



# OPIS PRZYPADKU

lek. Kinga Olczyk – Miiller

# Opis przypadku

Kobieta, lat 30.

Przyjęta do Kliniki Chirurgii  
celem wykonania planowej laparotomii.

# Opis przypadku - dane z wywiadu

1. Cukrzyca insulinozależna typu 1
2. Nefropatia cukrzycowa - hemodializowana
3. Retinopatia cukrzycowa
4. Polineuropatia cukrzycowa
5. Przewlekły zespół bólowy jamy brzusznej w wywiadzie
6. S/p operacyjnym uwolnieniu zagięcia dwunastniczo-czczonego i zespolenia dwunastniczo-czczonego z powodu podejrzenia z. tętnicy kręzkowej górnej
7. Przebyty epizod depresji

# Opis przypadku – dane z wywiadu

## Zespół bólowy nadbrzusza

- Diagnostyka w kierunku chorób genetycznych oraz autoimmunologicznych negatywna
- Z. tętnicy krezkowej górnej (? )– chirurgiczne uwolnienie zagięcia dwunastniczo-czczego – bez poprawy
- Poradnia leczenia bólu – Transtec 52,5 ug/h(Buprenorfina), Amitryptylina, akupunktura
- Od 2 lat bez objawów i leków p/bólowych
- Polineuropatia cukrzycowa (?)

# Opis przypadku

1. Planowa laparotomia. Analgeza śródoperacyjna :  
frakcjonowane dawki FNT i.v.
2. W trakcie kolejnych 72 h analgeza pooperacyjna :  
FNT we wlewie ciągłym i.v
3. Czwarta doba po operacji :  
krytyczne dolegliwości bólowe jamy brzusznej  
brak reakcji na leki przeciwbólowe oraz Benzodiazepiny  
pobudzona, bez kontaktu logicznego  
sedacja, intubacja, wentylacja mechaniczna  
cewnik ZO ( Th8-Th9) , wlew ciągły Bupiwakainy

# Opis przypadku

## 4. Re – laparotomia

Analgezja śródoperacyjna - Bupiwakaina do przestrzeni ZO

## 5. W trakcie kolejnych 72 h analgezja pooperacyjna :

wlew ciągły Bupiwakainy z Fentanylem do przestrzeni ZO

ze względu na małą skuteczność dołączono FNT we wlewie ciągłym i.v

## 6. Z powodu utrzymujących się silnych dolegliwości bólowych jamy brzusznej odbyła się konsultacja psychiatryczna

Dgn. organiczne zaburzenia nastroju i osobowości  
zespół zależności od opiatów (?)

## 7. Czwarta doba po operacji :

NRS=8 – 9

Bupiwakaina +FNT do ZO oraz FNT iv (0,1 mg/h)

Pobudzona, ograniczony kontakt log., nasilony świąd

↓ FNT, Amitryptylina, Gabapentyna, Pentoksyfilina

# Opis przypadku

8. Re-laparotomia .

Analgezia śródoperacyjna : frakcjonowane dawki FNT i.v.

8. W trakcie kolejnych 72 h analgezia pooperacyjna : FNT we wlewie ciągłym i.v

9. Czwarta doba po operacji :

NRS=7

Pobudzona, ograniczony kontakt log.

↓FNT, ↑Metadon, inne leki bez zmian

# Opis przypadku

10. Re-laparotomia .

Analgezia śródoperacyjna frakcjonowane dawki FNT i.v.

11. W trakcie kolejnych 72 h analgezia pooperacyjna : FNT we wlewie ciągłym i.v

12. Czwarta doba po operacji :

NRS = 9 !!!

Niespokojna, ruchy przymusowe

↓ FNT, ↑ Metadonu, wlewy Lidokainy , reszta leków bez zmian



# Opis przypadku

13. Piąta doba po operacji :

NRS =7

niespokojna, przymus poruszania się

↑ Metadon oraz Gabapentynę

MgSO4 i.v.

14. Szósta doba po operacji :

NRS = 0 pkt!!!

Chora spokojna, w pełnym kontakcie logicznym.

15. Ósma doba po operacji:

NRS = 3 pkt.

Methadone 3\*3 ml, Amitryptylina 2\*10 mg, Gabapentyna 3\*300 mg, Ketrel 2\* 50 mg, Pentoksyfilina 400 mg, suplementacja niedoborów Mg .

