

# Rizika vzniku neuropatické bolesti po torakotomii

MUDr. Jan Procházka, Ph.D.<sup>1,2</sup>, MUDr. Vilém Malý<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddělení intenzivní medicíny, KZ a.s., Masarykova nemocnice, o. z., Ústí nad Labem

<sup>2</sup>Ambulance bolesti Neurochirurgické kliniky UJEP, KZ a.s., Masarykova nemocnice, o. z., Ústí nad Labem

<sup>3</sup>Oddělení hrudní chirurgie, KZ a.s., Masarykova nemocnice, o. z., Ústí nad Labem

Vznik chronické bolesti po torakotomii je závažným problémem u pacientů v hrudní chirurgii, zejména je-li doprovázena neuropatickou složkou. Na vzniku neuropatické post-torakotomické bolesti se podílí poranění interkostálního nervu spolu s následnou centrální senzitivací. Tento stav je modulován celou řadou faktorů předoperačních, operačních i pooperačních, z nichž dominuje rozsah a způsob provedení operačního výkonu a zajištění pooperační analgezie. Kromě minimalizace distrakce žebířů při operačním přístupu je neúčinnější prevencí multimodální analgezie kombinující pokračující epidurální analgezii zavedenou v hrudní etáži s neopioidními analgetiky. Pokud dojde ke vzniku neuropatické post-torakotomické bolesti, léčba probíhá v intencích standardů léčby periferních neuropatií pomocí antidepressiv, gabapentinu či pregabalínu a případně opioidů. Jako lokální léčbu lze aplikovat i 8% capsaicin. Při šetrném operačním přístupu a při zajištění dostatečné multimodální perioperační analgezie se incidence neuropatické post-torakotomické bolesti snižuje.

**Klíčová slova:** torakotomie, neuropatická bolest, multimodální pre-emptivní analgezie, hrudní epidurální analgezie.

## Risks for creation of neuropathic post-thoracotomy pain

Chronic post-thoracotomy pain is a serious problem in thoracic surgery, especially when accompanied with a neuropathic component. Neuropathic post-thoracotomy pain is usually based on intercostal nerve injury with subsequent central sensitization. This disorder is affected by several pre-operative, operative and post-operative factors, among them the most significant are the type and extent of surgical procedure and the mode of post-operative analgesia. Minimizing rib distractions during surgery and a multimodal pre-emptive analgesia employing thoracic continuous epidural analgesia and non-opioid analgesics are considered to be the most effective means of prevention. If a neuropathic post-thoracotomy pain occurs, its therapy is based on guidelines for peripheral neuropathic pain using antidepressants, gabapentin/pregabalin and opioids. Topical treatment can involve 8% capsaicin, too. Performing a surgery in a thoughtful way and providing multimodal perioperative analgesia can significantly diminish the occurrence of neuropathic post-thoracotomy pain.

**Key words:** thoracotomy, neuropathic pain, multimodal pre-emptive analgesia, thoracic epidural analgesia.

Neurol. prax 2014; 15(2): 83–86

## Seznam zkratk

COMT – catechol-O-methyltransferáza

DNIC – diffuse noxious inhibitory control

GTP – guanosintrifosfát

SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

TCA – tricyklická antidepressiva

TENS – transkutánní elektrická nervová stimulace

VATS – video-asistovaná torakoskopie

## Úvod

Pooperační bolest je obvykle považována za nociceptivní, nicméně u části pacientů může po operačním výkonu mít i neuropatickou komponentu. Její diagnostika je velice obtížná a vyžaduje dostatečné zkušenosti. Pro její exaktní diagnostiku slouží celá řada dotazníků a vyšetřovacích schémat (Searle et al., 2009; Searle et al., 2012).

Neuropatická bolest je nejnověji definována jako bolest vznikající důsledkem léze nebo onemocnění somatosenzitivní části nervového systému (Treede et al., 2008).

