosowanie ciągłych blokad PVB u osób, którym podawano enoksaparynę, również nie skutkowało powikłaniami krwotocznymi [58].

### ADIUWANTY W TERAPII MULIMODALNEJ

Adiuwanty w terapii bólu ostrego to leki stosowane pierwotnie w monoterapii w innych poza bólem ostrym wskazaniach, w przypadku których udowodniono skuteczność w łagodzeniu bólu ostrego. Zaleca się ich stosowanie drogą dożylną lub enteralną, w połączeniu z innymi analgetykami, zgodnie z koncepcją analgezji multimodalnej. W zróżnicowanej pod wieloma względami grupie adiuwantów znajdują się między innymi: ketamina, klonidyna, lidokaina stosowana dożylnie, gabapentynoidy.

### KETAMINA

Wśród antagonistów NMDA, okołoperacyjne, małe dawki ketaminy zapewniają skuteczną prewencję bólu, z dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji, jednak koniecznym jest stałe monitorowanie i ścisły nadzór pooperacyjny.

## KLONIDYNA

Klonidyna ma udowodnione działanie oszczędzające dawkowanie opioidów, lecz takie działania uboczne jak bradykardia i hipotensja ograniczają jej stosowanie jedynie do wybranych chorych i wymuszają rozszerzone monitorowanie i ścisły nadzór pooperacyjny.

## LIDOKAINA

Lidokaina jest amidowym lekiem znieczulenia miejscowego, posiadającym właściwości antynocycytywne, antyarytmiczne, przeciwkrzepliwie, przeciwzapalne i poprawiające gojenie ran. Zasluguje ona na umieszczenie w grupie leków adiuwantowych. O bezpieczeństwie stosowania okołoperacyjnego lidokainy świadczy analiza 16 badań, randomizowanych, podwójnie zaślepionych kontrowanych placebo, gdzie zastosowano ujednoczone dawkowanie lidokainy (30 min przed operacją:  $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$ , w trakcie zabiegu wlew ciągły  $1,5\text{--}3 \text{ mg kg}^{-1}$ , pooperacyjnie  $1\text{--}3 \text{ mg kg}^{-1}$ ), w których udowodniono brak poważnych działań niepożądanych i powikłań takiej terapii [59]. W odróżnieniu od mechanizmu działania opioidów, skuteczność przeciwbólowa lidokainy wydaje się być niezależna od fizjologicznych dróg przewodzenia bólu i wpływu na kanały sodowe. Panuje pogląd, że środek ten powoduje zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia w neuronach kory czuciowej, co może odpowiadać za efekt przeciwbólowy [60]. Badania kliniczne wykazały skuteczność analgetyczną lidokainy podawanej w okresie okołoperacyjnym i poprawę funkcji motorycznej pęcherza moczowego po zabiegach radykalnej prostatektomii [61], a w operacjach brzusznych (laparoskopowych i laparotomiach), znamienne mniejszy odsetek atonii i niedrożności pooperacyjnych jelit, nudności i wymiotów, co przełożyło się na skrócenie czasu hospitalizacji. Okołoperacyjne zastosowanie lidokainy spowodowało zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy o 40% [62]. Oprócz efektu analgetycznego, dożylnie stosowana lidokaina hamuje odpowiedź zapalną indukowaną zabiegiem operacyjnym. Uważa się, że wynikiem jej stosowania w okresie pooperacyjnym jest zmniejszenie osoczowych stężeń IL-6, IL-8, C3a, IL-1ra, CD11b, L — i P-selektyny [63]. Ponadto uważa się, że skuteczność analgetyczna lidokainy może być znacząco większa w bólu trzewnym niż bólu somatycznym. Lidokaina swój efekt analgetyczny zawdzięcza raczej mechanizmowi antyhiperalgezji, niż bezpośredniemu działaniu przeciwbólowemu. W dostępnych badaniach porównujących analgezję zewnątrzoponową z systemowo podawaną lidokainą, nie zanotowano tak spektakularnego efektu analgetycznego czy efektu redukcji stężeń cytokin prozapalnych, jak i wcześniejszego powrotu funkcji motorycznej pęcherza moczowego czy jelit. Jednak wobec wielu przeciwwskazań i powikłań analgezji zewnątrzoponowej, systemowo podawana lidokaina, może stanowić

pewien substytut znieczulenia zewnątrzoponowego, szczególnie u osób poddawanych zabiegom w obrębie jamy brzusznej [64, 65].

Wszystkie prace, w których podnoszona jest skuteczność lidokainy, podkreślają, że istotą jest prawidłowe okołoperacyjne dawkowanie (podane wyżej), tak by osiągnąć stężenie w surowicy między  $1,1\text{--}4,2 \mu\text{g ml}^{-1}$  [64]. Należy przy tym pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych, o czym należy uprzedzić chorych. Zalicza się do nich senność, uczucie zmęczenia, nudności, drętwienie warg, metaliczny smak w ustach i zawroty głowy [66].

## GABAPENTANOIDY

Ta grupa leków dzięki mechanizmowi działania stanowi unikalną alternatywę w terapii pomocniczej bólu. Wiązą się z podjednostką  $\alpha 2\text{-}\delta$  kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym, co zmniejsza uwalnianie neuroprzekazników o działaniu pronocycytywnym. Są stosowane jako leki przeciwpadaczkowe oraz w leczeniu bólu neuropatycznego. Jednak dzięki licznym badaniom zarówno na zwierzętach, jak i w toku badań klinicznych udowodniono ich antynocycytywne działanie i skuteczność w okołoperacyjnym uśmierzaniu bólu. Inni badacze sugerują ich właściwości sedatywne, które mogą stanowić dodatkowe działanie korzystne dla chorego z bólem. Pregabalina, w porównaniu z gabapentyną, cechuje się większą biodostępnością po podaniu doustnym, większą specyficnością działania na kanały wapniowe oraz mniejszą liczbą działań niepożądanych. Badania kliniczne nad bólem ostrym wykazały przydatność i użyteczność tych leków w terapii neuropatycznego bólu ostrego, co pozwala na zmniejszenie dawek opioidów i w konsekwencji osłabienie ich działań niepożądanych, jak i wcześniejsze uruchomienie po zabiegu i skrócenie hospitalizacji. W dłuższej obserwacji stwierdzono mniejszy odsetek pooperacyjnych bólów przewlekłych. Analiza 18 badań, prospektywnych, randomizowanych i zaślepionych dotyczących okołoperacyjnego zastosowania pregabaliny w terapii bólu ostrego pozwoliła na stwierdzenie, że zastosowanie pregabaliny wprawdzie podwyższało ryzyko zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, ale znamienne zmniejszyło się występowanie nudności i wymiotów po operacji. Takie działania niepożądane pregabaliny jak senność, sedacja, zaburzenia widzenia, zaburzenia wentylacji pod postacią spłycenia i zwolnienia oddechu, częściej występują u osób w podeszłym wieku, z bezdechem sennym oraz z zaburzeniami czynności nerek. Wraz z pojawieniem się najnowszych dowodów, należy podnieść fakt, że bilans korzyści w stosunku do działań niepożądanych stosowania pregabaliny faworyzuje tylko część chorych do wybranych zabiegów chirurgicznych, po indywidualnej ocenie. Dalsze badania w tej dziedzinie wciąż trwają i będą stanowić podstawę dla przyszłych wytycznych [67].

**Gabapentyna.** Lek ten w monoanalgezji pooperacyjnej (w dawce 600 mg 4 godz. przed operacją i 24 godz. po operacji) wywołuje porównywalny skutek w uśmierzaniu bólu po laparoskopii jak zastosowany w połączeniu z ketaminą i znieczuleniem miejscowym [68].

**Pregabalina.** Z metaanalizy dostępnych badań klinicznych przeprowadzonej w 2014 roku wynika, że pregabalina wykazuje znamienne działanie analgetyczne i zapewnia skuteczną kontrolę bólu po operacjach ginekologicznych, przyczyniając się do ograniczenia zapotrzebowania na opioidy i efektów niepożądanych związanych z ich stosowaniem [69, 70].

Ostateczne cele w leczeniu ostrego bólu są oparte na dowodach skuteczności przeciwbólowej różnych grup leków, które mają dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji, a ich zastosowanie służy ograniczeniu efektów niepożądanego działania opioidów, oraz zapobieganie wystąpienia bólu przewlekłego. Wobec powyższego, systemowo podawana ketamina, magnez, gabapentynoidy, deksametazon, klonidyna, czy lidokaina, mogą znamienne nasilić efekt analgetyczny uznanych środków przeciwbólowych zastosowanych w monoterapii. Z przytoczonych badań wynikają zarówno korzyści ze stosowania adiuwantów jak i rozszerzenie wskazań do ich podawania. Podnoszone jest zgodnie działanie ketaminy, lidokainy, magnezu i gabapentynoidów w mechanizmie hamowania ośrodkowej sensytyzacji, oraz jako składnik analgezji prewencyjnej i analgezji z wyprzedzeniem [71].

Dalsze badania, prospektywne z randomizacją są niezbędne, szczególnie w grupach chorych w wieku podeszłym, u dzieci, chorych na bezdech senny oraz z tolerancją na opioidy.

Powyższe zalecenia dotyczące postępowania w bólu pooperacyjnym, zostaną wkrótce rozszerzone o postępowanie w bólu ostrym (nie pooperacyjnym) oraz w bólu pourazowym.

## UŚMIERZANIE BÓLU U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD ROZLEGŁOŚCI URAZU OPERACYJNEGO ZABIEGI OPERACYJNE POŁĄCZONE Z NIEWIELKIM URAZEM TKANEK

Zabiegi o małej rozległości i o natężeniu bólu w okresie pooperacyjnym < 4 punktów według NRS lub VAS.

