

SELECTAREA ȘI UTILIZAREA RAȚIONALĂ A ANALGEZICELOR ÎN DUREREA NOCICEPTIVĂ

Cornel Gheorghiu

(Conducător științific – conferențiar Bacinschi Nicolae)

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

The rational selection and use of analgesics in the nociceptive pain

The prophylaxis and treatment of perioperative algic syndrom requires a pathogenetically approach and rational selection of analgesics also an appropriate management of their use. This will contribute to the improvement of patient quality of life, reduce the unintended consequences of surgery and prevent the development of chronic algic syndrome

Rezumat

Profilaxia și jugularea sindromului algic perioperator necesită o abordare patogenetică cu selectarea rațională a analgezicelor și determinarea regimului adecvat de utilizare a acestora. Aceasta va contribui la ameliorarea calității vieții pacientului, diminuarea consecințelor nedorite ale intervenției chirurgicale și preîntâmpinarea dezvoltării sindromului algic cronic.

Durerea, cea mai frecventă și persistentă acuză, este apreciată ca un simptom universal al bolii ce face pacientul să se adreseze la medic. Una din sarcinile actuale ale medicilor de diferite specializări constă în optimizarea metodei de analgezie. Criteriile unei analgezii adecvate constă în ameliorarea calității sănătății și vieții, statutului psihosomatic și social al pacientului.

În ultimii 30-40 ani se constată o creștere a numărului pacienților cu dureri acute și cronice datorită majorării incidenței patologiei oncologice, proceselor inflamatoare cronice ale aparatului locomotor, traumatismului industrial și la domiciliu, traumelor în cazul conflictelor militare și calamităților naturale [15]. Datele literaturii relevă că sindromul algic postoperator este prezent la 30-75% pacienți, iar circa 93,7% din bolnavii supuși intervențiilor chirurgicale au remarcat dureri în primele 4 ore după operație. Studiile pe 20000 pacienți au demonstrat că dureri moderate se constatau la 26,4-33%, iar marcate la 8,4-13,4%. În același timp monitoringul durerii postoperatorii se efectua în doar 2% cazuri [6, 13].

Durerea acută postoperatorie rămâne o acuză importantă a pacienților și o prioritate majoră a managementului perioperator a bonavului operat. Circa 80% din intervențiile chirurgicale impun prescrierea de analgezice, iar în 20% survin dureri severe postoperatorii. Actualmente tot mai frecvent se constată prezența unei dureri cronice postoperatorii, o patologie ignorată până nu demult. Datele de incidență a durerii cronice postoperatorii indică un număr semnificativ de pacienți cu astfel de dureri după intervențiile chirurgicale (peste 2-3 luni). Astfel, după amputația membrului inferior dureri cronice postoperatorii menționează circa 60% pacienți, după toracotomie și mastectomie circa 30% , iar după herniorafie / 19-20%. În chirurgia mamară (fie în patologia oncologică sau intervenții estetice) peste 25% femei prezintă dureri la un an după intervenție cu localizarea la nivelul inciziei, nivel toracic sau brațul/umărul controlateral. Durerea cronică posttoracotomie prezintă variații de la 5 la 10-50% pacienți, iar 15% necesită terapie în clinici multidisciplinare specializate. Date relativ recente demonstrează că circa 73% din pacienții cu fracturi ale membrului inferior prezintă acuze la dureri la 7 ani după traume, iar 45-80% - după traumele bazinului. La circa 10% din bolnavi după chirurgia peretelui abdominal durerile cronice pot fi o problemă serioasă cu reducerea activității zilnice în 25% cazuri. Durerea cronică este raportată la 3-13% din cazuri în chirurgia ortodontică, 18% - chirurgia colorectală, 7-38% - chirurgia ginecologică. Un studiu recent în Marea Britanie a estimat o înregistrare de 41000-103000 cazuri noi anual de durere cronică postoperatorie, iar la 56% din bolnavi a fost identificat componentul neuropat [2].