16. Wizyta kontrolna w czternastej dobie po operacji :

NRS=0

# Rozpoznanie???

1. Interwencja chirurgiczna → 72h-96h → krytyczne dolegliwości bólowe
2. Interwencja chirurgiczna → 72h-96h → krytyczne dolegliwości bólowe
3. Interwencja chirurgiczna → 72h-96h → krytyczne dolegliwości bólowe
4. Interwencja chirurgiczna → 72h-96h → krytyczne dolegliwości bólowe

# Hiperalgezja opioidowa

## Opioid - Induced Hyperalgesia (OIH)

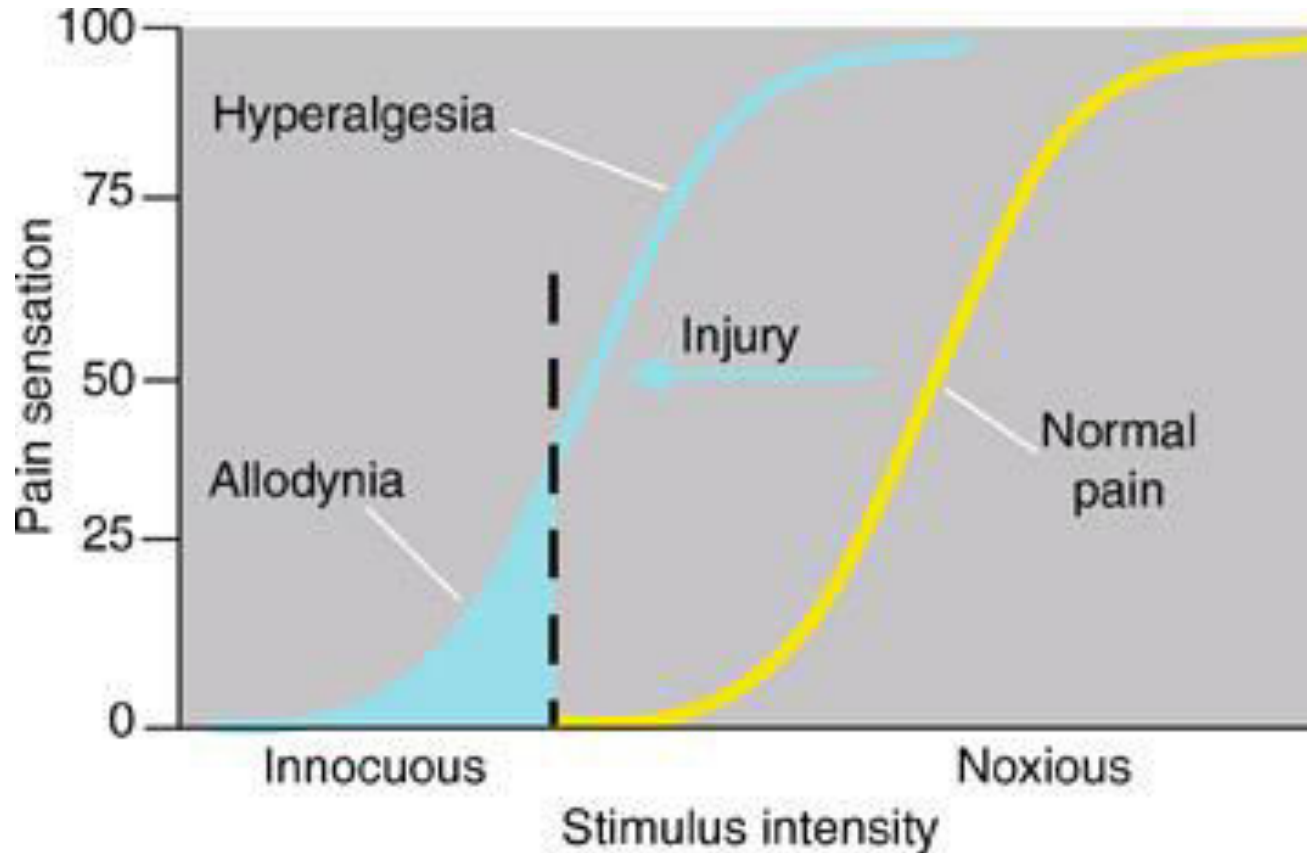
1. Co to jest OIH?
2. U jakich chorych i w jakich sytuacjach klinicznych możemy rozpoznać OIH ?
3. Jakie mechanizmy odpowiedzialne są za powstawanie OIH?
4. Leczenie OIH.