### FARMAKOTERAPIA — PRZED ZABIEGIEM OPERACYJNYM (ANALGEZJA PREWENCYJNA)

Alternatywnie:

- metamizol (1–2,5 g) dożylnie lub doustnie,
- paracetamol (1,0–2,0 g) dożylnie lub doustnie,
- ketoprofen (50–100 mg) dożylnie lub doustnie,
- ibuprofen (200–400 mg) doustnie,
- diklofenak (50–100 mg) doustnie,
- inny lek z grupy NLPZ (doustnie).

### FARMAKOTERAPIA — PO ZAKOŃCZENIU ZABIEGU OPERACYJNEGO

- metamizol (1–2,5 g, maks. 5 g doba<sup>-1</sup>) co 6–12 godz. dożylnie lub doustnie i/lub
- paracetamol 1,0 g dożylnie lub doustnie co 6 godz. (maks. 4 g doba<sup>-1</sup>) w połączeniu z lekiem z grupy niselektywnych NLPZ we wlewie dożylnym lub doustnie lub
- selektywny inhibitor COX-2 doustnie.

W późniejszym okresie (1 doba pooperacyjna) można zastosować leki przeciwbólowe drogą doustną w dawkach frakcjonowanych:

- metamizol 500 mg i/lub
- paracetamol (0,5–1 g) skojarzony (lub nie) z jednym z niselektywnych lub selektywnych NLPZ,
- ketoprofen (50 mg) doustnie, co 6–8 godz. lub
- deksketoprofen (25 mg) doustnie, co 6–8 godz. lub
- diklofenak (50 mg) doustnie, co 8 godz. lub
- ibuprofen (400 mg) doustnie, co 8 godz. lub
- naproksen (250–500 mg) doustnie, co 8 godz. lub
- nimesulid (100 mg) doustnie, co 12–24 godz. lub
- meloksykam (7,5–15 mg) doustnie, co 24 godz.

Ponadto, w celu ułatwienia prowadzenia pooperacyjnej analgezji u chorych operowanych w procedurze jednodniowej proponuje się zaopatrywanie chorego podczas wypisu do domu, w tak zwany pakiet lekowy, który zawiera odpowiednie leki przeciwbólowe w odpowiedniej ilości (na okres 3–7 dni) oraz na przykład leki przeciwwymiotne (gdy stosowane są opioidy), właściwe dla danego rodzaju procedury operacyjnej. Przykładowo u osób zgłaszających „łagodny” ból pooperacyjny o natężeniu poniżej 4 według NRS pakiet lekowy powinien zawierać:

- paracetamol (40 tabl. a 0,5 g); dawkowanie 0,5–1 g co 6 godz. przez 4–5 dni oraz
- NLPZ, na przykład:
  - ketoprofen (20 tabl. a 50 mg); dawkowanie 1 tabl. co 6 godz. przez 4–5 dni lub
  - deksketoprofen (15 tabl. lub saszetek z granulatem do rozpuszczania a 25 mg); dawkowanie 1 tabl. lub saszetka co 8–12 godz. przez 4–5 dni lub
  - diklofenak (15 tabl. a 50 mg); dawkowanie 1 tabl. co 8 godz. przez 4–5 dni lub
  - ibuprofen (15 tabl. a 400 mg); dawkowanie 1 tabl. co 8 godz. przez 4–5 dni lub
  - naproksen (15 tabl. a 500 mg); dawkowanie 1 tabl. co 8 godz. przez 4–5 dni lub
  - nimesulid, granulaty do sporządzania zawiesiny, 100 mg, 9 saszetek, dawkowanie 1 saszetka co 12 godz. przez 2–3 dni lub
  - meloksykam, tabletki, 15 mg, 10 szt. dawkowanie 1 tabl. co 24 godz. przez 2–3 dni.

**ANALGEZJA MIEJSCOWA**

Przed zabiegiem operacyjnym ostrzyknięcie spodziewanej linii cięcia roztworem lidokainy 1%, 10–20 ml lub bupiwakainy 0,25–0,125%, 5–10 ml lub ropiwakainy 0,2%, 5–10 ml, dla indukowania efektu analgezji z wyprzedzeniem. Po zakończeniu zabiegu w zależności od jego rodzaju, ponowne ostrzyknięcie rany lub ciągły wlew LZM poprzez zaimplantowany do rany cewnik (z zastosowaniem strzykawki automatycznej lub pompy elastomerycznej).

**ZABIEGI OPERACYJNE POŁĄCZONE Z MIERNYM URAZEM TKANEK**

Zabiegi operacyjne w jamie brzusznej bez naruszania ciągłości przewodu pokarmowego oraz otwierania jamy otrzewnej (cholecystektomia, nefrektomia, adrenalectomia), zabiegi ortopedyczne z wyłączeniem zabiegów w obrębie miednicy i klatki piersiowej oraz rekonstrukcji dużych stawów, zabiegi ginekologiczne, zabiegi urologiczne oraz zabiegi neurochirurgiczne. Poziom natężenia bólu w okresie pooperacyjnym wynosi > 4 punktów według NRS lub VAS, czas trwania dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym utrzymuje się do 3 dni.

**FARMAKOTERAPIA — PRZED ZABIEGIEM OPERACYJNYM**

Postępowanie jak w grupie z małym urazem tkanek. Dodatkowo wybiórczo lub łącznie następujące leki:

- klonidyna tabletki 75–150 µg na 1 godz. przed zabiegiem lub powolny wlew dożylny 150 µg bezpośrednio przed indukcją znieczulenia lub
- deksmedetomidyna 200 µg, powolny wlew dożylny bezpośrednio przed indukcją znieczulenia ogólnego i/lub
- gabapentyna doustnie 600 mg 4 godz. przed zabiegiem lub pregabalina doustnie 50–75 mg na 1 godzinę przed zabiegiem i/lub
- lidokaina 1,5 mg kg<sup>-1</sup> powolny wlew dożylny przed indukcją znieczulenia ogólnego i/lub
- ketamina 50 mg bolus dożylny przed indukcją znieczulenia ogólnego.

**ŚRÓDOPERACYJNIE**

Lidokaina 1,5–3 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>.

**FARMAKOTERAPIA — PO ZAKOŃCZENIU****ZABIEGU OPERACYJNEGO:**

- metamizol (1–2,5 g, maks. 5 g doba<sup>-1</sup>) co 6–12 godz. dożylnie i/lub
- paracetamol 0,5–1,0 g dożylnie co 6 godz. w skojarzeniu (lub nie) z ketoprofenem (50–100 mg) we wlewie dożylnym co 12 godz. lub deksketoprofenem (50 mg) we wlewie dożylnym co 8 godz. i/lub
- lidokaina 0,5–1 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>.

Dodatkowo w razie bólu, na żądanie chorego — należy podawać małe dawki opioidów dożylnie metodą NCA (*nurse controlled analgesia*, okres refrakcji — 10 min):

- tramadol (10–20 mg) lub
- nalbufina (10 mg) lub
- morfina (1–2 mg) lub
- oksykodon (1–2 mg).

Przy braku oczekiwanej skuteczności powyższego postępowania, zaleca się zastosować metodę PCA w formie dożylnych podaży opioidów:

- oksykodon dawka bolusa 0,03 mg kg<sup>-1</sup>, czas refrakcji 5–10 min i/lub
- morfina dawka bolusa 0,5–2,5 mg, czas refrakcji 5–15 min i/lub
- fentanyl dawka bolusa 20–50 µg, czas refrakcji 5–10 min i/lub
- sufentanyl dawka bolusa 4 µg, czas refrakcji 10 min lub
- nalbufina dawka bolusa 1–3 mg, czas refrakcji 6–10 min lub
- tramadol dawka bolusa 10–25 mg, czas refrakcji 5–10 min\*.

\*możliwość łączenia oksykodonu z: morfiną lub z fentanylem, lub z sufentanylem

Od drugiej doby po operacji można zastosować leki przeciwbólowe drogą doustną (przy braku przeciwwskazań do podaży tą drogą), w następujących dawkach frakcjonowanych.

**NIEOPIOIDOWE**

- metamizol 500 mg (maks. 5 g doba<sup>-1</sup>) i/lub
- paracetamol 500 mg (maks. 4 g doba<sup>-1</sup>)
- łącznie (lub nie) z NLPZ:
  - diklofenak — 50 mg (maks. 200 mg doba<sup>-1</sup>) lub
  - ketoprofen — 50 mg (maks. 200 mg doba<sup>-1</sup>) lub
  - deksketoprofen — 50 mg (maks. 75 mg doba<sup>-1</sup>) lub
  - naproksen 250–500 mg (maks. 1250 mg doba<sup>-1</sup>) lub
  - nimesulid, 100 mg (maks. 200 mg doba<sup>-1</sup>) i/lub
  - meloksykam 15 mg (maks. 15 mg doba<sup>-1</sup>);

**OPIOIDOWE**

- tramadol 5–20 kropli co 6–8 godz. (maks. 400 mg doba<sup>-1</sup>) lub
- oksykodon 10–20 mg, tabletki o kontrolowanym uwalnianiu (maks. 10–20 mg co 12 godz.) lub
- buprenorfina 0,2–0,4 mg co 6–8 godz. (maks. 2,4 mg doba<sup>-1</sup>).

W razie wystąpienia nudności i/lub wymiotów: metoklopramid (doustnie) 10 mg co 6–8 godz. i/lub ondansetron (doustnie) 4 mg co 8–12 godz.

Uwaga! Metoklopramid i ondansetronu nie należy stosować u chorych otrzymujących tramadol. W przypadku wystąpienia nudności i wymiotów u chorych leczonych

tramadolem można podać jako lek przeciwwymiotny małe dawki lewomepromazyny (12,5– 50 mg dożylnie).

