

Postępowanie w bólu pooperacyjnym 2018 — stanowisko Sekcji Znieczulenia Regionalnego i Terapii Bólu Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polskiego Towarzystwa Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii

Hanna Misiołek¹, Renata Zajączkowska², Andrzej Daszkiewicz³, Jarosław Woron⁴, Jan Dobrogowski⁵, Jerzy Wordliczek², Radosław Owczuk⁶

¹*Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach*

²*Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie*

³*Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach*

⁴*Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie*

⁵*Poradnia Leczenia Bólu Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie*

⁶*Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny*

WSTĘP

Każdego roku operowanych jest ponad 230 milionów osób na całym świecie, a liczba ta corocznie ulega zwiększeniu [1]. Ponad 80% chorych poddawanych procedurom chirurgicznym doświadcza ostrego bólu pooperacyjnego, przy czym około 75% określa jego nasilenie jako średnie, duże lub ekstremalne. Dane sugerują, że właściwe leczenie bólu pooperacyjnego raportuje mniej niż połowa chorych poddanych operacjom.

Uraz chirurgiczny powoduje zwykle ból pooperacyjny, który należy złagodzić możliwie najwcześniej i najskuteczniej. Jak wynika ze statystyk, kliniczne postępowanie z bólem pooperacyjnym jest jednak wciąż dalekie od doskonałego, pomimo znacznego postępu wiedzy opartej na dowodach naukowych [2–4].

Odczuwanie silnego bólu zmniejsza satysfakcję chorego, opóźnia uruchomienie go po operacji, rozwija przetrwały ból pooperacyjny, zwiększa częstość występowania ciężkich powikłań (w tym płucnych i sercowych) oraz zwiększa chorobowość i śmiertelność pooperacyjną [5–9]. Dlatego bardzo ważne jest, by zabiegi chirurgiczne, które powodują silny ból, były prawidłowo identyfikowane, a strategia analgezji pooperacyjnej — optymalnie dostosowana do potrzeb chorego i wybranej procedury chirurgicznej [10].

Niemieccy badacze [11] postawili hipotezę, że systematyczne i wystandaryzowane porównanie bólu po wszystkich operacjach może zidentyfikować procedury, po których chorzy cierpią na silny ból pooperacyjny. Wyniki badania są zaskakujące. W przypadku rozległych operacji z otwarciem

Należy cytować anglojęzyczną wersję: Misiołek H, Zajączkowska R, Daszkiewicz A et al. Postoperative pain management — 2018 consensus statement of the Section of Regional Anaesthesia and Pain Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, the Polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the Polish Association for the Study of Pain and the National Consultant in Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anesthesiol Intensive Ther* 2018, vol. 50, no 3, 173–199. doi: 10.5603/AIT.2018.0026

klatki piersiowej i jamy brzusznej uzyskano małe wartości w ocenie bólu w skali NRS (≤ 4). W wymienionych operacjach odsetek zaawansowanych metod analgezji, w tym analgezji zewnątrzoponowej, stanowił ponad 50%. Natomiast po operacjach laparoskopowych notowano znamienne większe wartości natężenia bólu, a chorzy otrzymywali albo stosunkowo małe dawki opioidów, albo nie otrzymywali żadnych opioidów po operacji (72%). Przytoczone wyniki pokazują, że w wielu zabiegach rozmiar nacięcia i zakres urazu chirurgicznego nie jest bezpośrednio związany z intensywnością bólu pooperacyjnego. Autorzy jako przykłady najgorzej kontrolowanego bólu pooperacyjnego podają następujące procedury chirurgiczne: wycięcie migdałków podniebiennych, hemoroidektomię z rekonstrukcją plastyczną oraz appendektomię i cholecystektomię wykonane przez laparotomię.

Podstawą leczenia ostrego bólu są prawidłowa ocena jego natężenia dokonywana kilkakrotnie w ciągu dnia oraz indywidualne miareczkowanie leków przeciwbólowych przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych. Wykazano jednak, że personel medyczny często błędnie ocenia natężenie bólu, co następnie przekłada się na błędne miareczkowanie i dawkowanie leków oraz pośrednio wpływa na odsetek działań niepożądanych związanych z terapią bólu [12].

Mechanizmy powstawania ostrego bólu pooperacyjnego są bardziej złożone niż pierwotnie sądzono, zatem prawidłowe postępowanie wymaga znacznie więcej działań niż tylko stosowanie opioidów w razie potrzeby. Nie jest zatem zaskakujące, że istnieje obecnie duża baza dowodów naukowych będących swego rodzaju wytycznymi postępowania w bólu pooperacyjnym. Jednym z takich dokumentów jest podsumowanie, które ukazało się jako czwarta edycja „Acute Pain Management: scientific evidence”, opublikowane przez *The Australian and New Zealand College of Anaesthetists* [13]. Rozmiar tego dokumentu odzwierciedla skalę złożoności problemu. Ma prawie 650 stron, ocenia ponad 8500 doniesień naukowych, kondensując ogromną bazę informacji w 669 kluczowych zaleceniach.

Założeniem zespołu, który pracował nad aktualnymi, polskimi zaleceniami, było zebranie doniesień naukowych

z zakresu bólu ostrego, pooperacyjnego, które ukazały się po publikacji poprzedniej edycji polskich wytycznych postępowania w bólu ostrym, pooperacyjnym (2014 rok); dokonanie zestawień opublikowanych w międzyczasie zaleceń europejskich, amerykańskich i nowozelandzkich i finalnie przygotowanie aktualnych zaleceń postępowania w terapii bólu pooperacyjnego. Wzorując się na założeniach wytycznych grupy *Procedure Specific Postoperative Pain Management* (PROSPECT), opracowano własne zalecenia postępowania w wybranych procedurach chirurgicznych, rezygnując ze stosowanych dotychczas kategoryzacji poszczególnych zabiegów. Autorzy niniejszego opracowania podzielili materiał na część obejmującą aktualny stan wiedzy w odniesieniu do leków stosowanych w terapii bólu ostrego, następnie określili ogólne zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym. Na końcu przedstawiono zalecenia szczegółowe w terapii bólu pooperacyjnego.

Celem opracowania nowej wersji zaleceń jest również uświadamianie, że pooperacyjne postępowanie z bólem to nie tylko zadanie humanitarne mające na celu zmniejszenie cierpienia chorego i poprawę satysfakcji z leczenia, ale też że leczenie ostrego bólu pooperacyjnego ma znamienny wpływ na zmniejszenie zachorowalności, a prawdopodobnie nawet śmiertelności po operacji. Wczesna rehabilitacja i skrócenie czasu hospitalizacji to również zysk ekonomiczny dla placówek ochrony zdrowia, co jest czynnikiem o niebagatelnym znaczeniu [14].

Materiałowi zebranemu z piśmiennictwa, który posłużył do przygotowania większości zaleceń, przypisano odpowiednią klasę zaleceń (tab. 1) oraz stopień wiarygodności zawartych w nim danych (tab. 2) [15].

Tabela 1. Klasy zaleceń

I — zdecydowanie stosować	Dane naukowe lub powszechnie akceptowane opinie wskazują, że określone postępowanie lecznicze jest korzystne, użyteczne i skuteczne
II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonego postępowania leczniczego nie są zgodne
II A — raczej stosować	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością lub skutecznością
II B — można rozważyć stosowanie	Użyteczność lub skuteczność słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie
III — zdecydowanie nie stosować	Dane naukowe wskazują, że określone postępowanie lecznicze nie jest użyteczne ani skuteczne, a niektórych przypadkach może być szkodliwe

Tabela 2. Stopnie wiarygodności danych [według: 15]

A	Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub metaanaliz
B	Dane pochodzące z jednego badania lub z danych z badań bez randomizacji
C	Dane pochodzące z małych badań lub z badań retrospektywnych lub z rejestrów

LEKI OPIOIDOWE W UŚMIERZANIU BÓLU POOPERACYJNEGO

Opioidy są ważną grupą analgetyków stosowanych w terapii zarówno ostrych, jak i przewlekłych zespołów bólowych. To skuteczne narzędzie w leczeniu bólu o umiarkowanym i silnym natężeniu o różnej etiologii pod warunkiem stosowania popartego dobrą znajomością mechanizmów działania, potencjalnych działań niepożądanych, które mogą wywoływać oraz interakcji z innymi, równolegle stosowanymi lekami. Opioidy działają na trzy typy receptorów opioidowych: MOR (mi), DOR (delta) oraz KOR (kappa). Stosowane w codziennej praktyce analgetyki opioidowe różnią się powinowactwem do poszczególnych typów receptorów opioidowych sposobem interakcji z tymi receptorami (agonisty, częściowe agonisty, antagonisty), siłą działania, skutecznością kliniczną oraz profilem bezpieczeństwa. Znajomość tych różnic jest ważna, zarówno w aspekcie efektywności poszczególnych opioidów, jak i działań niepożądanych, które mogą wywoływać. Dodatkowo, w praktyce klinicznej obserwuje się wyraźne indywidualne różnice w odpowiedzi na poszczególne opioidy.

Analgetyki opioidowe oddziałują na czynność wielu układów i narządów i w ten sposób wywierają określone efekty kliniczne. Wykazują efekt analgetyczny, wpływają na nastrój i zachowanie, czynność układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego oraz układów neuroendokrynnego i immunologicznego. Stosując leki opioidowe, nie należy zapominać o wywoływanej przez większość z nich immunosupresji, czego następstwem może być zwiększone ryzyko infekcji w okresie pooperacyjnym [16], oraz o możliwości wystąpienia hiperalgezji indukowanej przez opioidy (tzw. paradoks opioidowy), objawiającej się narastaniem nasilenia bólu pomimo eskalacji dawki leku opioidowego stosowanego w terapii [17]. W piśmiennictwie pojawia się coraz więcej prac wskazujących na większe prawdopodobieństwo progresji choroby nowotworowej u chorych poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii onkologicznej leczonych opioidami w okresie śród- i pooperacyjnym w porównaniu z chorymi, u których zastosowano techniki znieczulenia przewodowego [18]. Dane te wymagają potwierdzenia na podstawie badań przeprowadzonych na dużych grupach chorych.

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane związane ze stosowaniem analgetyków opioidowych to nudności, wymioty, sedacja, zaparcia, świąd skóry oraz depresja oddechowa [19]. Szerokie spektrum działań niepożądanych wywołanych przez opioidy przyczynia się do promowania w nowoczesnej opiece okołoperacyjnej technik i sposobów postępowania, które są ukierunkowane na redukcję koniecznych do zastosowania dawek leków opioidowych przy równoczesnym zapewnieniu odpowiedniej skuteczności uśmierzania bólu pooperacyjnego i komfortu chorego. Cel

ten jest możliwy do osiągnięcia przy zastosowaniu analgezji multimodalnej, której ważny element stanowią techniki znieczulenia przewodowego i skojarzona farmakoterapia z zastosowaniem analgetyków nieopiodowych i koanalgetyków (lidokainy, ketaminy, gabapentynoidów) [20].

Opioidy w okresie pooperacyjnym mogą być podawane wieloma drogami, najczęściej: dożylnie, doustnie lub w przypadku wykonywania blokad układu nerwowego — okołordzeniowo (zewnątrzooponowo lub podpajęczynówkowo) lub okołonowo. Należy podkreślić, że leki przeciwbólowe nie powinny być z wielu powodów, w tym z oczywistych względów humanitarnych, podawane drogą domięśniową. Nie jest także zalecana podskórna droga podawania leków przeciwbólowych ze względu na często współistniejące w bezpośrednim okresie pooperacyjnym wychłodzenie organizmu chorych i niepewne wchłanianie leku, a co za tym idzie, trudny do przewidzenia efekt przeciwbólowy. Po rozległych zabiegach operacyjnych, ze względu na doskonałe możliwości dostosowania dawki opioidu do aktualnego natężenia bólu, leki opioidowe podawane są najczęściej drogą dożylną. Optymalnym sposobem postępowania jest ustalenie skutecznej dawki analgetycznej opioidu poprzez miareczkowanie, czyli podawanie małych dawek leku w krótkich odstępach czasowych aż do uzyskania satysfakcjonującej ulgi w bólu, z następową kontynuacją analgezji z zastosowaniem ciągłego wlewu dożylnego. Miareczkowanie zaleca się przede wszystkim u chorych z bardzo silnym bólem w celu jego szybkiego opanowania oraz u chorych leczonych silnymi opioidami, którzy wymagają dodatkowo wielu dawek ratunkowych opioidów. W praktyce w przypadku miareczkowania morfiną podaje się dożylnie 1–2 mg morfiny w kilkuminutowych odstępach (co 3–5 minut), aż do uzyskania znaczącego, satysfakcjonującego złagodzenia bólu lub wystąpienia działań niepożądanych. Następnie na podstawie sumarycznej dawki analgetycznej i znajomości okresu półtrwania leku (w tym wypadku morfiny) można wyliczyć zapotrzebowanie godzinowe. I tak, jeżeli dawka potrzebna do osiągnięcia skutecznej analgezji wyniosła na przykład 12 mg morfiny, należy zlecić choremu ciągły wlew dożylny w dawce 2 mg morfiny na godzinę — okres półtrwania morfiny wynosi 3–4 godziny, co oznacza, że w tym czasie połowa dawki wysycającej, czyli 6 mg musi zostać podana, aby utrzymać terapeutyczne stężenie morfiny. Dawkowanie najczęściej stosowanych leków opioidowych w systemie PCA (*patient-controlled analgesia*) u dorosłych chorych przedstawiono w tabeli 3 [19].

W bezpośrednim okresie pooperacyjnym powinny być preferowane krótkodziałające preparaty leków opioidowych ze względu na lepsze możliwości modyfikowania dawki analgetycznej, natomiast preparaty długodziałające o kontrolowanym uwalnianiu, powinny być stosowane w kolejnych dobach pooperacyjnych, gdy dolegliwości bólowe są na bardziej stabilnym poziomie.

Tabela 3. Dawkowanie najczęściej stosowanych leków opioidowych w systemie PCA u dorosłych chorych [19]

Opioid	Dawka bolusa	Okres refrakcji (min)
Morfina	0,5–2,5 mg	5–15
Oksykodon	0,03 mg kg ⁻¹	5–10
Fentanyl	0,02–0,05 mg	5–10
Nalbufina	1–3 mg	6–10
Tramadol	10–25 mg	5–10

PCA (*patient-controlled analgesia*) — leczenie bólu kontrolowane przez chorego**Tabela 4.** Dawki ekwianalgetyczne leków opioidowych

Opioid	Dawka dożylna	Dawka doustna
Morfina	10 mg	30 mg
Tramadol	100 mg	150 mg
Oksykodon	7,5–10 mg	20 mg
Fentanyl	0,1 mg	–
Buprenorfina	0,4 mg	0,8 mg (tabletki podjęzykowe)
Tapentadol	–	100 mg
Metadon	1 mg	3 mg
Nalbufina	10 mg	–

W przypadku przeliczania dawek morfiny z dożylną na doustną stosuje się współczynnik 1:3, czyli jeżeli dobowe zapotrzebowanie na morfinę dożylną wynosiło 20 mg, to równoważna doustna dawka leku wynosić będzie 60 mg. W przypadku oksykodonu przelicznik ten wynosi 1:2. Po wymiarczkowaniu zapotrzebowania na morfinę można ją zamienić na inny, dowolny opioidowy lek przeciwbólowy o pożądanym profilu terapeutycznym i farmakokinetycznym oraz optymalnym dla danego chorego spektrum ewentualnych działań niepożądanych.

Zamiana jednego leku opioidowego na inny, czyli tak zwana rotacja opioidów, jest często spowodowana nieskutecznością stosowanego leczenia, zmianą charakteru bólu lub pojawieniem się działań niepożądanych leków stosowanych w terapii. W farmakoterapii bólu używa się pojęcia dawek ekwianalgetycznych, które są definiowane jako dawki różnych opioidów powodujące tożsamy efekt analgetyczny. Przykłady najczęściej stosowanych zebrano w tabeli 4.

Najważniejsze leki opioidowe stosowane w codziennej praktyce przedstawiono w tabeli 5.

LEKI OPIOIDOWE NIEZALECANE

PETYDYNA

Obecne standardy leczenia bólu ostrego i pooperacyjnego, zarówno polskie, jak i światowe (*American Pain Society* 2016) nie zalecają stosowania petydyny w leczeniu bólu. Sugestia ta jest merytorycznie umotywowana i dotyczy

zarówno oceny skuteczności, jak i bezpieczeństwa jej stosowania. Jest syntetycznym lekiem przeciwbólowym, wykazującym słabszy efekt analgetyczny w porównaniu z morfiną. Oprócz wpływu na receptory opioidowe typu μ , wykazuje efekt cholinolityczny i ma działanie miejscowo znieczulające. Po podaniu parenteralnym efekt analgetyczny utrzymuje się około 2–3 godziny i jest osobniczo zmienny. Natomiast czynny metabolit petydyny — norpetydyna, charakteryzuje się długim okresem półtrwania rzędu 8–21 godzin. Norpetydyna wykazuje o połowę słabsze od leku macierzystego działanie przeciwbólowe, wywiera jednak efekt neurotoksyczny. Konsekwencją krótkiego efektu analgetycznego petydyny oraz długiego okresu półtrwania neurotoksycznego metabolitu jest zjawisko kumulacji tego ostatniego, które występuje w przypadku stosowania powtarzalnych dawek petydyny. Wydłużenie okresu półtrwania norpetydyny jest szczególnie istotne w populacji pediatrycznej. Także w przypadku zastosowania petydyny podczas porodu może dojść do ekspozycji noworodka w następstwie transferu łożyskowego leku, co może wpływać na pogorszenie jego stanu neurologicznego, a w niektórych przypadkach nawet spowodować wystąpienie drgawek. Należy podkreślić, że bariera krew-mózg u noworodków i małych dzieci nie jest w pełni sprawna funkcjonalnie, stąd też w okresie tym wiele leków może w większym stopniu w porównaniu z populacją dorosłych chorych penetrować do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), indukując tam polekowe działania niepożądane. Dlatego petydyna nie powinna być stosowana jako analgetyk u pacjentek podczas porodu.

Drugą populacją, w której można zauważyć niekorzystne działanie petydyny, jest populacja geriatryczna. Chorzy powyżej 65. rż. często mają gorszą niż młodsi funkcję wątroby i nerek, co dodatkowo sprzyja kumulacji norpetydyny w następstwie wydłużenia jej okresu półtrwania. Nie bez znaczenia jest fakt, że w tej populacji podczas podawania petydyny zwiększa się ryzyko występowania objawów niepożądanych ze strony OUN, w tym pobudzenia, splątania, zaburzeń ruchowych, zawrotów głowy, a także nudności i wymiotów.

Należy podkreślić, że brakuje danych wskazujących na lepszą w porównaniu z innymi opioidami skuteczność petydyny w farmakoterapii bólu. Co więcej, liczne prace wskazują, że działanie przeciwbólowe petydyny może być z powodzeniem zastąpione przez inne, bezpieczniejsze, nieulegające metabolizmowi do toksycznych metabolitów opioidy, których okres półtrwania i efekt analgetyczny są znacząco dłuższe w porównaniu z petydyną.

PENTAZOCYNA

Pentazocyna jest agonistą receptora opioidowego κ , dlatego oprócz stosunkowo słabego działania analgetycznego (5–10-krotnie słabszego niż morfina) wykazuje

Tabela 5. Najczęściej stosowane opioidy w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego

Nazwa opioidu	Mechanizm działania	Dawkowanie	Uwagi
Tramadol	1. Agonista receptora opioidowego mi 2. Inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny	Dożylnie: w dawkach frakcjonowanych 50–100 mg co 4–6 godzin lub ciągłym wlewie dożylnym. Doustnie: w preparacie krótkodziałającym 50–100 mg co 4–6 godzin; w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu 50–200 mg co 12 godzin Dawka maksymalna 400 mg na dobę	Sila działania tramadolu to 1/10 do 1/6 siły działania morfiny. Metabolizm przy udziale CYP2D6, który cechuje polimorfizm, a jego genetycznie uwarunkowane odmiany mogą być przyczyną działania przeciwbólowego tramadolu u tzw. wolnych metabolizerów (około 7–10% rasy kaukaskiej) lub wystąpienia objawów toksycznych po zastosowaniu nawet małej dawki tramadolu u tzw. szybkich metabolizerów (około 3% rasy kaukaskiej). Mniejsza skuteczność tramadolu także u chorych otrzymujących równocześnie inhibitory CYP2D6 (np. paroksetynę), ondansetron (antagonizm ondansetronu w stosunku do receptorów serotoninowych) oraz karbamazepinę (indukcja CYP3A4 i nasilenie przemiany tramadolu do nieaktywnego metabolitu N-demetylotramadolu). Ryzyko wystąpienia potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego u chorych otrzymujących tramadol w skojarzeniu z niektórymi lekami, takimi jak: fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, escitalopram, wenlafaksyna, duloksetyna, klomipramina, amitryptylina, trazodon, risperidon Należy unikać stosowania tramadolu u chorych po urazie głowy, z zaburzeniami świadomości, podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, padaczką. Mały potencjał wywoływania lekozależności oraz rozwoju tolerancji. Mniejsze w porównaniu z innymi opioidami ryzyko depresji oddechowej
Morfina	Agonista receptora opioidowego mi	W bólu pooperacyjnym dożylnie optymalnie metodą PCA (bolus 0,5–2,5 mg, czas refrakcji 5–10 minut) lub miareczkowania: 1–2 mg co 3–5 minut do uzyskania oczekiwanego efektu z kontynuacją wlewu ciągłego. Doustnie w dawce 5–10 mg co 4 godziny (preparaty krótkodziałające) lub 10–20 mg co 12 godzin (preparaty o kontrolowanym uwalnianiu). Przelicznik morfiny dożylniej do doustnej wynosi 3: doustnie należy podać trzykrotnie wyższą dawkę morfiny w porównaniu do tej, która była skuteczna przy stosowaniu leku drogą dożylną	Lek o liniowej farmakokinetyce — proporcjonalna zależność pomiędzy podaną dawką a efektem przeciwbólowym. Metabolizowana do morfino-3- (M-3G) i morfino-6-glukuronianu (M-6G). M-3G może wywierać działanie neurotoksyczne oraz być przyczyną wystąpienia drgawek. Wywołuje dobry nastrój, euforię (rzadziej dysforię), zniejsza zdolność koncentracji i zwalnia procesy myślowe. Działa depresyjnie na ośrodek oddechowy — zmniejsza częstość oddychania (aż do bezdechu włącznie), powoduje depresję ośrodka kaszlu. Zwiększa napięcie chemoreceptorową, czego następstwem są nudności i wymioty. Powoduje uwolnienie histaminy, wzmacnia napięcie mięśniówki przewodu pokarmowego, zwiększa zwieracz, upośledza perystaltykę jelit, zwiększa napięcie zwieracza pęcherza moczowego U chorych chorych na nowotwór wykorzystywany jest dodatkowy efekt w postaci łagodzenia duszności
Oksykodon	Agonista receptora opioidowego mi i kappa	W bólu pooperacyjnym optymalnie dożylnie metodą PCA (bolus 0,03 mg kg ⁻¹ , czas refrakcji 5–10 minut) ub miareczkowania: 1–2 mg co 3–5 minut do uzyskania optymalnego efektu z kontynuacją wlewu ciągłego. Doustnie w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu początkowo 10–20 mg co 12 godzin. Przelicznik oksykodonu dożylnego na doustny wynosi 2, czyli drogą doustną należy podać dwukrotnie większą dawkę oksykodonu w porównaniu z tą, która była skuteczna przy stosowaniu oksykodonu drogą dożylną	Działa przeciwbólowo 1,5–2-krotnie silniej od morfiny. Aktywność oksykodonu w stosunku do receptorów opioidowych kappa wyjaśnia jego lepszą w porównaniu z innymi opioidami skuteczność w uśmierzaniu bólu trzewnego. Z tego powodu oksykodon powinien być opioidem z wyboru w leczeniu bólu pooperacyjnego po zabiegach z zakresu chirurgii gastroenterologicznej, urologii i ginekologii W porównaniu z innymi opioidami, oksykodon rzadziej wywołuje działania niepożądane, w szczególności te ze strony przewodu pokarmowego. Oksykodon jest bezpieczniejszym analgetykiem opioidowym u chorych w podeszłym wieku, u których nie ma potrzeby znaczącego modyfikowania dawki pod warunkiem prawidłowej funkcji wątroby i nerek. W porównaniu z morfiną rzadziej powoduje zaburzenia poznawcze w tej grupie wiekowej chorych Ma niewielki potencjał interakcji lekowych. Klinicznie istotne mogą być interakcje z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy oraz z lekami o działaniu cholinolitycznym Dostępny jest preparat będący połączeniem oksykodonu z naloksonem w stosunku 2:1 do podawania drogą doustną. Jest on wskazany w leczeniu i profilaktyce indukowanych przez opioidy zaparć



