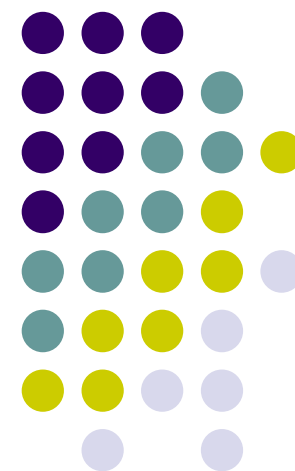


Opioidy – indukovaná hyperalgezie u pooperační bolesti

MUDr. B. Leštianský, CPLB, ARK
FN u sv.Anny v Brně





úvodem...

Dolin et al. concluded that 41% of all surgical patients still experience moderate to severe acute postoperative pain and that **24%** experience **inadequate pain relief**.

Hyperalgesia can occur in the early postoperative period as a result of surgical nociception as well as drug opioid use.

Terminologie

Subj. vnímání hyperalgezie :
pálení, píchání, zvýšená citlivost



Centrální senzitivace

- „spinální neuronální hyperexcitabilita“
- Expanze periferní oblasti v níž aplikované podněty aktivují míšní nociceptivní systém
- zvyšuje se intenzita odp.na nadprahové podněty
- podprahové podněty zdroj nocicepce !

Hyperalgezie

- Zvýšená citlivost a snížený práh k bolestivým stimulům
- Algický podnět vyvolává bolest vyšší intenzity, než je obvyklé

Allodynie

- Bolest vyvolaná podnětem který normálně bolest nevyvolává

Dyzestezie

- Nepříjemný abnormální vněm spojený s bolestí
- (na rozdíl od parestezie)



Opioidy z hlediska vzniku hyperalgezie



1. μ , δ , κ , (subtypy) agonisti/antagonisti
2. „different receptor selectivity“ (receptor dimers.. μ/δ)
3. structural characteristics of opioids to produce an allodynic/hyperalgesic state
(substituce -CH₃, -OH, fenantrénová struktura...)
4. Interindividual variation :

similar pain conditions = different doses of opioids

Obecné indikace opioidů :

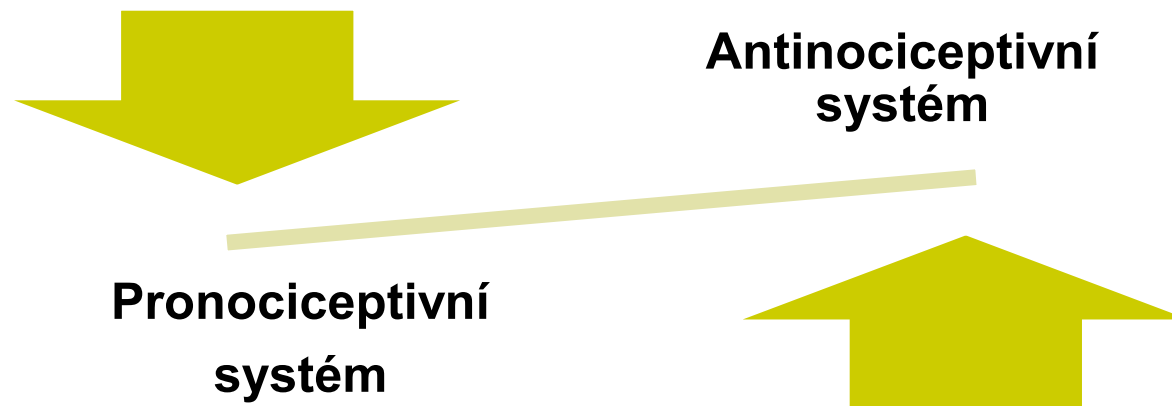
- Intraoperační antinociceptivní lék č.1
- terapie CHNNB a CHNB
- „strong trauma pain“
- analgosedace ICU

„Opponent process theory„

Koppert, W., Schmelz, M., The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain, Best practice and Research Clinical Anaesthesiology, 2007, Vol.21, No.1, p. 65-83