#### ANALGEZJA MIEJSCOWA

Przed zabiegiem operacyjnym (w celu indukowania efektu analgezji z wyprzedzeniem) ostryknięcie przewidywanej linii cięcia:

- lidokainą 1%, 10–20 ml (jeśli zastosowano wlew dożylny weryfikacja całkowitej dawki lidokainy) lub
- bupiwakainą 0,25–0,125% 5–10 ml lub
- ropiwakainą 0,2% 5–10 ml.

Po zakończeniu zabiegu w zależności od jego rodzaju: ostryknięcie brzegów rany roztworem LZM (leki i dawki jak wyżej) lub ciągły wlew LZM poprzez zaimplantowany cewnik (dawkowanie w tab. 1):

- do rany pooperacyjnej,
- w okolicę nerwów obwodowych,
- w okolicę splotów,
- do przestrzeni przykręgosłupowej,
- do jamy opłucnej

#### ZABIEGI OPERACYJNE POŁĄCZONE ZE ZNACZNYM I ROZLEGŁYM URAZEM TKANEK

Zabiegi operacyjne w obrębie jamy brzusznej z otwarciem otrzewnej, zabiegi w obrębie miednicy, kręgosłupa, operacje rekonstrukcji dużych stawów, zabiegi kardio- i torakochirurgiczne oraz zabiegi obejmujące więcej niż jedną jamę ciała (klatka piersiowa, brzuch, miednica). Przewidywany poziom natężenia bólu w okresie pooperacyjnym wynosi > 6 punktów według NRS lub VAS, przy czasie trwania dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym dłuższym niż 5 dni. Należy przyjąć jako zasadę stosowanie analgezji multimodalnej, weryfikowanej stopniem natężenia bólu mierzonego regularnie przy zastosowaniu wybranej skali. Przy doborze każdego ze składników analgezji multimodalnej, należy kierować się zasadą braku przeciwwskazań dla każdego z leków, odpowiednim dawkowaniem oraz mieć na względzie, że niektóre leki zalecane w aktualnych wytycznych, w charakterystyce produktu leczniczego nie posiadają wskazań do terapii bólu pooperacyjnego.

#### FARMAKOTERAPIA — PRZED ZABIEGIEM OPERACYJNYM (ANALGEZJA PREWENCYJNA):

- metamizol (1–2,5 g) dożylnie lub doustnie,
- paracetamol (1,0–2,0 g) dożylnie lub doustnie,
- ketoprofen (50–100 mg) dożylnie lub doustnie,
- ibuprofen (200–400 mg) doustnie,
- diklofenak (50–100 mg) doustnie,
- inny lek z grupy NLPZ (doustnie).

Dodatkowo wybiórczo lub łącznie następujące leki:

- klonidyna tabletki 75–150 µg na 1 godz. przed zabiegiem lub powolny wlew dożylny 150 µg bezpośrednio przed indukcją znieczulenia lub
- deksmedetomidyna 200 µg, powolny wlew dożylny bezpośrednio przed indukcją znieczulenia ogólnego,
- gabapentyna doustnie 600 mg 4 godz. przed zabiegiem lub
- pregabalina doustnie 50–75 mg na 1 godz. przed zabiegiem,
- lidokaina 1,5 mg kg<sup>-1</sup> mc. powolny wlew dożylny przed indukcją znieczulenia ogólnego,
- ketamina 50 mg bolus dożylny przed indukcją znieczulenia ogólnego.

#### ŚRÓDOPERACYJNIE

Lidokaina 1,5–3 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>.

#### FARMAKOTERAPIA — PO ZAKOŃCZENIU ZABIEGU OPERACYJNEGO

- metamizol (1–2,5 g, maks. 5 g doba<sup>-1</sup>) co 6–12 godz. dożylnie i/ lub
- paracetamol 0,5–1,0 g dożylnie co 6 godz. w skojarzeniu (lub nie) z ketoprofenem (50–100 mg) we wlewie dożylnym co 12 godz. lub
- deksketoprofenu (50 mg) we wlewie dożylnym co 8 godz.,
- lidokaina we wlewie dożylnym 0,5–1 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>
- ciągły dożylny wlew opioidu (np. morfina, oksykodon, fentanyl, sufentanyl, nalbufina) — w dawce ustalonej „metodą miareczkowania”:
  - morfina, pojedynczy bolus dożylny 2,5–10 mg, po 4–6 godz. dawkę można powtórzyć, wlew ciągły 0,8–2,5 mg h<sup>-1</sup>, PCA dawka bolusowa 0,5–2,5 mg, czas refrakcji 5–15 min,
  - oksykodon, pojedynczy bolus dożylny 1–10 mg przez 1–2 min, po 4 godz. dawkę można powtórzyć, wlew ciągły 2 mg h<sup>-1</sup>. PCA dawka bolusowa 0,03 mg kg<sup>-1</sup>, czas refrakcji 5–10 min,
  - fentanyl, pojedynczy bolus 50–200 µg, po 20–40 min dawkę 50 µg można powtórzyć, wlew ciągły 0,05–0,08 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>, PCA — dawka bolusowa 20–50 µg, czas refrakcji 5–10 min,
  - sufentanyl, pojedynczy bolus 0,3 µg kg<sup>-1</sup>, wlew ciągły 0,1 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>; PCA dawka bolusowa 4 µg, czas refrakcji 10 min,
  - nalbufina, pojedynczy bolus dożylny 0,1–0,3 mg kg<sup>-1</sup> (maksymalnie 20 mg), po 3–6 godz. dawkę można powtórzyć, wlew ciągły: 0,04–0,32 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>; PCA dawka bolusowa 1–3 mg, czas refrakcji 6–10 min.



Należy pamiętać o konieczności uśmierzania tak zwanych bólów przebijających, poprzez zastosowanie dodatkowych dawek opioidów:

- morfiny 1–2 mg dożylnie, można powtórzyć po 10–15 min,
- oksykodonu 1–2 mg dożylnie, można powtórzyć po 15 min.

W kolejnych dobach pooperacyjnych należy modyfikować postępowanie przeciwbólowe z doby okołoperacyjnej na podstawie badania poziomu natężenia bólu z użyciem wybranej skali.

Z wyłączeniem operacji z otwarciem jamy otrzewnej i naruszających ciągłość przewodu pokarmowego, należy rozważyć użycie drogi enteralnej (doustnej) stosowanych leków przeciwbólowych.

#### NIEOPIOIDOWE

- metamizol 500 mg (maks. 5 g doba<sup>-1</sup>) i/lub
- paracetamol 500 mg (maks. 4 g doba<sup>-1</sup>)
- łącznie (lub nie) z NLPZ
- diklofenak — 50 mg (maks. 200 mg doba<sup>-1</sup>) lub
- ketoprofen — 50 mg, (maks. 200 mg doba<sup>-1</sup>) lub
- deksketoprofen — 25 mg, (maks 75 g doba<sup>-1</sup>) lub
- naproksen 250–500 mg (maks. 1250 mg doba<sup>-1</sup>) lub
- nimesulid, 100 mg (maks 200 mg doba<sup>-1</sup>) lub
- meloksykam 15 mg (maks. 15 mg doba<sup>-1</sup>).

#### OPIOIDOWE

- tramadol 5–20 kropli co 6–8 godz. (maks. 400 mg doba<sup>-1</sup>) lub
- oksykodon 20–40 mg tabletki o kontrolowanym uwalnianiu (maks. 20–40 mg co 12 godz.) lub
- buprenorfina 0,2–0,4 mg (podjęzykowo) co 6–8 godz. (maks. 2,4 mg doba<sup>-1</sup>).

W razie wystąpienia nudności i/lub wymiotów: metoklopramid (doustnie); 10 mg co 6–8 godz. i/lub ondansetron (doustnie) 4 mg co 8–12 godz.

Uwaga! Metoklopramidu i ondansetronu nie stosować u chorych otrzymujących tramadol. W przypadku wystąpienia nudności i wymiotów u chorych leczonych tramadolem można podać jako lek przeciwwymiotny małe dawki lewomepromazyny (12,5–50 mg dożylnie).

#### ANALGEZJA MIEJSCOWA

W większości przypadków w tej grupie zabiegów, analgeza regionalna jest kontynuacją znieczulenia operacyjnego. Ciągła analgeza zewnątrzoponowa, włącznie z metodą PCEA, z zastosowaniem LZM i opioidów jest obecnie polecana tylko do wybranych operacji (tab. 2).

#### INNE CIĄGŁE TECHNIKI REGIONALNE

- podpajęczynówkowa (ropiwakaina izobaryczna 0,2%, dawka początkowa 1 ml h<sup>-1</sup>, dawka bolusowa 0,5 ml, czas refrakcji 30 min); morfina 0,25–1 mg, wyłącznie pojedyncze dawki (szczyt działania po 20–60 min, czas działania analgetycznego utrzymuje się do 8–12 godz.);
- przykręgową (dawkowanie, tab. 2);
- TAP (*Transversus Abdominis Plane*) blok (6–8 ml h<sup>-1</sup> strona<sup>1</sup> ropiwakaina 0,2%);
- blokady obwodowe (dawkowanie, tab. 2).