Tabela 5 cd. Najczęściej stosowane opioidy w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego

Fentanyl	Agonista receptora opioidowego mi	Dożylnie we wlewie ciągłym w dawce 0,5–3 µg kg ⁻¹ h ⁻¹ lub metodą PCA: bolus 0,02–0,05 mg, okres refrakcji 5–10 minut. W bólu przewlekłym w systemie transdermalnym — plastrach uwalniających 12,5, 25, 50, 75 i 100 µg fentanyl h ⁻¹ , czas działania plastra 3 doby	Działło 50–80 razy silniej od morfiny, wykazuje słabszy od niej efekt sedacyjny. W niewielkim stopniu uwalnia histaminę. Metabolizowany do nieaktywnych metabolitów w wątrobie, może być stosowany u chorych z zaburzeniami funkcji nerek. Szybki początek działania – po podaniu dożylnym około 10 sekund — i krótki czas działania — średnio 0,5–1 godziny po dożylnym podaniu dawki 0,1 mg. Jest przede wszystkim stosowany śródoperacyjnie, w okresie pooperacyjnym ze względu na krótki czas działania rzadziej głównie we wlewie ciągłym. Jako pierwszy z opioidów dzięki małej masie cząsteczkowej oraz dużej lipofilności został zastosowany do leczenia bólu przewlekłego w postaci transdermalnej
Buprenorfina	1. Częściowy agonista w stosunku do receptora opioidowego mi 2. Antagonista receptora opioidowego delta i kappa	W bólu pooperacyjnym dożylnie 0,3–0,6 mg co 6–8 godzin. W bólu przewlekłym w systemie transdermalnym o kontrolowanym uwalnianiu (uwalniającym 35; 52,5 oraz 70 µg buprenorfiny przez godzinę)	Buprenorfina działa 100 razy silniej w porównaniu do morfiny. W przedziale dawek terapeutycznych buprenorfina zachowuje się jak czysty agonista: zależność dawka–efekt analgetyczny jest liniowa. Efekt pułapowy dotyczy natomiast depresji oddechowej, w związku z czym prawdopodobieństwo jej wystąpienia przy stosowaniu buprenorfiny jest niewielkie W mniejszym stopniu wpływa na funkcje poznawcze u osób starszych. Małe w porównaniu z innymi opioidami ryzyko rozwoju tolerancji. U chorych z niewydolnością nerek farmakokinetyka buprenorfiny się nie zmienia, dlatego może być bezpiecznie stosowana w tej grupie chorych. Wykazano ponadto, że buprenorfina nie jest usuwana podczas zabiegów hemodializy, co pozwala na zapewnienie stabilnej analgezji i zapobiega znaczącym nasileniom dolegliwości bólowych po zabiegu hemodializy
Tapentadol	1. Agonista receptora opioidowego mi 2. Inhibitor zwrotnego wychwytu noradrenaliny	Doustnie: tabletki o natychmiastowym uwalnianiu stosowane w dawce 50–100 mg co 4–6 godzin (maksymalna dawka dobową 600 mg) oraz tabletki o kontrolowanym uwalnianiu podawane w dawce 50–250 mg co 12 godzin (maksymalnie do 500 mg na dobę)	Działło 2–3-krotnie słabiej przeciwbólowo w porównaniu do morfiny. W przeciwieństwie do tramadolu nie działa na układ serotonergiczny. Niewielkie ryzyko interakcji lekowych. Nie wolno łączyć tapentadolu z inhibitorami MAO (ryzyko kryzy nadciśnieniowej). Mały potencjał uzależniający. Dobrze tolerowany także przez chorych w podeszłym wieku. Noradrenergiczny mechanizm działania przyczynia się do dobrej skuteczności tapentadolu w bólu neuropatycznym oraz bólu mieszanym z komponentem neuropatycznym
Nalbufina	1. Antagonista receptora opioidowego mi 2. Agonista receptora kappa	Dożylnie: bolus 0,1–0,3 mg kg ⁻¹ (maks. 20 mg), dawkę można powtórzyć po 3–6 godzinach wlew ciągły 0,04–0,32 mg kg ⁻¹ h ⁻¹	Nie powinna być stosowana łącznie z czystymi agonistami receptora mi, ponieważ znosi ich efekt przeciwbólowy. Nie zaleca się także stosowania nalbufiny u osób uzależnionych od opioidów oraz u chorych leczonych przewlekłe opioidami ze względu na ryzyko znaczącego nasilenia bólu oraz wystąpienia zespołu z odstawienia. Niewielki potencjał uzależniający. Nie wpływa na mięśniową gładką przewodu pokarmowego i dróg moczowych i dzięki temu w minimalnym stopniu opóźnia opróżnianie żołądka i pasaż jelitowy ani nie powoduje trudności w oddawaniu moczu. Mniejszy w porównaniu z innymi silnymi opioidami potencjał depresji oddechowej. W odniesieniu do depresji oddechowej w przypadku nalbufiny stwierdza się efekt pułapowy, który występuje przy dawce 30 mg nalbufiny. Efekt pułapowy działania analgetycznego stwierdza się przy dawce 50 mg leku. Dlatego nalbufina jest zalecana w przypadku dolegliwości bólowych o umiarkowanym nasileniu
Metadon	1. Agonista receptora opioidowego mi 2. Antagonista receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginianowego) 3. Inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny	Doustnie zwykle 2,5–10 mg co 3 do 8 godzin. Konieczność indywidualnego dawkowania metadonu oraz ścisłego monitorowania zarówno jego działania analgetycznego, jak i potencjalnych działań niepożądanych	Stosowany w leczeniu bólu przewlekłego. Tendencja do kumulacji w tkankach przy powtarzanym podawaniu. Długo i bardzo zmiennej czas eliminacji metadonu, który wynosi 15–60 godzin — po wprowadzeniu zmian w dawkowaniu stan stacjonarny w surowicy ustala się najwcześniej po upływie kilku dni. Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego u chorych leczonych metadonem w skojarzeniu z sertralinią, wenlafaksyną i ciprofloksacyną. Metadon może wydłużać odstępn QT, co u chorych leczonych dużymi dawkami metadonu w połączeniu ze stosowaniem leków, takich jak: haloperidol, TCA lub ciprofloksacyna, może być przyczyną wystąpienia zagrożających życiu zaburzeń rytmu serca

PCA (patient-controlled analgesia) — leczenie bólu kontrolowane przez pacjenta; MAO — inhibitory monoaminooksydazy; TCA (tricyclic antidepressants) — trójcykliczne antydepresanty

również działanie halucynogenne oraz dysforyczne. Z tego powodu lek ten nie powinien być stosowany w terapii bólu pooperacyjnego [19].

ANALGETYKI NIEOPIOIDOWE W TERAPII BÓLU POOPERACYJNEGO

U chorego z bólem ostrym i pooperacyjnym zaleca się stosowanie analgetyków nieopiodowych, w sytuacji gdy natężenie bólu nie przekracza NRS = 4. Mogą one być stosowane w monoterapii, a przy większym natężeniu bólu powinny być składnikami analgezji multimodalnej, co pozwala na poszerzenie spektrum efektu przeciwbólowego innych analgetyków oraz na zmniejszenie dawki całkowitej analgetyków opiodowych.

W każdym rodzaju bólu nocyceptywnego (mechaniczny, zapalny, trzewny) skuteczne są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), natomiast paracetamol z uwagi na brak działania przeciwzapalnego jest skuteczny wyłącznie w bólu nocyceptywnym o charakterze somatycznym [19, 21, 22]. Metamizol charakteryzuje się dodatkowo ośrodkowym działaniem spazmolitycznym, co czyni go szczególnie skutecznym w leczeniu bólu nocyceptywnego o charakterze trzewnym [22]. W przypadku skojarzenia NLPZ z paracetamolem i/lub metamizolem uzyskujemy addycyjny efekt przeciwbólowy.

Wybór NLPZ w terapii bólu u chorego z bólem pooperacyjnym musi być zindywidualizowany, a w kryteriach decyzyjnych należy uwzględnić:

- czas wystąpienia działania przeciwbólowego,
- czas trwania efektu analgetycznego,
- skuteczną dawkę analgetyczną,
- przeciwwskazania oraz ryzyko powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek,
- wydolność wątroby i nerek,
- inne jednoczasowo stosowane leki i potencjalne interakcje z analgetykami nieopiodowymi [21–23].

Nie zaleca się stosowania analgetyków nieopiodowych drogami domięśniową i doodbytniczą z uwagi na długi okres latencji efektu przeciwbólowego oraz fluktuacyjny profil efektu analgetycznego (silne zalecenie, I A) [22–24]. W terapii bólu ostrego najszybszym efektem analgetycznym cechują się dożylnie postaci leków i z tego wynikają rekomendacje do stosowania określonych dostępnych tą drogą podania leków. Po zastosowaniu dożylnym analgetyki nieopiodowe najszybciej osiągają wartość T max (stężenie maksymalne), co w sposób bezpośredni koreluje z początkiem oraz szczytem działania przeciwbólowego [22–24]. W terapii bólu ostrego i pooperacyjnego rekomendowane są jako leki pierwszego wyboru w zależności od patomechanizmu oraz lokalizacji bólu po uwzględnieniu przeciwwskazań i ograniczeń do stosowania — deksketo-

profen, ketoprofen, paracetamol oraz metamizol [22–24]. W przypadku możliwości podawania analgetyków drogą doustną w pierwszej kolejności powinny być preferowane leki w postaci granulatu, tabletek rozpuszczalnych oraz tabletek orodispersyjnych (ODT) z uwagi na szybkość efektu analgetycznego. W przypadku form rozpuszczalnych efekt przeciwbólowy występuje szybciej niż po podaniu tabletki z uwagi na fakt, że po rozpuszczeniu zachodzi od razu wchłanianie leku z pominięciem czasu niezbędnego do rozpadu tabletki i uwolnienia z niej leku przeciwbólowego. Co więcej, dostępne na rynku rozpuszczalne formy NLPZ z trometamolem umożliwiają ich przyjmowanie na czczo (na przykład deksketo profen w postaci rozpuszczalnego granulatu do podania doustnego). Dla wszystkich analgetyków nieopiodowych zdefiniowano dawki pułapowe, powyżej których nie obserwuje się zwiększania efektu przeciwbólowego, natomiast znacząco zwiększa się ryzyko występowania powikłań [22–25] (tab. 6).

Maksymalna dawka dobową dla analgetyków nieopiodowych wynosi:

- 5 g dla metamizolu,
- dla paracetamolu nie należy przekraczać dawki 15 mg kg⁻¹, ani drogą doustną, ani dożylną, którą można podać lek maksymalnie czterokrotnie w ciągu doby (u chorych o masie ciała do 80 kg nie zaleca się przekraczania dawki dobowej paracetamolu = 4 g) [26].

Stosowanie paracetamolu wiąże się ze zmniejszeniem natężenia bólu, a co za tym idzie, redukcją zużycia analgetyków opiodowych [26]. Pojedyncza dawka 1 g podana dożylnie w analgezji z wyprzedzeniem, 10–30 minut przed nacięciem skóry zmniejsza pooperacyjne natężenie bólu, redukuje nasilenie i częstość występowania nudności i wymiotów, a także przyczynia się do zmniejszenia zużycia analgetyków opiodowych w okresie pooperacyjnym, co w konsekwencji redukuje nasilenie objawów niepożądanych charakterystycznych dla grupy analgetyków opiodowych. Warto pamiętać, że w pierwszych dobach po zabiegu, w zależności od stopnia deeskalacji natężenia bólu, preferowanym sposobem podawania paracetamolu jest droga dożylna, która z uwagi na profil PK/PD (*pharmacokinetic/pharmacodynamic*) pozwala uzyskiwać większe stężenia leku, co przekłada się na optymalniejszy profil skuteczności w porównaniu z podaniem leku drogą doustną, a warto pamiętać, że farmakokinetyka paracetamolu ma charakterystykę liniową [26].

W leczeniu bólu ostrego rekomenduje się także doustne połączenia analgetyków nieopiodowych. Na rynku farmaceutycznym są w tym wskazaniu dostępne połączenia, które wykazują addycyjny efekt przeciwbólowy, na przykład paracetamol z ibuprofenem. W praktyce oznacza to, że takie połączenie uzupełnia wzajemnie efekty farmakologiczne, poszerzając spektrum działania przeciwbólowego przy równoczesnym niewielkim działaniu potencjalizującym to działanie. Dostępne są także połączenia wykazujące syner-

Tabela 6. Maksymalne dawki dobowe dla najczęściej stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych w bólu ostrym

Lek	Maksymalna dawka dobowa
Deksketoprofen	150 mg*
Ketoprofen	200 mg
Ibuprofen	3200 mg
Naprosken	1500 mg
Nimesulid	200 mg
Lornoksykam	16 mg
Diklofenak	150 mg

p.o. maksymalnie 75 mg, i.v. maksymalnie 150 mg

gizm hiperaddycyjny, na przykład deksketoprofen + tramadol, paracetamol + tramadol, co oznacza, że nie tylko dochodzi do znacznego uzupełnienia i poszerzenia spektrum efektu przeciwbólowego, ale także efekt ten zostaje znacznie wzmacniony [22–24]. W grupie NLPZ w leczeniu bólu ostrego i pooperacyjnego stosowane są również wybiórcze inhibitory COX-2. W Polsce obecnie dostępne są doustne postaci celekoksytu i etorikoksytu. W przeglądzie *The Cochrane Collaboration* z 2013 roku wykazano, że celekoksyt podany w jednorazowej dawce po zabiegu (zabieg ortopedyczny lub stomatologiczny) skutecznie zmniejsza odczuwanie bólu i wydłuża czas do podania kolejnego leku przeciwbólowego — mediana 6,6 godziny w przypadku zastosowania dawki 200 mg, 8,4 godziny przy dawce 400 mg i 2,3 godziny przy zastosowaniu placebo. Działania niepożądane występowały u podobnego odsetka chorych w grupach otrzymujących celekoksyt i placebo i były łagodne lub o średnim stopniu nasilenia [24, 25]. Z kolei w badaniu Schroer i wsp. [26] wśród 107 chorych stosowanie celekoksytu przez 6 tygodni po endoprotezoplastyce stawu kolanowego wiązało się z mniejszym użyciem w okresie okołopoperacyjnym opioidów i lepszymi wynikami w skalach VAS. Co więcej, grupa otrzymująca celekoksyt przez pierwszy rok po operacji miała większy zakres zgięcia stawu kolanowego [24, 25]. Podobne wyniki przedstawiają prace z innych ośrodków. W metaanalizie prac na temat zapobiegania skostnieniom pozaszkieletowym po protezoplastyce stawu biodrowego wykazano, że celekoksyt równie skutecznie jak indometacyna zapobiega występowaniu skostnień pozaszkieletowych. Co więcej, celekoksyt jako jedyny lek zmniejszał ryzyko działań niepożądanych z zakresu przewodu pokarmowego w porównaniu z indometacyną [24, 25]. Jest to szczególnie ważne w sytuacji obligatoryjnej oceny i stosowania w uzasadnionych przypadkach profilaktyki farmakologicznej żylną chorobą zakrzepowo-zatorową u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym. Należy pamiętać, że stosowanie celekoksytu nie wyklucza występowania powikłań w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, z perforacją wątroby. Stosowany zgodnie z rekomendacjami ekspertów zna-

cząc jednak to ryzyko zmniejsza, w porównaniu z nieselektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy. Skuteczność w leczeniu bólu ostrego i pooperacyjnego wykazuje także etorikoksyt [24, 25].

PARACETAMOL

Na podstawie wyników najnowszych badań nad mechanizmem działania paracetamolu postrzega się go jako prolek, który, dzięki swym aktywnym metabolitom, wykazuje związek z układem endokannabinoidowym. Zauważono, że w mózgu i rdzeniu kręgowym paracetamol podlega deacetylcji do p-aminofenolu, który następnie reaguje z kwasem arachidonowym pod wpływem hydrolazy amidu kwasu tłuszczowego (FAAH, *fatty acid amide hydrolase*) i powstaje aktywny metabolit tego leku amid N-arachidonoilofenolaminy kwasu tłuszczowego (AM404) [27, 28], który nie działa bezpośrednio na receptory kannabinoidowe, ale w sposób pośredni zwiększa aktywność układu endokannabinoidowego. Z jednej strony — związek ten jest silnym aktywatorem receptora waniloidowego podtypu 1 (TRPV1), będącego ligandem receptorów dla kannabinoidów CB1, z drugiej — jako inhibitor wychwyty zwrotnego endogennego kannabinoidu (anandamidu) prowadzi do zwiększenia endogennej puli tych związków [29]. Z kolei endogenne kannabinoidy, na przykład anandamid, działają antynocyceptywnie zarówno na poziomie rdzenia, jak i mózgu. Ponadto kannabinoidy znacząco obniżają ciepłotę ciała poprzez aktywację receptorów CB1 w polu przedwzrokowym podwzgórza [27, 29, 30]. Wiadomo że przeciwbólowe pochodne aniliny wykazują podobne działanie do kannabinoidów, takie jak poprawa nastroju, rozluźnienie psychiczne i uspokojenie. Do tej pory nie zauważono takich właściwości w przypadku stosowania paracetamolu, choć niektórzy przypisują mu słabe właściwości sedatywne. Wykazano ponadto, że AM404 w zależności od stężenia wykazuje działanie hamujące w stosunku do enzymów COX-1 i COX-2 [27, 28, 30, 31]. Mechanizm ten może być ważny szczególnie w takich obszarach mózgu, w których jest obecne duże stężenie enzymu FAAH (*fatty acid amide hydrolase*), na przykład w jądrze śródmózgowiowym nerwu trójdzielnego czy w pierwszorzędnym neuronach czuciowych, bowiem to w tych obszarach mózgu dochodzi do zwiększonej produkcji aktywnego metabolitu AM404, a to z kolei może w pewnym stopniu tłumaczyć aktywność hamującą paracetamolu wobec cyklooksygenaz w OUN. Alternatywnym mechanizmem działania przeciwbólowego paracetamolu mogłoby być także hamowanie tworzenia tlenku azotu (NO, *nitric oxide*). Szlak L-arginina/NO aktywowany przez substancję P oraz receptory NMDA (N-metylo-D-asparaginianowego) prowadzi do syntezy NO, który jest ważnym neuroprzebieżnikiem w procesach nocycepcji w rdzeniu kręgowym [30–32].

Reasumując, paracetamol działa na wszystkich poziomach przewodzenia bodźców bólowych, począwszy od receptorów w tkankach, poprzez rdzeń kręgowy, aż po wzgórze i korę mózgową, gdzie odbierane są wrażenia bólowe. Mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest złożony — wciąż rozważa się kilka możliwości, a wśród nich wymienia: oddziaływanie zarówno na obwodowe (hamowanie aktywności COX), jak i ośrodkowe (COX, serotonergiczne zstępujące drogi hamujące, szlak L-arginina/NO, układ kannabinoidowy) procesy antynocycypcji, a także mechanizm „oksydoredukcyjny”. W chwili obecnej nie jest już podkreślany wpływ hamujący paracetamolu na COX-3, która występuje u zwierząt laboratoryjnych, natomiast nie stwierdzono jej obecności u człowieka [32].

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą do grupy analgetyków nieopiodowych, które wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Oprócz hamowania syntezy prostaglandyn mogą wpływać na inne istotne procesy patofizjologiczne, które uczestniczą w powstawaniu bólu nocycyptywnego o charakterze zapalnym. Działanie analgetyczne i przeciwzapalne tej grupy leków jest realizowane poprzez hamowanie ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu, hamowanie aktywacji NF-kappa B, aktywację układu lipoksyn oraz hamowanie aktywności substancji P. Dodatkowo działanie NLPZ może wynikać z aktywacji zarówno nadrdzeniowych szlaków cholinergicznyc, jak i z aktywacji układu endogennych peptydów opiatopodobnych.

U chorych leczonych NLPZ należy pamiętać o przeciwwskazaniach i ograniczeniach wynikających z chorób układu sercowo-naczyniowego, nerek, górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. W zakresie interakcji w okresie okołoperacyjnym warto pamiętać o tym, że łączne podawanie z lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*) zwiększa ryzyko występowania krwawień w okresie okołoperacyjnym. Podobnie jednoczesowe stosowanie z diuretykami pętlowymi zwiększa ryzyko nefrotoksyczności. Nigdy nie należy jednoczesowo stosować więcej niż jeden NLPZ z uwagi na fakt, że nie zwiększa to skuteczności terapeutycznej, natomiast znacząco zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych. W grupie NLPZ w leczeniu bólu ostrego i pooperacyjnego stosowane są również wybiórcze inhibitory COX-2. W Polsce obecnie dostępne są celekoksyb oraz etorykoksyb w postaciach leku do podawania doustnego.