Analiza datelor despre preparatele analgezice utilizate în perioada postoperatorie a demonstrat că în Rusia circa 40% bolnavi au primit metamizol sau preparate asemănătoare.

Anchetarea medicilor în Rusia a dovedit că în 34% cazuri se prescria metamizolul, iar 20% - trimeperidina (promedolul), iar în Europa cel mai frecvent se indica morfina (76%) și paracetamolul (61%) [6, 13].

Scopul. Analiza particularităților mecanismului de acțiune și efectului analgezic, selectarea și argumentarea utilizării preparatelor analgezice în farmacoterapia rațională a sindromului algic nociceptiv.

Materiale și metode. În baza studierii literaturii în domeniul preparatelor analgezice s-a efectuat analiza a 128 fișe de observații și indicații a pacienților supuși intervențiilor chirurgicale de urgență și planice, printre care: 41 cu colecistite cronice calculoase operați prin colecistectomie laparoscopică; 32 cu hernie inghinală; 36 cu boala varicoasă, varicotromboflebită; 10 cu apendicită acută; 6 cu ateroscleroza vaselor periferice, ocluzia arterelor femorale; 3 cu varicocele.

În timpul analizei s-au determinat grupele și preparatele de analgezice utilizate în perioada perioperatorie (pre-, intra- și postoperator), frecvența prescrierii acestora, scopul folosirii, elucidarea căii și regimului de dozare, aprecierea raționalității administrării și perspectivelor de optimizare a terapiei sindromului algic nociceptiv (somatogen).

Rezultate și discuții. Analiza fișelor de indicații și observații ne-a demonstrat că cu scop de analgezie în perioada perioperatorie s-au folosit: analgezicele cu acțiune periferică (metamizolul (analgina) și preparatele combinate (plenalgina), dexketoprofenul (dexalgina), diclofenacul), analgezicele opioide (omnophonul, fentanilul), analgezicele cu acțiune mixtă (tramadolul) și analgezicele nonopioide cu acțiune centrală (paracetamolul).