#### UŚMIERZANIE BÓLU POOPERACYJNEGO U DZIECI

Leczenie bólu pooperacyjnego stanowi jeden z podstawowych elementów opieki nad dzieckiem poddanym procedurom zabiegowym. Poniższe zalecenia postępowania przeciwbólowego przedstawiają zasady oparte na ocenie stanu chorych oraz rodzaju i zakresie zabiegu operacyjnego. Duże zróżnicowanie wieku chorych, obecność współistniejących schorzeń oraz zakres wykonywanego zabiegu operacyjnego sprawiają, że ujednoczenie sposobu postępowania w praktyce jest bardzo trudne. Przedstawione zalecenia opierają się na dostępnych, klinicznie istotnych dowodach i uwzględniają założenia EBM (*evidence based medicine*). Przedstawione zasady zostały opracowane na podstawie danych zawartych w piśmiennictwie, w tym zaleceń *Australian and New Zealand College of Anaesthetists* (ANZCA) z 2010 roku i zaleceń *Association of Paediatric Anaesthetists* (APA) z 2012 roku.

Ważnym elementem związanym z nocycępcją w grupie noworodków jest wpływ przewlekłej stymulacji bólowej we wczesnym okresie życia na tak zwane późne zachowania bólowe, czyli odległe następstwa nielezonego bólu. Konsekwencją długotrwałej stymulacji bólowej u noworodków jest nie tylko powiększenie obszaru somatosensorycznej kory mózgowej odpowiedzialnej za percepcję bólu, lecz bardziej złożone zmiany obejmujące rozwój zjawiska hiperalgezji na bodźce termiczne z jednoczesną hiperalgizją w obszarach zapalnych. Przez wiele lat pokutowało w świadomości wielu lekarzy oraz różnych środowisk związanych z medycyną przeświadczenie, że dzieci nie odczuwają bólu, bądź nie pamiętają doświadczeń z nim związanych. Również zbyt mała wiedza na temat zwalczania bólu, obawy przed niepożądanymi efektami działania opioidów oraz brak standardów postępowania przeciwbólowego miały wpływ na brak lub nieefektywne leczenie przeciwbólowe u dzieci.

Pierwsze receptory czuciowe pojawiają się u dziecka już w 7. tygodniu życia płodowego. W 20. tygodniu ciąży pokrywają całą powierzchnię skóry i śluzówki dziecka. Równocześnie w rogach tylnych rdzenia kręgowego odbywa się proces dojrzewania struktur synaptycznych, które osiągają

**Tabela 2.** Ciągła blokada nerwów obwodowych w okresie okołoperacyjnym — wskazania, metody, dawkowanie

Zabieg chirurgiczny/uraz	Blok ciągły	Zalecany wlew
Całkowita lub częściowa endoprotezoplastyka stawu ramiennego, plastyka stożka rotatorów, zespół „zamrożonego” (bolesnego) barku, chirurgia mięśnia dwugłowego ramienia, złamania proksymalne kości ramiennej	Splot ramienny, dostęp między mięśniami pochyłymi	Wstępny bolus: 20 ml 0,5% ropiwakainy lub 0,375% bupiwakainy Kontynuacja wlewu: 5–10 ml h <sup>-1</sup> 0,1–0,3% ropiwakainy lub 0,125–0,25% bupiwakainy
Złamania dystalne kości ramiennej, plastyka stawu łokciowego, złamania i chirurgia kości promieniowej, złamania i chirurgia kości łokciowej, artrodeza nadgarstka, chirurgia reimplantacyjna, rozległe urazy kończyn górnych	Splot ramienny, dostęp nadobojczykowy, podobojczykowy, pachowy	Wstępny bolus: 20 ml 0,5% ropiwakainy 0,375% ropiwakainy lub bupiwakainy Kontynuacja wlewu: 5–10 ml h <sup>-1</sup> 0,1–0,3% ropiwakainy lub 0,125–0,25% bupiwakainy
Jednostronna: torakotomia, rozległa chirurgia piersi (Th 4-5), złamanie żebra, nefrektomia (Th7) Obustronna: laparotomia (Th 8), resekcja pęcherza (Th 10)	Blokada przykręgową w odcinku piersiowym	Wstępny bolus: 15 ml 0,5% ropiwakainy przez cewnik lub 0,375% bupiwakainy Kontynuacja wlewu: 5–10 ml h <sup>-1</sup> 0,1–0,3% ropiwakainy lub 0,125–0,25% bupiwakainy przez cewnik
Pierwotna endoprotezoplastyka stawu biodrowego, oraz rewizyjna endoprotezoplastyka stawu biodrowego, złamania kości udowej	Blokada splotu lędźwiowego	Wstępny bolus: 20 ml 0,2–0,5% ropiwakainy lub 0,25–0,375% bupiwakainy Kontynuacja wlewu: 5–10 ml h <sup>-1</sup> 0,1–0,3% ropiwakainy lub 0,125–0,25% bupiwakainy
Złamania kości udowej, rekonstrukcja więzadła krzyżowego przedniego, całkowita plastyka stawu kolanowego, naprawa rzepki, fizjoterapia bierna i czynna stawu kolanowego	Blokada nerwu udowego	Wstępny bolus: 20 ml 0,2–0,5% ropiwakainy lub 0,25–0,375% bupiwakainy Kontynuacja wlewu: 5–10 ml h <sup>-1</sup> 0,1–0,3% ropiwakainy lub 0,125–0,25% bupiwakaina
Endoprotezoplastyka stawu kolanowego, rekonstrukcja więzadła krzyżowego tylnego	Blokada nerwu udowego i kulszowego (dojście przezkrzyżowe, pośladkowe lub podpośladowe)	Wstępny bolus (po sprawdzeniu odruchu zgięcia grzbietowego stopy): 6–12 ml 0,2% ropiwakainy lub 0,125% bupiwakainy Kontynuacja wlewu: 3–8 ml h <sup>-1</sup> 0,1–0,2% ropiwakainy lub 0,125% bupiwakainy
Złamania i chirurgia kości piszczelowej, złamania i chirurgia kości strzałkowej, zespolenia w obrębie stawu skokowego, skokowo-piętowego, endoprotezoplastyka stawu skokowego, plastka korekcyjna palucha koślawego	Blokada nerwu kulszowego (dojście przednie, pośladkowe, podpośladowe, lub boczne podkolanowe)	Wstępny bolus (po sprawdzeniu aktywnego odruchu zgięcia grzbietowego stopy): 5–10 ml 0,2–0,5% ropiwakainy Kontynuacja wlewu: 5–10 ml h <sup>-1</sup> 0,1–0,2% ropiwakainy lub 0,125% bupiwakainy
Zespolenie w obrębie stawu skokowego; całkowita endoprotezoplastyka stawu skokowego	Blokada nerwu udowego lub odpiszczelowego i kulszowego	Wstępny bolus: 20 ml 0,2% ropiwakainy lub 0,125% bupiwakainy Kontynuacja wlewu: 5–10 ml h <sup>-1</sup> 0,1% ropiwakainy lub 0,0625% bupiwakainy

**Tabela 3.** Analgezja zewnątrzoponowa — zalecane leki i dawki

Zabieg	Miejsce wykonania	Dawka początkowa	Analgezja ciągła
Kończyny dolne	L 2-L 3; L 3-L 4	1–2 ml na segment	0,125% bupiwakaina lub 0,2% ropiwakaina
Chirurgia brzucha i miednicy	Th 8-Th 10	Miareczkowanie 5 ml co 10 min	+ fentanyl 2 µg ml <sup>-1</sup> lub sufentanyl 0,5–1 µg ml <sup>-1</sup> przepływ: 4–8 ml h <sup>-1</sup>
Torako-chirurgia i operacje w nadbrzuszu	Środek cięcia chirurgicznego Th 4-Th 8	0,5 ml na segment Dawka wysycająca 5 ml co 10 min	

**Tabela 4.** Zastosowanie mieszaniny leków znieczulających miejscowo i opioidu w zewnątrzoponowej analgezji pooperacyjnej

Procedury Miejsce implantacji cewnika zewnątrzoponowego	Ciągły wlew do przestrzeni zewnątrzoponowej
Torakotomia Th 5-Th 6 Th 6-Th 7 Th 7-Th 8	0,1–0,25% bupiwakaina + adrenalina 2 µg ml <sup>-1</sup> 0,2% ropiwakaina + adrenalina 2 µg ml <sup>-1</sup> w połączeniu z fentanyli, bolus 50–100 µg, 0,1–0,2 ml h <sup>-1</sup> (2–5 µg ml <sup>-1</sup> ) lub sufentanyli, bolus 20–30 µg, 0,1–0,2 ml h <sup>-1</sup> (0,5–2 µg ml <sup>-1</sup> )
Zabiegi w nadbrzuchu i śródbrzuchu Th 10-Th 11 Th 12-L 1	0,1–0,25% bupiwakaina + adrenalina 2 µg ml <sup>-1</sup> 0,2% ropiwakaina + adrenalina 2 µg ml <sup>-1</sup> w połączeniu z fentanyli, bolus 50–100 µg, 0,1–0,2 ml h <sup>-1</sup> (2–5 µg ml <sup>-1</sup> ) lub sufentanyli, bolus 20–30 µg, 0,1–0,2 ml h <sup>-1</sup> (0,5–2 µg ml <sup>-1</sup> )
Zabiegi w podbrzuchu i kończynach dolnych L 2-L 3, L 3-L 4	0,1–0,25% bupiwakaina + adrenalina 2 µg ml <sup>-1</sup> 0,2% ropiwakaina + adrenalina 2 µg ml <sup>-1</sup> + fentanyli, bolus 50–100 mcg, 0,1–0,2 ml h <sup>-1</sup> (5 µg ml <sup>-1</sup> ) lub sufentanyli, bolus 20–30 mcg, 0,1–0,2 ml h <sup>-1</sup> (1–2 µg ml <sup>-1</sup> ) lub morfina, bolus 2–4 mg, 8–15 ml h <sup>-1</sup> (0,05 mg ml <sup>-1</sup> )

swoją dojrzałość w 30. tygodniu ciąży. Całkowita mielinizacja włókien nerwowych przewodzących bodźce bólowe zostaje osiągnięta w 37. tygodniu życia płodowego. Rozwój półkul mózgowych rozpoczyna się w 8. tygodniu ciąży, a od 20. tygodnia każda z nich posiada komplet komórek nerwowych. Oprócz dojrzałości strukturalnej i czynnościowej dróg przewodzenia ważną rolę odgrywają uwalniane neurotransmitery oraz endogenny układ opioidowy. Substancja P, której stężenie w komórkach nerwowych oraz swoista dla niej liczba receptorów w OUN jest większa niż u osób dorosłych. W 20. tygodniu ciąży komórki przysadki mózgowej zaczynają produkować endorfiny. Po urodzeniu u noworodka stwierdza się 5-krotnie większe stężenie endorfin niż u dorosłego.