METAMIZOL

Jednym z najczęściej stosowanych w warunkach polskich lekiem o działaniu przeciwbólowym przeciwgorączkowym oraz rozkurczowym jest metamizol [33–35]. Metamizol zalicza się do grupy nieopiodowych leków przeciwbólowych. Jest pozbawiony, w przeciwieństwie do NLPZ, działania przeciwzapalnego, jednak jego efektu analgetycznego nie da się nieporównać z żadnym innym analgetykiem [35–38]. W 2012 roku zidentyfikowano nowe metabolity metamizolu co zmieniło zasadnicze podejście do stosowania leku w praktyce zarówno ambulatoryjnej, jak i klinicznej. Dotyczy to nie tylko poszerzenia wskazań klinicznych, ale również nowych możliwości stosowania leku w leczeniu skojarzonym [35, 39, 40]. Metabolity metamizolu wykazują działanie hamujące syntezę prostaglandyn, głównie poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenaz 1 oraz 2 (COX-1, COX-2), a także hamowanie nocycypcji indukowanej przez substancję P [35, 36, 39–42]. Co więcej, metamizol wykazuje dodatkowo wpływ na układ kanabinoidowy, a wpływ ten powoduje zarówno jego działanie przeciwbólowe, jak i przeciwgorączkowe [35, 43, 44]. Z kolei efekt rozkurczowy w stosunku do mięśniówki gładkiej wynika z hamowania wychwytu zwrotnego adenozyliny w strukturach OUN oraz poprzez wpływ na układ kanabinoidowy. Efekt rozkurczowy jest szczególnie istotny w sytuacji wykorzystywania leku w bólach kolkowych i trzewnych [36, 44, 45]. Metamizol wykazuje synergizm działania z NLPZ, paracetamolem oraz z analgetykami opioidowymi. Jest zalecany w leczeniu bólu zarówno ostrego, w tym także pourazowego, jak i istotnym składnikiem leczenia złożonego w terapii bólu. Z uwagi na dostępne nowe dane o bezpieczeństwie stosowania metamizolu może on być stosowany w leczeniu bólu nie tylko w populacji chorych dorosłych, ale również w grupie pediatrycznej. Należy zaznaczyć, że w 2014 roku metamizol znalazł się w standardach opublikowanych w Austrii odnoszących się do leczenia bólu w populacji pediatrycznej, co ugruntowuje opinię o bezpieczeństwie jego stosowania także u dzieci. Co więcej, na terenie Polski zarejestrowane są produkty lecznicze zawierające metamizol, które mogą być stosowane powyżej 3. miesiąca życia. W badaniach kohortowych oraz obserwacyjnych z ostatnich lat uznaje się, że powikłanie w postaci agranulocytozy indukowanej podaniem metamizolu jest rzadkie, a jego częstość porównywalna z częstością tego powikłania indukowanego przez inne nieopiodowe leki przeciwbólowe [36, 39, 46]. W przypadku stosowania metamizolu istnieje niewielkie ryzyko indukowania interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Klinicznie istotna jest interakcja z cyklosporyną, toteż zaleca się zachowanie ostrożności u chorych przyjmujących jednoczesowo obydwa leki.

ADIUWANTY W TERAPII BÓLU OSTREGO

Uwaga:

1. Poniższe informacje nie obejmują stosowania omawianych leków w znieczuleniu regionalnym.
2. Stosowanie poniższych leków jako adiuwantów w uśmierzaniu bólu/składowych analgezji wielokierunkowej jest stosowaniem leków poza charakterystyką produktu leczniczego (wyjątek stanowi lidokaina).

LIDOKAINA

Lidokaina stosowana dożylnie w okresie okołoperacyjnym jako element analgezji wielokierunkowej (multimodalnej) umożliwia stosowanie mniejszych dawek opioidów lub zrezygnowanie z nich całkowicie. Istotnie zmniejsza natężenie bólu we wczesnym okresie pooperacyjnym w spoczynku i w czasie aktywności (głęboki oddech, kaszel). Zmniejsza częstość nudności i wymiotów, przyspiesza powrót czynności przewodu pokarmowego w okresie pooperacyjnym (szczególnie po operacjach jamy brzusznej) oraz skraca czas hospitalizacji ([47–51] metaanalizy RCT [randomized controlled trials] = poziom I). Wykazano również, że okołoperacyjny wlew dożylny lidokainy wywołuje analgezję zapobiegawczą (czyli analgezję o czasie działania przekraczającym 5,5-krotnie czas półtrwania lidokainy, czyli ponad 8 godzin od zakończenia podawania) ([52] metaanaliza RCT = poziom I).

Opierając się na wynikach opublikowanych badań klinicznych dożylny wlew lidokainy jest wskazany przede wszystkim w otwartych i laparoskopowych operacjach jamy brzusznej. Ograniczona liczba badań klinicznych wskazuje na korzyści stosowania dożylnego wlewu lidokainy u chorych po operacjach gruczołu krokowego, piersi, klatki piersiowej i wielopoziomowych operacjach kręgosłupa. Nie potwierdzono korzyści takiego postępowania u chorych po operacjach kardiochirurgicznych, nefrektomii laparoskopowej, histerektomii przezbrzuszej i endoprotezoplastyki stawu biodrowego [53].

Optymalne dawkowanie, moment rozpoczęcia ani długość stosowania wlewu dożylnego lidokainy nie zostały do tej pory ustalone. Z opublikowanych badań klinicznych wynika, że dożylny wlew lidokainy jest rozpoczynany przynajmniej 30 minut przed nacięciem skóry (indukcja analgezji zapobiegawczej), do 30 minut przed lub w czasie indukcji znieczulenia. Najczęściej stosuje się dawkę nasycającą w bolusie $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$ (zakres dawki $1\text{--}3 \text{ mg kg}^{-1}$), a dawka lidokainy we wlewie w zakresie $1,5\text{--}3,0 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$. Dawkowanie powinno być obliczane na podstawie należnej masy ciała (IBW, *ideal body weight*), co jest szczególnie istotne u otyłych chorych. Zakończenie wlewu następuje w momencie zakończenia operacji (najczęściej) lub jest kontynuowane w okresie pooperacyjnym — najczęściej przez 24 godziny, lub do 48 godzin [54]. Przy powyższym dawkowaniu stęże-

nie lidokainy w osoczu może się wahać od 1 do $5 \mu\text{g ml}^{-1}$. Lidokaina w tych stężeniach nie blokuje przewodnictwa w nerwach obwodowych. Z punktu widzenia farmakologicznego, stosowana dożylnie jest modulatorem przewodzenia w obwodowym układzie nerwowym oraz sensytyzacji obwodowej i ośrodkowej [55].

Dawka lidokainy powinna być zmniejszona w stanach, w których dochodzi do zwiększenia wolnej frakcji leku: kwasicy, hiperkapnii, hipoksji, hipoproteinemii oraz upośledzonej funkcji wątroby lub nerek. U chorych z niewydolnością krążenia, wątroby i lub nerek należy zmniejszyć dawkę lidokainy i monitorować czynność układu krążenia [56].

Wlew lidokainy jest przeciwwskazany, jeżeli równocześnie stosuje się inne formy znieczulenia regionalnego, szczególnie te, w których podaje się lek znieczulenia miejscowego w bolusie lub w dużych dawkach (np. znieczulenie zewnątrzoponowe, znieczulenia splotów). W razie potrzeby można rozpocząć wlew lidokainy 4–8 godzin po podaniu leku znieczulenia miejscowego w bolusie. W przypadku nieudanego znieczulenia zewnątrzoponowego, po zatrzymaniu wlewu ciągłego do przestrzeni zewnątrzoponowej i bez podania dawki do przestrzeni zewnątrzoponowej w bolusie, ciągły dożylny wlew lidokainy może być rozpoczęty natychmiast, ale bez bolusa dożylnego [57].

Stosowanie lidokainy we wlewie dożylnym w dawce co najmniej $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ skutkuje mniejszym natężeniem bólu w spoczynku w ciągu pierwszych 4 godzin po operacji [58]. W jednym z badań po zastosowaniu lidokainy we wlewie dożylnym w dawce $1,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ nie obserwowano różnic w natężeniu bólu w stosunku do grupy kontrolnej, zaobserwowano natomiast mniejsze zapotrzebowanie na morfinę i mniejsze natężenie bólu w czasie ruchu. Różnice te pojawiały się w drugiej, a były najsilniej wyrażone w trzeciej dobie pooperacyjnej [58]. Te obserwacje są zgodne z wynikami badań laboratoryjnych, z których wynika, że wlew lidokainy hamuje rozwój hiperalgezji ośrodkowej trójfazowo. Pierwsza, ostra faza hamowania trwa 30–60 minut od zakończenia wlewu, druga, przejściowa faza hamowania trwa do 6 godzin i trzecia faza, przedłużonego hamowania rozwija się wolno w ciągu 24 godzin od zakończenia wlewu lidokainy i utrzymuje się 21 dni [59].

W ostrym bólu neuropatycznym (który może być składową bólu pooperacyjnego) działanie lidokainy polega głównie na hamowaniu generowania ektopowych, samoistnych pobudzeń w uszkodzonych nerwach. Działanie to występuje przy stężeniu lidokainy w osoczu 40-krotnie mniejszym niż stężenie konieczne do zahamowania przewodzenia pobudzeń nerwowych w nieuszkodzonych nerwach [60].

Mechanizm działania lidokainy w bólu pooperacyjnym jest różny od mechanizmów jej działania w bólu neuropatycznym i nie do końca poznany. Nie wywiera działania w ostrym bólu nocyceptycznym [61–64]. Nie wpływa w wi-

doczynny sposób na próg odczuwania bodźców mechanicznych ani termicznych w nieuszkodzonych tkankach [64, 65]. Działa antyhiperalgetycznie, hamując sensytyzację obwodową przez działanie na nocyceptory włókien nerwowych C (hiperalgezia pierwotna) i ośrodkową na poziomie rdzenia kręgowego (hiperalgezia wtórna). Działanie ośrodkowe jest dominujące. Okołooperacyjny wlew lidokainy jest najsukteczniejszy w operacjach związanych z rozwojem nasilonej hiperalgezji ośrodkowej.

Wyróżnia się dwie duże grupy nocyceptorów włókien nerwowych: C polimodalne, wrażliwe na bodźce mechaniczne i termiczne (CMH, *mechanically and heat-responsive receptors*) i niewrażliwe na bodźce mechaniczne i termiczne (CMiHi, *unresponsive to mechanical and heat stimulation*), tak zwane „śpiące”, które stają się wrażliwe na bodźce po ich sensytyzacji (obniżeniu progu pobudliwości) przez mediatory stanu zapalnego (rekrutacja nocyceptorów). Sensytyzacja nocyceptorów polimodalnych prowadzi do sumowania czasowego bodźców nocyceptywnych, a rekrutacja nocyceptorów „śpiących” dodatkowo do sumowania przestrzennego [66, 67].

Lidokaina oddziałuje preferencyjnie na zrekrutowane nocyceptory i hamuje ich aktywność (poprzez blokadę kanałów sodowych Nav 1.7, 1.8 i 1.9) i w ten sposób zmniejszając hiperalgezię pierwotną. Nie wywiera wpływu na nocyceptory CMH. Z tego wynika niezmienny próg bólowy dla bodźców mechanicznych i termicznych (w tym ostrego bólu nocyceptywnego) mogący maskować efekt analgetyczny lidokainy [68–70]. Silniejsze hamowanie uwrażliwionych „śpiących” nocyceptorów CMiHi przez małe stężenie lidokainy wydaje się przyczyną wysokiej skuteczności dożylnego wlewu lidokainy w chirurgii przewodu pokarmowego. W operacjach jamy brzusznej z rozległym uszkodzeniem tkanek dochodzi do silnej stymulacji nocyceptorów wrażliwych na bodźce chemiczne z równoczesną sensytyzacją nocyceptorów CMiHi. Lidokaina, hamując te nocyceptory, zmniejsza hiperalgezię ośrodkową i wpływa na zmniejszenie bólu w okresie pooperacyjnym [71].

Lidokaina działa na poziomie rdzenia kręgowego i hamuje przewodnictwo synaptyczne — w ten sposób zmniejsza hiperalgezię wtórną [72–74]. Wpływ na przewodnictwo synaptyczne jest wynikiem bezpośredniego i pośredniego (przez hamowanie kinazy białkowej C) blokowania receptorów NMDA oraz receptorów neurokininowych. Hamowanie receptorów muskarynowych M3 i glicynowych nasila aktywność cholinergicznego zstępującego układu antynocyceptywnego [75–77].

Istotnym mechanizmem działania lidokainy w bólu ostrym jest działanie przeciwzapalnie (szersze omówienie tego aspektu przekracza ramy niniejszego opracowania) [78]. Lek ogranicza reakcję zapalną organizmu na uraz operacyjny przez osłabienie działania czynników prozapalnych. Hamuje

zjawisko primingu granulocytów. Zapobiega to nadmiernemu uwalnianiu cytokin prozapalnych i wolnych rodników. W miejscu uszkodzenia tkanek dochodzi do ograniczenia aktywności mechanizmów prowadzących do rozwoju tak zwanego zapalenia neurogennego, a to zmniejsza sensytyzację obwodową i hiperalgezię pierwotną [79].

SIARCZAN MAGNEZU

Magnez jest antagonistą receptorów NMDA, które znajdują się w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym [80]. Są ważnym elementem układu glutaminergicznego, w którym główny neuroprzekaznik to kwas glutaminowy (glutaminian). Jedną z funkcji układu glutaminergicznego jest udział w procesie nocycepcji. Pobudzenie receptorów NMDA przez glutaminian powoduje dokomórkowy napływ jonów wapnia i nasila propagację impulsacji nocyceptywniej. Stężenie receptorów NMDA jest szczególnie duże w rogach przednich rdzenia kręgowego. Receptory te są związane z rozwojem sensytyzacji ośrodkowej, manifestującej się klinicznie jako hiperalgezia i allodynia [81, 82]. Jony magnezu, poza hamowaniem receptorów NMDA, działają również przeciwzapalnie przez zmniejszanie stężenia IL-6 (*interleukine*) i TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*) w osoczu. Działanie przeciwzapalne może mieć udział w zmniejszaniu sensytyzacji ośrodkowej [83].

Siarczan magnezu stosowany jako dodatek do morfiny podawanej dożylnie zmniejsza dobowe zapotrzebowanie na nią (*opioid-sparing effect*) w okresie pooperacyjnym. Nie wpływa to na częstość nudności i wymiotów, ale zmniejsza natężenie bólu w spoczynku, szczególnie w ciągu pierwszych 4–6 godzin, maksymalnie do 20–24 godzin po operacji oraz w czasie ruchu do 20–24 godzin po operacji ([84] metaanaliza RCT = poziom 1 [85] metaanaliza RCT = poziom 1 [86] metaanaliza RCT = poziom 1 [87] metaanaliza RCT = poziom 1 [88] metaanaliza RCT = poziom 1). Najsilniej wyrażone zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na morfinę obserwowano po operacjach urologicznych, ginekologicznych, ortopedycznych, cholecystektomiach, operacjach jelita grubego i operacjach pomostowania naczyń wieńcowych.

Jednolite dawkowanie siarczanu magnezu nie zostało do tej pory ustalone. Najczęściej stosuje się bolus początkowy w dawce 50 mg kg⁻¹ (zakres 30–50 mg kg⁻¹), a następnie wlew dożylny w dawce 10–15 mg kg⁻¹ h⁻¹ (zakres 6–25 mg kg⁻¹ h⁻¹) do końca operacji, chociaż w niektórych badaniach wlew był kontynuowany przez 24–48 godzin. Korzystne działanie siarczanu magnezu w okresie pooperacyjnym obserwowano również u chorych znieczulanych podpajęczynówkowo ([89] metaanaliza RCT = poziom 2 [90] metaanaliza RCT = poziom 2 [91] metaanaliza RCT = poziom 2)].

Jony magnezu mogą opóźnić powrót przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz powodować bradykardię, nie-

mniej na podstawie dotychczas opublikowanych wyników badań można stwierdzić, że siarczan magnezu jest skutecznym i bezpiecznym uzupełnieniem farmakoterapii bólu pooperacyjnego i powinien być uwzględniany jako element analgezji wielokierunkowej (multimodalnej).

LEKI α 2-ADRENOMIMETYCZNE (AGONISTY RECEPTORA α 2-ADRENERGICZNEGO)

Agonisty receptora α 2-adrenergicznego wywierają swoje działanie przez stymulację receptorów α 2 w rogu tylnym rdzenia kręgowego oraz nadrdzeniowo w miejscu sinawym. Pobudzenie tych receptorów hamuje uwalnianie glutaminianu i substancji P przez neurony w rogu tylnym rdzenia kręgowego oraz noradrenaliny w miejscu sinawym.

Okłooperacyjne zastosowanie agonistów receptora α 2-adrenergicznego, klonidyny lub deksmedetomidyny, zmniejsza natężenie bólu w okresie pooperacyjnym, pozwala zmniejszyć dawki opioidów i zmniejsza częstość nudności ([92] metaanaliza RCT = poziom 1). Leki te są najczęściej stosowane w premedykacji (doustnie lub dożylnie) i śródoperacyjnie (dożylnie), ich podaż może być kontynuowana w okresie pooperacyjnym (powtarzane dawki lub ciągle wlew dożylny). Optymalne dawkowanie nie zostało ustalone.

Klonidyna jest najczęściej podawana jako premedykacja w okresie przedoperacyjnym w dawce 3–5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (30–90 min przed indukcją, doustnie lub w 30–60-minutowym wlewie dożylnym). Jej podaż może być kontynuowana śródoperacyjnie i/lub w okresie pooperacyjnym we wlewie dożylnym w dawce 0,2–0,3 $\text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ [93–95].

Deksmedetomidyna jest stosowana w dawce początkowej w premedykacji dożylniej (5–10 min do 30 min przed indukcją znieczulenia) lub śródoperacyjnie we wlewie dożylnym w dawce 0,5–2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ podawanej w ciągu 5–10 minut. Śródoperacyjna i/lub pooperacyjna kontynuacja dożylniej podaży deksmedetomidyny odbywa się w dawce 0,2–0,5 $\text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ [96–99].

Najczęstszymi objawami niepożądanymi ograniczającymi stosowanie agonistów receptora α 2-adrenergicznego są hipotensja, bradykardia i sedacja.

GABAPENTYNOIDY (LIGANDY α 2 δ)

Gabapentynoidy hamują hiperalgezę i allodynię, wywierając tylko niewielki wpływ na proces nocycepcji. Zmniejszają nadpobudliwość neuronów w rogach tylnych rdzenia kręgowego (prowadzącą do sensytyzacji ośrodkowej) pojawiającą się po urazowym uszkodzeniu tkanek.

W działaniu gabapentynoidów można wyróżnić fazę szybką (30–60 min) i wolną (10–20 h). W świetle dotychczasowych badań wydaje się, że w okresie okołooperacyjnym, w bólu ostrym, istotna jest faza szybka, związana z działaniem na neurony, które doznały urazu chirurgicznego.

W neuronach tych, w aparacie uwalniającym neuroprzebieżnik, dochodzi do zwiększenia liczby kanałów wapniowych i do zwiększonej pobudliwości komórki (*up-regulation*).

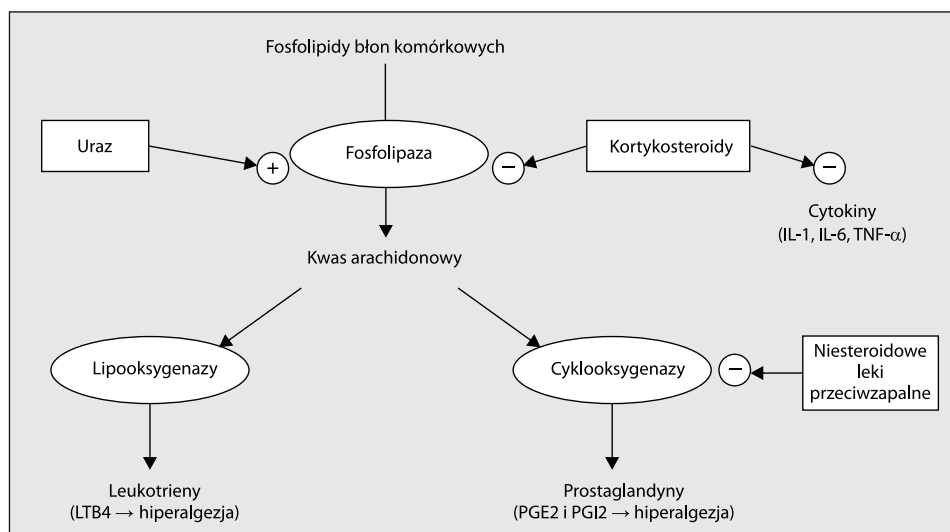
Gabapentynoidy wiążą się z podjednostką α 2 δ presynaptycznego wysokonapięciowego kanału wapniowego (HVA- Ca^{2+}), powodując jego unieczynnienie. Ogranicza to transport aksonalny czynnych kanałów wapniowych HVA- Ca^{2+} do synapsy w rdzeniu kręgowym i zmniejsza liczbę tych kanałów w aparacie uwalniającym neuroprzebieżnik, a to odpowiada za zmniejszony dokomórkowy napływ jonów wapnia koniecznych do rozpoczęcia uwalniania neuroprzebieżnika pobudzającego (np. substancja P, peptyd związany z genem kalcytoniny) z pęcherzyków presynaptycznych. Zmniejszenie uwalniania neuroprzebieżnika redukuje pobudliwość komórek nerwowych. Skutkuje to szybkim pojawieniem się działania hamującego rozwój allodyni i hiperalgezji [100].

Okłooperacyjne zastosowanie gabapentyny ([101] metaanaliza RCT = poziom 1 [102] metaanaliza RCT = poziom 1) i pregabaliny [103] metaanaliza RCT = poziom 1) poprawia jakość analgezji w spoczynku i w ruchu oraz zmniejsza zapotrzebowanie na opioidy w okresie pooperacyjnym. Gabapentyna i pregabalina zmniejszają występowanie objawów niepożądanych wywołanych przez opioidy, w szczególności wymiotów, retencji moczu i nudności. Według autorów metaanalizy dotyczącej stosowania pregabaliny w okresie okołooperacyjnym, korzyści mogą odnosić szczególnie chorzy poddawani operacjom chirurgicznym o dużym natężeniu bólu w okresie pooperacyjnym, a wskazania do jej stosowania powinny być ustalane po uwzględnieniu potencjalnych działań niepożądanych [104].

Korzystne działanie gabapentyny na redukcję natężenia bólu pooperacyjnego i zmniejszone zapotrzebowanie na opioidy obserwowano niezależnie od rodzaju operacji [102]. Efekty te występowały niezależnie od dawki w zakresie 300–1200 mg [101], chociaż autorzy późniejszej metaanalizy sugerują stosowanie dawek w zakresie 600–1200 mg [102]. Ze względu na różnorodność stosowanych schematów dawkowania i wielkości poszczególnych dawek trudno zalecić jeden z nich. Na obecnym etapie wiedzy wydaje się uzasadnione podawanie gabapentyny w premedykacji 2 godziny przed operacją w dawce 600–1200 mg, mając na uwadze możliwość wystąpienia działań niepożądanych (nadmiernej sedacji, zawrotów głowy i zaburzeń widzenia).

KORTYKOSTEROIDY

Ostry ból pooperacyjny jest zwykle traktowany jako zapalny ból nocyceptywny. W zależności od rodzaju operacji chirurgicznej, w różnym stopniu, ostry ból pooperacyjny ma również składową neuropatyczną. W późnym okresie fazy ostrej bólu pooperacyjnego może nawet dominować odwracalny ból neuropatyczny [105].