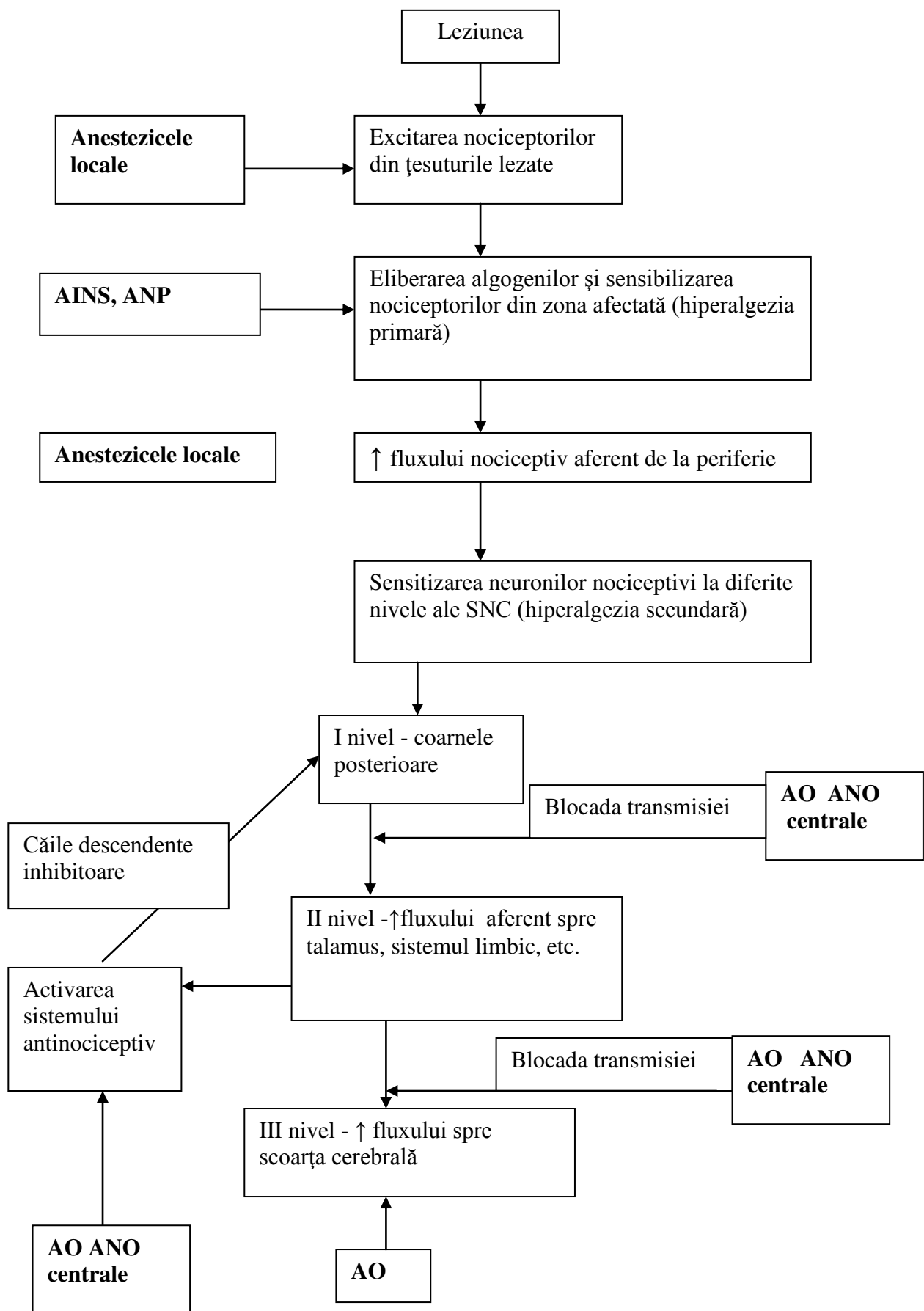
Administrarea preoperatorie a analgezicelor a fost constatată în 32 cazuri (25%) dintre care în 10 - metamizol, 8- plenalgina, 8 – diclofenac, 4 - omnophon și 2 - tramadol. Am menționa că preparatele respective s-au utilizat în situațiile clinice când diagnosticul era cert pentru a ameliora starea la moment a pacienților. Astfel, plenalgina și omnophonul s-au folosit la pacienții cu colecistită calculoasă, diclofenacul la cei cu boala varicoasă și manifestările acute ale tromboflebitei, iar tramadolul în caz de ocluzia acută a arterelor femorale.

În perioada intraoperatorie s-au folosit omnophonul în 69 cazuri, fentanilul – 13, metamizolul -6, tramadolul – 4. Analgezicele opioide (omnophon, fentanil) și mixte (tramadol) s-au utilizat cu scopul potențierii sau suplimentării analgeziei în cadrul anesteziei generale intravenoase (ketamină, tiopental, propofol) și rahianesteziei cu lidocaină.

O pondere mai mare de utilizare a analgezicelor s-a constatat în perioada postoperatorie. Astfel, metamizolul s-a prescris la 75 bolnavi (59%), omnophonul – 49 (38%), tramadolul – 29 (23%), diclofenacul – 18 (15%), dexketoprofenul și paracetamolul – câte 4 cazuri (3%).

Referitor la modul de administrare vom menționa că predomină calea parenterală (omnophon, tramadol, metamizol, dexketoprofen), în timp ce diclofenacul mai frecvent (15 din 18 cazuri) sub formă de supozitoare, iar paracetamolul / enteral (inclusiv și cu scop antipiretic). Analiza regimului de dozare ne-a relevat că metamizolul se utiliza pe o durată de la 1-2 zile până la 7 zile (de 1-3 ori/zi), diclofenacul câte 1 supozitor (100 mg) pe seară, dexketoprofenul timp de 1-3 zile într-o priză, paracetamolul – 1-5 zile (de 3 ori/zi), iar omnophonul și tramadolul la necesitate.