### OCENA I POMIAR NATĘŻENIA BÓLU U DZIECI

Prawidłowa ocena nasilenia bólu u dzieci jest podstawowym warunkiem postępowania przeciwbólowego adekwatnego do odczuwanych dolegliwości. Dzięki niej chory jest odpowiednio leczony, poprawia się jego komfort zarówno fizyczny, jak psychiczny, zmniejsza ryzyko powikłań, rekonwalescencja trwa krócej. Prowadzi to do skrócenia hospitalizacji, która staje się mniej kosztowna, a rezultaty lepsze. Niestety, obecnie brakuje uniwersalnych narzędzi oceny bólu, które byłyby możliwe do zastosowania we wszystkich grupach wiekowych. Dotyczy to w szczególności noworodków i dzieci w okresie prewerbalnym, ale również dzieci z upośledzeniem psychoruchowym i zaintubowanych, we wszystkich grupach wiekowych. Większość wytycznych zaleca stosowanie skal oceny natężenia bólu (uwzględnia się parametry fizjologiczne i/lub behawioralne) odpowiednich dla wieku chorego i sytuacji klinicznej. U dzieci najczęściej

są stosowane skale oparte na samoocenie (*self-report tools*) takie jak: FACES (Wong-Baker), numeryczna (NRS), wizualno-analogowa (VAS) lub oparte na zachowaniu dziecka lub zachowania i parametrów fizjologicznych np.: CRIES, COMFORT, PIPP, FLACC, CRIES, CHEOPS (tab. 5, 6).

### REKOMENDACJE ANZCA 2010 [89] Z MODYFIKACJAMI

Noworodki:

- ból ostry i pooperacyjny: PIPP, NFCS, CRIES,
- intensywna terapia: COMFORT.

Niemowlęta i małe dzieci:

- ból ostry i pooperacyjny: FLACC, CHEOPS, PIPP,
- intensywna terapia: COMFORT.

Dzieci od 4 do 12 roku życia:

- ból ostry i pooperacyjny: *Faces Pain-Revised*, NRS, VAS,
- intensywna terapia — COMFORT.

### REKOMENDACJE APA [90]:

- noworodki — dzieci do 3. rż.: COMFORT, FLACC,
- dzieci w wieku 4 lat: FPS-R + COMFORT, FLACC,
- dzieci w wieku 5–7 lat: FPS-R,
- dzieci powyżej 7. rż.: VAS, NRS, FPS-R.

Wadą wszystkich powyższych skal jest składowa zawierająca subiektywność i relatywizm oceny badacza [91]. Wyniki badań ostatnich lat wykazują możliwość obiektywnej oceny natężenia bólu (stresu bólowego) metodą pomiaru fluktuacji przewodnictwa skórniego *Skin Conductance Algesimeter* (SCA) jako miary pobudzenia układu współczulnego spowodowanego bodźcem bólowym. Aktywacja włókien współczulnych unerwiających gruczoły potowe indukuje uwolnienie zawartości tych gruczołów (tzw. pocenie emocjonalne) i jednoczesne zmniejszenie oporu oraz

**Tabela 5.** Skale oparte na samoocenie (*self-report tools*) [72–74]

Ból proceduralny	Ból pooperacyjny	Ból związany z chorobą
FACES (Wong-Baker) 3.–18. rż. <i>Faces Pain Score-Revised</i> 4.–12. rż. VAS i NRS ≥ 8. rż. <i>Pieces of Hurt Tool</i> 3.–8. rż. MSPCT 4.–6. rż.	FACES (Wong-Baker) 3.–18. rż. <i>Faces Pain Score-Revised</i> 4.–12. rż. ≥ 8. rż. <i>Pieces of Hurt Tool</i> 3.–8. rż.	FACES (Wong-Baker) 3.–18. rż. <i>Faces Pain Score-Revised</i> 4.–12. rż. VAS i NRS ≥ 8. rż.

VAS — *Visual Analogue Scale*; NRS — *Numerical Rating Scale*; MSPCT — *The Multiple Size Poker Chip Tool*

**Tabela 6.** Skale oparte na zachowaniu dziecka lub zachowaniu i parametrach fizjologicznych [75–88]

	Ból proceduralny	Ból pooperacyjny	Intensywna terapia
Wcześnieiki i noworodki	PIPP CRIES NFCS	PIPP	COMFORT
Dzieci i młodzież bez zaburzeń poznawczych	FLACC 1.–18. rż. CHEOPS 1.–18. rż.	FLACC 1.–18. rż. PPPM	COMFORT
Dzieci i młodzież z zaburzeniami poznawczymi	NCCPC-R 3.–18. rż. PPP 1.–18. rż.	NCCPC-PV 3.–18. rż. PPP 1.–18. rż. FLACC 4.–18. rż.	COMFORT

PIPP — *Premature Infant Pain Profile*; NFCS — *Neonatal Facial Coding Scale*; FLACC — *Face, Legs, Arms, Cry, and Consolability*; CHEOPS — *Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale*; PPPM — *Parents Postoperative Pain Measure*; NCCPC-R — *Non-Communicating Children's Pain Checklist*; PPP — *The Pediatric Pain Profile*; NCCPC-PV — *Non-Communicating Children's Pain Checklist-Postoperative Version*

**Tabela 7.** Metoda pomiaru fluktuacji przewodnictwa skórniego SCA (*Skin Conductance Algesimeter*)

Biały: 0,00–0,07 impuls s <sup>-1</sup>	Noworodek spokojny
Jasnożółty: 0,14 impuls s <sup>-1</sup>	Noworodek spokojny, niewielka aktywność ruchowa
Żółty 0,21–0,27 impuls s <sup>-1</sup>	Noworodek aktywny, możliwość odczucia dyskomfortu
Pomarańczowy: 0,33 impuls s <sup>-1</sup>	Noworodek prawdopodobnie odczuwa ból/dyskomfort, oceni sytuację
Czerwony: 0,40–0,70 impuls s <sup>-1</sup>	Noworodek najpewniej odczuwa ból/ /dyskomfort

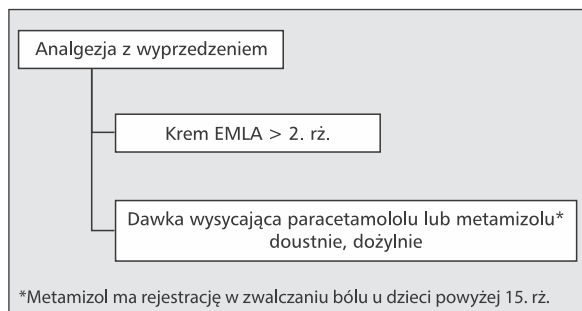
zwiększenie przewodnictwa skórniego. Szybkie wchłonięcie uwolnionego potu ponownie zmniejsza przewodnictwo. Bodźce bólowe indukują szybkie zwiększenie emocjonalnego pocenia i fluktuacje przewodnictwa skórniego. Kiedy bodziec bólowy ustaje, przewodnictwo skórnie natychmiast

zmniejsza się. Zmiany te rejestrowane są przez elektrody umieszczone na bogato zaopatrzonej w gruczoły potowe skórze powierzchni podeszwy stopy u noworodka lub niemowlęcia. Powstałe w ten sposób wahania przewodnictwa docierają do jednostki centralnej, gdzie po przekształceniu poddawane są analizie. Przetworzony przez oprogramowanie sygnał wyrażony jest w postaci indeksu (oscylacja s<sup>-1</sup>), który odpowiada natężeniu stresu bólowego (tab. 7) [92].

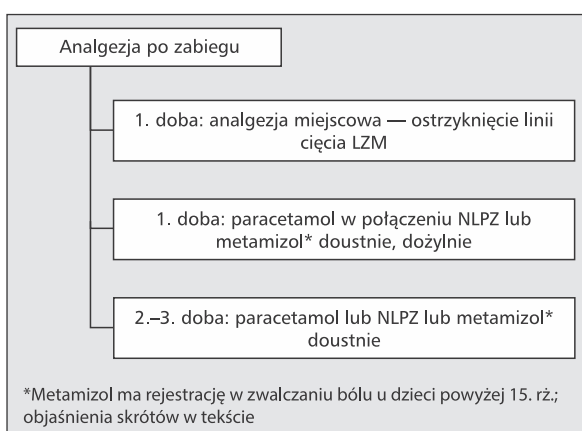
### UŚMIERZANIE BÓLU OSTREGO U DZIECI W ZALEŻNOŚCI OD ROZLEGŁOŚCI URAZU OPERACYJNEGO

#### ZABIEGI OPERACYJNE POŁĄCZONE Z NIEWIELKIM URAZEM TKANEK

Procedury tak zwanej „chirurgii jednego dnia” — natężenie bólu w okresie pooperacyjnym < 4 punktów według NRS lub VAS.