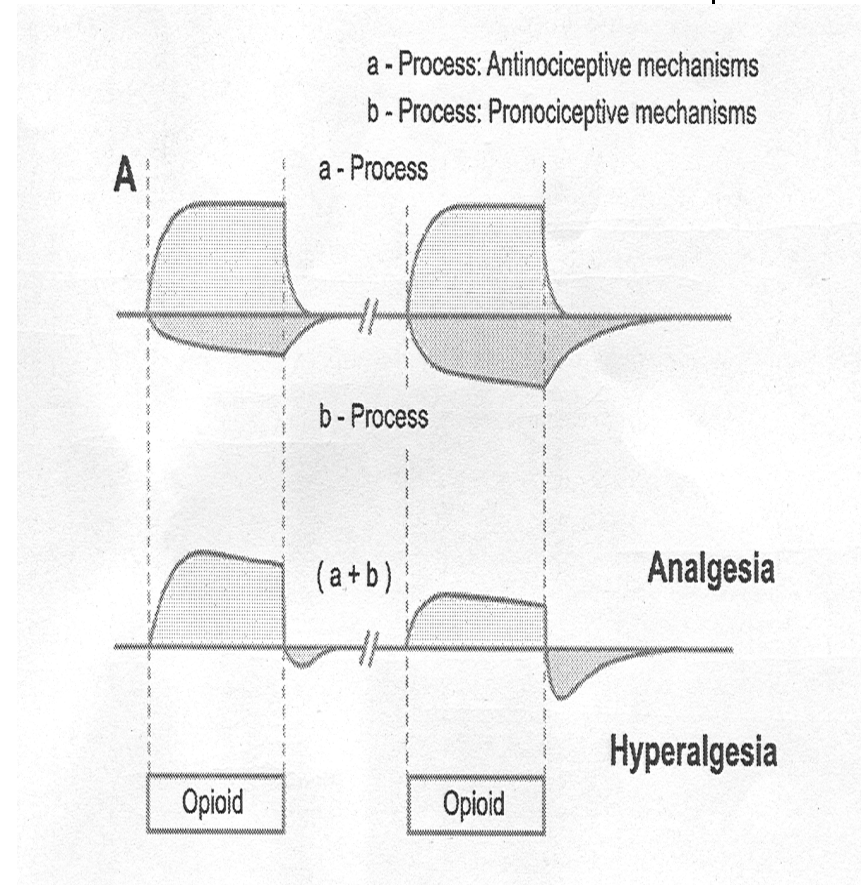
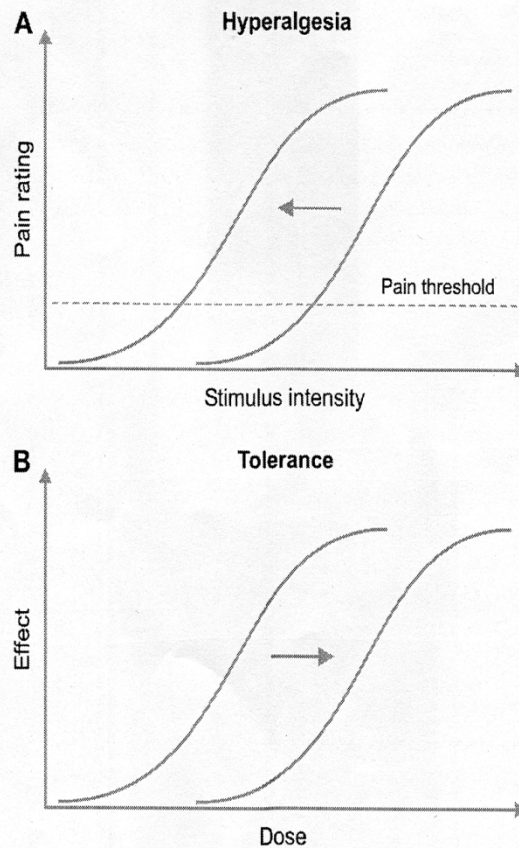


- interakce centrálního opioidního efektu $\neq$ kontraregulační endogenní odpovědi org.
- Analgezie $\longleftrightarrow$ Hyperalgezie/alodynies