Rycina 1. Schemat procesu hamowania aktywności fosfolipazy A₂ przez kortykosteroidy

Uraz tkanek powoduje uruchomienie kaskady kwasu arachidonowego, prowadzącej w ostatecznym efekcie do powstania algeziejogennych prostaglandyn i leukotrienów. Kluczowym procesem dla inicjacji kaskady kwasu arachidonowego jest aktywacja fosfolipazy A₂ (PLA₂), która uwalnia kwas arachidonowy bezpośrednio z fosfolipidów błonowych. Kwas arachidonowy jest substratem dla cyklooksygenazy (COX) i lipooksygenazy (LOX). Cyklooksygenaza katalizuje syntezę prostaglandyn, a lipooksygenaza — leukotrienów. Powstałe prostaglandyny PGE₂ i PGI₂ oraz leukotrieny LBT₄ biorą udział w rozwoju hiperalgezji.

Kortykosteroidy pośrednio, przez indukcję syntezy lipokortyny (aneksyny A1), hamują aktywność fosfolipazy A₂. Zahamowanie fosfolipazy A₂ prowadzi do zmniejszenia ilości substratu (kwasu arachidonowego) dostępnego dla cyklooksygenazy i lipooksygenazy, a to z kolei prowadzi do zmniejszenia syntezy prostaglandyn i leukotrienów. Ostatecznym efektem jest działanie przeciwzapalne [106].

Kortykosteroidy hamują powstawanie lub uwalnianie cytokin prozapalnych IL-1, IL-2, IL-6, IFN-γ (*interferone gamma*), TNF-α. Stabilizują błony komórkowe neuronów w tkankach obwodowych i wywierają efekt antynocyceptywny na poziomie rdzeniowym.

Główny mechanizm działania kortykosteroidów polega na wiązaniu ich z wewnątrzkomórkowym receptorem (receptor glikokortykosteroidowy [GR]). W mechanizmie genomowym, po związaniu kortykosteroidu powstały kompleks GR-ligand jest transportowany (translokacja) do jądra komórkowego. W jądrze komórkowym kompleks ten oddziałuje, bezpośrednio lub pośrednio, na transkrypcję DNA i wpływa na tę drogę na ekspresję genów docelowych i syntezę białek pobudzająco (transaktywacja) lub hamująco (transrepresja). Pośrednie hamowanie ekspresji genów odpowiedzi

zapalnej odbywa się przez oddziaływanie z czynnikami transkrypcyjnymi — białkiem aktywacyjnym 1 (AP-1), jądrowym czynnikiem kappa B (NF-κB) i czynnikiem regulującym interferon 3 (IRF-3) [107] (ryc. 1). Działanie w mechanizmie genomowym ma wolny początek (kilka godzin) [108].

W mechanizmie niegenomowym, procesy indukowane przez kortykosteroidy zachodzą zbyt szybko (minuty), by mogły zależeć od oddziaływania na transkrypcję DNA. Do takich procesów należy, między innymi, hamowanie uwalniania kwasu arachidonowego z fosfolipidów błonowych (proces opisany powyżej). Prawdopodobnie kortykosteroidy w tym krótkim czasie modulują (stabilizują) pobudliwość błony komórkowej i przeżywalność synaptyczną przez interakcje z receptorami jonotropowymi, takimi jak GABA_A czy NMDA, lub z kanałami wapniowymi czy potasowymi bramkowanymi napięciem [108].

Pierwsze badania kliniczne oceniające wpływ steroidów na ból pooperacyjny przeprowadzono u chorych po ekstrakcjach zębów trzonowych w latach 80. ubiegłego wieku [109, 110]. Od tego czasu opublikowano wiele badań klinicznych potwierdzających skuteczność steroidów w zmniejszaniu natężenia bólu i zapotrzebowania na opioidy w okresie pooperacyjnym. Najczęściej stosowano deksametazon, rzadziej metyloprednizolon, betametazon i hydrokortyzon.

Chorzy, którym podano deksametazon, zgłaszali mniejsze natężenie bólu w spoczynku i w czasie aktywności ruchowej, mieli mniejsze zapotrzebowanie na opioidy w okresie pooperacyjnym, czas do podania pierwszej dawki analgetyku był dłuższy, rzadziej wymagali podania dawki ratunkowej analgetyku i krócej przebywali na sali pooperacyjnej. Różnice między grupą badaną i grupą kontrolną były istotne statystycznie, ale klinicznie niewielkie. Redukcja natężenia bólu w grupie badanej wynosiła około 10% w porówna-

niu z grupą kontrolną. Zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy w pierwszych 24 godzinach po operacji wynosiło 10–13% ([111] metaanaliza RCT = poziom 1 [112] metaanaliza RCT = poziom 1 [113] metaanaliza RCT = poziom 1]).

Dawka deksametazonu 0,11–0,2 mg kg⁻¹ zmniejsza natężenie bólu i zapotrzebowanie na opioidy w okresie pooperacyjnym. Mniejsza dawka nie wywiera takiego działania, a dawka większa nie jest skuteczniejsza ([114] metaanaliza RCT = poziom 1). Deksametazon wywiera silniejsze działanie analgetyczne, jeżeli zostanie podany 45–90 minut przed operacją ([113] metaanaliza RCT = poziom 1 [114] metaanaliza RCT = poziom 1]). Pewnym ograniczeniem przedoperacyjnego dożylnego podawania deksametazonu może być częste występowanie (50–70%) silnego, piekącego bólu krocza, szczególnie przy szybkim podaniu leku w małej objętości. Można temu zapobiec, rozcieńczając lek w 50 ml 0,9% NaCl i podając we wlewie dożylnym przez 10–15 minut [113, 114].

U chorych po podaniu pojedynczej dawki deksametazonu nie zaobserwowano zwiększenia częstości infekcji ani opóźnionego gojenia ran pooperacyjnych, ale w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji występuje nieduże, istotne statystycznie zwiększenie stężenia glukozy we krwi ([111] metaanaliza RCT = poziom 1 [114] metaanaliza RCT = poziom 1 [113] metaanaliza RCT = poziom 1]).

Najlepiej udokumentowano stosowanie deksametazonu w celu redukcji bólu pooperacyjnego u chorych po operacjach twarzowo-szczękowych ([115] metaanaliza RCT = poziom 1), tonsillektomii (również u dzieci) [111] metaanaliza RCT = poziom 1 [116] metaanaliza RCT = poziom 1], operacjach tarczycy [117] metaanaliza RCT = poziom 1], operacjach kolana i biodra [118] metaanaliza RCT = poziom 1 [119] metaanaliza RCT = poziom 1].

Najczęściej stosowaną jest dawka 0,1–0,2 mg kg⁻¹. Dla optymalnego działania analgetycznego powinna być podawana około 45–90 minut przed operacją. Działanie to utrzymuje się do 24 godzin.

KETAMINA

Podstawowe działania warunkujące utrzymanie u operowanego chorego homeostazy wiąże się z zapewnieniem u niego zarówno właściwego poziomu analgezji i sedacji, jak i blokady aferentnej transmisji bodźców (w tym nocyceptywnych) do OUN, stabilności hemodynamicznej i właściwej perfuzji tkanek oraz zniesienia odruchów. Natomiast w okresie pooperacyjnym (w tym pourazowym) działania terapeutyczne powinny się ogniskować na zapewnieniu skutecznej analgezji i stabilności hemodynamicznej. W tym celu stosuje się powszechnie w okresie okołoperacyjnym (oraz pourazowym) opioidowe leki przeciwbólne. Jednak niektóre badania z ostatnich lat wskazują na możliwość indukowania przez opioidy zarówno immunosupresji, co

może skutkować między innymi zwiększeniem częstości zakażeń w okresie okołoperacyjnym oraz zwiększeniem ryzyka powikłań, zwłaszcza u chorych w wieku starszym [120, 121] oraz ryzykiem wystąpienia tak zwanej hiperalgezji indukowanej przez opioidy (paradoks opioidowy), skutkującej narastaniem nasilenia bólu, pomimo eskalacji dawkowania opioidowego leku przeciwbólowego [122, 123]. Ponadto działania niepożądane indukowane przez opioidy w okresie okołoperacyjnym lub pourazowym, takie jak nudności, wymioty, zaburzenia perystaltyki w istotnym stopniu mogą zarówno wydłużyć czas hospitalizacji, jak i sprzyjać wystąpieniu okołoperacyjnych powikłań. Dlatego trwają badania nad optymalizacją postępowania okołoperacyjnego, w którym stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych zostanie istotnie ograniczone lub całkowicie wyeliminowane (OFA, *opioid free anaesthesia/analgesia*), co pozwoli na eliminację działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu opioidów [124–126].

Metoda ta polega na stosowaniu multimodalnego postępowania terapeutycznego związanego z wykorzystaniem u chorego zarówno wielokierunkowej farmakoterapii, jak i technik znieczulenia przewodowego i wiąże się z:

- 1) indukowaniem blokady układu współczulnego:
 - bezpośrednio: klonidyna, deksmedetomidyna, β-adrenolityki,
 - pośrednio: lidokaina, anestetyki wziewne, antagonisty wapnia;
- 2) zastosowaniem multimodalnej farmakoterapii modulującej nocycępcję:
 - ketaminy, deksmedetomidyny, lidokainy *i.v.*, MgSO₄;
 - paracetamolu, deksketoprofenu, metamizolu;
- 3) blokady struktur obwodowego układu nerwowego:
 - znieczulenia nasiękowego pojedynczego/ciągłego,
 - blokad międzypowięziowych,
 - blokad przykręgowych,
 - blokad nerwów i splotów;
- 4) blokad centralnych.

W świetle powyższych rozważań, zastosowanie ketaminy jako leku o wielokierunkowym mechanizmie działania umożliwi uzyskanie skutecznej analgezji bez równoczesnego stosowania opioidu (OFA), lub też pozwala na istotną redukcję jego dawkowania. Działając poprzez hamowanie aktywacji receptora NMDA, indukuje bowiem analgezję i zapobiega rozwojowi przetrwałego bólu pooperacyjnego [127, 128], a aktywując neurony adenergiczne i hamując synaptyczny wychwyt zwrotny monoamin w tym układzie, warunkuje stabilność hemodynamiczną u chorego w okresie okołoperacyjnym lub pourazowym [129, 130]. Ketaminę charakteryzuje także brak oddziaływania hamującego na ośrodek oddechowy, lek działa rozszerzająco na oskrzeliki, nie hamuje odruchów z górnych dróg oddechowych [131] oraz blokuje aktywację prozapalnych cytokin [132].

Tabela 7. Dawkowanie ketaminy w dawkach subanestetycznych w okresie okołooperacyjnym [137]

Procedury zabiegowe (< 60 min); 0,1–0,3 mg kg ⁻¹ bolus <i>i.v.</i> podczas indukcji
Procedury zabiegowe (> 60 min), bez planowanego wlewu <i>i.v.</i> w okresie pooperacyjnym; 0,1–0,3 mg kg ⁻¹ bolus <i>i.v.</i> podczas indukcji, a następnie bolusy w dawce 0,1–0,3 mg kg ⁻¹ co 30–60 min
Procedury zabiegowe (> 60 min), z planowanym wlewem <i>i.v.</i> w okresie pooperacyjnym; 0,1–0,3 mg kg ⁻¹ bolus <i>i.v.</i> podczas indukcji, a następnie wlew <i>i.v.</i> w dawce 0,1–0,2 mg kg ⁻¹ h ⁻¹ przez okres 24–72 godzin. Po upływie 24 godzin rozważyć redukcję dawkowania ketaminy do co najmniej 10 mg h ⁻¹

i.v. (*intravenous*) — dożylnie

Ponadto stosowaniu ketaminy towarzyszy istotnie mniejsza częstość i nasilenie pooperacyjnych nudności i wymiotów (poziom IA według EBM [*evidence based medicine*]) [133, 134]. Natomiast przeciwdepresyjne działanie ketaminy, stosowanej w subanestetycznych dawkach, związane zarówno z indukowaniem ekspresji czynnika BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) (jego stężenie jest istotnie zmniejszone u chorych z depresją), jak i blokadą glutaminergiczną jest szczególnie przydatne u chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii po urazach wielonarządowych lub po rozległych operacjach, gdyż może zapobiegać rozwojowi zespołu stresu pourazowego [135, 136].

W praktyce klinicznej, w okresie okołooperacyjnym, zaleca się zazwyczaj stosowanie ketaminy w dawkach subanestetycznych, co warunkuje stabilizację hemodynamiczną oraz skuteczny poziom analgezji, a także pozwala uniknąć objawów psychozomimetycznych u chorego. Proponowane dawkowanie okołooperacyjne przedstawiono w tabeli 7 [137].

Należy podkreślić, że ketamina, z uwagi na wymienione działania, jest stosowana w medycynie ratunkowej i medycynie pola walki, gdzie skutecznie uśmierza ostry ból towarzyszący urazom klatki piersiowej, jamy brzusznej, tkanek miękkich i układu mięśniowo-szkieletowego [138–140].

Ketaminę w tej grupie chorych dawkuje się według schematu:

- dawka wstępna: 0,1–0,5 mg kg⁻¹
- a następnie ciągle wlew *i.v.* 0,05–0,4 mg kg⁻¹ h⁻¹ [140, 141].

Ponadto, u chorych urazowych, w postępowaniu przeciwbólowym, w okresie przedszpitalnym stosuje się także donosowe aplikacje S-ketaminy w dawce 0,45–1,25 mg kg⁻¹ [142] lub ketaminy racemicznej w dawce wstępnej 0,7 mg kg⁻¹, a w przypadku braku skuteczności po 15 minutach podaje się kolejną dawkę leku — 0,5 mg kg⁻¹ [143].

W uśmierzaniu ostrego bólu towarzyszącego wykonywaniu procedur diagnostycznych lub terapeutycznych zarówno na oddziałach ratunkowych, jak i na oddziałach intensywnej terapii stosuje się mieszaninę ketaminy z propofolem — tak zwany ketofol, zazwyczaj w dawkach:

- 1:4 (40 mg ketaminy + 160 mg of propofolu),
- 1:1 (0,5 mg kg⁻¹ ketaminy + 0,5 mg kg⁻¹ propofolu) [144–146].

ROLA KANNABINOIDÓW W LECZENIU BÓLU

Kannabinoidy są organicznymi związkami chemicznymi, czynnymi substancjami oddziałującymi na metabotropowe receptory kannabinoidowe CB1 i CB2, produkowanymi endogennie u ludzi i zwierząt — endokannabinoidy (anandamid i arachidynoglicerol), fitokannabinoidy — znajdujące się w marihuanie *Cannabis sativa* i *Cannabis indica* oraz kannabinoidy wytwarzane syntetycznie. Kannabinoidy zawarte w ziołach *canabis* stosowane były do celów medycznych w ciągu ostatnich tysięcy lat. Marihuana jest również najpopularniejszym środkiem odurzającym stosowanym do celów rekreacyjnych. W latach 40. XX wieku zakazano stosowania kannabinoidów w USA, jak również w wielu innych krajach. Aktywnym komponentem jest psychoaktywny Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC) odpowiedzialny również za wiele znanych oddziaływań, jakkolwiek wyodrębniono ponad 60 związków chemicznych, wśród nich w szczególności nieposiadający działania psychoaktywnego kannabidiol (CBD) i kannabinol (CBN).

Receptory CB1 rozmieszczone w OUN i agonisty tych receptorów mają działanie, euforyzujące, przeciwdrgawkowe, przeciwbólowe, przeciwwymiotne i pobudzają apetyt. Receptory CB1 nie są obecne w rdzeniu przedłużonym i dlatego kannabinoidy nie powodują depresji oddechowej. Receptory CB2 rozmieszczone są obwodowo, również w układzie immunologicznym, oddziałują immunosupresyjnie, przeciwzapalnie, modulując między innymi uwalnianie cytokin prozapalnych. Znajdują się w układzie oddechowym, układzie krążenia, w mięśniach i w przewodzie pokarmowym. W optymalnych warunkach neuroprzebieżniki kannabinoidowe (endokannabinoidy) w połączeniu z receptorami regulują homeostazę i utrzymanie funkcji poznawczych, pamięci, apetytu, rytmu serca, ciśnienia śródocznego i perystaltykę przewodu pokarmowego.

Na podstawie systematycznego przeglądu dostępnych randomizowanych badań kontrolowanych można stwierdzić, że kannabinoidy nie odgrywają roli w uśmierzaniu bólu ostrego, pooperacyjnego. Nie stwierdzono również skuteczności w zapobieganiu pooperacyjnych nudności i wymiotów [147–149].

Kannabinoidy mogą być zastosowane u chorych na nowotwór, u których występują objawy związane z chorobą lub negatywnymi skutkami leczenia, takie jak: uporczywe nudności, wymioty, utrata apetytu i ból, głównie neuropatyczny oporny na inne formy leczenia. Dolegliwości te wiążą się najczęściej ze stosowaną chemioterapią i skutkami radioterapii. Wyniki badań przedklinicznych sugerują, że kannabinoidy mogą być skuteczne również w zapobieganiu powstawania neuropatii obwodowej po chemioterapii. Podawane łącznie z opioidami mogą mieć działanie synergistyczne [150–152]. Kannabinoidy stosowane przez krótki czas mają akceptowalny profil bezpieczeństwa, a objawy niepożądane są zazwyczaj dobrze tolerowane i krótkotrwałe. W podsumowaniu należy wyrazić opinię, że kannabinoidy powinny być dostępne na receptę przepisywaną przez lekarza u chorych z objawami chorobowymi, które mają działanie wyniszczające, gdy zawiodą metody standardowego leczenia [153, 154].

ZALECENIA OGÓLNE

EDUKACJA PRZEDOPERACYJNA I PLANOWANIE OKOŁOPERACYJNEGO POSTĘPOWANIA W TERAPII BÓLU

Zaleca się zapewnienie choremu informacji oraz wiedzy o możliwościach leczenia bólu pooperacyjnego. Należy dokumentować plan i cele leczenia bólu pooperacyjnego (I C silne zalecenie, niska jakość dowodów).

Zindywidualizowane podejście do edukacji przedoperacyjnej obejmuje dostarczenie informacji, które są dostosowane do określonego wieku, poziomu intelektualnego chorego i jego rodziny, wiedzy ogólnej na temat zdrowia, różnic kulturowych i językowych, zakłada przy tym możliwość zadawania pytań i uzyskiwania kompetentnych i przydatnych odpowiedzi [155].

Podawanie leków przeciwbólowych powinno być dostosowane do chorego i zgłaszanych przez niego potrzeb. Indywidualne podejście do analgezji okołoperacyjnej powinno obejmować: przedoperacyjną ocenę chorego, obejmującą badanie przedmiotowe i wywiad odnośnie do chorób współistniejących, w tym psychicznych, przyjmowanych leków, występowania bólu przewlekłego, wcześniejszych schematów uśmierzenia bólu pooperacyjnego (siła (silne zalecenie, niska jakość dowodów, 1 C) [156]. Ważne jest również, aby ocenić uzależnienie lub tolerancję na opioidy i wcześniejsze lub obecne zażywanie wspomnianych substancji, ponieważ może to być związane ze zwiększonym zapotrzebowaniem na opioidy w okresie pooperacyjnym i nieadekwatną analgezą [157].

Edukowanie bądź udzielanie porady powinno również zawierać informacje o sposobie zgłaszania bólu oraz jego oceny (w tym, dotyczących wykorzystania narzędzi oceny bólu), Celem edukacji powinno być również sprostowanie wszelkich błędnych przekonań dotyczących bólu i leków przeciwbólowych.

W planie postępowania przeciwbólowego należy tak dostosować skuteczność łagodzenia bólu, aby minimalizować występowanie zdarzeń niepożądanych (I C silne zalecenie, niska jakość dowodów).

Wymagane jest zapewnienie optymalnego leczenia bólu z koniecznością odpowiednio częstej oceny adekwatności w uśmierzeniu bólu, wczesne wykrywanie działań niepożądanych (depresja oddechowa wymagająca szybkiej interwencji) [158].

METODY OCENY NATĘŻENIA ODCZUWANEGO BÓLU

W celu śledzenia odpowiedzi na zastosowane leczenie przeciwbólowe i ewentualnej weryfikacji postępowania w terapii, zaleca się stosowanie walidowanych narzędzi (skal) oceny bólu pooperacyjnego (I B silne zalecenie, niska jakość dowodów). Narzędzia sprawdzające stopień natężenia doznań bólowych używają różnych metod pomiaru bólu (skale: wizualno-analogowe, numeryczne, werbalne). Wybór konkretnej skali (narzędzia) oceny bólu powinien się opierać na takich czynnikach, jak status rozwojowy, status poznawczy, poziom świadomości, poziom wykształcenia oraz różnice językowe [159–161].

Przykłady zalecanych skal subiektywnej oceny natężenia bólu u dorosłych:

- NRS — skala numeryczna, sześciopunktowa (NRS 0–5) [162],
- NRS — skala numeryczna jedenastopunktowa (NRS 0–10) [163],
- VRS — skala werbalna czteropunktowa [163],
- VAS — skala wizualno-analogowa (0–10 cm lub 0–100 mm) [164].

Ocena natężenia bólu ma być regularnie monitorowana nie tylko w spoczynku, ale — co ważne i podkreślane w piśmiennictwie, w sytuacjach, które ból mogą prowokować i nasilać, na przykład podczas połykania po tonsillektomii, podczas głębokiego oddychania i kaszlu po torakotomii i po zabiegach brzusznych, a podczas chodzenia — po zabiegach w obrębie kończyn dolnych. Intensywność bólu nie powinna przekraczać 4 punktów w skali NRS (0–10-liczbowa skala ocen), a w sytuacjach prowokujących silny ból do 6 punktów w tej samej skali [165].

Jeśli stwierdza się wysoki poziom intensywności bólu, nieodpowiadający na zwykle postępowanie, należy ocenić, czy ból nie jest wynikiem nowego stanu chorobowego, powikłań pooperacyjnych bądź potencjalnej tolerancji na opioidy. Celem takiej oceny jest określenie, jaka interwencja będzie skuteczna w leczeniu bólu, w jaki sposób ból wpływa na zmiany czynnościowe, jakiego rodzaju jest ból (np. neuropatyczny, trzewny, somatyczny, kurczowy) i czy istnieją przeszkody w skutecznym leczeniu bólu: różnice kulturowe bądź językowe, ograniczenia intelektualne lub błędne wyobrażenia chorego na temat leczenia bólu.

Nie ma wystarczających dowodów, by wskazać konkretne zalecenia dotyczące optymalnego czasu lub częstotliwości ponownej oceny chorego pooperacyjnego. Czas dokonania oceny po zastosowaniu interwencji powinien odpowiadać okresowi, w którym jest osiągana maksymalna skuteczność, czyli zazwyczaj 15–30 minut po zastosowaniu farmakoterapii pozajelitowej, do 1 lub 2 godzin po doustnym podaniu leku przeciwbólowego.

TERAPIA MULTIMODALNA — ZASADY OGÓLNE

Koncepcja analgezji multimodalnej („zrównoważonej”) została wprowadzona do leczenia bólu pooperacyjnego ponad 20 lat temu [166]. Metoda ta definiowana jako stosowanie zróżnicowanego farmakologicznego leczenia bólu oraz technik ukierunkowanych na wiele mechanizmów działania obwodowego i/lub OUN (również skojarzonych z interwencją niefarmakologiczną), mogących odnieść dodatkowy lub synergistyczny skutek, powodując skuteczniejsze łagodzenie bólu niż w przypadku interwencji opartych na jednej metodzie. Sugerowane są techniki przeciwbólowe oparte na blokadach regionalnych (obwodowych lub centralnych) skojarzone z opioidami ogólnoustrojowymi i innymi analgetykami, stanowiącymi elementy podejścia multimodalnego do leczenia bólu pooperacyjnego. Stosowanie analgetyków opioidowych może nie być konieczne u wszystkich chorych. W jednych badaniach sugerowano, że należy ich unikać, jeśli tylko ich zastosowanie nie jest konieczne, istnieją bowiem pewne dowody sugerujące, że okołoperacyjna terapia opioidowa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem przedłużonego stosowania opioidów wraz z towarzyszącymi im zagrożeniami [167].