**Rycina 1.** Farmakoterapia przed zabiegiem operacyjnym połączonym z niewielkim urazem tkanek — analgezja z wyprzedzeniem



**Rycina 2.** Farmakoterapia po zabiegu operacyjnym połączonym z niewielkim urazem tkanek

#### FARMAKOTERAPIA PRZED ZABIEGIEM OPERACYJNYM — ANALGEZJA Z WYPRZEDZENIEM (RYC. 1)

Krem EMLA stosuje się u dzieci powyżej 2. rż., u których można zobaczyć jakąkolwiek żyłę oraz orientacyjnie przewidzieć czas rozpoczęcia znieczulenia. Nie zakładamy kremu EMLA u dzieci bez kontaktu, mających wkłucie, port lub cewnik donaczyniowy, u których nie widać żył. Dawkowanie: 2 g na 20 cm<sup>2</sup> skóry przykryć opatrunkiem okluzyjnym na 1–2 godz.

#### FARMAKOTERAPIA PO ZABIEGU OPERACYJNYM — ANALGEZJA MIEJSCOWA (RYC. 2)

Przed zabiegiem operacyjnym ostrzyknięcie spodziewanej linii cięcia roztworem 1% lidokainy lub 0,25–0,5% bupiwakainy (5–10 ml) dla indukowania efektu analgezji z wyprzedzeniem — nie w przypadku znieczulenia przewodowego.

Po zakończeniu zabiegu w zależności od jego rodzaju, ponownie ostrzyknięcie rany.

Podanie dostawowe LZM 5–10 ml 0,25–0,5% bupiwakainy i/lub opiodu: morfina 1–2 mg lub fentanyl 20–25 mg.

#### ZABIEGI OPERACYJNE POŁĄCZONE Z MIERNYM URAZEM TKANEK

Natężenie bólu w okresie pooperacyjnym 4–6 punktów według NRS lub VAS, ale czas trwania dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym jest zazwyczaj krótszy niż 3 dni.

#### FARMAKOTERAPIA PRZED ZABIEGIEM OPERACYJNYM

Postępowanie jak przy zabiegach operacyjnych połączonych z niewielkim urazem tkanek.

#### FARMAKOTERAPIA PO ZABIEGU OPERACYJNYM (RYC. 3)

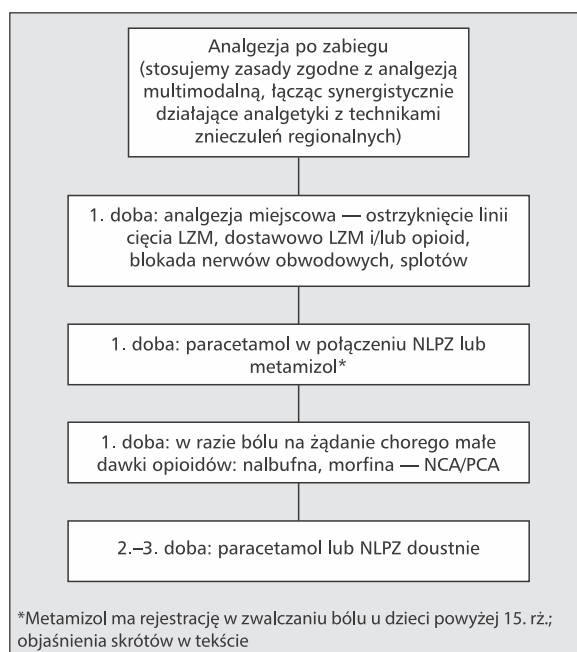
W 2.–3. dobie można zastosować leki przeciwbólowe drogą doustną/doodbytniczą w dawkach frakcjonowanych.

Dodatkowo w razie bólu, na żądanie chorego, należy podać małe dawki opioidów — metodą analgezji kontrolowanej przez pielęgniarkę — NCA bądź przy dostępności odpowiedniego sprzętu metodą PCA z użyciem opioidów.

**Obowiązuje bezwzględnie stałe monitorowanie podstawowych parametrów życiowych: tętna, częstości oddechów, natężenia bólu, głębokości sedacji, działań niepożądanych!**

#### LEKI PRZECIWWYMIOTNE

Metoklopramid — doustnie 0,1 mg kg<sup>-1</sup> co 6–8 godz. do dawki 5 mg (metoklopramid nie wolno stosować u osób otrzymujących tramadol).



**Rycina 3.** Farmakoterapia po zabiegu operacyjnym połączonym z miernym urazem tkanek

Ondansetron — dożylnie 0,05–0,1 mg kg<sup>-1</sup> co 8–12 godz. do dawki 4 mg (ondansetronu nie wolno stosować u osób otrzymujących tramadol).

Deksametazon — dożylnie 0,15 mg kg<sup>-1</sup> co 8–12 godz. do dawki 5 mg.

#### ANALGEZJA MIEJSCOWA

Przed zabiegiem operacyjnym ostrzyknięcie spodziewanej linii cięcia roztworem 1% lidokainy lub 0,25–0,5% bupiwakainy (5–10 ml) dla indukowania efektu analgezji z wyprzedzeniem — nie w przypadku znieczulenia przewodowego.

Po zakończeniu zabiegu w zależności od jego rodzaju, ponowne ostrzyknięcie rany.

Podanie dostawowe LZM 5–10 ml 0,25–0,5% bupiwakainy i/lub opiodu: morfina 1–2 mg lub fentanyl 20–25 mg.

#### ZABIEGI OPERACYJNE POŁĄCZONE ZE ZNACZNYM URAZEM TKANEK

Natężenie bólu w okresie pooperacyjnym > 7 punktów według NRS lub VAS, ale czas trwania dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym jest dłuższy niż 3 dni.

#### FARMAKOTERAPIA — PRZED ZABIEGIEM OPERACYJNYM

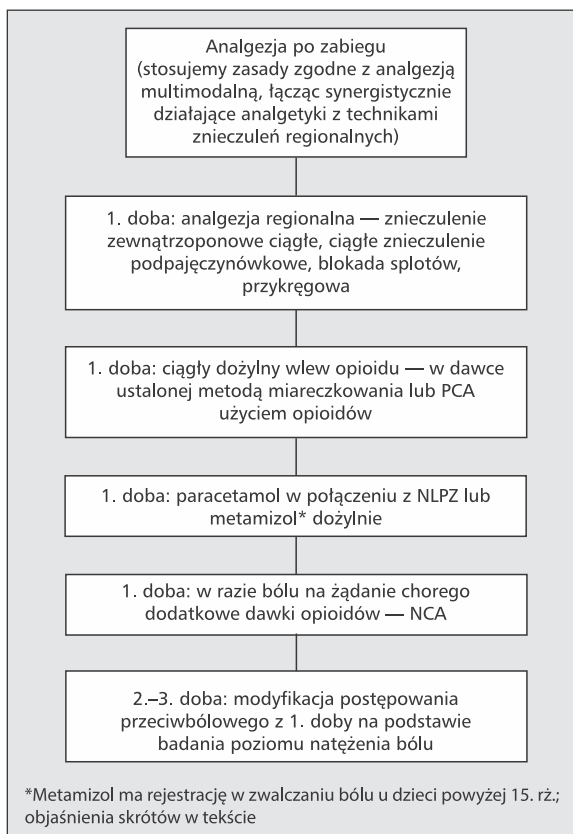
Postępowanie jak przy zabiegach operacyjnych połączonych z niewielkim urazem tkanek.

#### FARMAKOTERAPIA PO ZABIEGU OPERACYJNYM

Ciągły dożylny wlew opiodu (ryc. 4). Podawanie w tej formie leku tylko na oddziale intensywnej terapii dziecięcej.

Przy dostępności odpowiedniego sprzętu można zastosować PCA z użyciem opiodów.

W przypadku braku dostępności odpowiednich pomp infuzyjnych można stosować powyższe leki metodą dawek frakcjonowanych, skojarzone z dożylnym wlewem paracetamolu.



Rycina 4. Farmakoterapia po zabiegu operacyjnym połączonym ze znacznym urazem tkanek

#### LEKI PRZECIWWYMIOTNE

Metoklopramid — dożylnie 0,1 mg kg<sup>-1</sup> co 6–8 godz. do dawki 5 mg (metoklopramidu nie wolno stosować u chorych otrzymujących tramadol).

Ondansetron — dożylnie 0,05–0,1 mg kg<sup>-1</sup> co 8–12 godz. do dawki 4 mg (ondansetronu nie wolno stosować u chorych otrzymujących tramadol).