„Opponent process theory“

Koppert, W., Opioid-induced hyperalgesia – pathophysiology and clinical relevance, Acute Pain, 2007, Vol.9, p. 21-34





Antinociceptivní systém

Modulace membránových potenciálů

- Membránové : G-proteiny, Ca^{2+} kanály

Inhibice syntézy cAMP intracellulárně

- Hyperpolarizace membrán,
- inhibice syntézy excitačních neurotransmiterů (substance P, glutamát)

Centrální descendentní inhibice

- Neurony prodloužené míchy, mesencefala: On-cells / Off-cells
- GABA + glycin-ergní neurony



Pronociceptivní systém

Desenzitizace opioidních receptorů

- PKC zprostředkována fosforylace spinálních opioidních receptorů – PKC γ
- Opioid receptor subtypes (receptor dimers)

Aktivace adenylátcyklázy – syntéza cAMP

- Long-term application μ -agonists = Up-regulation G- proteinů = $\uparrow$ cAMP = uvolnění excitačních AMK

NMDA receptorová aktivace

- Hlavní spinální pronociceptivní systém
- PKC aktivovaná fosforylace NMDA receptorů = influx Ca^{2+} opětovná aktivace PKC a inaktivace opioidních receptorů



Pronociceptivní systém

„Anti – Opioids“ (proteins with opioid antagonistic properties)

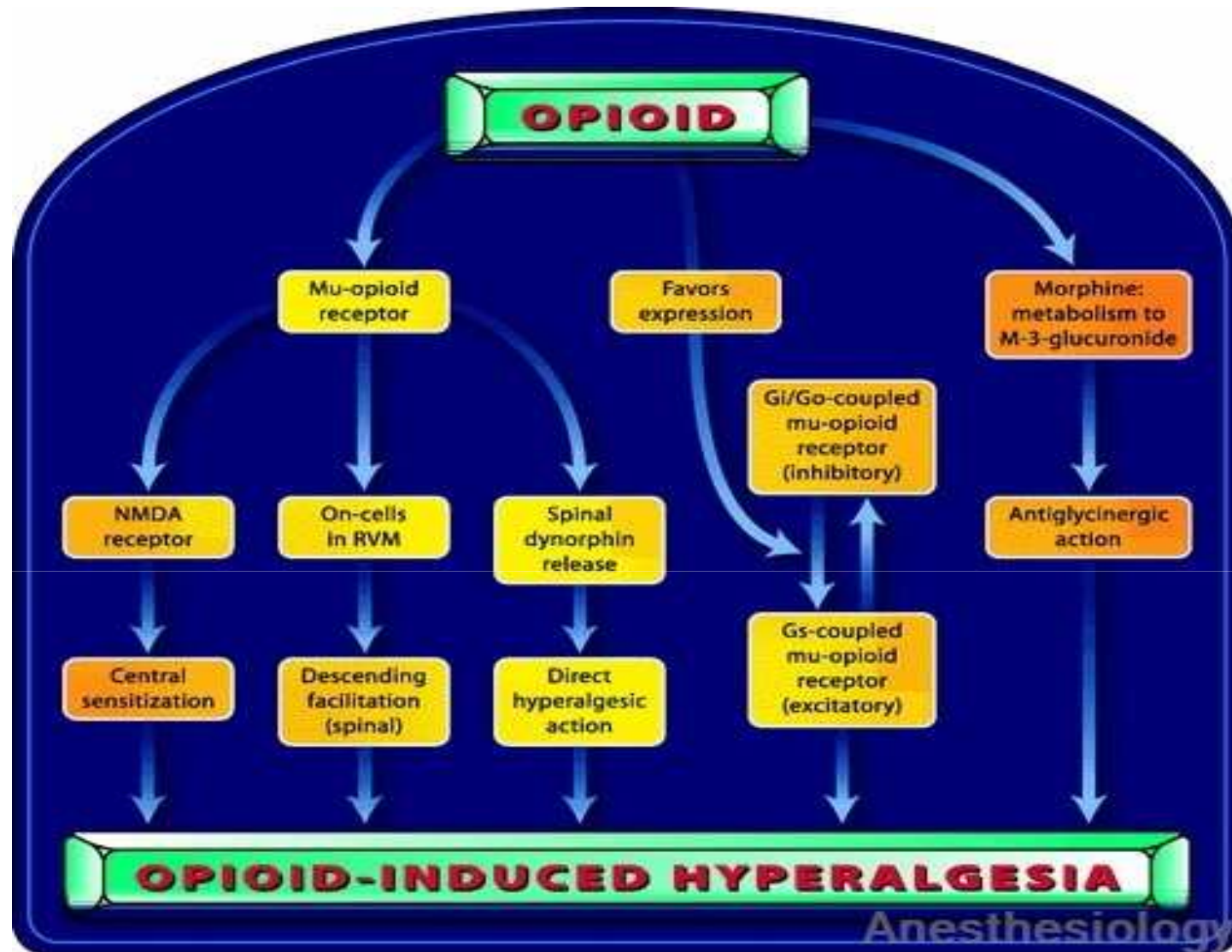
- Syntéza endogenních peptidů udržujících aktivaci NMDA (indukce exprese při déletrvajícím opioidní th.)
- Nociceptin (orphanin FQ) Neuropeptid FF, cholecystokinin (CCK)