Bolest po torakotomii je jeden z nejzávažnějších typů bolesti. V akutní fázi postihuje více než 70% pacientů. Pokud bolest trvá déle než 2 měsíce, označuje se tento stav jako post-torakotomický bolestivý syndrom. Jeho přesnou incidenci je obtížné stanovit, podle různých studií se uvádí v rozmezí od 5% do 80% pacientů. Odhaduje se, že přibližně 50% pacientů trpí bolestmi ještě 1 až 2 roky po torakotomii, 30% pacientů ještě 4 až 5 let po operaci (Rogers et Duffy, 2000; Reuben, 2007; DeCosmo et al., 2009). Ztráta plicního parenchymu a pooperační bolest mohou negativně ovlivňovat mechaniku hrudníku a bránit tak adekvátní pooperační fyzioterapii, čímž se zvyšuje riziko kardiorepiračních komplikací.

Neuropatická forma post-torakotomické bolesti se vyskytuje dle literárních údajů asi ve 30 až 57% případů, což je více než po jiných typech operací, kde neuropatická pooperační bolest má incidenci pod 30% (Guastella et al., 2011). Výskyt chronické neuropatické bolesti je signifikantně vyšší u pacientů, u kterých byly známky akutní neuropatické bolesti již v časném pooperačním

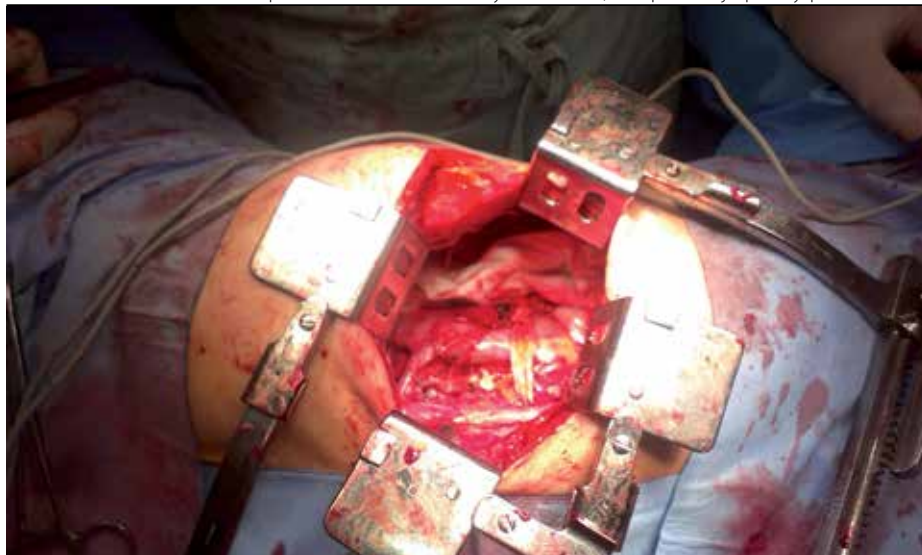
období, nicméně u některých pacientů mohou příznaky akutní neuropatické bolesti spontánně vymizet (Searle et al., 2009).

Na vzniku chronické post-torakotomické bolesti, zejména s neuropatickou složkou, se podílí celá řada faktorů předoperačních, operačních i pooperačních.

## Patofyziologie vzniku post-torakotomické bolesti a neuropatické bolesti

Chirurgická manipulace sama o sobě je traumatickým spouštěčem vyvolávajícím rozsáhlé sympatické a zánětlivé reakce. Zánětlivá lokální reakce aktivuje periferní nociceptory, které přenášejí nociceptivní signály centrálně a iniciují celkovou zánětlivou reakci, která posiluje přenos bolesti prostřednictvím centrální senzitivace. Navíc manipulací s pleurou a s bronchy se aktivuje viscerální bolest, na které se podílí aferentace přes nervus vagus a nervus phrenicus; druhý jmenovaný je tak zodpovědný za bolest pociťovanou v rameni. Na vzniku chronické bolesti se nicméně podílí též faktory hojení vaziva, fascií

**Obrázek 1.** Distrakce žeber při torakotomii – zde levý hemitorax, na spodně je patrný perikard



**Obrázek 2.** Zavedení portů při video-asistované torakoskopii



a svalů v místě operační rány, které mohou udržovat a zesilovat lokální nocicepci. Nepřetržitá periferní nocicepce může potom podporovat centrální senzitivizaci a zesilovat tak pooperační bolest a přispívat tím ke vzniku bolesti chronické (DeCosmo et al., 2009).