Patogeneza sindroamelor algice somatogene poate fi compusă din următoarele verigi [8,10]: excitarea nociceptorilor din țesuturile lezate; eliberarea algogenilor și sensibilizarea nociceptorilor în zona afectată; creșterea fluxului nociceptiv aferent de la periferie; sensibilizarea neuronilor nociceptivi la diferite nivele ale SNC (schema.1).



Schema 1 Patogeneza Sindroamelor algice somatogene

Actuamente medicina bazată pe dovezi recomandă în sindromul algic postoperator în calitate de cele mai efective și inofensive următoarele grupe și preparate [6,7,13]: antiinflamatoarele nesteroidiene – diclofenac, ketoprofen; analgezic nonopioid cu acțiune periferică – ketorolac; analgezic nonopioid central – paracetamol; analgezice opioide – morfina, trimeperidina; analgezice centrale cu acțiune mixtă- tramadol; analgezice nonopioid cu acțiune centrală- ketamina; anesteziicele locale – lidocaina, bupivacaina, ropivacaina.

Analgezia peri- și postoperatorie. Cerințele principale pentru jugularea durerii perioperatorii [14]: preîntâmpinarea durerii (analgezia preemptivă) - blocada durerii nemijlocit în zona traumatizării țesuturilor în rezultatul intervenției chirurgicale prin utilizarea analgezicelor cu acțiune preponderent periferică începând cu perioada pre- și intraoperatorie; analgezia organoprotectoare – menținerea homeostazei la nivel subcelular, celular, tisular, organului și sistemelor prin controlul, corecția și substituția funcției organelor; analgezia multimodală – acțiunea asupra verigilor patogenetice ale sindromului algic; utilizarea metodelor contemporane de analgezie în baza principiului preemptiv și multimodal.

Analgezia preemptivă reprezintă preîntâmpinarea modificărilor plastice ale activității neuronale ale structurilor SNC ce percep durerea prin blocada completă sau diminuarea maximă a intensității afluxului nociceptiv perioperator. Rezultatul clinic este preîntâmpinarea dezvoltării sau minimalizarea sindromului algic postoperator. Condiția principală constă ca măsurile curative să fie inițiate până la intervenția chirurgicală, deoarece pentru dezvoltarea hiperalgeziei este critic ca impulsurile primare din zona traumei să ajungă în coarnele posterioare ale măduvii spinării. Dacă hiperalgezia s-a dezvoltat ea nu are nevoie să fie susținută de impulsurile din zona lezată [12,14].