Descendentní facilitace

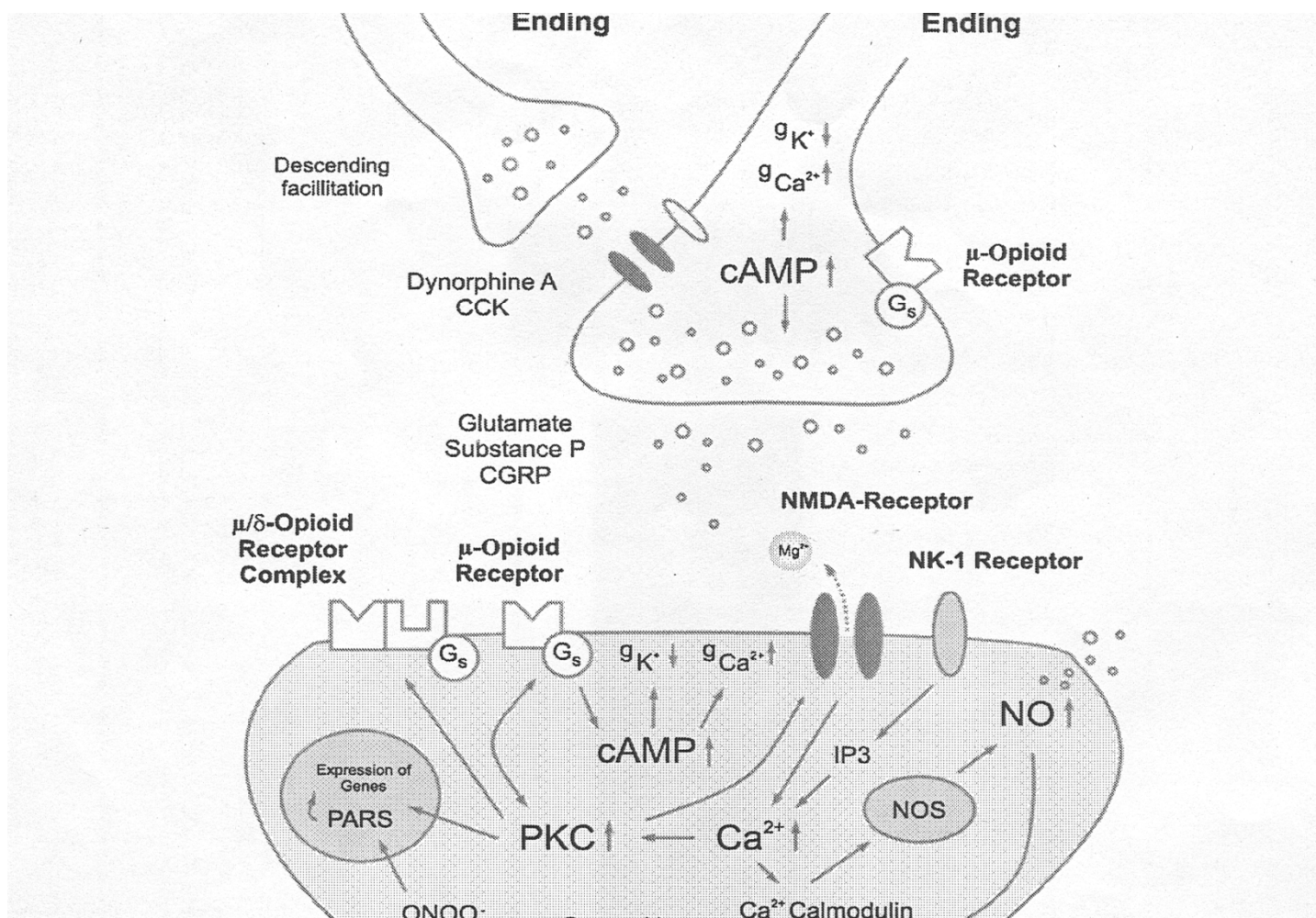
- Kontinuální aplikace opioidů
- Aktivace supraspinálních „On-cell“ neuronů
- Koaktivátory facilitace : nociceptin, CCK (inhibice Off-cell neuronů)