# Hiperalgezja opioidowa - definicja

Jest to obniżenie progu bólowego i wzrost tolerancji na efekt analgetyczny opioidów.

Pacjent odczuwa dolegliwości bólowe po zadziałaniu bodźca zwykle bólu nie powodującego (hiperalgezja, allodynia).

# Hiperalgezja opioidowa



[http://static-content.springer.com/image/prt%3A978-3-540-29678-2%2F8/MediaObjects/978-3-540-29678-2\\_8\\_Part\\_Fig1-2279\\_HTML.jpg](http://static-content.springer.com/image/prt%3A978-3-540-29678-2%2F8/MediaObjects/978-3-540-29678-2_8_Part_Fig1-2279_HTML.jpg)

# Cold Pressor Test

Test polegający na pomiarze czasu , po którym osoba badana musi wyciągnąć rękę zanurzoną w wodzie z lodem  
(temp. około 0°C)



# Działania niepożądane opioidoterapii

- Klasyczne (nudności, wymioty, zaparcia, sedacja, świąd)
- Zaburzenia czynności poznawczych
- Zaburzenia snu
- Supresja systemu immunologicznego
- Zahamowanie wydzielania hormonów gonadotropowych - hipogonadyzm opioidowy
- Skurcze mięśni (myoclonus)
- **OIH**

# Czy OIH może stać się rzeczywistym problemem klinicznym?

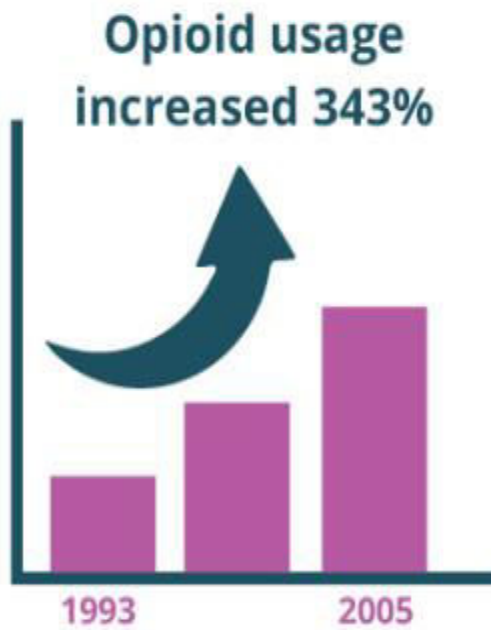
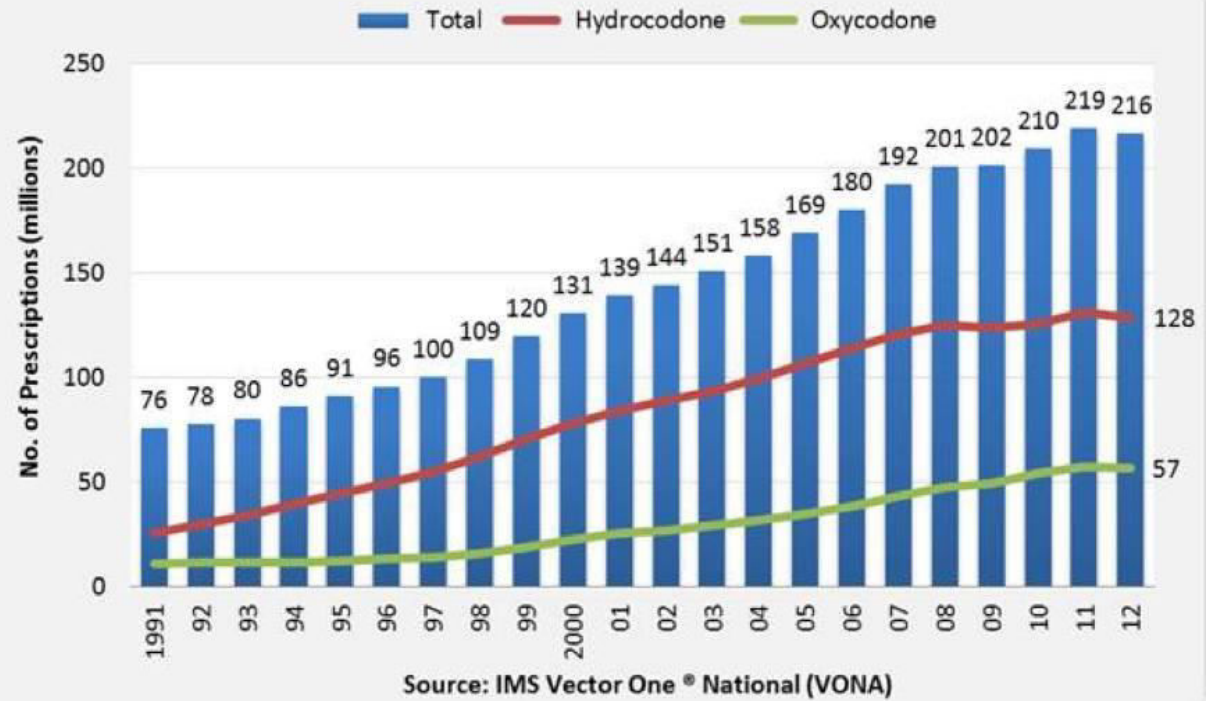