Scopul diferitor metode de analgezie preemptivă constă în preîntâmpinarea efectului sensibilizării centrale a intervenției chirurgicale prin limitarea transmisiei informației nociceptive prin afecțele nociceptive primare și căile centrale de transmitere a durerii. Aceasta are importanță îndeosebi pentru pacienții cu sindrom algic preoperator. În acest caz stimularea nociceptivă preexistentă provoacă sensibilizarea neuronilor coarnelor posterioare care stă la baza dezvoltării sindromului algic intensiv postoperator. Cea mai optimală metodă de a bloca complet influxul nociceptiv de diferit grad este analgezia epidurală de durată prin asocierea anesteziicelor locale și morfinei (5-8 mg/zi). Administrarea epidurală a opioidelor preîntâmpină creșterea excitabilității coarnelor posterioare de stimulii nociceptivi prin utilizarea unei doze de 10 ori mai mică ca pentru administrarea sistemică. Absența durerii chiar de durată scurtă (12-18 ore) până la intervenție reduce semnificativ durerile ulterioare. În absența durerii e rațional de administrat epidural 3-5 mg morfină cu 35-40 min până la intervenție dacă componentul anesteziei este blocada epidurală. Morfina din spațiul epidural difuzează prin dura mater și interacționează cu receptorii opioizi ai substanței gelatinoase, similar opioidelor endogene, cu blocada eliberării substanței P și întreruperea transmisiei la nivelul I neuron. În afară de aceasta opioidele induc deschiderea canalelor K^+ cu hiperpolarizarea membranei și micșorarea influxului Ca^{++} . Administrarea epidurală a opioidelor permite a preîntâmpina sensibilizarea directă a nociceptorilor neuronilor coarnelor posterioare indusă de intervenția chirurgicală. Se cunoaște că creșterea activității nociceptorilor neuronilor depinde de activitatea NMDA receptorilor, iar sensibilizarea centrală (leziuni, inflamație, ischemie) poate fi preîntâmpinată prin blocada NMDA receptorilor. Astfel, înainte de incizia pielii bolnavului trebuie să i se administreze intravenos 25-30 mg ketamină indiferent de metoda anesteziei intraoperatorii. Ketamina inhibă efectul de sensibilizare a neuronilor coarnelor posterioare și nu răspunsul lor primar la stimularea nociceptivă, iar morfina acționează invers [1,2,5,12,14].

Sensibilizarea neuronilor coarnelor posterioare are loc nu numai în timpul intervenției chirurgicale, ci și câteva zile după din care cauză utilizarea analgezicelor și anesteziicelor de scurtă durată și ineficacitatea lor este cauzată de blocada insuficientă a impulsurilor. Cu acest scop e necesar de a folosi pe parcursul a 5-6 zile postoperator a anesteziicelor locale de lungă durată cu toxicitate redusă (ropivacaina 0,2%) cu blocada sensorială fără a influența pe cea motorie. De rând cu blocarea sensibilizării centrale e necesar de a preîntâmpina hiperalgezia

periferică datorită eliminării peptidelor algogene în plagă. Cercetarea mecanismelor neurochimice a durerii acute a permis de a constata că rolul central în sensitizarea terminațiilor nervoase periferice la acțiunea altor transmițători revine prostaglandinelor, îndeosebi PGE₂, ce face rațională administrarea AINS (diclofenac 75 mg/zi) [2,12,14].

Utilizarea analgezicelor opioide în durerea acută are un caracter simptomatic, dar nu înlătură cauza. În aceste cazuri e necesar: a) de concretizat raționalitatea utilizării analgezicelor; b) să fim convinși că diagnosticul este clar și sunt posibilități de a controla evoluția procesului patologic; c) să nu influențeze simptomele și semnele bolii; d) de a evita agravarea evoluției patologice, în legătură cu care sunt utilizate (exemplu servește mărirea tensiunii intracraniene sau deprimarea centrului respirator); e) de a prevedea pericolul efectelor adverse; de a presupune posibilele interacțiuni medicamentoase esențiale la bolnavul dat; f) de a prevedea pericolul toleranței și dependenței medicamentoase [8, 15].

După OMS AINS se consideră ca preparate de primă intenție în analgezia postoperatorie datorită unor noi viziuni asupra mecanismului de acțiune. Mecanismul de bază, inhibarea reversibilă a COX cu micșorarea sintezei prostaglandinelor, contribuie la diminuarea **hiperalgeziei primare**. Prin blocarea răspunsului talamic la stimularea nociceptivă și preîntâmpinarea creșterii concentrației PG în lichidul cefalo-rahidian ca răspuns la activarea NMDA-receptorilor sunt responsabile de diminuarea dezvoltării **hiperalgeziei secundare**. Astfel, AINS se consideră preparatele terapiei patogenetice ale durerii postoperatorii și preîntâmpinarea dezvoltării durerii cronice [12, 13].