Tabela 8. Dawkowanie paracetamolu u dzieci [93–95]

Wiek	Droga podania	Dawka wysycająca (mg kg <sup>-1</sup> )	Dawka podtrzymująca (mg kg <sup>-1</sup> )	Odstęp między dawkami (godz.)	Maksymalna dawka dobową (mg kg <sup>-1</sup> )	Czas podawania maksymalnej dawki dobowej (godz.)
28.–32. tż.	doustna	20	10–15	8–12	30	48
	doodbytnicza	20	15	12	30	48
33.–52. tż.	doustna	20	10–15	6–8	60	48
	doodbytnicza	30	20	8	60	48
> 3. mż.	doustna	20–30	15	4–6	90	48–72
	doodbytnicza	30–40	15–20	6–8	90	
Masa ciała (kg)	Droga podania	Dawka	Odstęp między dawkami (godz.)	Maksymalna dawka dobową		
< 5 (noworodki)	dożylna	7,5 mg kg <sup>-1</sup>	4–6		30 mg kg <sup>-1</sup>	
5–10	dożylna	10 mg kg <sup>-1</sup>	4–6		40 mg kg <sup>-1</sup>	
10–50	dożylna	15 mg kg <sup>-1</sup>	4–6		60 mg kg <sup>-1</sup>	
> 50	dożylna	1,0 g	4–6		4,0–5,0 g	

**Tabela 9.** Dawkowanie metamizolu u dzieci [93–95]

Droga podania	Dawka	Odstęp między dawkami (godz.)	Maksymalna dawka dobowa	Uwagi
dożylna	10–15 mg kg <sup>-1</sup>	6–8	60 mg kg <sup>-1</sup>	Zarejestrowany > 15. rż.
doustna	5–20 mg kg <sup>-1</sup>			

**Tabela 10.** Dawkowanie niesteroidowych leków zapalnych (NLPZ) u dzieci [93–95]

NLPZ	Dawka	Odstęp między dawkami (godz.)	Maksymalna dawka dobowa	Uwagi
Ibuprofen	5–10 mg kg <sup>-1</sup> doustnie/doodbytniczo	6–8	30 mg kg <sup>-1</sup>	Zarejestrowany > 3. mż.
Ketoprofen	50–100 mg dożylnie 1 mg kg <sup>-1</sup>	6–8–12	200 mg 4 mg kg <sup>-1</sup>	Zarejestrowany > 15. rż.
Diklofenak	50 — 150 mg doustnie/ /doodbytniczo 1 mg kg <sup>-1</sup> doodbytniczo	8	150 mg 3 mg kg <sup>-1</sup>	Zarejestrowany > 14. rż.
Naproxen	7,5 mg kg <sup>-1</sup> doustnie/doodbytniczo	12	15 mg kg <sup>-1</sup>	Zarejestrowany > 5. rż.
Deksketoprofen	25 mg doustnie 50 mg dożylnie	8 godz doustnie 6–8–12 dożylnie	75 mg doustnie 150 mg dożylnie	Zarejestrowany u dorosłych chorych

**Tabela 11.** Dawkowanie opioidów u dzieci [93–95]

Opioid	Droga podania	Dawka	Odstęp między dawkami (godz.)	Wlew	Uwagi
Morfina	dożylnie/podskórnice	Noworodki 0,025 mg kg <sup>-1</sup> Dzieci 0,05–0,2 mg kg <sup>-1</sup>	3–4	10–40 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	Przygotowanie 1 mg morfiny rozcieńczyć w 50 ml, tj. 20 µg morfiny w 1 ml Dawkę pojedynczą podawać w 30-minutowym wlewie Bezwzględne monitorowanie chorego
	doustnie	Noworodki 0,08 mg kg <sup>-1</sup> Dzieci 0,2–0,5 mg kg <sup>-1</sup>	4		
Fentanyl	dożylnie	1–5 µg kg <sup>-1</sup>		0,5–2,5 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	
Sufentanyl	dożylnie	0,05–0,5 µg kg <sup>-1</sup>		0,05–1 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	
Tramadol	dożylnie	1–2 mg kg <sup>-1</sup>	4–6	0,07–0,25 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	Zarejestrowany > 12. rż.
Oksykodon	dożylnie/doustnie	0,05–0,15 mg kg <sup>-1</sup>	3–4		
Nalbufina	dożylnie	0,1–0,2 mg kg <sup>-1</sup>	3–6	bolus 0,2 mg kg <sup>-1</sup> wlew 0,1 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	Zarejestrowany > 18. mż.

**Tabela 12.** Analgezja kontrolowana przez chorego [93–95]

Lek	Dawka wstępna	Wlew	Bolus	Maksymalna dawka 4-godzinna	Czas blokady pompy
Morfina	50–100 µg kg <sup>-1</sup>	0–4 µg kg <sup>-1</sup> godz <sup>-1</sup>	10–20 µg kg <sup>-1</sup>	300 µg kg <sup>-1</sup>	10–15 min
Fentanyl	0,5–1 µg kg <sup>-1</sup>	0,5–1 µg kg <sup>-1</sup> godz <sup>-1</sup>	0,5–1 µg kg <sup>-1</sup>	4–8 µg kg <sup>-1</sup>	5–10 min
Oksykodon	0,03 µg kg <sup>-1</sup>				5–10 min

**Tabela 13.** Analgezja kontrolowana przez pielęgniarkę [93–95]

Lek	Dawka wstępna	Wlew	Bolus	Czas blokady pompy
Morfina	50–100 µg kg <sup>-1</sup>	0–20 µg kg <sup>-1</sup> godz <sup>-1</sup>	10–20 µg kg <sup>-1</sup>	20–30 min

Deksametazon — dożylnie 0,15 mg kg<sup>-1</sup> co 8–12 godz. do dawki 5 mg.

## DAWKOWANIE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH U DZIECI W BÓLU POOPERACYJNYM

Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwbólowych wymaga dokładnego zapoznania się charakterystyką poszczególnych preparatów, ich przeciwwskazaniami i działaniami niepożądanymi. Dawkowanie powinno być zgodne z zaleceniami producenta. W niektórych, szczególnych sytuacjach, należy się kierować zaleceniami towarzystw naukowych i danymi z piśmiennictwa. Dawkowanie leków przeciwbólowych u dzieci przedstawiono w tabelach 8–13 [93–95].

### Piśmiennictwo:

- Oderda G: Challenges in the management of acute postsurgical pain. *Pharmacotherapy* 2012; 32 (9 Suppl): 65–115.
- Allegri M, Grossi P: Management of postoperative pain: how accurate and successful is our acute pain management? *Minerva Anestesiol* 2012; 78: 1.
- Mathiesen O, Thomsen BA, Kitter B, Dahl JB, Kehlet H: Need for improved treatment of postoperative pain. *Dan Med J* 2012; 59: A4401.
- Duncan F, Day R, Haigh C, Gill S: First steps toward understanding the variability in acute pain service provision and the quality of pain relief in everyday practice across the united kingdom. *Pain Medicine* 2014; 15: 142–153.
- VanDenKerkhof EG, Peters ML, Bruce J: Chronic pain after surgery time for standardization? A framework to establish core risk factor and outcome domains for epidemiological studies. *Clin J Pain* 2013; 29: 2–8.
- Wu CL, Raja SN: Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 2011; 377: 215–225.
- Schwabe U, Paffrath D: *Arzneiverordnungs-Raport 2010*. Heidelberg Springer Medizin Verlag 2010.
- Pierre SC, Schmidt R, Brennels C et al.: Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 494–503.
- Edwards J, Meseguer F, Faura C et al.: Single dose of dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD003227.
- Torres LM, Rodriques MJ, Montero A et al.: Efficacy and safety of dipyrone versus tramadol in the management after hysterectomy — a randomized, double-blind, multicenter study. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 26: 118–124.
- Pontikoglu C, Papadaki HA: Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Hemoglobin* 2010; 34: 291–304.
- Hadenmalm K, Spigset O: Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with Metamizol. *Eur J Pharmacol* 2002; 158: 265–274.
- Andrade SE, Martinez C, Walker AM: Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998; 151: 857–865.
- Rogosch T: Novel bioactive metabolites of dipyrone. *Bioorg Med Chem* 2012; 20: 101–107.
- Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H: Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD004602.
- Pickering G, Loriot MA, Libert F et al.: Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 371–378.
- Graham GG, Scott KF, Day RO: Tolerability of paracetamol. *Drug Safety* 2005; 28: 227–240.
- Schug SA, Monopas A: Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 15–30.
- Brune K, Hinz B: Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drugs against knee pain: an excellent new randomised clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendations. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 20–25.
- Gandhi K, Baratta JL, Heitz JW, Schwenk ES, Vaghari B, Viscusi ER: Acute pain management in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2012; 30: e1–e15.
- Kokki H, Kokki M, Sjovall S: Oxycodone for the treatment of postoperative pain. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1045–1058.
- Rothwell MP, Pearson D, Hunter JD, Mitchell PA, Graham-Woollard T, Goodwin L: Oral oxycodone offers equivalent analgesia to intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement: a randomized, single-centre, non-blinded, noninferiority study. *Br J Anaesth* 2011; 106: 865–872.
- Blumenthal S, Min K, Marquardt M, Borgeat A: Postoperative in travenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2007; 105: 233–237.
- Elvir-Lazo OL, White PF: The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 697–703.
- Ginsberg B, Sinatra RS, Adler LJ, Crews JC, Hord AH, Laurito CE, Ashburn MA: Conversion to oral controlled-release oxycodone from intravenous opioid analgesic in the postoperative setting. *Pain Med* 2003; 4: 31–38.
- Kalso E: Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: S47–S56.
- Kampe S, Wolter K, Warm M, Dagtekin O, Shaheen S, Landwehr S: Clinical equivalence of controlled-release oxycodone 20 mg and controlled-release tramadol 200 mg after surgery for breast cancer. *Pharmacology* 2009; 84: 276–281.
- Kehlet H, Wilkinson RC, Fischer HB, Camu F; Prospect Working Group: PROSPECT: evidence based, procedure specific postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 149–159.
- Ruetzler K, Blome CJ, Nabecker S et al.: A randomised trial of oral versus intravenous opioids for treatment of pain after cardiac surgery. *J Anesth* 2013; 28: 1–7.
- Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL: Opioid analgesics and antagonists [e-book]. In: *KatzungBG, Masters SB, Trevor AJ (ed.): Basic and clinical pharmacology*. 12<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill 2012. Available at: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC>.
- Grond S, Sablotzki A: Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879–923.
- Rawal N, Macquaire V, Catalá E, Berti M et al.: Tramadol/paracetamol combination tablet for postoperative pain following ambulatory hand surgery: a double-blind, double-dummy, randomized, parallel-group trial. *J Pain Res* 2011; 4: 103–110.
- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA: Single dose dihydrocodeine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD002760.
- Vadivelu N, Anwar M: Buprenorphine in postoperative pain management. *Anesthesiology Clin* 2010; 28: 601–609.
- Guniona MW, Marchionne AM, Anderson CTM: Use of the mixed agonist-antagonist nalbuphine in opioid based analgesia. *Acute Pain* 2004; 6: 29–39.
- Nicholson BD: Dual-opioid therapy: changing the paradigm. *Pain Med* 2012; 13: S1–S3.
- Richards P, Riff D, Kelen R, Stern W; MoxDuo Study Team: Analgesic and adverse effects of a fixed-ratio morphine-oxycodone combination (MoxDuo) in the treatment of postoperative pain. *J Opioid Manag* 2011; 7: 217–228.
- Beaulieu P, Lussier D, Porecca F et al.: *Pharmacology of pain*. IASP Press, Seattle 2010.
- Dipiro JT, Talbert RL, Mee GC et al.: *Pharmacotherapy*. McGraw-Hill, New York 2011.
- Bujedo BM: A clinical approach to neuraxial morphine for the treatment of postoperative pain. *Pain Research and Treatment Volume* 2012, Article ID 612145.
- Rawal N: Epidural technique for postoperative pain. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 310–317.
- Macfarlane AJR, Prasad GA, Chan VWS, Brull R: Does regional anaesthesia improve outcome after total hip arthroplasty? A systematic review. *Br J Anaesth* 2009; 103: 335–345.
- O'Donnell BD, Iohom G: Regional anaesthesia techniques for ambulatory orthopedic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 723–728.
- Aveline C, Le Roux A, Le Hetet H, Vautier P, Cognet F, Bonnet F: Postoperative efficacies of femoral nerve catheters sited using ultrasound combined with neurostimulation compared to neurostimulation alone for total knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 978–984.
- Ilfeld BM, Moeller LK, Mariano ER et al.: Continuous peripheral nerve blocks: is local anesthetic dose the only factor, or do concentration and volume influence infusion effects as well? *Anesthesiology* 2010; 112: 347–354.
- Becchi C, Al Malyan M, Coppini R, Campolo M, Magherini M, Boncinelli S: Opioid-free analgesia by continuous psoas compartment block after total hip arthroplasty. A randomized study. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 418–423.
- Touray ST, de Leeuw MA, Zuurmond WW, Perez RS: Psoas compartment block for lower extremity surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2008; 101: 750–760.
- Aveline C, Le Roux A, Le Hetet H, Vautier P, Cognet F, Bonnet F: Postoperative efficacies of femoral nerve catheters sited using ultrasound combined with neurostimulation compared to neurostimulation alone for total knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 978–984.
- McLeod GA, Dale J, Robinson D et al.: Determination of the EC50 of levobupivacaine for femoral and sciatic perineural infusion after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2009; 102: 528–533.
- Le LT, Loland VJ, Mariano ER et al.: PAINfRE Investigators. Effects of local anesthetic concentration and dose on continuous interscalene nerve blocks: a dual-center, randomized, observermasked, controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 518–525.