Figure 4. Opioid Prescriptions Dispensed by US Retail Pharmacies





# OIH – epidemiologia

Nie ma danych określających częstość występowania hiperalgezji opioidowej.

Yinghui Low, Collin Clarke. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. Singapore Med. 2012

U których pacjentów  
eksponowanych na działanie  
opiodów należy mieć na uwadze  
możliwość wystąpienia OIH ?

# Analgezia okołoperacyjna

Stosowanie wysokich dawek opioidów podczas operacji wiąże się z większym bólem pooperacyjnym oraz zwiększeniem zużycia opioidów w okresie pooperacyjnym.  
( Fentanyl, Remifentanyl).

1. V.Yildirim, S.Doganci, S.Cinar. Acute high dose-fentanyl exposure produces hyperalgesia and tactile allodynia after coronary artery bypass surgery. European Review for Medical and Pharmacological Science. 2014.
2. Hyeon Jeong Lee, David c.Yeomans. Opioid induced hyperalgesia in anaesthetic settings . Korean J Anesthesiol 2014
3. M. Malec-Milewska, Z.Żylicz. Chory na nowotwór kompendium leczenia bólu. 2013.
4. Yinghui Low, Collin Clarke. Opioid-induced hyperalgesia:a review of epidemiology, mechanisms and management. Singapore Med. 2012
5. Angst, S., Clark J. Opioid –induced Hyperalgesia. Anesthesiology 2006.

# Przewlekłe podawanie opioidów

1. Leczenie bólu przewlekłego nowotworowego
2. Leczenie bólu przewlekłego nienowotworowego
3. Osoby leczone Metadonem z powodu uzależnień

Hiperalgęzję obserwuje się nawet wiele miesięcy po  
zaprzestaniu długotrwałego stosowania  
opiodów!!!

# OIH – obraz kliniczny

1. Szybkie narastanie dolegliwości bólowych pomimo zwiększanych dawek opioidów
2. Ból rozlany, uogólniony, trudny do zlokalizowania, wykracza poza obszar zajętych chorobowo tkanek .
3. Rozwój allodynii – znaczne obniżenie progu bólowego
4. Dobry efekt kliniczny po :
  - zmniejszeniu dawki opioidu
  - dołączeniu do leczenia antagonisty rec. NMDA, koanalgetyków

# Różnicowanie

- Rozwój tolerancji na opioidy
- Progresja choroby podstawowej nasilająca dolegliwości bólowe
- Ból oporny na leczenie opioidami =  
ból neuropatyczny

# Mechanizm powstawania OIH

Nie jest dokładnie wyjaśniony.....

Wszystkie zmiany neuroplastyczne w OUN powodujące sensytyzację obwodową oraz ośrodkową oraz promujące pronocyceptywne drogi przewodzenia bólu.