Za základní patofyziologické faktory pro vznik chronické neuropatické post-torakotomické bolesti se považují poranění interkostálního nervu spolu s následnou centrální senzitivizací (Rogers et Duffy, 2000; Pluijms et al., 2006). V časném pooperačním období, když má pacient největší pooperační bolesti, je primární aferenční aktivace a periferní senzitivizace nejintenzivnější. V tomto pooperačním období dochází též k centrální senzitivizaci, nicméně její přesná role v patofyziologii akutní bolesti není jasná. Centrální senzitivizace se spíše podílí na přenesené bolesti a sekundární hyperalgezi, týká se spíše chronické potraumatické bolesti (Brennan, 2011).

### Předoperační faktory

Jako prediktivní faktor pooperační bolestivé odpovědi může sice posloužit vyšetření endogenního analgetického systému (diffuse noxious inhibitory control, DNIC), nicméně tento test je ojedinělý a v našich podmínkách nebude nejspíš použitelný pro běžnou praxi.

Patří sem ale faktory genetické. Různé vnímání bolesti bývá ovlivněno zejména genetickým polymorfismem catechol-O-metyltransferázy (COMT), genetickými variacemi determinujícími napětím otvírané sodíkové kanály, GTP cyklohydrolázy, geny určujícími tetrahydrobiopterin a řadou dalších genů. Jelikož však je perzistence pooperační bolesti komplexním jevem, nebyla dosud verifikována role jednotlivých genů.

Další kategorií předoperačních obecných faktorů jsou vlivy psychologické, které mohou ovlivnit vnímání a důsledky chronické bolesti, včetně anxiety, deprese, vlivu sociálních sítí a so-

ciálního postavení. Vliv těchto faktorů na post-torakotomickou bolest nebyl dosud stanoven.

Třetí kategorií předoperačních faktorů je úroveň předoperační bolesti. Tento faktor je v případě post-torakotomické bolesti prostudován méně než u jiných typů pooperačních bolestí (inguinální hernioplastiky, hysterektomie) a dostupné výsledky nejsou konzistentní (Wildgaard et al., 2009).

Tyto kategorie ovšem je obtížné v komplexní patogenezi post-torakotomické bolesti brát odděleně.

### Chirurgické faktory a operační strategie

Torakotomii je možné provést z posterolaterálního přístupu nebo modifikovaného (svaly šetřícího) posterolaterálního přístupu (je-li m. latissimus dorsi protnut nebo jsou-li jeho vlákna retrahována), případně z axilárního nebo předního (anteriorního) přístupu. Podle dostupných studií se zdá, že anterio-orní přístup a modifikovaný posterolaterální přístup jsou zatíženy nižším výskytem post-torakotomické bolesti (Wildgaard et al., 2009).

Co se týká vlastní operační strategie, při kožní incizi na hrudníku hraje důležitou roli již lokalizace a adekvátní velikost kožního řezu. Význam protnutí nebo retrakce svalů je uveden výše. Velmi významnou roli hraje i rozsah distrakce žeber. Jestliže je nezbytná resekce žeber, riziko perzistentní pooperační bolesti bude několikanásobně vyšší. Samozřejmě je minimalizovat traumatizaci interkostálních nervů při nasazování retraktorů nebo zavedení trokaru (Rogers et Duffy, 2000). **Rozsah distrakce žeber při torakotomii je patrný na obrázku 1.**

Zavedení miniinvazivní endoskopické techniky (VATS – video-asistovaná torakoskopie) přineslo pacientům šetrnější operační postup s menší traumatizací tkání s následným snížením mortality a morbidit. Po tomto operačním výkonu byla nutná kratší doba zavedení epidurální analgie i nižší spotřeba opioidních analgetik v pooperačním období i při dlouhodobém sledování (Mc Kenna et Houck, 2005). Podle jiných autorů použití VATS nicméně neeliminuje zcela poranění interkostálního nervu při manipulaci tubusem mezi žebry, proto riziko vzniku chronické bolesti trvá (Wildgaard et al, 2009). Dlouhodobé výsledky zavedení užších pracovních tubusů pro VATS teprve přinesou další studie. **Zavedení portů pro VATS je znázorněné na obrázku 2.**