Jak wykazały próby randomizowane [168, 169], analgezja multimodalna obejmująca jednoczesne stosowanie kilku skojarzonych leków działających na różne receptory lub co najmniej jedną z metod farmakologicznych opartych na różnych technikach (np. podaż ogólnoustrojowa i blokady centralne) wiąże się z doskonałym łagodzeniem bólu i ograniczonym zapotrzebowaniem na opioidy, w porównaniu ze stosowaniem jednego leku poprzez jedną technikę, nawet po wykluczeniu prób, które zostały wycofane ze względu na oszustwo naukowe lub tych, które nie zostały wycofane, natomiast ich autor przyznał się do oszustwa w innych badaniach [170, 171].

W każdej sytuacji możliwych jest wiele potencjalnych kombinacji, przy czym różne metody multimodalne mogą się okazać skuteczne w zależności od określonego rodzaju zabiegu chirurgicznego, indywidualnych czynników klinicznych i preferencji chorego. Przy istniejących zagrożeniach związanych z używaniem opioidów, przeciwwskazaniach do ich stosowania czy planowanej długotrwałej terapii pooperacyjnej bólu, zaleca się zastosowanie multimodalnej analgezji bezopioioidowej, opartej na równoczesnym łączeniu

kilku leków działających na różne receptory razem z technikami regionalnymi [168, 169].

Wybór terapii multimodalnej jest wyzwaniem, ponieważ dla każdej operacji istnieje możliwość opracowania wielu potencjalnie skutecznych kombinacji terapii multimodalnych, nastawionych głównie na zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy. Jednak podczas stosowania analgezji multimodalnej należy mieć świadomość odmiennego profilu efektów ubocznych dla każdego zastosowanego środka przeciwbólowego oraz techniki analgezji. Kombinacja trzech lub większej liczby analgetyków powoduje, że trudno jest wyciągać jednoznaczne wnioski oraz przewidzieć bezpieczeństwo i skuteczność takiej terapii, z uwagi na różnorodność mechanizmów działań analgetycznych, dawkowania, drogi podania *etc.* Należy zapewnić odpowiednie monitorowanie w celu identyfikacji działań niepożądanych i przeciwdziałania im (tj. zastosowania skutecznego leczenia) [172–174].

Zdecydowanie zaleca się analgezję multimodalną w terapii bólu pooperacyjnego, ukierunkowaną na zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy lub rezygnację z ich stosowania (I A silne zalecenie, wysoka jakość dowodów).

ANALGETYKI OPIOIDOWE W TERAPII BÓLU POOPERACYJNEGO

U chorych, u których konieczne jest zastosowanie opioidów w terapii bólu pooperacyjnego, przy braku przeciwwskazań do podawania leków drogą doustną, zaleca się enteralną podaż leków (I B silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów).

Większość dowodów sugeruje, że dożylnie podawanie opioidów w przypadku analgezji pooperacyjnej nie ma przewagi nad podawaniem doustnym i jest ogólnie preferowane [175]. Z uwagi na ciągły charakter bólu pooperacyjnego w pierwszej dobie i konieczność początkowego miareczkowania opioidów, nie zaleca się używania opioidów długodziałających (brak dowodów świadczących o skutecznej kontroli bólu tą metodą). Wyjątek stanowią chorzy otrzymujący długodziałające opioidy przed operacją.

Nie zaleca się przedoperacyjnego podawania opioidów w celu redukcji natężenia bólu pooperacyjnego ani zmniejszenia zapotrzebowania na opioidy (wyniki badań wykazują brak wyraźnych korzyści z tej praktyki) [176, 177].

Podaż analgetyków w terapii bólu ostrego i pooperacyjnego (opioioidowych i nieopioioidowych) drogą domięśniową nie jest zalecana (I B silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). Zastosowanie drogi domięśniowej w celu podawania środków przeciwbólowych do leczenia bólu pooperacyjnego jest odradzane, ponieważ może powodować znaczny ból w miejscu podania leku i wiąże się z nieprzewidywalnym wchłanianiem, co powoduje ograniczoną kontrolę analgezji pooperacyjnej [178, 179].

Metoda PCA do podaży dożylnych opioidów jest zalecana i konieczna u chorych z niedrożnością jelit, z ryzykiem aspiracji po zabiegach chirurgicznych, u których to chorych nie ma możliwości przyjmowania leków doustnie (enteralnie) (I B silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). Grupa, u której należy stosować metodę *i.v.* PCA, to chorzy wymagający długotrwałej (co najmniej doba) dożylnych analgezji opioidowej, z zachowanymi odpowiednimi funkcjami poznawczymi (zrozumienie funkcjonowania urządzenia i skutków zdrowotnych tej techniki, jej ograniczeń i bezpieczeństwa) [180–182].

Stosowanie dożylnych jednorazowych dawek opioidów może być brane pod uwagę w bezpośrednim okresie pooperacyjnym (pierwszych kilka godzin) w celu uzyskania szybkiego złagodzenia bólu oraz miareczkowania dawki środków przeciwbólowych. Jest również możliwe u chorych będących pod wpływem sedacji, pod warunkiem ścisłego monitorowania podstawowych funkcji życiowych [176]. W bezpośrednim okresie pooperacyjnym można rozważyć podaż dożylną bolusów, w celu szybszego łagodzenia bólu i odpowiedniego zmiareczkowania dawki opioidu. Należy monitorować ewentualne następstwa takiej metody pod postacią nasilonej sedacji i depresji oddechowej [176].

Nie zaleca się rutynowego stosowania wlewu podstawowego opioidów *i.v.* PCA, szczególnie u dorosłych, nieleczonych wcześniej opioidami (zdecydowane zalecenie, dowody o umiarkowanej jakości I B) [183, 184]. Dodatkowo, infuzja podstawowa opioidów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nudności i wymiotów oraz depresji oddechowej [185]. Brakuje wciąż silnych dowodów na temat użyteczności podstawowego wlewu opioidów u chorych, którzy otrzymali długoterminowo terapię opioidową przed operacją.

Zaleca się zapewnienie odpowiedniego monitorowania głębokości sedacji, jak i skuteczności wentylacji i innych niepożądanych skutków pooperacyjnego podawania opioidów (I B silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów).

W związku z ryzykiem nadmiernej sedacji i depresji oddechowej, chorzy, którym w okresie pooperacyjnym podawane są opioidy ogólnoustrojowo, powinni być ściśle monitorowani w pierwszych godzinach po zabiegu jak również po kolejnych zmianach dawkowania [186]. Tak prowadzony monitoring powinien obejmować ocenę stopnia sedacji, jak również oznaki i symptomy hipowentylacji lub niedotlenienia. Mimo że do monitorowania czynności układu oddechowego w okresie pooperacyjnym stosuje się często pulsoksymetrię, nie jest oczywiste, czy przewyższa ona obserwację częstotliwości oddechu i sedacji prowadzoną przez pielęgniarkę, przy czym próby randomizowane nie wykazały wyraźnego wpływu na wynik kliniczny, a czułość samej pulsoksymetrii jest zbyt mała, by stwierdzić hipowentylację przy dodatkowym podawaniu tlenu [187].

Ograniczona liczba dowodów sugeruje, że kapnografia może być bardziej czuła niż pulsoksymetria w zakresie wykrywania depresji oddechowej u chorych, którym dodatkowo podawany jest tlen [188]. Istnieje niewystarczająca liczba dowodów by jednoznacznie zalecić stosowanie kapnografii lub innych, bardziej zaawansowanych metod monitorowania. Czynniki ryzyka depresji oddechowej obejmują bezdech senny w wywiadzie [189] oraz przyjmowanie innych leków o depresyjnym oddziaływaniu na ośrodkowy układ nerwowy [186].

LEKI NIEOPIOIDOWE W TERAPII BÓLU OSTREGO POOPERACYJNEGO

Zaleca się podawanie pacjentom niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jako elementów analgezji multimodalnej pod warunkiem braku przeciwwskazań (I A silne zalecenie, wysoka jakość dowodów).

Podawanie NLPZ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego, wystąpienia incydentów kardiologicznych oraz zaburzeń czynności nerek, co należy uwzględnić, dokonując wyboru terapii. Z piśmiennictwa wynika, że ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych jest mniejsze przy stosowaniu selektywnego inhibitora cyklooksygenazy 2 — celekoksybu. Mimo że badania na zwierzętach sugerują związek pomiędzy brakiem zrostu kości po operacjach ortopedycznych a stosowaniem NLPZ, to nie ma silnych dowodów potwierdzających wpływ NLPZ na brak zrostu kości. Chociaż wyniki niektórych obserwacji sugerują możliwy związek pomiędzy podawaniem dużych dawek NLPZ a brakiem zrostu kości w zespoleniu kręgosłupa [186, 190], to związek ten nie był statystycznie istotny w analizie prowadzonej w ramach silnych badań. Wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że stosowanie NLPZ może być związane ze zwiększonym ryzykiem nieszczelności zespolenia w chirurgii jelita grubego [191–193]. Badacze nie znaleźli wystarczających dowodów, by odradzać stosowanie NLPZ u chorych poddawanych operacjom ortopedycznym w złamaniach, zespoleniu kręgosłupa i chirurgii jelita grubego. Istnieją przeciwwskazania do stosowania NLPZ w leczeniu bólu pooperacyjnego u chorych poddawanych zabiegowi wszczepienia pomostów tętnic wieńcowych, ze względu na zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [194].

Zaleca się przedoperacyjne podanie doustnej dawki celekoksybu u dorosłych chorych, przy braku przeciwwskazań (I B silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów).

Celekoksyb powoduje zmniejszone zapotrzebowanie na opioidy po zabiegu, a wiele wyników badań donosi o znamiennej redukcji odczuwania bólu pooperacyjnego [195–197].

Zaleca się rozważenie stosowania gabapentyny lub pregabaliny jako elementu terapii multimodalnej (I B silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów), w celu zmniejszenia

zapotrzebowania na opioidy po operacji oraz osiągnięcia bezpośredniego efektu analgetycznego [198–200].

Sugeruje się podaż gabapentynoidów, szczególnie u chorych, którzy są poddawani operacjom związanym ze znacznym obciążeniem bólowym lub jako część terapii multimodalnej u chorych wykazujących wysoki poziom tolerancji na opioidy. Możliwe działania niepożądane obejmują zawroty głowy i sedację, które nie są związane z depresją oddechową. Zaleca się ograniczenie dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek.

Zaleca się rozważenie dożylną podaż ketaminy jako składnika terapii multimodalnej (II B słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów).

Wyniki badań wykazały, że dożylny wlew ketaminy zmniejszyła zapotrzebowanie na analgetyki po operacji, w porównaniu z placebo, natomiast niektóre prace wiązały podaż tego leku z mniejszym nasileniem bólu pooperacyjnego. Dożylny podanie ketaminy redukowało również ryzyko rozwoju przetrwałego bólu pooperacyjnego [201–203].

Brakuje jednoznacznych dowodów naukowych, by określić optymalną metodę dawkowania ketaminy. Zaleca się jednorazową dawkę przedoperacyjną $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$, a następnie śródoperacyjny wlew $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ z lub bez pooperacyjnego wlewu w mniejszej dawce [204]. Stosując ketaminę w terapii bólu ostrego, pooperacyjnego, należy znać zasady jej stosowania, pamiętając o działaniach niepożądanych (halucynacje, koszmary nocne). Sugeruje się, by ketaminę rezerwowano dla rozległych zabiegów, szczególnie w grupie chorych o dużej tolerancji opioidów oraz tych, u których wskazana jest analgeza bezopioidowa.

Zaleca się rozważenie dożylną podaż lidokainy w grupie chorych dorosłych poddawanych otwartym i laparoskopowym operacjom brzuszny, przy jednoczesnym uwzględnieniu przeciwwskazań (II B słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów).

Dożylny stosowanie lidokainy jest zalecane jako składowa multimodalnej analgezji okołoperacyjnej, szczególnie w zabiegach brzusznych, a dostępne wyniki badań wykazały krótszy czas trwania zaburzeń motoryki przewodów pokarmowych i lepszą jakość analgezji w porównaniu z placebo [205, 206]. W badaniach klinicznych lidokainę podawano zazwyczaj w bolusie ($100\text{--}150 \text{ mg}$ lub $1,5\text{--}2,0 \text{ mg kg}^{-1}$), a następnie we wlewie $2\text{--}3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ do końca operacji. Ostatecznie zaleca się dawkę indukcyjną $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$, a następnie $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ śródoperacyjnie [207, 208]. Kontynuacja infuzji dożylną lidokainy w okresie pooperacyjnym wymaga dalszych badań.

ANALGEZJE MIEJSCOWE

Zaleca się rozważenie zastosowania infiltracji miejsca operowanego lekiem znieczulającym miejscowo do zabiegów, w których dowody wskazują na ich skuteczność (II B

słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). Wykazano, że zastosowanie podskórnego i/lub dostawowego miejscowego znieczulenia pola operacyjnego stanowi skuteczny element analgezji multimodalnej w licznych zabiegach chirurgicznych, w tym w operacji wymiany stawu kolanego, artroskopowych operacjach kolana, cesarskim cięciu, laparotomii oraz operacjach żyłaków odbytu [209–211].

Zastosowanie miejscowej infiltracji miejsca operowanego powinno się opierać na dowodach wykazujących korzyść wynikającą z takiego zastosowania w przypadku określonego zabiegu chirurgicznego. Niezbędna jest wiedza na temat techniki infiltracji i zakresu, które są odmienne w zależności od procedury chirurgicznej oraz stosowania różnych środków znieczulających miejscowo, w tym o przedłużonym uwalnianiu, jak na przykład bupiwakaina liposomalna [212]. Ponadto, mimo że dane w tym zakresie są ograniczone, stałe stosowanie dostawowej bupiwakainy u chorych poddawanych operacji stawu barkowego może się wiązać z rozpadem chrząstki [213], co sugeruje ostrożność w stosowaniu tej techniki.

BLOKADY NERWÓW OBWODOWYCH

Zaleca się stosowanie blokad nerwów obwodowych jako techniki analgezji regionalnej, do zabiegów, w których dowody wskazują na ich skuteczność (I A silne zalecenie, wysoka jakość dowodów).

Wykazano, że techniki blokad obwodowych stanowią skuteczny element analgezji multimodalnej w leczeniu bólu pooperacyjnego w licznych zabiegach chirurgicznych, w tym torakotomii [214], operacjach stawów kończyn dolnych [215–217], operacjach stawu ramiennego [216], cesarskim cięciu [218].

Warunkiem bezpiecznego i skutecznego stosowania blokad nerwów obwodowych jest umiejętność posługiwania się obrazowaniem USG, znajomość anatomii, świadomość mechanizmów działania leków znieczulających miejscowo oraz ich działań niepożądanych. Należy wziąć pod uwagę potencjalną blokadą motoryczną i ryzyko upadków. Przy podjęciu decyzji o zastosowaniu techniki ciągłych blokad z zastosowaniem pomp elastomerowych (które w przeciwieństwie do pomp elektronicznych nie są wyposażone w alarm), należy przeszkolić chorego i/lub opiekuna w zakresie kontroli nad funkcjonowaniem takiej pompy, jak i objawów w przypadkach reakcji toksycznych wywołanych przedawkowaniem leku znieczulenia miejscowego.

Zaleca się stosowanie ciągłych technik w blokadach nerwów obwodowych, jedynie gdy wymagany (konieczny) czas trwania analgezji wykracza poza czas działania pojedynczego wstrzyknięcia (I B silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów).

Zarówno pojedyncze wstrzyknięcie, jak i techniki blokad ciągłych nerwów obwodowych są skuteczne w przy-

padku analgezji pooperacyjnej u chorych poddawanych wielu zabiegom [216, 219]. Jeśli okres bólu pooperacyjnego jest przedłużony, preferuje się raczej stosowanie blokad ciągłych, a nie pojedynczego wstrzyknięcia, którego czas działania może być ograniczony.

BLOKADY CENTRALNE

Zaleca się stosowania blokad centralnych w analgezji pooperacyjnej po zabiegach otwarcia klatki piersiowej, jamy brzusznej, szczególnie u osób obciążonych ryzykiem powikłań kardiologicznych, powikłań płucnych lub przedłużonej atonii jelit z ryzykiem niedrożności (I A silne zalecenie, wysoka jakość dowodów) [214, 220].

W odniesieniu do efektu zapobiegawczego w przypadku przewlekłego bólu pooperacyjnego, dostępne są dane dotyczące skuteczności stosowania blokad centralnych. Zaleca się zastosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego po torakotomii i znieczulenia przykręgowego do mastektomii w celu zapobiegania rozwojowi przetrwałego bólu pooperacyjnego [221]. Decyzja o zastosowaniu analgezji zewnątrzoponowej w terapii bólu pooperacyjnego musi się wiązać z wieloma uwarunkowaniami, a personel medyczny musi rozważyć stosunek ryzyka do korzyści stosowanej metody. Zaleca się zapewnienie właściwego monitorowania chorych (I B silne zalecenia, umiarkowana jakość dowodów).

Mimo że analgezja zewnątrzoponowa wiąże się z mniejszym ryzykiem zarówno zgonu w okresie okołoperacyjnym, jak i powikłań kardiologicznych i płucnych w porównaniu z opioidami stosowanymi systemowo, to należy brać pod uwagę działania niepożądane i powikłania tej metody analgezji (depresja oddechowa, hipotensja, krwaki lub ropień zewnątrzoponowy [214]). U chorych poddanych operacjom stawu biodrowego lub kończyn dolnych, blokada centralna może maskować objawy zespołu ciasnoty. Ze względu na powyższe efekty blokady centralnej, chorzy powinni być monitorowani, a zespół sprawujący opiekę nad chorym poddanym analgezji zewnątrzoponowej — przygotowany do wdrożenia metod zapobiegania i leczenia działań niepożądanych i powikłań (zmniejszenie dawki leków, usunięcie cewnika, podanie antagonistów opioidów, zabieg dekompresji z laminektomią w przypadku krwiaka lub ropnia lub podjęcie innych kroków, zależnie od potrzeby).

ZESPOŁY KONTROLI BÓLU — STRUKTURA I FUNKCJONOWANIE

W ośrodkach, gdzie przeprowadza się zabiegi chirurgiczne, zaleca się tworzenie (reorganizację już istniejących), struktur organizacyjnych, których zadaniem jest opracowanie i doskonalenie polityki postępowania w celu bezpiecznego i skutecznego uśmierzenia bólu pooperacyjnego (I C silne zalecenia, niska jakość dowodów).

Ośrodki, w których przeprowadza się zabiegi chirurgiczne, powinny dysponować strukturą organizacyjną umożliwiającą nadzór nad opracowaniem, wdrożeniem i oceną zasad i praktyk w celu zapewnienia bezpiecznej, opartej na dowodach i skutecznej kontroli bólu pooperacyjnego. Idealny proces będzie miał charakter interdyscyplinarny, osiągnąć poprzez istniejące organy zapewnienia jakości lub powołanie zespołu do spraw kontroli bólu. Podkreśla się zasadniczą rolę kierownictwa administracyjnego i medycznego, włączając jednostki w najbardziej integralny sposób związane z leczeniem bólu okołoperacyjnego. Zaleca się, aby ośrodki, w których wykonywane są zabiegi chirurgiczne, zapewniały dostęp do konsultacji specjalisty w dziedzinie leczenia bólu, pacjentom z niewłaściwie leczonym bólem pooperacyjnym lub dużym ryzykiem niewłaściwego leczenia bólu pooperacyjnego (np. z tolerancją na opioidy lub z uzależnieniami w wywiadzie czy bólem przewlekłym) (I C silne zalecenie, niska jakość dowodów).

Leczenie bólu pooperacyjnego może stanowić wyzwanie i wymagać zaawansowanej oceny i umiejętności postępowania, którymi dysponują specjaliści w dziedzinie leczenia bólu. W niektórych przypadkach, ból pooperacyjny może być niewłaściwie kontrolowany mimo zastosowania standardowych terapii multimodalnych [222].

Ośrodki stosujące zaawansowane techniki blokad centralnych i obwodowych powinny dysponować personelem o odpowiednim poziomie wykształcenia, zapewniać programy szkoleniowe, nadzór i doświadczenie w celu zagwarantowania bezpiecznej i skutecznej terapii. Ośrodki stosujące zaawansowane techniki analgezji pooperacyjnej powinny posiadać jasno określoną politykę i opracowane procedury zapewniające właściwe monitorowanie chorego oraz kompetentny, przeszkolony i wykształcony personel uczestniczący w sprawowaniu opieki nad takimi chorymi. Należy również uwzględnić przejrzyste i sprawdzone zasady kontaktu personelu szpitalnego i pielęgniarskiego ze specjalistami stosującymi powyższe techniki (I C silne zalecenie, niska jakość dowodów).

KONTROLA BÓLU POOPERACYJNEGO W OPIECE POZASZPITALNEJ

Zaleca się, by lekarze udzielali pacjentom (opiekunom prawnym) oraz personelowi świadczącemu podstawową opiekę zdrowotną, informacji o planie leczenia bólu, uwzględniając stopniowe, racjonalne zmniejszanie dawek analgetyków po opuszczeniu szpitala przez chorego (I C silne zalecenie, niska jakość dowodów).

Badania dotyczące metod oraz wyników planowania wypisu są nieliczne i niewystarczające do tego, by zalecać określone optymalne metody [223]. Niemniej, istniejące

donesienia i doświadczenie kliniczne sugerują potrzebę właściwej koordynacji działań po wypisie chorego do domu, jako elementu planu leczenia bólu pooperacyjnego. Koordynowane podejście do zaleceń po opuszczeniu szpitala ma istotne znaczenie, włączając w ten proces lekarza POZ (lekarza rodzinnego), pielęgniarkę, fizjoterapeutę i farmaceutę [224].

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE — POSTĘPOWANIE PRZECIWBÓLOWE W WYBRANYCH TYPACH OPERACJI

W zaleceniach nie podano dawkowania poszczególnych leków (należy je stosować zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL danego produktu lub sugestiami Autorów zawartymi w pozostałych rozdziałach zaleceń, opierając się na wytycznych z 2014 roku, gdzie dawkowanie wszystkich leków było szczegółowo opisane).

ARTROSKOPIE, ZABIEGI ENDOSKOPOWE UROLOGICZNE, ZABIEGI W OBRĘBIE SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ

- paracetamol i/lub
- NLPZ:
 - a) kokszyby lub
 - b) selektywne NLPZ: nimesulid, meloksykam lub
 - c) nieselektywne NLPZ (diklofenak lub ibuprofen, lub ketoprofen lub deksketoprofen) i/lub
 - d) metamizol i/lub
 - e) tramadol (kapsułki, krople).