# Mechanizmy powstawania OIH

1. Zmiana konformacji rec. opioidowych
2. Mechanizm Glutaminergiczny (NMDA)
3. Hipomagnezemia (NMDA)
4. Wzrost syntezy Dynorfiny A (NMDA)
5. Aktywacja receptorów NK-1
6. Predyspozycja genetyczna ( izoforma receptora MOP)



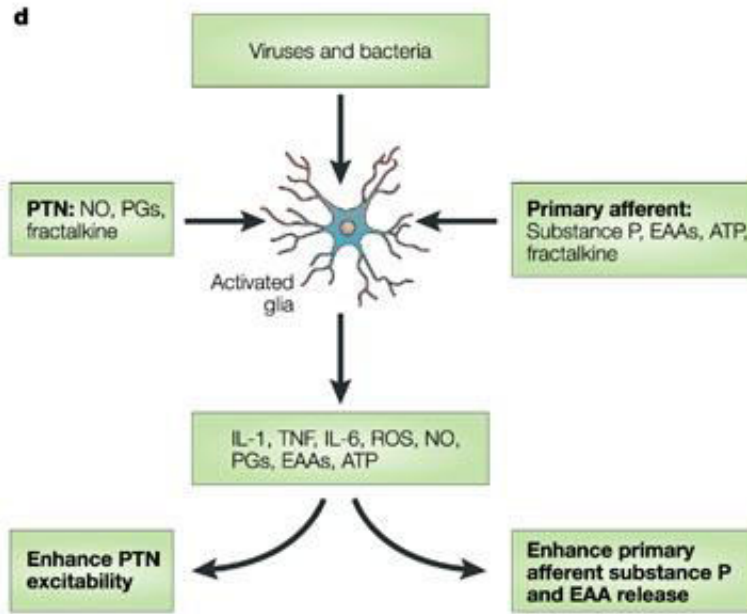
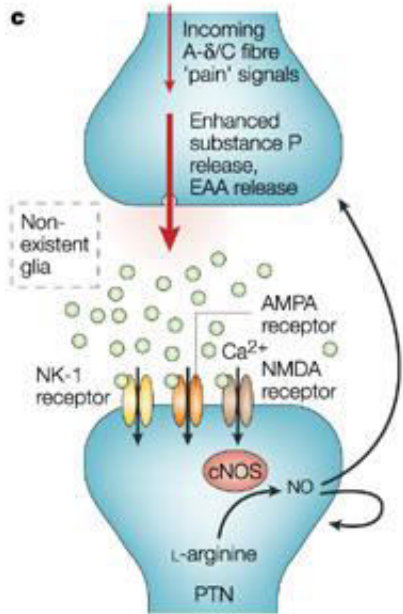
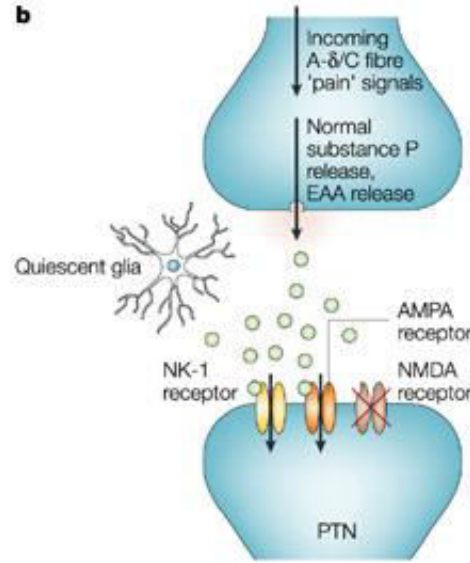
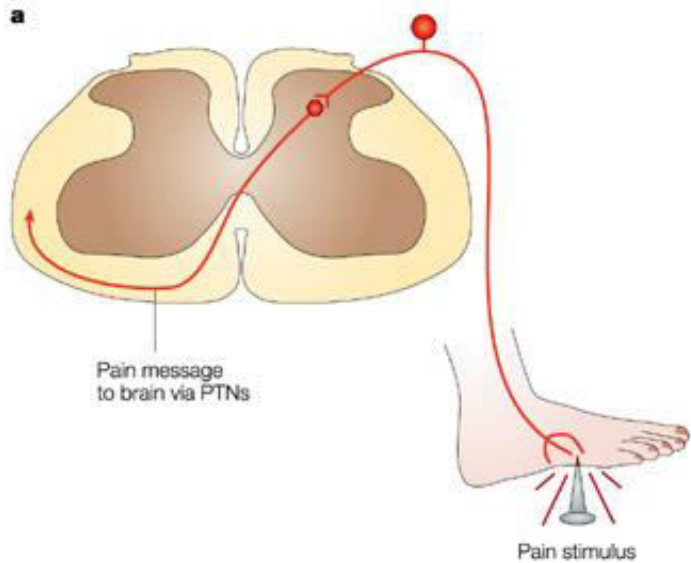
# Zmiana konformacji rec. opioidowych