Utilizarea clinică trebuie efectuată în funcție de etiologia durerii postoperatorii. Astfel, efectul analgezic cel mai bun al AINS se constată în stomatologie, ortopedie și intervențiile laparoscopice. Eficiente și inofensive la utilizarea de scurtă durată se consideră diclofenacul, ketoprofenul, lornoxicamul și ketorolacul, care sunt incluse în toate recoamndările europene și protocoalele analgeziei postoperatorii. Sinergismul între AINS și opioide se constată în intervențiile pe organele cavitate și se consideră rațională datorită micșorării cu 20-30% a necesității în opioide. Formele intravenoase ale analgezicelor nonopioide (ketorolac, diclofenac, paracetamol) asigură un efect analgezic rapid cu penetrarea prin bariera hematoencefalică cu realizarea mecanismelor centrale. Reacțiile adverse cauzate de inhibarea sintezei prostaglandinelor (hemoragii, acțiune ulcerogenă, nefrotoxică) se constată preponderent la utilizarea de durată [12].

Din punct de vedere al patofiziologiei durerii acute optimal se consideră administrarea primei doze a AINS cu 30-40 min înainte de incizia pielii ce permite micșorarea intensității durerii și necesității în opioide [13].

Mult timp AINS se considerau inacceptabile în chirurgia abdominală datorită riscului hemoragiilor și reacțiilor adverse digestive. Apariția AINS inhibitoare selective sau specifice ale COX-2 (meloxicam, nimesulid, celecoxib, etoricoxib, parecoxib etc.) cu un risc redus al reacțiilor adverse digestive și hemoragice au deschis noi perspective de includere a acestor preparate în analgezia multmodală. Concomitent s-a constatat că aceste remedii por crește incidența accidentelor trombotice datorită micșorării sintezei PGI₂ de către endoteliul vascular cu păstrarea sintezei TrA₂ în trombocite. Astfel, AINS COX-2 sunt subiectul unor studii internaționale în vederea inofensivității la pacienții cu patologii cardiovasculare, iar parecoxibul (accesibil enteral și parenteral) este subiectul utilizării de scurtă durată în tratamentul durerii postoperatorii [13].

Criteriul cel mai adecvat de selectare a AINS – inofensivitatea, care se va determina după riscul gastropatiilor, complicațiilor cardiovasculare și frecvenței dispepsiilor [18,22].

Paracetamolul se consideră cel mai bun la compartimentul preț, calitate, inofensivitate. Prin infuzia intravenoasă a paracetamolului (peralgan – 1g în 100 ml) cu 30 min înainte de sfârșitul intervenției chirurgicale s-a obținut un efect analgezic intens cu o revenire liniștită indoloră postoperatorie și o analgezie adecvată în primele 4-5 ore. Administrarea dozei 1g paracetamol se repetă peste 4 ore, apoi fiecare 6 ore (până la 4 g/zi), iar după 1-3 zile se recurge la administrarea internă și se continuă la necesitate și în condiții de ambulator. În Europa

preparatul se folosește (la 90-95% pacienți) ca analgezic de prima linie în analgezia postoperatorie în intervențiile abdominale și oncologice necavitare [3,4,13].

Datele medicinei bazate pe dovezi denotă că: paracetamolul este efectiv în tratamentul durerii acute; AINS neselective și selective (COX-2) sunt analgezice efective în tratamentul durerii acute; la utilizarea AINS neselective și selective reacțiile adverse asupra rinichilor se pot constata precoce, pot fi potențate de utilizarea concomitentă cu alte nefrotoxice; paracetamolul, AINS neselective și selective sunt componenți importanți ai analgeziei multimodale; asocierea de scurtă durată a AINS cu paracetamol crește eficacitatea analgeziei [13].