Wszystkie powyższe środki przeciwbólowe zaleca się stosować doustnie. W kolejnych dobach po operacji zmniejszać stopniowo liczbę leków (nie zmniejszać dawek leków), przy deeskalacji terapii kierować się natężeniem bólu zgłaszanym przez chorego.

Techniki analgezji miejscowej:

- blokada kanału przywodzicieli (artroskopia stawu kolanowego, 20 ml 2% lidokainy lub 20 ml 0,375% ropiwakainy lub 0,375–0,25% bupiwakainy);
- blokada splotu ramiennego (artroskopia stawu ramiennego, 10–15 ml 2% lidokaina lub 0,375–0,5% ropiwakaina lub 0,375–0,5% bupiwakaina) lub
- blokada nerwu pachowego i nadłopatkowego (artroskopia stawu ramiennego, 5–10 ml na każdy z nerwów, 2% lidokaina, lub 0,375% ropiwakaina, lub 0,25% bupiwakaina);
- ostrzyknięcie linii cięcia chirurgicznego lekiem znieczulającym miejscowo (1–2% lidokaina, 0,2% ropiwakaina, 0,125–0,25% bupiwakaina, w objętości zależnej od rozległości cięcia chirurgicznego, nie przekraczając dawek maksymalnych).

CHOLECYSTEKTOMIA LAPAROSKOPOWA, APPEKDEKTOMIA LAPAROSKOPOWA, OPERACJA PRZEPUKLINY PACHWINOWEJ, STRUMIEKTOMIA

Przed operacją:

- NLPZ:
 - a) kokszyby (B) lub
 - b) selektywne NLPZ: nimesulid, meloksykam (*p.o.*) (C) lub
 - c) nieselektywne NLPZ (diklofenak lub ibuprofen lub ketoprofen, lub deksketoprofen) (*p.o.*) (A);
- deksametazon (*i.v.*) (B);
- gabapentyna (*p.o.*) (B);
- lidokaina (*i.v.*) (B).

Techniki miejscowe:

- blokada nerwu biodrowo-pachwinowego i biodrowo-podbrzusznego (B) (10–15 ml leków znieczulenia miejscowego [LZM], np. 0,2% ropiwakaina, lub 1–2% lidokaina, 0,1–0,125% bupiwakaina) lub
- infiltracja miejsca operowanego 0,25–0,5% ropiwakaina 30–40 ml lub 0,25–0,5% bupiwakaina do 30 ml (A) lub
- blokada przedziału mięśnia czworobocznego lędźwi (QLB, *quadratus lumborum block*) (15–20 ml), 0,2% bupiwakainy bądź 0,375% ropiwakainy (C) (dotyczy operacji przepukliny pachwinowej metodą klasyczną);
- ostrzyknięcie miejsca wprowadzania troakarów LZM (A) (dotyczy techniki laparoskopowej);
- ostrzyknięcie linii cięcia chirurgicznego LZM (0,25–0,5% ropiwakaina 10–20 ml, 0,25–0,5% bupiwakaina 10–20 ml) (A) (dotyczy strumiektomii).

Po operacji:

- paracetamol i/lub metamizol (A) i /lub
- NLPZ (ketoprofen lub deksketoprofen lub kokszyby [przy braku przeciwwskazań i możliwym doustnym przyjmowaniu leków]) (A);
- słabe opioidy (C) — tramadol;
- silne opioidy (morfina lub oksykodon) jako analgezja ratunkowa (C) [225].

W przypadku dużego ryzyka powikłań płucnych zaleca się zastosowanie analgezji zewnątrzoponowej w odcinku piersiowym (operacja cholecystektomii laparoskopowej) (B).

Należy jak najszybciej zastąpić pozajelitową analgezję pooperacyjną nieinwazyjnymi sposobami podawania leków (enteralnie), a opioidy zastąpić nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi, regularnie kontrolując natężenie bólu.

OPERACJA USUNIĘCIA MIGDAŁKÓW PODNIEBIENNYCH (TONSILEKTOMIA)

Przed operacją:

- NLPZ:
 - a) kokszyby (B) lub
 - b) selektywne NLPZ: nimesulid (*p.o.*) (C) lub
 - c) nieselektywne NLPZ (ibuprofen) (*p.o.*) (C);

- deksametazon (*i.v.*) (B);
- gabapentyna (*p.o.*) (C).

Po operacji:

- paracetamol i/lub metamizol (A);
- i /lub NLPZ (ketoprofen lub deksketoprofen lub koksyby [przy braku przeciwwskazań i możliwym doustnym przyjmowaniu leków]) (A);
- słabe opioidy (C) (tramadol);
- silne opioidy (morfina lub oksykodon) jako analgezja ratunkowa (C).

Techniki miejscowe:

- ostrzyknięcie łoży po migdałkach 5–7 ml na stronę: 0,25–0,375% bupiwakaina lub 0,5% ropiwakaina lub 2% lidokaina [226–230].

CIĘCIE CESARSKIE

Przed operacją:

- gabapentyna (*p.o.*) (I A);
- deksametazon (*i.v.*) (II B).

Po operacji:

- paracetamol (*i.v.*) (IA);
- morfina (*i.v.*) (PCA) (IA);
- lub nalbufina (*i.v.*) (PCA) (II B).

Analgezja miejscowa:

- QLB (15–20 ml na stronę), 0,2% bupiwakainy bądź 0,375% ropiwakainy (C) lub
- blokada przestrzeni mięśnia poprzecznego brzucha (TAP block, *transversus abdominis plane*), 15–20 ml na stronę 0,125–0,25% bupiwakaina lub 0,2–0,375% ropiwakaina (C) lub
- ostrzyknięcie rany bądź ciągła infiltracja rany LZM (IA) [231–234].

MASTEKTOMIA

Przed operacją:

- blokada przykręgową (PVB, *paravertebral blockade*) (A);
- ciągle blokady przedziałowe klatki piersiowej PECS 1 PECS 2 (*pectoral nerve blocks 1, 2*), lub SAPB 1, 2 (*serratus anterior plane blocks 1, 2*), 10–20 ml 0,2% ropiwakainy lub 0,1% bupiwakainy
- gabapentyna (*p.o.*) (A);
- koksyby (*p.o.*) (C);
- paracetamol (*p.o.*) (B).

Po operacji:

- (VAS > 5) NLPZ lub koksyby (A) + paracetamol (B) + silne opioidy (B) i/lub metamizol;
- (VAS > 3 < 5) NLPZ lub koksyby (A) + paracetamol (B) + słabe opioidy (B) i/lub metamizol.

Analgezja miejscowa:

- kontynuacja ciągłej analgezji PVB (*paravertebral block*, blokada przykręgową) (A) lub ciągłych blokad przedziałowych klatki piersiowej (C) [235–237].

TORAKOTOMIA

Przed operacją

- znieczulenie zewnątrzoponowe piersiowe lekiem znieczulającym miejscowo + silny opioid (TEA, *thoracic epidural anesthesia/analgesia*) (A) lub
- znieczulenie przykręgowo lekiem znieczulającym miejscowo (PVB) (A) lub
- blokada międzyżebrowa (C) lub
- jedna z blokad obwodowych klatki piersiowej (QLB lub ESP lub PECS 1 i 2) (C);
- blokada nerwu przeponowego (C) (zapobiega i uśmierza tożstronne bóle barku);
- infiltracja w linii cięcia lekiem znieczulającym miejscowo (A).

Po operacji:

- TEA kontynuacja (wlew ciągły lub PCA) (A) lub
- PVB kontynuacja (wlew ciągły lub PCA) (A) lub
- analgezja systemowa (brak możliwości wykonania lub brak skuteczności analgezji regionalnej);
 - NLPZ niesektywne (*i.v.*) (A) lub
 - koksyby (*p.o.*) (B);
 - opioidy silne (*i.v.* PCA) (A) + NLPZ (A) + paracetamol (A) lub
 - opioidy słabe (*i.v.*) (C) + NLPZ + metamizol + paracetamol [238–241].

LAPAROTOMIA

Przed operacją:

- koksyby (*p.o.*) (B);
- lidokaina (*i.v.*) (B);
- znieczulenie zewnątrzoponowe piersiowe (PCA) (A) lub
- obustronny TAP blok (C) (15–20 ml na stronę 0,125–0,25% bupiwakaina lub 0,2–0,375% ropiwakaina) lub
- obustronny QLB (C) ([15–20 ml na stronę], 0,2% bupiwakainy bądź 0,375% ropiwakainy) lub
- przed zamknięciem powłok, ostrzyknięcie lub ciągła infiltracja nadotrzewnowa (B).

Po operacji:

- kontynuacja TEA (A) lub
- NLPZ (*i.v.*) (A) + lidokaina (*i.v.*) (B) + silny opioid (*i.v.* PCA) (B) lub
- NLPZ (*i.v.*) (A) + lidokaina (*i.v.*) (B) + słaby opioid (*i.v.*) (B) + paracetamol (*i.v.*) (B) + metamizol (*i.v.*) (B) [242].

PROSTATEKTOMIA RADYKALNA

Przed operacją:

- koksyby (B);
- gabapentyna (B);
- deksametazon (B);
- lidokaina (*i.v.*) (C).

Po operacji:

- analgezja miejscowa: ostrzyknięcie linii cięcia LZM (B);
- koksyby (*p.o.*) (B);
- lidokaina (*i.v.*) (B);

- silne opioidy (*i.v.* PCA) (B) + kokszyby (C) + paracetamol (*i.v.*) (C) lub
- słabe opioidy (*i.v.*) (B) + paracetamol (*i.v.*) (B) + metamizol (*i.v.*) (B).

OPERACJA PROTEZOPLASTYKI STAWU BIODROWEGO

Przed operacją:

- znieczulenie zewnątrzoponowe (LEA, *lumbar epidural analgesia*) tylko u chorych z dużym ryzykiem powikłań płucnych;
- znieczulenie podpajęczynówkowe lekiem znieczulającym miejscowo + opioid (A) lub blokady obwodowe przedziału powięzi biodrowej (A).

Po operacji:

- kontynuacja LEA lub
- kokszyby (*p.o.*) (A) lub
- NLPZ (*i.v.* lub *p.o.*) (B) + silne opioidy (*i.v.* PCA) (B) + paracetamol (*i.v.* lub *p.o.*) (A) lub
- NLPZ (*p.o.*) (B) + słabe opioidy (*p.o.* lub *i.v.*) (B) + paracetamol (*i.v.* lub *p.o.*) (A) + metamizol (*i.v.* lub *p.o.*) (B).

OPERACJA PROTEZOPLASTYKI STAWU KOLANOWEGO

Przed operacją:

- znieczulenie ogólne + ciągła blokada nerwu udowego lub kanału przywodzicieli (A);
- znieczulenie podpajęczynówkowe + ciągła blokada nerwu udowego lub kanału przywodzicieli (A);
- deksametazon (*i.v.*) (C);
- gabapentyna (*p.o.*) (C);
- ketamina (*i.v.* 0,25–0,5 mg kg⁻¹) (C).

Po operacji:

- kontynuacja obwodowej blokady ciągłej (wlew ciągły lub PCA);
- NLPZ (kokszyby) (A);
- silne opioidy (*i.v.* PCA) (A) + paracetamol (*i.v.* lub *p.o.*) (B);
- słabe opioidy (*i.v.* lub PCA) + paracetamol (*i.v.* lub *p.o.*) (B) + metamizol (*i.v.* lub *p.o.*) (C) [243–246].

OPERACJE ODBYTU

Przed operacją:

- gabapentyna (*p.o.*) (C);
- ketamina (*i.v.*) (C);
- znieczulenie podpajęczynówkowe z lekiem znieczulającym miejscowo + opioid lub
- okołodbytnicza infiltracja lekiem znieczulającym miejscowo (np. 0,25–0,5% ropiwakaina, 30–40 ml lub 0,25–0,375% bupiwakaina do 30 ml) (A) lub
- blokada nerwu sromowego (A).

Po operacji:

- NLPZ (kokszyby) + paracetamol + silne opioidy (B) lub
- NLPZ (kokszyby) + słabe opioidy + metamizol (B).

PODZIĘKOWANIA

1. Źródło finansowania: brak.
2. Konflikt interesów: H. Misiólek — deklaruje współpracę z firmami Polpharma i Mundipharma, udział między innymi w sesjach przez nie sponsorowanych; R. Zajączkowska — deklaruje współpracę z firmami Stada i Sandoz i udział w wykładach przez nie organizowanych; A. Daszkiewicz — nie zgłasza konfliktu interesów; J. Woroń — nie zgłasza konfliktu interesów; J. Dobrogowski — deklaruje współpracę z firmami Polpharma i Mundipharma, udział między innymi w sesjach przez nie sponsorowanych; J. Wordliczek — deklaruje współpracę z firmami Polpharma, Mundipharma, Berlin Chemie, Stada, Pfizer, udział między innymi w sesjach przez nie sponsorowanych; R. Owczuk jest redaktorem naczelnym AIT.

Piśmiennictwo:

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008; 372(9633): 139–144, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60878-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60878-8), indexed in Pubmed: [18582931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18582931/).
2. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, et al. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology*. 2014; 120(5): 1237–1245, doi: [10.1097/ALN.000000000000108](https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000108), indexed in Pubmed: [24356102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356102/).
3. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*. 2003; 97(2): 534–540, indexed in Pubmed: [12873949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12873949/).
4. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, et al. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(1): 149–160, doi: [10.1185/03007995.2013.860019](https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860019), indexed in Pubmed: [24237004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24237004/).
5. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006; 367(9522): 1618–1625, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)68700-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68700-X), indexed in Pubmed: [16698416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16698416/).
6. Pöpping DM, Elia N, Marret E, et al. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2008; 143(10): 990–999; discussion 1000, doi: [10.1001/archsurg.143.10.990](https://doi.org/10.1001/archsurg.143.10.990), indexed in Pubmed: [18936379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18936379/).
7. Singh N, Sidawy AN, Dezee K, et al. The effects of the type of anesthesia on outcomes of lower extremity infrainguinal bypass. *J Vasc Surg*. 2006; 44(5): 964–968; discussion 968, doi: [10.1016/j.jvs.2006.06.035](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.06.035), indexed in Pubmed: [17000075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000075/).
8. Beattie WS, Badner NH, Choi PTL. Meta-analysis demonstrates statistically significant reduction in postoperative myocardial infarction with the use of thoracic epidural analgesia. *Anesth Analg*. 2003; 97(3): 919–920, indexed in Pubmed: [12933434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12933434/).
9. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000; 321(7275): 1493, indexed in Pubmed: [11118174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11118174/).
10. Kleiman AM, Sanders DT, Nemerlut EC, et al. Chronic poststernotomy pain: incidence, risk factors, treatment, prevention, and the anesthesiologist's role. *Reg Anesth Pain Med*. 2017; 42(6): 698–708, doi: [10.1097/AAP.0000000000000663](https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000663), indexed in Pubmed: [28937533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28937533/).
11. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013; 118(4): 934–944, doi: [10.1097/ALN.0b013e31828866b3](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866b3), indexed in Pubmed: [23392233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392233/).
12. van Dijk JFM, van Wijck AJM, Kappen TH, et al. Postoperative pain assessment based on numeric ratings is not the same for patients and professionals: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud*. 2012; 49(1): 65–71, doi: [10.1016/j.ijnurstu.2011.07.009](https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2011.07.009), indexed in Pubmed: [21840522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21840522/).
13. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *Med J Aust*. 2016; 204(8): 315–317, indexed in Pubmed: [27125806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27125806/).

14. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep.* 2017; 2(2): e588, doi: [10.1097/PR9.0000000000000588](https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000588), indexed in Pubmed: [29392204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392204/).
15. Jaesche R, Gajewski P, Brożek J. Wytyczne praktyki klinicznej. In: Jaesche R, Gajewski P, Brożek J. ed. *Podstawy EBM. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2008: 143–158.
16. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system — friend or foe. *Br J Pharmacol.* 2018; 175(14): 2717–2725, doi: [10.1111/bph.13750](https://doi.org/10.1111/bph.13750), indexed in Pubmed: [28213891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28213891/).
17. Weber L, Yeomans DC, Tzabazis A. Opioid-induced hyperalgesia in clinical anesthesia practice: what has remained from theoretical concepts and experimental studies? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017; 30(4): 458–465, doi: [10.1097/ACO.0000000000000485](https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000485), indexed in Pubmed: [28590258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28590258/).
18. Tedore T. Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival. *Br J Anaesth.* 2015; 115 Suppl 2: ii34–ii45, doi: [10.1093/bja/aev375](https://doi.org/10.1093/bja/aev375), indexed in Pubmed: [26658200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658200/).
19. Dobrogowski J, Zajączkowska R, Woron J. Opioidowe leki przeciwbólowe. In: Wordliczek J, Dobrogowski J. ed. *Leczenie bólu. PZWL, Warszawa* 2017: 54–83.
20. Chou R, Gordon D, Leon-Casasola Ode, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain.* 2016; 17(2): 131–157, doi: [10.1016/j.jpain.2015.12.008](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008).
21. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J. *Farmakoterapia bólu. Termedia, Poznań* 2014.
22. Malec-Milewska M, Woron J. *Kompedium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa* 2017.
23. Kaye A. *Pharmacology. Anesthesiology Clinics.* 2017; 35(2), doi: [10.1016/s1932-2275\(17\)30033-2](https://doi.org/10.1016/s1932-2275(17)30033-2).
24. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2016; 20(11): 62, doi: [10.1007/s11916-016-0591-7](https://doi.org/10.1007/s11916-016-0591-7), indexed in Pubmed: [27841015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841015/).
25. Young RJ, Nguyen M, Nelson E. *Pain medicine: an essential review. Springer, Switzerland* 2017.
26. Schroer WC, Diesfeld PJ, LeMarr AR, et al. Modifiable risk factors in primary joint arthroplasty increase 90-day cost of care. *J Arthroplasty.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.arth.2018.04.018](https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.04.018), indexed in Pubmed: [29807789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807789/).
27. Scott MJ, McEvoy MD, Gordon DB, et al. Perioperative Quality Initiative (POQI) I Workgroup, Perioperative Quality Initiative (POQI) I Workgroup, Perioperative Quality Initiative (POQI) I Workgroup, American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) Joint Consensus Statement on optimal analgesia within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery: part 2—from PACU to the transition home. *Perioper Med (Lond).* 2017; 6: 7, doi: [10.1186/s13741-017-0063-6](https://doi.org/10.1186/s13741-017-0063-6), indexed in Pubmed: [28413628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413628/).
28. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth.* 2008; 18(10): 915–921, doi: [10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x), indexed in Pubmed: [18811827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18811827/).
29. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 79(1): 9–19, doi: [10.1016/j.clpt.2005.09.009](https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.09.009), indexed in Pubmed: [16413237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16413237/).
30. Ayoub SS, Colville-Nash PR, Willoughby DA, et al. The involvement of a cyclooxygenase 1 gene-derived protein in the antinociceptive action of paracetamol in mice. *Eur J Pharmacol.* 2006; 538(1–3): 57–65, doi: [10.1016/j.ejphar.2006.03.061](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.061), indexed in Pubmed: [16674937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16674937/).
31. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006; 12(3–4): 250–275, doi: [10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x](https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x), indexed in Pubmed: [17227290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17227290/).
32. Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2 — 10 years later. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 300(2): 367–375, indexed in Pubmed: [11805193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11805193/).
33. Howard SS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician.* 2009; 12: 269–280.
34. Jasiocka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci.* 2014; 17(1): 207–214, indexed in Pubmed: [24724493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24724493/).
35. Nascimento J, Souza JR, Bonfante E, et al. Evaluation of the hematological alterations after the therapeutic use of dipyrone sodium in healthy volunteers. *Basic and Clin Pharmacol Toxicol.* 2014; 115(70 Suppl. 1).
36. Oreskovic Z, Bicanic G, Hrabac P, et al. Treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty: comparison between metamizol and paracetamol as adjunctive to opioid analgesics-prospective, double-blind, randomised study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014; 134(5): 631–636, doi: [10.1007/s00402-014-1979-7](https://doi.org/10.1007/s00402-014-1979-7), indexed in Pubmed: [24676651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24676651/).
37. Lampl C, Likar R. [Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis]. *Schmerz.* 2014; 28(6): 584–590, doi: [10.1007/s00482-014-1490-7](https://doi.org/10.1007/s00482-014-1490-7), indexed in Pubmed: [25199942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199942/).
38. Ramiro MG, Guardo LA, Alvarez AM, et al. Eficacia de la asociación paracetamol-metamizol vs. paracetamol-dexketoprofeno en manejo de dolor agudo postoperatorio. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2013; 20(6): 279–284, doi: [10.4321/s1134-80462013000600001](https://doi.org/10.4321/s1134-80462013000600001).
39. Theiler R, Dudler J. Drug therapy of pain. *Revue Medicale Suisse.* 2013; 401: 1846–1853.
40. Sugumar R, Krishnaiah V, Channaveera GS, et al. Comparison of the pattern, efficacy, and tolerability of self-medicated drugs in primary dysmenorrhea: a questionnaire based survey. *Indian J Pharmacol.* 2013; 45(2): 180–183, doi: [10.4103/0253-7613.108312](https://doi.org/10.4103/0253-7613.108312), indexed in Pubmed: [23716896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716896/).
41. Howell T, Bachmaier N, Lange A, et al. Metamizol in postoperative neonatal intensive care. *Intensive Care Medicine.* 2013; 39(suppl. 1): S137–S138.
42. Vera P, Zapata L, Gich I, et al. Hemodynamic and antipyretic effects of paracetamol, metamizol and dexketoprofen in critical patients. *Med Intensiva.* 2012; 36(9): 619–625, doi: [10.1016/j.medin.2012.02.003](https://doi.org/10.1016/j.medin.2012.02.003), indexed in Pubmed: [22425338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425338/).
43. Aganovic D, Prcic A, Kulovac B, et al. Clinical decision making in renal pain management. *Acta Inform Med.* 2012; 20(1): 18–21, doi: [10.5455/aim.2012.20.19-21](https://doi.org/10.5455/aim.2012.20.19-21), indexed in Pubmed: [23322949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23322949/).
44. Pogatzki-Zahn EM, Schnabel A, Zahn PK. Room for improvement: unmet needs in postoperative pain management. *Expert Rev Neurother.* 2012; 12(5): 587–600, doi: [10.1586/ern.12.30](https://doi.org/10.1586/ern.12.30), indexed in Pubmed: [22550987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550987/).
45. Chaparro LE, Lezcano W, Alvarez HD, et al. Analgesic effectiveness of Dipyrone for postoperative pain after herniorrhaphy. *Pain Practice.* 2012; 12(2): 142–147.
46. Varga Z, Kriska M, Kristova V. Prescription of NSAIDs and risk of cardiovascular adverse effects in hospitalized patients. *Rheumatologia.* 2010; 24(3): 87–90.
47. Houweling PL, Molag ML, van Boekel RLM, et al. Postoperative pain treatment' practice guideline revised. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013; 157(49): A7005, indexed in Pubmed: [24299631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24299631/).
48. Marret E, Rolin M, Beaussier M, et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008; 95(11): 1331–1338, doi: [10.1002/bjs.6375](https://doi.org/10.1002/bjs.6375), indexed in Pubmed: [18844267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18844267/).
49. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs.* 2010; 70(9): 1149–1163, doi: [10.2165/10898560-00000000-00000](https://doi.org/10.2165/10898560-00000000-00000), indexed in Pubmed: [20518581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20518581/).
50. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2011; 58(1): 22–37, doi: [10.1007/s12630-010-9407-0](https://doi.org/10.1007/s12630-010-9407-0), indexed in Pubmed: [21061107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21061107/).
51. Sun Y, Li T, Wang N, et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2012; 55(11): 1183–1194, doi: [10.1097/DCR.0b013e318259bcd8](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318259bcd8), indexed in Pubmed: [23044681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044681/).
52. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(7): CD009642, doi: [10.1002/14651858.CD009642.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub2), indexed in Pubmed: [26184397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184397/).
53. Barrevelde A, Witte J, Chahal H, et al. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth Analg.* 2013; 116(5): 1141–1161, doi: [10.1213/ANE.0b013e318277a270](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318277a270), indexed in Pubmed: [23408672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408672/).
54. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology.* 2017; 126(4): 729–737, doi: [10.1097/ALN.0000000000001527](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001527), indexed in Pubmed: [28114177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28114177/).
55. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(7): CD009642, doi: [10.1002/14651858.CD009642.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub2), indexed in Pubmed: [26184397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184397/).