Odpowiednio długa ekspozycja na opioidy (endogenne lub egzogenne), indukuje syntezę białka GM1. (Gangliozyd)

Białko GM1 powoduje zmianę konformacji receptorów opioidowych z receptorów hamujących w receptory pobudzające.

Receptor hamujący	Receptor pobudzający
↓ przewodnictwa bólowego	↑ przewodnictwa bólowego
depresja oddechowa	tolerancja ośrodka oddechowego
senność	delirium, splątanie, niepokój
	drżenia mięśniowe, mioklonie

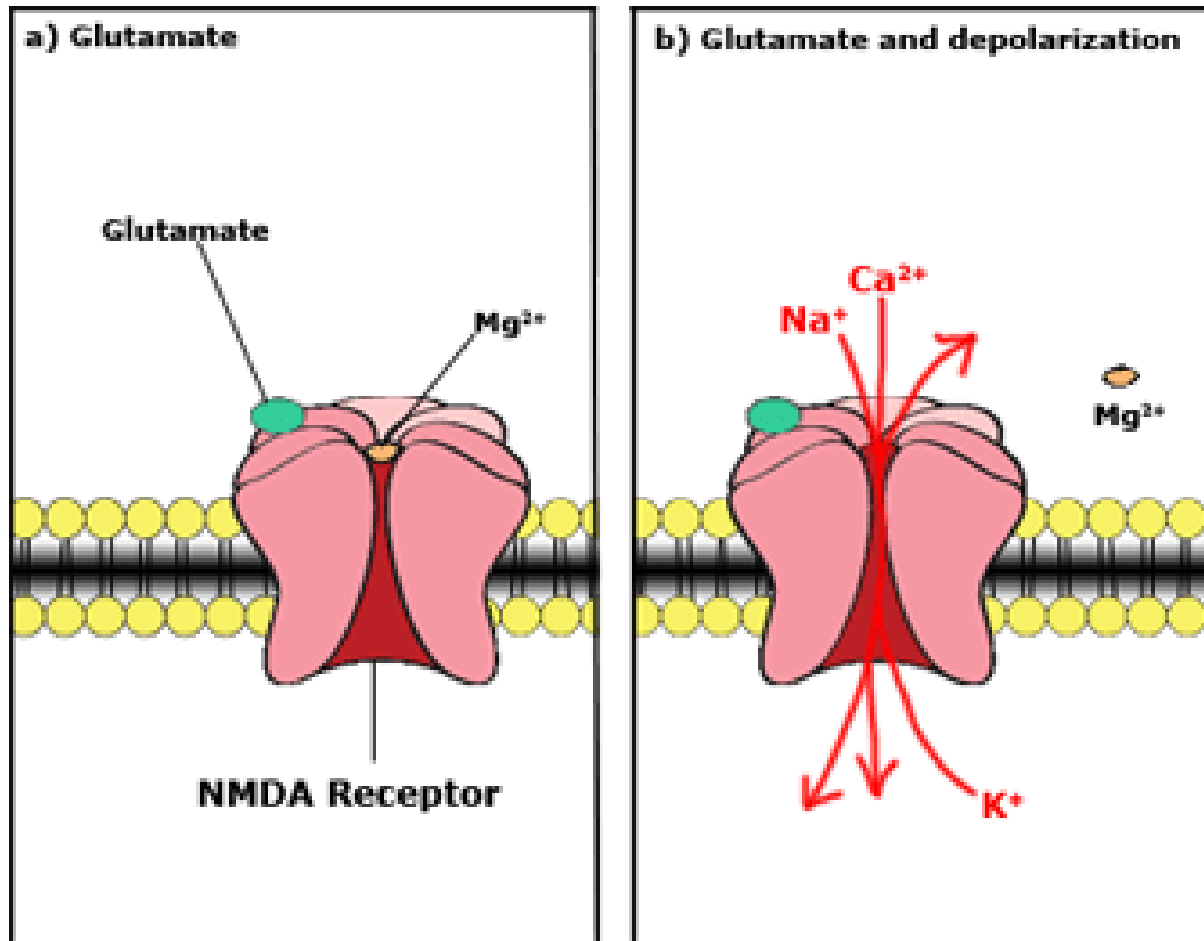
# Mechanizm Glutaminergiczny



GLIA: A novel drug discovery target for clinical pain

Linda R. Watkins & Steven F. Maier

# Hypomagnezemia



Opioid egzogeny i /lub przewlekła stymulacja bólowa

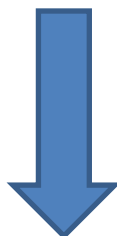


## Wzrost syntezy Dynorfiny A

Opioid endogeny produkowany w RK i wątrobie . Agonista rec. KOP.



Bezpośrednia oraz pośrednia aktywacja receptora NMDA



Aktywacja przewodnictwa bólowego

# Leczenie OIH

1. Stopniowe obniżanie dawki opioidu powodującego OIH o 25-30% co 3 dni.
2. Równoczesne włączenie i eskalowanie dawki drugiego analgetyku opioidowego – lekiem z wyboru pozostaje

Buprenorfina (antagonista rec. KOP)

Metadon (antagonista rec. NMDA)

# Leczenie OIH – Buprenorfina

agonista rec. MOP + antagonistą rec. KOP

Dynorfina A - agonista receptorów KOP

Ze względu na swe unikalne właściwości jest lekiem z wyboru do leczenia bólu przewlekłego (w tym neuropatycznego) oraz OIH.

Posiada najsilniejsze działanie antyhiperanalgetyczne

!!!

# Leczenie OIH – Metadon

słaby antagonistista rec. NMDA

agonista rec. MOP oraz DOP

inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny w synapsach

Liczne doniesienia potwierdzają , iż włączenie do terapii Metadonu w istotny sposób poprawia skuteczność leczenia OIH.