Datele medicinei bazate pe dovezi demonstrează că utilizarea ketaminei în analgezia postoperatorie este cauzată de: micșorarea necesității în opioide în perioada postoperatorie fără însă a reduce incidența reacțiilor adverse induse de acestea; creșterii calității analgeziei la pacienții cu sindrom algic intensiv, rezistent la opioide. Concomitent ketamina poate fi folosită în cadrul analgeziei preemptive [13].

Concluzii

În baza analizei rezultatelor studiului și a datelor din literatură putem concluziona:

1. utilizarea preoperatorie a analgezicelor s-a efectuat preponderent în cazurile de diagnostic cert, iar administrarea lor se făcea în scopul jugulării durerilor (plenalgina și omnoponul în colecistitele calculoase, tramadolul, metamizolul – ocluzia vaselor periferice) sau diminuării proceselor inflamatoare (diclofenac – boala varicoasă);
2. analgezicele opioide (omnupon și fentanil) și mai rar cele mixte (tramadol) s-au folosit în perioada intraoperatorie pentru suplimentarea sau potențierea analgeziei;
3. în perioada postoperatorie s-a constatat o utilizare frecventă a metamizolului, iar omnoponul și tramadolul se prescrieau la necesitate;
4. antiinflamatoarele nesteroidiene (diclofenacul) s-au folosit comparativ rar, contrar rolului patogenetic al prostaglandinelor în geneza sindromului algic postoperator cauzat de intervenția chirurgicală;
5. administrarea analgezicelor în mare parte este determinată de aspectul farmacoeconomic al instituției medicale și/sau a pacientului, legislația și politica în domeniul analgeziei;
6. selectarea și utilizarea rațională a analgezicelor în perioada perioperatorie poate fi realizată în baza cunoștințelor actuale în domeniul patogenezei sindromului algic nociceptiv și proprietăților farmacologice ale preparatelor analgezice.

Bibliografie

1. Asociația Română de Studiu a Durerii. Ketamina în analgesia postoperatorie. 2010.
2. Asociația Română de Studiu a Durerii. Durerea cronică postoperatorie și locul medicației antihiperalgice în analgesia perioperatorie. 2010.
3. Ghicavii V. și coaut. Farmacologia clinică. Chișinău, 2009, 968p.
4. Ghicavii V. și coaut. Farmacologia. Chișinău, 2012, 996 p.
5. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. In: J Opioid Manag. 2012 May-Jun;8(3):177-92.
6. Gupta A. et al., Clinical aspects of acute postoperative pain management & its assessment. In: J Adv Pharm Technol Res. 2010 Apr-Jun; 1(2): 97–108.
7. Nalini V., Sukanya M., Deepak N. Recent Advances in Postoperative Pain Management. In: Yale J Biol Med. 2010 March; 83(1): 11–25.
8. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н. Пути оптимизации послеоперационного обезболивания. В: РМЖ Хирургия. Урология 2012 г, № 18 с.904-909.
9. Казаков А.Ю., Чугунов А.В. Повышение эффективности лечения пациента с поясничной болью. В: РМЖ . Человек и лекарство. Часть 1. 2012 г, № 5, с. 252-256
10. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Механизмы патологической боли. В.: Медицина неотложных состояний. 2009, 2(21).

11. Мурашко Н.К., Попов А.В. Фармакотерапия нейропатической боли. В.: Дистанционное навчання. 2010, 6(12), с.25-29.
12. Овечкин А.М., Гнездилов А.Д., Морозов Д.В. Лечение и профилактика послеоперационной боли. Мировой опыт и перспективы. В: Медицина неотложных состояний. 2007, 6(13).
13. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: сщвременное состояние проблемы. В.: Медицина неотложных состояний. 2011, 6(37).
14. Щербенков И.М. Проблемы послеоперационного обезболивания. В.: Consilium Medicum Ucraina. 2011, 14.
15. Штрыголь С.Ю., Редькин Р.Г. Принципы и проблемы использования опиоидов в лечении болевого синдрома. В: Провизор 2011. вып.3 с.33-42.