56. Lussier D, Beaulieu P. Toward a rational taxonomy of analgesic drugs. In: Beaulieu P, Beaulieu P. ed. *Pharmacology of pain*. IASP Press, Seattle 2010: 37.
57. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Education*. 2016; 16(9): 292–298, doi: [10.1093/bjaed/mkw008](https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw008).
58. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(7): CD009642, doi: [10.1002/14651858.CD009642.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub2), indexed in Pubmed: [26184397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184397/).
59. Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2004; 98(4): 1050–5, table of contents, indexed in Pubmed: [15041597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041597/).
60. Araujo MC, Sinnott CJ, Strichartz GR. Multiple phases of relief from experimental mechanical allodynia by systemic lidocaine: responses to early and late infusions. *Pain*. 2003; 103(1-2): 21–29, indexed in Pubmed: [12749955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12749955/).
61. Abram SE, Yaksh TL. Systemic lidocaine blocks nerve injury-induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. *Anesthesiology*. 1994; 80(2): 383–91; discussion 25A, indexed in Pubmed: [8311320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8311320/).
62. Rowlingson JC, DiFazio CA, Foster J, et al. Lidocaine as an analgesic for experimental pain. *Anesthesiology*. 1980; 52(1): 20–22, indexed in Pubmed: [7352640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7352640/).
63. Boas RA, Covino BG, Shahnarian A. Analgesic responses to i.v. lignocaine. *Br J Anaesth*. 1982; 54(5): 501–505, indexed in Pubmed: [7073919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7073919/).
64. Dirks J, Fabricius P, Petersen KL, et al. The effect of systemic lidocaine on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat/capsaicin sensitization model in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2000; 91(4): 967–972, indexed in Pubmed: [11004058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11004058/).
65. Attal N, Rouaud J, Brasseur L, et al. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology*. 2004; 62(2): 218–225, indexed in Pubmed: [14745057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14745057/).
66. Wallace MS, Laitin S, Licht D, et al. Concentration-effect relations for intravenous lidocaine infusions in human volunteers: effects on acute sensory thresholds and capsaicin-evoked hyperpathia. *Anesthesiology*. 1997; 86(6): 1262–1272, indexed in Pubmed: [9197294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9197294/).
67. Schmidt R, Schmelz M, Forster C, et al. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci*. 1995; 15(1 Pt 1): 333–341, indexed in Pubmed: [7823139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7823139/).
68. Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, et al. Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci*. 1999; 19(22): 10184–10190, indexed in Pubmed: [10559426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10559426/).
69. Koppert W, Zeck S, Sittl R, et al. Low-dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans. *Anesthesiology*. 1998; 89(6): 1345–1353, indexed in Pubmed: [9856708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9856708/).
70. Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, et al. Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci*. 1999; 19(22): 10184–10190, indexed in Pubmed: [10559426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10559426/).
71. Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, et al. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain*. 2000; 85(1-2): 217–224, indexed in Pubmed: [10692621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10692621/).
72. Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2004; 98(4): 1050–5, table of contents, indexed in Pubmed: [15041597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041597/).
73. Woolf CJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The systemic administration of local anaesthetics produces a selective depression of C-afferent fibre evoked activity in the spinal cord. *Pain*. 1985; 23(4): 361–374, indexed in Pubmed: [3937116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3937116/).
74. Bach FW, Jensen TS, Kastrup J, et al. The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain*. 1990; 40(1): 29–34, indexed in Pubmed: [2339012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2339012/).
75. Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, et al. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain*. 2000; 85(1-2): 217–224, indexed in Pubmed: [10692621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10692621/).
76. Lauretti GR. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anestesiol*. 2008; 58(3): 280–286, indexed in Pubmed: [19378524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19378524/).
77. de Oliveira CM, Issy AM, Sakata RK. Intraoperative intravenous lidocaine. *Rev Bras Anestesiol*. 2010; 60(3): 325–333, doi: [10.1016/S0034-7094\(10\)70041-6](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(10)70041-6), indexed in Pubmed: [20682165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682165/).
78. Couceiro T, Lima L, Couceiro L, et al. Intravenous lidocaine to treat postoperative pain. *Revista Dor*. 2014; 15(1), doi: [10.5935/1806-0013.20140013](https://doi.org/10.5935/1806-0013.20140013).
79. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000; 93(3): 858–875, indexed in Pubmed: [10969322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10969322/).
80. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology*. 2017; 126(4): 729–737, doi: [10.1097/ALN.0000000000001527](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001527), indexed in Pubmed: [28114177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28114177/).
81. Gonda X. Basic pharmacology of NMDA receptors. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(12): 1558–1567, indexed in Pubmed: [22280436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22280436/).
82. Hocking G, Visser EJ, Schug SA. Ketamine: does life begin at 40? *Pain: Clinical Updates (IASP)*. 2007; 15: 1–6.
83. Petrenko AB, Yamakura T, Sakimura K, et al. Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: are we there yet? *Eur J Pharmacol*. 2014; 723: 29–37, doi: [10.1016/j.ejphar.2013.11.039](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.11.039), indexed in Pubmed: [24333550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333550/).
84. Aryana P, Rajaei S, Bagheri A, et al. Acute effect of intravenous administration of magnesium sulfate on serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients undergoing elective coronary bypass graft with cardiopulmonary bypass. *Anesth Pain Med*. 2014; 4(3): e16316, doi: [10.5812/aapm.16316](https://doi.org/10.5812/aapm.16316), indexed in Pubmed: [25237633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25237633/).
85. Murphy JD, Paskaradevan J, Eisler LL, et al. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anaesthesiol*. 2013; 22(1): 11–20, indexed in Pubmed: [23833845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23833845/).
86. De Oliveira GS, Castro-Alves LJ, Khan JH, et al. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013; 119(1): 178–190, doi: [10.1097/ALN.0b013e318297630d](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318297630d), indexed in Pubmed: [23669270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669270/).
87. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, et al. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013; 68(1): 79–90, doi: [10.1111/j.1365-2044.2012.07335.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07335.x), indexed in Pubmed: [23121612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121612/).
88. Guo BL, Lin Y, Hu W, et al. Effects of systemic magnesium on post-operative analgesia: is the current evidence strong enough? *Pain Physician*. 2015; 18(5): 405–418, indexed in Pubmed: [26431120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431120/).
89. Arumugam S, Lau CSM, Chamberlain R. Perioperative adjunct magnesium decreases postoperative opioid requirements — a meta-analysis. *International Journal of Clinical Medicine*. 2016; 07(05): 297–308, doi: [10.4236/ijcm.2016.75032](https://doi.org/10.4236/ijcm.2016.75032).
90. Hwang JY, Na HS, Jeon YT, et al. I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. *Br J Anaesth*. 2010; 104(1): 89–93, doi: [10.1093/bja/aep334](https://doi.org/10.1093/bja/aep334), indexed in Pubmed: [19933175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933175/).
91. Kumar M, Dayal N, Rautela RS, et al. Effect of intravenous magnesium sulphate on postoperative pain following spinal anaesthesia. A randomized double blind controlled study. *Middle East J Anaesthesiol*. 2013; 22(3): 251–256, indexed in Pubmed: [24649780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24649780/).
92. Kahraman F, Eroglu A. The effect of intravenous magnesium sulfate infusion on sensory spinal block and postoperative pain score in abdominal hysterectomy. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 236024, doi: [10.1155/2014/236024](https://doi.org/10.1155/2014/236024), indexed in Pubmed: [24772415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772415/).
93. Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic $\alpha 2$ agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012; 116(6): 1312–1322, doi: [10.1097/ALN.0b013e31825681cb](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825681cb), indexed in Pubmed: [22546966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22546966/).
94. Bernard JM, Hommeril JL, Passuti N, et al. Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology*. 1991; 75(4): 577–582, indexed in Pubmed: [1928767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1928767/).
95. De Kock MF, Pichon G, Scholtes JL. Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth*. 1992; 39(6): 537–544, doi: [10.1007/BF03008314](https://doi.org/10.1007/BF03008314), indexed in Pubmed: [1643675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1643675/).
96. Marinangeli F, Ciccozzi A, Donatelli F, et al. Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. *Eur J Pain*. 2002; 6(1): 35–42, doi: [10.1053/eujp.2001.0270](https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0270), indexed in Pubmed: [11888226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11888226/).
97. Lawrence CJ, De Lange S. Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability. *Anaesthesia*. 1997; 52(8): 736–744, indexed in Pubmed: [9291757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9291757/).
98. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can*

- J Anaesth. 2006; 53(7): 646–652, doi: [10.1007/BF03021622](https://doi.org/10.1007/BF03021622), indexed in Pubmed: [16803911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16803911/).
99. Ozkose Z, Demir FS, Pampal K, et al. Hemodynamic and anesthetic advantages of dexmedetomidine, an alpha 2-agonist, for surgery in prone position. *Tohoku J Exp Med*. 2006; 210(2): 153–160, indexed in Pubmed: [17023769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17023769/).
 100. Altindis NT, Karaaslan D, Peker TT, et al. Comparison of meperidine alone with meperidine plus dexmedetomidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Neurosciences (Riyadh)*. 2008; 13(2): 117–121, indexed in Pubmed: [21063303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21063303/).
 101. Alles SRA, Smith PA. The anti-allodynic gabapentinoids: myths, paradoxes, and acute effects. *Neuroscientist*. 2016; 23(1): 40–55, doi: [10.1177/1073858416628793](https://doi.org/10.1177/1073858416628793), indexed in Pubmed: [27118808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27118808/).
 102. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, et al. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg*. 2007; 104(6): 1545–56, table of contents, doi: [10.1213/01.ane.0000261517.27532.80](https://doi.org/10.1213/01.ane.0000261517.27532.80), indexed in Pubmed: [17513656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513656/).
 103. Doleman B, Heinink TP, Read DJ, et al. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain. *Anaesthesia*. 2015; 70(10): 1186–1204, doi: [10.1111/anae.13179](https://doi.org/10.1111/anae.13179), indexed in Pubmed: [26300519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26300519/).
 104. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011; 106(4): 454–462, doi: [10.1093/bja/aer027](https://doi.org/10.1093/bja/aer027), indexed in Pubmed: [21357616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21357616/).
 105. Eipe N, Penning J, Yazdi F, et al. Perioperative use of pregabalin for acute pain — a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2015; 156(7): 1284–1300, doi: [10.1097/j.pain.000000000000173](https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000173), indexed in Pubmed: [25830925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830925/).
 106. Romundstad L, Stubhaug A. Glucocorticoids for acute and persistent postoperative neuropathic pain: what is the evidence? *Anesthesiology*. 2007; 107(3): 371–373, doi: [10.1097/01.anes.0000279487.27940.5c](https://doi.org/10.1097/01.anes.0000279487.27940.5c), indexed in Pubmed: [17721239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721239/).
 107. Gilron I. Corticosteroids in postoperative pain management: future research directions for a multifaceted therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(10): 1221–1222, doi: [10.1111/j.1399-6576.2004.00581.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2004.00581.x), indexed in Pubmed: [15504179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15504179/).
 108. Strehl C, Buttgeriet F. Optimized glucocorticoid therapy: teaching old drugs new tricks. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 380(1–2): 32–40, doi: [10.1016/j.mce.2013.01.026](https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.026), indexed in Pubmed: [23403055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23403055/).
 109. Coronel MF, Labombarda F, González SL. Neuroactive steroids, nociception and neuropathic pain: a flashback to go forward. *Steroids*. 2016; 110: 77–87, doi: [10.1016/j.steroids.2016.04.005](https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.04.005), indexed in Pubmed: [27091763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27091763/).
 110. Skjellbred P, Løkken P. Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. A controlled trial in bilateral oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982; 21(5): 391–396, indexed in Pubmed: [7042372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7042372/).
 111. Skjellbred P, Løkken P. Reduction of pain and swelling by a corticosteroid injected 3 hours after surgery. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982; 23(2): 141–146, indexed in Pubmed: [6754384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6754384/).
 112. Afman CE, Welge JA, Steward DL. Steroids for post-tonsillectomy pain reduction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134(2): 181–186, doi: [10.1016/j.otohns.2005.11.010](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.11.010), indexed in Pubmed: [16455362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455362/).
 113. Oliveira GDe, Almeida M, Benzon H, et al. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain. *Anesthesiology*. 2011; 115(3): 575–588, doi: [10.1097/aln.0b013e31822a24c2](https://doi.org/10.1097/aln.0b013e31822a24c2).
 114. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, et al. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013; 110(2): 191–200, doi: [10.1093/bja/aes431](https://doi.org/10.1093/bja/aes431), indexed in Pubmed: [23220857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23220857/).
 115. Li D, Wang C, Yang Z, et al. Effect of intravenous corticosteroids on pain management and early rehabilitation in patients undergoing total knee or hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Pract*. 2018; 18(4): 487–499, doi: [10.1111/papr.12637](https://doi.org/10.1111/papr.12637), indexed in Pubmed: [28851016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851016/).
 116. Dan AEB, Thygesen TH, Pinholt EM. Corticosteroid administration in oral and orthognathic surgery: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(9): 2207–2220, doi: [10.1016/j.joms.2010.04.019](https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.04.019), indexed in Pubmed: [20591548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20591548/).
 117. Diakos EA, Gallos ID, El-Shunnar S, et al. Dexamethasone reduces pain, vomiting and overall complications following tonsillectomy in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Otolaryngol*. 2011; 36(6): 531–542, doi: [10.1111/j.1749-4486.2011.02373.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2011.02373.x), indexed in Pubmed: [21812940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21812940/).
 118. Chen CC, Siddiqui FJ, Chen TL, et al. Dexamethasone for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing thyroidectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg*. 2012; 36(1): 61–68, doi: [10.1007/s00268-011-1343-9](https://doi.org/10.1007/s00268-011-1343-9), indexed in Pubmed: [22083435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22083435/).
 119. Lunn TH, Kehlet H. Perioperative glucocorticoids in hip and knee surgery — benefit vs. harm? A review of randomized clinical trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013; 57(7): 823–834, doi: [10.1111/aas.12115](https://doi.org/10.1111/aas.12115), indexed in Pubmed: [23581549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23581549/).
 120. Yue C, Wei R, Liu Y. Perioperative systemic steroid for rapid recovery in total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Orthop Surg Res*. 2017; 12(1): 100, doi: [10.1186/s13018-017-0601-4](https://doi.org/10.1186/s13018-017-0601-4), indexed in Pubmed: [28655354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655354/).
 121. Tedore T. Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival. *Br J Anaesth*. 2015; 115 Suppl 2: ii34–ii45, doi: [10.1093/bja/aev375](https://doi.org/10.1093/bja/aev375), indexed in Pubmed: [26658200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658200/).
 122. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system — friend or foe. *Br J Pharmacol*. 2018; 175(14): 2717–2725, doi: [10.1111/bph.13750](https://doi.org/10.1111/bph.13750), indexed in Pubmed: [28213891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28213891/).
 123. Weber L, Yeomans DC, Tzabazis A. Opioid-induced hyperalgesia in clinical anesthesia practice: what has remained from theoretical concepts and experimental studies? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017; 30(4): 458–465, doi: [10.1097/ACO.0000000000000485](https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000485), indexed in Pubmed: [28590258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28590258/).
 124. Lee M, Silverman SM, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011; 14: 145–161.
 125. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, et al. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth*. 2014; 112(5): 906–911, doi: [10.1093/bja/aet551](https://doi.org/10.1093/bja/aet551), indexed in Pubmed: [24554545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24554545/).
 126. Steyaert A, Forget P, Dubois V, et al. Does the perioperative analgesic/ anesthetic regimen influence the prevalence of long-term chronic pain after mastectomy? *J Clin Anesth*. 2016; 33: 20–25, doi: [10.1016/j.jclinane.2015.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.07.010), indexed in Pubmed: [27555127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27555127/).
 127. Cata JP, Bugada D, De Andrés J. Opioid less perioperative care. *Minerva Anesthesiol*. 2017; 83(3): 315–320, indexed in Pubmed: [27824241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27824241/).
 128. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(7): CD008307, doi: [10.1002/14651858.CD008307.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008307.pub2), indexed in Pubmed: [23881791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881791/).
 129. Chapman CR, Vierck CJ. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms. *J Pain*. 2017; 18(4): 359.e1–359.e38, doi: [10.1016/j.jpain.2016.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.11.004), indexed in Pubmed: [27908839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908839/).
 130. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016; 32(2): 160–167, doi: [10.4103/0970-9185.182085](https://doi.org/10.4103/0970-9185.182085), indexed in Pubmed: [27275042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27275042/).
 131. Iacobucci GJ, Visnjevac O, Pourafkari L, et al. Ketamine: an update on cellular and subcellular mechanisms with implications for clinical practice. *Pain Physician*. 2017; 20(2): E285–E301, indexed in Pubmed: [28158165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158165/).
 132. Parashchanka A, Schelfout S, Coppens M. Role of novel drugs in sedation outside the operating room: dexmedetomidine, ketamine and remifentanyl. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014; 27(4): 442–447, doi: [10.1097/ACO.0000000000000086](https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000086), indexed in Pubmed: [24762954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762954/).
 133. Ali HM, Mokhtar AM. Effect of single compared to repeated doses of intravenous S(+) ketamine on the release of pro-inflammatory cytokines in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesth Essays Res*. 2017; 11(2): 282–286, doi: [10.4103/aer.AER_28_17](https://doi.org/10.4103/aer.AER_28_17), indexed in Pubmed: [28663607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28663607/).
 134. Macintyre PE. Acute pain management. *Scientific Evidence ANZCA*. 2015.
 135. Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, et al. Role of ketamine for analgesia in adults and children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016; 32(3): 298–306, doi: [10.4103/0970-9185.168149](https://doi.org/10.4103/0970-9185.168149), indexed in Pubmed: [27625475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27625475/).
 136. Haile CN, Murrrough JW, Iosifescu DV, et al. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17(2): 331–336, doi: [10.1017/S1461145713001119](https://doi.org/10.1017/S1461145713001119), indexed in Pubmed: [24103211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24103211/).
 137. Kelmendi B, Adams TG, Yarnell S, et al. PTSD: from neurobiology to pharmacological treatments. *Eur J Psychotraumatol*. 2016; 7: 31858, indexed in Pubmed: [27837583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27837583/).

138. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016; 32(2): 160–167, doi: [10.4103/0970-9185.182085](https://doi.org/10.4103/0970-9185.182085), indexed in Pubmed: [27275042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27275042/).
139. Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Royall C, et al. Low dose ketamine use in the emergency department, a new direction in pain management. *Am J Emerg Med*. 2017; 35(6): 918–921, doi: [10.1016/j.ajem.2017.03.005](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.03.005), indexed in Pubmed: [28285863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285863/).
140. Petz L, Tyner S, Barnard Ed, et al. Prehospital and en route analgesic use in the combat setting: a prospectively designed, multicenter, observational study. *Military Medicine*. 2015; 180(35): 14–18, doi: [10.7205/milmed-d-14-00383](https://doi.org/10.7205/milmed-d-14-00383).
141. Lee EN, Lee JH. The effects of low-dose ketamine on acute pain in an emergency setting: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0165461, doi: [10.1371/journal.pone.0165461](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165461), indexed in Pubmed: [27788221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27788221/).
142. Ghate G, Clark E, Vaillancourt C. Systematic review of the use of low-dose ketamine for analgesia in the emergency department. *CJEM*. 2018; 20(1): 36–45, doi: [10.1017/cem.2017.48](https://doi.org/10.1017/cem.2017.48), indexed in Pubmed: [28655364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655364/).
143. Johansson J, Sjöberg J, Nordgren M, et al. Prehospital analgesia using nasal administration of S-ketamine — a case series. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013; 21: 38, doi: [10.1186/1757-7241-21-38](https://doi.org/10.1186/1757-7241-21-38), indexed in Pubmed: [23672762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23672762/).
144. Yeaman F, Meek R, Egerton-Warburton D, et al. Sub-dissociative-dose intranasal ketamine for moderate to severe pain in adult emergency department patients. *Emerg Med Australas*. 2014; 26(3): 237–242, doi: [10.1111/1742-6723.12173](https://doi.org/10.1111/1742-6723.12173), indexed in Pubmed: [24712757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24712757/).
145. Ferguson I, Bell A, Treston G, et al. Propofol or ketofol for procedural sedation and analgesia in emergency medicine — the POKER study: a randomized double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2016; 68(5): 574–582.e1, doi: [10.1016/j.annemergmed.2016.05.024](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.05.024), indexed in Pubmed: [27460905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460905/).
146. Parashchanka A, Schelfout S, Coppens M. Role of novel drugs in sedation outside the operating room: dexmedetomidine, ketamine and remifentanyl. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014; 27(4): 442–447, doi: [10.1097/ACO.0000000000000086](https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000086), indexed in Pubmed: [24762954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762954/).
147. Jalili M, Bahreini M, Doosti-Irani A, et al. Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2016; 34(3): 558–569, doi: [10.1016/j.ajem.2015.12.074](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.12.074), indexed in Pubmed: [26809929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26809929/).
148. Stevens AJ, Higgins MD. A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017; 61(3): 268–280, doi: [10.1111/aas.12851](https://doi.org/10.1111/aas.12851), indexed in Pubmed: [28090652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28090652/).
149. Levin DN, Dulberg Z, Chan AW, et al. A randomized-controlled trial of nabilone for the prevention of acute postoperative nausea and vomiting in elective surgery. *Can J Anaesth*. 2017; 64(4): 385–395, doi: [10.1007/s12630-017-0814-3](https://doi.org/10.1007/s12630-017-0814-3), indexed in Pubmed: [28160217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28160217/).
150. Beaulieu P, Boulanger A, Desroches J, et al. Medical cannabis: considerations for the anesthesiologist and pain physician. *Can J Anaesth*. 2016; 63(5): 608–624, doi: [10.1007/s12630-016-0598-x](https://doi.org/10.1007/s12630-016-0598-x), indexed in Pubmed: [26850063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850063/).
151. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(24): 2456–2473, doi: [10.1001/jama.2015.6358](https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358), indexed in Pubmed: [26103030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103030/).
152. Portenoy RK, Ganee-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012; 13(5): 438–449, doi: [10.1016/j.jpain.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003), indexed in Pubmed: [22483680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483680/).
153. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Curr Oncol*. 2016; 23(6): 398–406, doi: [10.3747/co.23.3487](https://doi.org/10.3747/co.23.3487), indexed in Pubmed: [28050136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050136/).
154. Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: medical implications. *Ann Med*. 2016; 48(3): 128–141, doi: [10.3109/07853890.2016.1145794](https://doi.org/10.3109/07853890.2016.1145794), indexed in Pubmed: [26912385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26912385/).
155. Dobrogowski J, Woron J. Miejsce kannabinoidów w leczeniu bólu, kompendium leczenia bólu. *Medical Education* 2017: 139–148.
156. Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education: Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. Washington, DC, Institute of Medicine of the National Academies, 2011.
157. Hibbard JH. Engaging health care consumers to improve the quality of care. *Med Care*. 2003; 41(1 Suppl): I61–I70, indexed in Pubmed: [12544817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544817/).
158. Patanwala AE, Jarzyna DL, Miller MD, et al. Comparison of opioid requirements and analgesic response in opioid-tolerant versus opioid-naïve patients after total knee arthroplasty. *Pharmacotherapy*. 2008; 28(12): 1453–1460, doi: [10.1592/phco.28.12.1453](https://doi.org/10.1592/phco.28.12.1453), indexed in Pubmed: [19025426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19025426/).
159. Chou R, Thames LL, Dana T, Pappas M, Mitchell JP. Evidence review on the management of postoperative pain. American Pain Society, Glenview 2016.
160. Beyer JE, Villarruel AM, Deynes MJ. The oucher: user's manual and technical report. http://www.oucher.org/downloads/2009_Users_Manual.pdf (8.01.2016).
161. Prowse M. Postoperative pain in older people: a review of the literature. *J Clin Nurs*. 2007; 16(1): 84–97, doi: [10.1111/j.1365-2702.2005.01482.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01482.x), indexed in Pubmed: [17181670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17181670/).
162. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, et al. Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain*. 2004; 20(4): 207–219, indexed in Pubmed: [15218405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15218405/).
163. Morrison RS, Ahronheim JC, Morrison GR, et al. Pain and discomfort associated with common hospital procedures and experiences. *J Pain Symptom Manage*. 1998; 15(2): 91–101, indexed in Pubmed: [9494307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9494307/).
164. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, et al. The measurement of postoperative pain: a comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. *Pain*. 2005; 117(3): 412–420, doi: [10.1016/j.pain.2005.07.004](https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.07.004), indexed in Pubmed: [16153776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16153776/).
165. Bergh I, Sjöström B, Odén A, et al. Assessing pain and pain relief in geriatric patients with non-pathological fractures with different rating scales. *Aging (Milano)*. 2001; 13(5): 355–361, indexed in Pubmed: [11820708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11820708/).
166. Gordon DB, de Leon-Casaola OA. Research gaps in practice for acute postoperative pain management in adults: findings from a review of the evidence for an American Society Clinical Practice guideline. *The Clinical Journal of Pain*. 2016; 17(2): 158–166.
167. Jöhr M, Chauvin M, Kehlet H, et al. The value of „multimodal” or „balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993; 77(5): 1048–1056, indexed in Pubmed: [8105724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8105724/).
168. Alam A, Gomes T, Zheng H, et al. Long-term analgesic use after low-risk surgery: a retrospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2012; 172(5): 425–430, doi: [10.1001/archinternmed.2011.1827](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1827), indexed in Pubmed: [22412106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22412106/).
169. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005; 103(6): 1296–1304, indexed in Pubmed: [16306743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16306743/).
170. Maund E, McDaid C, Rice S, et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2010; 14(17): 1–153, iii, doi: [10.3310/hta14170](https://doi.org/10.3310/hta14170), indexed in Pubmed: [20346263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20346263/).
171. Rawal N, Viscusi E, Buvanendran A, et al. Multimodal minus reuben. *Anesthesiol News*. 2009; 35.
172. Shafer S. Retraction notice. *Anesthesia & Analgesia*. 2009; 108(4): 1351, doi: [10.1213/ane.0b013e31819e3de7](https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819e3de7).
173. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol*. 2016; 33: 160–171.
174. Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, et al. Scandinavian Postoperative Pain Alliance (ScaPAlli). Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58(10): 1182–1198, doi: [10.1111/aas.12380](https://doi.org/10.1111/aas.12380), indexed in Pubmed: [25116762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25116762/).
175. Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, et al. Scandinavian Postoperative Pain Alliance (ScaPAlli). Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58(10): 1165–1181, doi: [10.1111/aas.12382](https://doi.org/10.1111/aas.12382), indexed in Pubmed: [25124340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124340/).
176. 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*. 2014; 28(4): 580–586, doi: [10.1007/s00540-013-1770-x](https://doi.org/10.1007/s00540-013-1770-x), indexed in Pubmed: [24375220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24375220/).

177. Ong CKS, Lirk P, Seymour RA, et al. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 2005; 100(3): 757–73, table of contents, doi: [10.1213/01.ANE.0000144428.98767.0E](https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000144428.98767.0E), indexed in Pubmed: [15728066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728066/).
178. U.S. Food and Drug Administration: Extended Release - Long Acting Opioid Analgesics. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm396503.htm> (9.12.2015).
179. Tramèr MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998; 42(1): 71–79, indexed in Pubmed: [9527748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9527748/).
180. Snell P, Hicks C. An exploratory study in the UK of the effectiveness of three different pain management regimens for post-caesarean section women. *Midwifery.* 2006; 22(3): 249–261, doi: [10.1016/j.midw.2005.08.005](https://doi.org/10.1016/j.midw.2005.08.005), indexed in Pubmed: [16356609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16356609/).
181. Saudan S, Habre W, Ceroni D, et al. Safety and efficacy of patient controlled epidural analgesia following pediatric spinal surgery. *Paediatr Anaesth.* 2008; 18(2): 132–139, doi: [10.1111/j.1460-9592.2007.02383.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02383.x), indexed in Pubmed: [18184244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184244/).
182. Angheliescu DL, Faughnan LG, Oakes LL, et al. Parent-controlled PCA for pain management in pediatric oncology: is it safe? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34(6): 416–420, doi: [10.1097/MPH.0b013e3182580496](https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182580496), indexed in Pubmed: [22767126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22767126/).
183. Monitto CL, Greenberg RS, Kost-Byerly S, et al. The safety and efficacy of parent-/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. *Anesth Analg.* 2000; 91(3): 573–579, indexed in Pubmed: [10960379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10960379/).
184. Russell AW, Owen H, Ilsley AH, et al. Background infusion with patient-controlled analgesia: effect on postoperative oxyhaemoglobin saturation and pain control. *Anaesth Intensive Care.* 1993; 21(2): 174–179, indexed in Pubmed: [8517508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8517508/).
185. Guler T, Unlugenc H, Gundogan Z, et al. A background infusion of morphine enhances patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2004; 51(7): 718–722, doi: [10.1007/BF03018432](https://doi.org/10.1007/BF03018432), indexed in Pubmed: [15310642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310642/).
186. George JA, Lin EE, Hanna MN, et al. The effect of intravenous opioid patient-controlled analgesia with and without background infusion on respiratory depression: a meta-analysis. *J Opioid Manag.* 2010; 6(1): 47–54, indexed in Pubmed: [20297614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20297614/).
187. Jarzyna D, Jungquist CR, Pasero C, et al. American Society for Pain Management Nursing guidelines on monitoring for opioid-induced sedation and respiratory depression. *Pain Manag Nurs.* 2011; 12(3): 118–145, doi: [10.1016/j.pmn.2011.06.008](https://doi.org/10.1016/j.pmn.2011.06.008), indexed in Pubmed: [21893302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21893302/).
188. Pedersen T, Dyrland Pedersen B, Møller AM. Pulse oximetry for perioperative monitoring. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3): CD002013, doi: [10.1002/14651858.CD002013](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002013), indexed in Pubmed: [12917918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12917918/).
189. McCarter T, Shaik Z, Scarfo K, et al. Capnography monitoring enhances safety of postoperative patient-controlled analgesia. *Am Health Drug Benefits.* 2008; 1(5): 28–35, indexed in Pubmed: [25126237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25126237/).
190. Liao Pu, Yegneswaran B, Vairavanathan S, et al. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth.* 2009; 56(11): 819–828, doi: [10.1007/s12630-009-9190-y](https://doi.org/10.1007/s12630-009-9190-y), indexed in Pubmed: [19774431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19774431/).
191. Dodwell ER, Latorre JG, Parisini E, et al. NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Calcif Tissue Int.* 2010; 87(3): 193–202, doi: [10.1007/s00223-010-9379-7](https://doi.org/10.1007/s00223-010-9379-7), indexed in Pubmed: [20552333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20552333/).
192. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br J Surg.* 2012; 99(5): 721–727, doi: [10.1002/bjs.8691](https://doi.org/10.1002/bjs.8691), indexed in Pubmed: [22318712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22318712/).
193. Sucato DJ, Lovejoy JF, Agrawal S, et al. Postoperative ketorolac does not predispose to pseudoarthrosis following posterior spinal fusion and instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008; 33(10): 1119–1124, doi: [10.1097/BRS.0b013e31816f6a2a](https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31816f6a2a), indexed in Pubmed: [18449047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18449047/).
194. Rutegård J, Rutegård M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery: A risk factor for anastomotic complications? *World J Gastrointest Surg.* 2012; 4(12): 278–280, doi: [10.4240/wjgs.v4.i12.278](https://doi.org/10.4240/wjgs.v4.i12.278), indexed in Pubmed: [23493636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23493636/).
195. Healthcare Professionals: Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)*. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm085282.htm> (30.10.2014).
196. Ekman EF, Wahba M, Ancona F. Analgesic efficacy of perioperative celecoxib in ambulatory arthroscopic knee surgery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthroscopy.* 2006; 22(6): 635–642, doi: [10.1016/j.arthro.2006.03.012](https://doi.org/10.1016/j.arthro.2006.03.012), indexed in Pubmed: [16762702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16762702/).
197. Huang YM, Wang CM, Wang CT, et al. Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty — a randomized, controlled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008; 9: 77, doi: [10.1186/1471-2474-9-77](https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-77), indexed in Pubmed: [18519002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519002/).
198. Sun T, Sacan O, White PF, et al. Perioperative versus postoperative celecoxib on patient outcomes after major plastic surgery procedures. *Anesth Analg.* 2008; 106(3): 950–8, table of contents, doi: [10.1213/ane.0b013e3181618831](https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181618831), indexed in Pubmed: [18292445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292445/).
199. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011; 106(4): 454–462, doi: [10.1093/bja/aer027](https://doi.org/10.1093/bja/aer027), indexed in Pubmed: [21357616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21357616/).
200. Straube S, Derry S, Moore RA, et al. Single dose oral gabapentin for established acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(5): CD008183, doi: [10.1002/14651858.CD008183.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008183.pub2), indexed in Pubmed: [20464764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20464764/).
201. Gonano C, Latzke D, Sabeti-Aschraf M, et al. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery. *J Psychopharmacol.* 2011; 25(2): 249–253, doi: [10.1177/0269881109106928](https://doi.org/10.1177/0269881109106928), indexed in Pubmed: [19825903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19825903/).
202. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, et al. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1): CD004603, doi: [10.1002/14651858.CD004603.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004603.pub2), indexed in Pubmed: [16437490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437490/).
203. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 2011; 58(10): 911–923, doi: [10.1007/s12630-011-9560-0](https://doi.org/10.1007/s12630-011-9560-0), indexed in Pubmed: [21773855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21773855/).
204. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58(10): 1199–1213, doi: [10.1111/aas.12377](https://doi.org/10.1111/aas.12377), indexed in Pubmed: [25060512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060512/).
205. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology.* 2010; 113(3): 639–646, doi: [10.1097/ALN.0b013e3181e90914](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e90914), indexed in Pubmed: [20693876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20693876/).
206. Marret E, Rolin M, Beaussier M, et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008; 95(11): 1331–1338, doi: [10.1002/bjs.6375](https://doi.org/10.1002/bjs.6375), indexed in Pubmed: [18844267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18844267/).
207. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2011; 58(1): 22–37, doi: [10.1007/s12630-010-9407-0](https://doi.org/10.1007/s12630-010-9407-0), indexed in Pubmed: [21061107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21061107/).
208. De Oliveira GS, Duncan K, Fitzgerald P, et al. Systemic lidocaine to improve quality of recovery after laparoscopic bariatric surgery: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Obes Surg.* 2014; 24(2): 212–218, doi: [10.1007/s11695-013-1077-x](https://doi.org/10.1007/s11695-013-1077-x), indexed in Pubmed: [24036842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24036842/).
209. Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, et al. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology.* 2013; 119(4): 932–940, doi: [10.1097/ALN.0b013e318297d4a5](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318297d4a5), indexed in Pubmed: [23681143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23681143/).
210. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3): CD006954, doi: [10.1002/14651858.CD006954.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006954.pub2), indexed in Pubmed: [19588413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588413/).
211. Kehlet H, Andersen LØ. Local infiltration analgesia in joint replacement: the evidence and recommendations for clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011; 55(7): 778–784, doi: [10.1111/j.1399-6576.2011.02429.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02429.x), indexed in Pubmed: [21463261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21463261/).
212. Parker RD, Strem K, Schmitz L, et al. Marguerite Group. Efficacy of continuous intra-articular bupivacaine infusion for postoperative analgesia after anterior cruciate ligament reconstruction: a double-blinded, placebo-controlled, prospective, and randomized study. *Am J Sports Med.* 2007; 35(4): 531–536, doi: [10.1177/0363546506296313](https://doi.org/10.1177/0363546506296313), indexed in Pubmed: [17244900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17244900/).
213. Dasta J, Ramamoorthy S, Patou G, et al. Bupivacaine liposome injectable suspension compared with bupivacaine HCl for the reduction of opioid burden in the postsurgical setting. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(10): 1609–1615, doi: [10.1185/03007995.2012.721760](https://doi.org/10.1185/03007995.2012.721760), indexed in Pubmed: [22900785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22900785/).

214. Rapley JH, Beavis RC, Barber FA. Glenohumeral chondrolysis after shoulder arthroscopy associated with continuous bupivacaine infusion. *Arthroscopy*. 2009; 25(12): 1367–1373, doi: [10.1016/j.arthro.2009.08.024](https://doi.org/10.1016/j.arthro.2009.08.024), indexed in Pubmed: [19962061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19962061/).
215. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg*. 2008; 107(3): 1026–1040, doi: [10.1213/01.ane.0000333274.63501.ff](https://doi.org/10.1213/01.ane.0000333274.63501.ff), indexed in Pubmed: [18713924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18713924/).
216. Kaloul I, Guay J, Côté C, et al. The posterior lumbar plexus (psoas compartment) block and the three-in-one femoral nerve block provide similar postoperative analgesia after total knee replacement. *Can J Anaesth*. 2004; 51(1): 45–51, doi: [10.1007/BF03018546](https://doi.org/10.1007/BF03018546), indexed in Pubmed: [14709460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14709460/).
217. Richman JM, Liu SS, Courpas G, et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg*. 2006; 102(1): 248–257, doi: [10.1213/01.ANE.0000181289.09675.7D](https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000181289.09675.7D), indexed in Pubmed: [16368838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16368838/).
218. YaDeau JT, LaSala VR, Paroli L, et al. Clonidine and analgesic duration after popliteal fossa nerve blockade: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008; 106(6): 1916–1920, doi: [10.1213/ane.0b013e318172fe44](https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318172fe44), indexed in Pubmed: [18499632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18499632/).
219. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3): CD006954, doi: [10.1002/14651858.CD006954.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006954.pub2), indexed in Pubmed: [19588413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588413/).
220. Paul J, Arya A, Hurlburt L, et al. Femoral nerve block improves analgesia outcomes after total knee arthroplasty. *Anesthesiology*. 2010; 113(5): 1144–1162, doi: [10.1097/aln.0b013e3181f4b18](https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181f4b18).
221. Nishimori M, Low JHS, Zheng H, et al. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3): CD005059, doi: [10.1002/14651858.CD005059.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005059.pub2), indexed in Pubmed: [16856074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856074/).
222. Andreae MH, Andreae DA. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013; 111(5): 711–720, doi: [10.1093/bja/aet213](https://doi.org/10.1093/bja/aet213), indexed in Pubmed: [23811426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811426/).
223. Huxtable CA, Roberts LJ, Somogyi AA, et al. Acute pain management in opioid-tolerant patients: a growing challenge. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39(5): 804–823, indexed in Pubmed: [21970125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21970125/).
224. Reynolds MA. Postoperative pain management discharge teaching in a rural population. *Pain Manag Nurs*. 2009; 10(2): 76–84, doi: [10.1016/j.pmn.2008.07.003](https://doi.org/10.1016/j.pmn.2008.07.003), indexed in Pubmed: [19481046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481046/).
225. Houle TT, Miller S, Lang JE, et al. Day-to-day experience in resolution of pain after surgery. *Pain*. 2017; 158(11): 2147–2154, doi: [10.1097/j.pain.0000000000001015](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001015), indexed in Pubmed: [28708763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708763/).
226. Papagiannopoulou P, Argiriadou H, Georgiou M, et al. Surgical endoscopy. *www.postoppain.org*. 2003; 17(12): 1961–1964.
227. Taliercio S, Sanders B, Achlatis S, et al. Factors associated with the use of postoperative analgesics in patients undergoing direct microlaryngoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017; 126(5): 375–381, doi: [10.1177/0003489417693862](https://doi.org/10.1177/0003489417693862), indexed in Pubmed: [28397564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397564/).
228. Tolska HK, Takala A, Blomgren K, et al. Topical ropivacaine in prevention of post-tonsillectomy pain in adults. *Anesth Analg*. 2017; 124(5): 1459–1466, doi: [10.1213/ANE.0000000000002015](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002015), indexed in Pubmed: [28328759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28328759/).
229. Aveline C, Le Hetet H, Le Roux A, et al. A survey of the administration of prednisolone versus ibuprofen analgesic protocols after ambulatory tonsillectomy. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015; 34(5): 281–287, doi: [10.1016/j.jaccpm.2014.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jaccpm.2014.11.003), indexed in Pubmed: [26004877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26004877/).
230. Arikan OK, Sahin S, Kazkayasi M, et al. High-dose ropivacaine versus bupivacaine for posttonsillectomy pain relief in adults. *J Otolaryngol Head & Neck Surg*. 2008; 37(6): 836–884.
231. Wilson CA, Sommerfield D, Drake-Brockman TFE, et al. Pain after discharge following head and neck surgery in children. *Paediatr Anaesth*. 2016; 26(10): 992–1001, doi: [10.1111/pan.12974](https://doi.org/10.1111/pan.12974), indexed in Pubmed: [27397757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27397757/).
232. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ, Cederholm I. Preliminary risk-benefit analysis of ropivacaine in labour and following surgery. *Drug Saf*. 1997; 16(6): 391–402, indexed in Pubmed: [9241493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9241493/).
233. Blanco R. QLB vs TAP block. *Reg Anesth Pain Med*. 2016; 41(6): 757–762.
234. Abdallah F, Chan V, Brull R. Transversus abdominis plane block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2012; 37(2): 193–209, doi: [10.1097/aap.0b013e3182429531](https://doi.org/10.1097/aap.0b013e3182429531).
235. Abdallah FW, Laffey JG, Halpern SH, et al. Duration of analgesic effectiveness after the posterior and lateral transversus abdominis plane block techniques for transverse lower abdominal incisions: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013; 111(5): 721–735, doi: [10.1093/bja/aet214](https://doi.org/10.1093/bja/aet214), indexed in Pubmed: [23811424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811424/).
236. Blanco R, Maldonado TP. Reply to the article entitled “Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): A novel approach to breast surgery”. Reply of the authors. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2013; 60(5): 296–297, doi: [10.1016/j.redar.2013.01.002](https://doi.org/10.1016/j.redar.2013.01.002).
237. Woodworth GE, Ivie RMJ, Nelson SM, et al. Perioperative breast analgesia: a qualitative review of anatomy and regional techniques. *Reg Anesth Pain Med*. 2017; 42(5): 609–631, doi: [10.1097/AAP.0000000000000641](https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000641), indexed in Pubmed: [28820803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28820803/).
238. Singh PM, Borle A, Kaur M, et al. Opioid-sparing effects of the thoracic inter-fascial plane blocks: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Anaesth*. 2018; 12(1): 103–111, doi: [10.4103/sja.SJA_382_17](https://doi.org/10.4103/sja.SJA_382_17), indexed in Pubmed: [29416465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29416465/).
239. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, et al. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2016; 41(5): 621–627, doi: [10.1097/AAP.0000000000000451](https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000451), indexed in Pubmed: [27501016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27501016/).
240. Yeung J J, Melody T, Kerr A, et al. Randomised controlled pilot study to investigate the effectiveness of thoracic epidural and paravertebral blockade in reducing chronic post-thoracotomy pain: TOPIC feasibility study protocol. *BMJ Open*. 2016.
241. Rodriguez-Aldrete D, Candiotti KA, Janakiraman R, et al. Trends and new evidence in the management of acute and chronic post-thoracotomy pain—an overview of the literature from 2005 to 2015. *J Cardiothorac Vasc Anaesth*. 2016; 30(3): 762–72.
242. Scimia P, Basso Ricci E, Droghetti A, et al. The ultrasound-guided continuous erector spinae plane block for postoperative analgesia in video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Reg Anesth Pain Med*. 2017; 42(4): 537, doi: [10.1097/AAP.0000000000000616](https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000616), indexed in Pubmed: [28632673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632673/).
243. Chin KIJ, McDonnell JG, Carvalho B, et al. Essentials of our current understanding: abdominal wall blocks. *Reg Anesth Pain Med*. 2017; 42(2): 133–183, doi: [10.1097/AAP.0000000000000545](https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000545), indexed in Pubmed: [28085788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28085788/).
244. Mudumbai SC, Kim TE, Howard SK, et al. Continuous adductor canal blocks are superior to continuous femoral nerve blocks in promoting early ambulation after TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472(5): 1377–1383, doi: [10.1007/s11999-013-3197-y](https://doi.org/10.1007/s11999-013-3197-y), indexed in Pubmed: [23897505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897505/).
245. Shah NA, Jain NP. Is continuous adductor canal block better than continuous femoral nerve block after total knee arthroplasty? Effect on ambulation ability, early functional recovery and pain control: a randomized controlled trial. *J Arthroplasty*. 2014; 29(11): 2224–2229, doi: [10.1016/j.arth.2014.06.010](https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.06.010), indexed in Pubmed: [25041873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25041873/).
246. Kopp SL, Børglum J, Buvanendran A, et al. Anesthesia and analgesia practice pathway options for total knee arthroplasty: an evidence-based review by the American and European societies of regional anesthesia and pain medicine. *Reg Anesth Pain Med*. 2017; 42(6): 683–697, doi: [10.1097/AAP.0000000000000673](https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000673), indexed in Pubmed: [29053504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053504/).

Adres do korespondencji:

Hanna Misiolek
 Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
 Katedry Anestezjologii, Intensywnej Terapii
 i Medycyny Ratunkowej w Zabrzu
 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
 e-mail: hanna.misiolek@gmail.com