Intraneuronální iNOS ?

- Redukuje antinociceptivní vlastnosti μ -agonistů – experiment.fáze?



Wilder-Smith, Oliver H. G.; Arendt-Nielsen, Lars,
[Postoperative Hyperalgesia: Its Clinical Importance and Relevance](#),
Anesthesiology, 2006, 104(3):601-607



Pronociceptivní spinální kaskáda (schematicky dle Kopperta a Schmelze)

Morfin - indukovaná hyperalgezie



- vznik OIH při poop. aplikaci „days to week“
- aplikace: i.v. + i.t. = aktivace NMDA systému
- redukce po podání antagonisty NMDA
- M-3-G (parciální μ -antagonista) = excitatory antiglycinergic effects = „new pain qualities“
- negat. př. : postamputační fenomény (etio.neuropatická b. t.j. primární centrální senzitivace vs. déletrvající analgezie Morfinem se jeví jako nevhodná, vzhledem k potenciaci OIH) pozn. naše sledování u pooperačních pacientů

Remifentanil

Xiaoping, G., et. al., Tyrosine phosphorylation of the NMDA receptor 2B subunit in spinal cord to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine, *MOlecular Pain*, 2009,5:76



- after short period significant hyperalgesia (for up to 2 days after application)
- produce intense opioid receptor activation
- snížený práh pro mechanické stimuly, indukce prolongované allodynii
- ↑ expresie a fosforylace spinální NR-B2(NMDA)
- 0.3 µg/kg/min. pooperačně ↑ spotřeba Morfinu než 0.1 µg/kg/min.
- ketamine to be effective in suppressing hyperalgesia shortly after cessation of remifentanil infusion

Fentanyl (piperidinové deriváty)



- Nejnižší vliv na vznik pooperační OIH
- Manifestace OIH : intraOP dávky $15\mu\text{g/kg}$ > $1\mu\text{g/kg}$, signifikantně vyšší spotřeba Morfinu postOP
- women undergoing total **abdominal hysterectomy** who receive a large dose of **intravenous fentanyl** during induction of anesthesia (**$15\mu\text{g/kg}$**) have **greater pain** and **opioid requirements** in the first several hours after surgery **than** those receiving a smaller fentanyl dose (**$5\mu\text{g/kg}$**).

Neuraxiální analgezie

Lavand, P., De Kock, M., The use of intraoperative epidural or spinal analgesia modulates postoperative hyperalgesia and reduces residual pain after major abdominal surgery, Acta Anaesth. Belg., 2006, 57,373-379



Colorectal and major abdominal surgery (incidence chronic pain 18%)

kupř. incidence postthoracotomy sy.30-40%.... (dle liter. zdrojů)

3 skupiny pac.(1.GA, 2.EPI, 3.IT)

BPV 0.5%+SFNT+ **Clonidin** 1 µg/kg **EPI** event. 30µg **IT**

(dopor. - Hadzic et al. Textbook of RA: 2 µg/kg EPI , event. 15 µg IT)

Incidence: hyperalgezie, “chronic postsurgery pain state“

Výsledky výše uváděné studie:

výskyt chronické bolesti za 6 měs./12měs.?