51. Boezaart AP, Lucas SD, Elliott CE: Paravertebral block: cervical, thoracic, lumbar, and sacral. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 637–643.
52. Mariano ER, Afra R, Loland VJ et al.: Continuous interscalene brachial plexus block via an ultrasound-guided posterior approach: a randomized, triple-masked, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2009; 108: 1688–2694.
53. Ben-Ari AY, Moreno GM, Chelly JE, Bigeleisen PE: Ultrasound guided approach for a continuous interscostal approach to the paravertebral space. *Anesth Analg* 2009; 109: 1691–1694.
54. Davies RG, Myles PS, Graham JM: A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs. epidural blockade for thoracotomy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2006; 96: 418–426.
55. Wiegel M, Gottschaldt U, Hennebach R, Hirschberg T, Reske A: Complications and adverse effects associated with continuous peripheral nerve blocks in orthopedic patients. *Anesth Analg* 2007; 104: 1578–1582.
56. Hantler CB, Despotis GJ, Sinha R, Chelly JE: Guidelines and alternatives for neuraxial anaesthesia and venous thromboembolism prophylaxis in major orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2004; 19: 1004–1016.
57. Chelly JE, Schilling D: Thromboprophylaxis and peripheral nerve blocks in patients undergoing joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008; 23: 350–354.
58. Gierl B, Alarcon L, Chelly JE: Safety associated with the removal of paravertebral catheters in trauma patients receiving enoxaparin for thromboprophylaxis. *ASRA* 2010. [http://www.asra.com/display\\_spring\\_2010.php?id=168](http://www.asra.com/display_spring_2010.php?id=168).
59. Hollmann MW, Durieux ME: Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93: 858–875.
60. Luo Z, Yu M, Smith SD et al.: The effect of intravenous lidocaine on brain activation during non-noxious and acute noxious stimulation of the forepaw: a functional magnetic resonance imaging study in the rat. *Anesth Analg* 2009; 108: 334–344.
61. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP Jr et al.: Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998; 86: 235–239.
62. Lui F, Ng KF: Adjuvant analgesics in acute pain. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 363–385.
63. Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME et al.: Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007; 246: 192–200.
64. Martin F, Cherif K, Gentili ME et al.: Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2008; 109: 118–123.
65. Kuo CP, Jao SW, Chen KM et al.: Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006; 97: 640–646.
66. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED et al.: Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003345.
67. Eipe N, Penning J, Ansari M, Yazdi F, Ahmadzai N: A protocol for a systematic review for perioperative pregabalin use. *Syst Rev* 2012; 1: 40.
68. Kotsovolis G, Karakoulas K, Grosomanidis V, Tziris N: Comparison between the combination of gabapentin, ketamine, lornoxicam, and local ropivacaine and each of these drugs alone for pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized trial. *Pain Practice* 2014 [Epub ahead of print].
69. Yao Z, Shen C, Zhong Y: Perioperative pregabalin for acute pain after gynecological surgery: a meta-analysis. *Clin Ther* 2014; 6: 17.
70. Panah Khahi M, Yaghooti AA, Marashi SH, Nadjafi A: Effect of pre-emptive gabapentin on postoperative pain following lower extremity orthopaedic surgery under spinal anaesthesia. *Singapore Med J* 2011; 52: 879–882.
71. Lui F, Ng KF: Adjuvant analgesics in acute pain. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 363–385.
72. Wong D, Baker C: Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988; 14: 9–17.
73. Hicks C, von Baeyer C, Spafford P, van Korlaar I, Goodenough B: The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001; 93: 173–183.
74. Hester NO, Foster R, Kristensen K: Measurement of pain in children — generalizability and validity of the pain ladder and the poker chip tool. *Adv Pain Res Ther* 1990; 15: 79–84.
75. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A: Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996; 12: 13–22.
76. Krechel SW, Bildner J: CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 53–61.
77. Grunau R, Oberlander T, Holsti L, Whitfield M: Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain* 1998; 76: 277–286.
78. Ambuel B, Hamlett K, Marx C, Blumer J: Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992; 17: 95–109.
79. Merkel S, Voepel-Lewis T, Shayevitz J, Malviya S: The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997; 23: 293–297.
80. Merkel S, Voepel-Lewis T, Shayevitz J, Malviya S: The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997; 23: 293–297.
81. Chambers CT, Finley GA, McGrath PJ, Walsh TM: The parents' postoperative pain measure: replication and extension to 2-6-year-old children. *Pain* 2003; 105: 437–443.
82. Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ, Finley GA: Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents. *Pain* 1996; 68: 307–313.
83. Breau L, Finley G, McGrath P, Camfield C: Validation of the non-communicating children's pain checklist-postoperative version. *Anesthesiology* 2002; 96: 528–535.
84. Breau L, MacLaren J, McGrath P, Camfield C, Finley G: Caregivers' beliefs regarding pain in children with cognitive impairment: relation between pain sensation and reaction increases with severity of impairment. *Clin J Pain* 2003; 19: 335–344.
85. Breau L, McGrath P, Camfield C, Rosmus C, Finley G: Preliminary validation of an observational pain checklist for persons with cognitive impairments and inability to communicate verbally. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 609–616.
86. Breau LM, Camfield C, McGrath PJ, Rosmus C, Finley GA: Measuring pain accurately in children with cognitive impairments: Refinement of a caregiver scale. *J Pediatr* 2001; 138: 721–727.
87. Hunt A, Goldman A, Seers K et al.: Clinical validation of the paediatric pain profile. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 9–18.
88. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR: The revised FLACC observational pain tool: Improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 258–265.
89. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM; APM: SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine: Acute pain management: scientific evidence. 3<sup>rd</sup> edition, ANZCA & FPM, Melbourne 2010.
90. *Pediatric Anesthesia Special Issue: Good practice in postoperative and procedural pain management.* 2<sup>nd</sup> ed, 2012; 22 (Suppl s1): 1–79.
91. Eriksson M, Storm H, Fremming A, Schollin J: Skin conductance compared to a combined behavioural and physiological pain measure in newborn infants. *Acta Paediatr* 2008; 97: 27–30.
92. Karpe J, Misiołek A, Daszkiewicz A, Misiołek H: Objective assessment of pain-related stress in mechanically ventilated newborns based on skin conductance fluctuations. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2013; 45: 134–137.
93. Manowska M, Bartkowska-Śniatkowska A, Zielińska M et al.: The consensus statement of the Paediatric Section of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy on general anaesthesia in children under 3 years of age. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2013; 45: 119–133.
94. Kalbowski J: Leczenie bólu ostrego u dzieci w warunkach szpitalnych — część 1–3. *Standardy Med Pediatry* 2013; 10: 647–661.
95. Messerer B, Grögl G, Stromer W, Jaksch W: Perioperative systemische Schmerztherapie bei Kindern. *Schmerz* 2014; 28: 43–64.

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Hanna Misiołek  
 Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
 SPSK Nr 1 w Zabrze  
 ul. 3-go Maja 13–15, 41–800 Zabrze  
 e-mail: hanna.misiolek@gmail.com