Hyeon Jeong Lee, David c.Yeomans. Opioid induced hyperalgesia in anaesthetic settings . Korean J Anesthesiol 2014

Yinghui Low, Collin Clarke. Opioid-induced hyperalgesia:a review of epidemiology, mechanisms and management. Singapore Med. 2012

# Leczenie OIH

## Zastosowanie koanalgetyków :

- MgSO<sub>4</sub> – wlewy i.v → suplementacja p.o
- Ketamina – wlewy i.v
- Gabapentynoidy (GP oraz PG)
- Paracetamol
- NLPZ (COX-2 inhibitor)



# Leczenie OIH – Ketamina

antagonista receptora NMDA

Okłooperacyjne podanie niskich dawek Ketaminy zapobiega powstawaniu OIH oraz istotnie zmniejsza hiperalgezę okolicy rany pooperacyjnej.

## ZALECENIA POSTĘPOWANIA W BÓLU POOPERACYJNYM AD 2014

Podanie przed indukcją znieczulenia ogólnego ( z miernym lub znacznym/rozległym urazem tkanek)

**KETAMINA - 50 mg iv bolus**

- 1.Hyeon Jeong Lee, David c.Yeomans. Opioid induced hyperalgesia in anaesthetic settings . Korean J Anesthesiol 2014
- 2.Yinghui Low, Collin Clarke. Opioid-induced hyperalgesia:a review of epidemiology, mechanisms and management. Singapore Med. 2012
3. Angst, S., Clark J. Opioid –induced Hyperalgesia. Anesthesiology 2006.

# OIH – przypadek kliniczny

## L-Methadone intravenously solved opioid induced hyperalgesia in a child .

B.Gronwald,B. Zernikow. Centre for Palliative Care. Germany .EAPC 2015, Copenhagen

- 7-letnia dziewczynka ( mc 20 kg)
- Rozpozanie : Mięsak Ewinga
- PCA. Dawka dobowa: ekwiwalent doustnej podaży 10,000 mg Morfiny ( 500 mg/kg mc/doba ) z towarzyszącą przeciwbólową terapią multimodalną
- Zła kontrola bólu, allodynia
- Dożylne podanie L-Metadonu. Dawka skuteczna : 20 mg/ kg mc /doba .