After 6m. 1.sk. GA 38,5% 2.sk. EPI 13,5% 3.sk. IT 11%

After 12m. - Neuraxial group **< 1%** general group **23%**

Ovlivnění rozsahu oblasti hyperalgezie pozit. korelovalo s incidencí chronické bolesti

Therapeutic implications „antihyperalgesic drugs“



NMDA –receptor antagonists

Christensen, K., Rogers, E., et.al. *Safety and efficacy of intranasal ketamine for acute postoperative pain*, Acute Pain 2007, 9, 183-192

- **KETAMIN**
- Specifický MK801 /nespecifický(nekompetitivní)
- subanesthetic doses, přísné indikace!
- INTRANASAL application : 10 -30 mg peak 30min. (no BZD, 20% HT, závratě 8%)
- Low-dose regimen 0,5-1,0mg/kg initial i.v. intraoperačně
- 10-20ug/kg/min. i.v. kontinuálně
- Epidurálně : 0,5 – 1,0 mg/kg
- S-Ketamin - nízký výskyt side effects, 50% redukce dávky

COX inhibitors Troster,A.,Sittl,R.,et al., *Modulation of remifentanyl induced-hyperalgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in*

humans,Anesthesiology 2006;105(5):1016–23 preventivní,opioidy
šetřící efekt

Therapeutic implications „antihyperalgesic drugs“



Agonisti α_2 receptorů

- **CLONIDIN (dexmedetomidin)**
- Prevence vývoje analgetické tolerance, snížení konzumpce opioidů, inhibice příznaků z odnětí
- Perioperačně 1 -2 $\mu\text{g/kg}$ i.v.

„Opioid switching“ (rotace)

Angst SM, Clark JD, Opioid–induced Hyperalgesia : Qualitative systemic review, Anesthesiology, 2006,104 p 570-584

- Opioids can produce allodynia and hyperalgesia particullary during **rapid dose escalation !!!**
- allodynic/hyperalgesic state **is not reversed by opioid antagonists**
- Switching patients to the **piperidine derivatives** fentanyl or sufentanil attenuated or abolished hyperalgesia
- After short term administration of opioids have been shown hyperalgesia detectable after several days



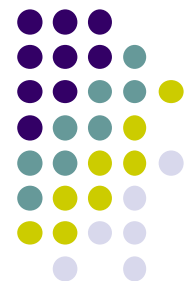
Alarmující faktory vzniku OIH

- Narůstající spotřeba pooperačních opioidů
- Déletrvající kontinuální opioidní léčba
- Kvantitativně i kvalitativně se zhoršující bolest (vznik abnormální paradoxní b.)
- Subjektivní známky centrální senzitivace (allodynie, hypersenzitivita, dyzestezie)
- Hlavní důsledky OIH :

subsequent development of chronic pain

resulting stress, negatively impacting the early postoperative course

Závěry, doporučení pro praxi...



1. **IntraOP analgezie** – racionální titrace(ne rutinní), přidání „antihyperalgesic drugs“= speciální indikace(CHB předOP...?)
2. **Techniky regionální anestezie/analgezie** (pokračující)
3. **Multimodální (systémový) přístup** (+neopioidy,+NSAIDs....)
4. **Opioidní anamnéza** (onkochir.pacient) – zda užíval dříve opioidy? jak dlouho? s jakým efektem?
5. **Opioidní rotace** (pooperačně) fenantrén → piperidové deriváty
6. „**Antihyperalgesic drugs**“ (koanalgetika) pečlivé zhodnocení pac.

Věty k zapamatování!

Short-term application of high opioid doses = potencionálně hrozí OIH

Individuální a racionální titrace opioidů ! (no rapid escalation)

CAVE : opioidní monoterapie pooperační bolesti !