### Anesteziologické a algeziologické faktory

Zlatým standardem pooperační analgie je stále multimodální pre-emptivní analgie

**Obrázek 3.** Lokalizace neuropatické bolesti a alodynie u pacientky po torakotomii



– kombinací hrudní epidurální analgezie (obvykle zavedené v úrovni Th3–Th6) spolu s neopioidními analgetiky (metamizol, paracetamol) nebo nesteroidními antirevmatiky (NSAID). Preemptivní multimodální analgezie nejen že zlepší komfort pacienta, ale potlačením akutní bolesti může působit jako prevence vzniku chronické post-torakotomické bolesti zabráněním centrální senzitivizace, a to bez ohledu na rozsah operačního poranění (Rogers et Duffy, 2000; Reuben, 2007). Tento preventivní efekt proti vzniku chronické post-torakotomické bolesti je výraznější, jestliže je hrudní epidurální analgezie zavedena ještě před vlastním operačním výkonem (Sentürk et al., 2002).

Pokud není hrudní epidurální analgezie dostupná, existuje několik alternativ, z nichž ovšem každá má určité omezení: intravenózní opioidy (riziko respiračního útlumu, omezení expektorace), paravertebrální blok (s kontinuálním nebo intermitentním podáváním lokálních anestetik, ne vždy má dostačující rozsah analgezie), interkostální blok (je vhodný spíše jen pro menší výkony), intrapleurální anestezie (riziko odplavení roztoku spolu s výpotkem hrudní drenáží), subpleurální anestezie (nyní nově zkoušená na našem pracovišti) (Della Rocca et al., 2002; Gottschalk et al., 2006; DeCosmo et al., 2009; Kotzé et al., 2009; Wenk et Schug, 2011).

### Klinické projevy

Klinické projevy jsou velmi výstižně popsány v zajímavé prospektivní studii (Guastella et al., 2011) sledující 54 pacientů, kteří podstoupili torakotomii. Tímto popisem je možné charakterizovat obecné projevy pacientů s neuropatickou post-torakotomickou bolestí.

Neuropatická bolest zde byla charakterizována jako středně silná až silná, dominovaly nápadné bolestivé symptomy (elektrické výboje, alodynie, pálivá bolest) doprovázené paresteziemi a výraznou multimodální hypestezií. Pokud u těchto pacientů neuropatická složka bolesti nebyla, byly popisovány různé jiné bolestivé pří-

znaky, absence hypestezie a lehká úroveň bolesti dle VAS. Bolest byla distribuována v dermatomu Th5/Th6 v mamární či submamární oblasti, případně parasternálně, v oblasti operační jizvy nebo v místě vyvedení hrudního drénu (**obrázek 3**), na kterém je patrný vztah mezi lokalizací bolesti a operační jizvou.

Jako první krok při diagnostickém skríningu je třeba zvážit, zda určité bolestivé a neurologické příznaky nebo známky pozorované v dermatomu odpovídajícímu operační incizi mohou být pravděpodobnou známkou neuropatické bolesti: elektrické výboje, alodynie, hypestezie na dotyk. Druhý diagnostický krok může vycházet z dotazníku DN4 s ohledem na daný dermatom. Třetím krokem by mělo být přehodnocení negativních výsledků dotazníku DN4 a provedení pečlivého vyšetření všech bolestivých příznaků a jakýchkoli senzitivních deficitů v oblasti operační rány (Guastella et al., 2011).

### Terapie chronické neuropatické post-torakotomické bolesti

Podobně jako u jiných forem neuropatické bolesti je i zde léčba obtížná. V první řadě je nutné vyloučit zdroj bolesti v operační ráně (anatomické abnormality, jizva, neurom, spouštěcí body). Současně se detekují symptomy konzistentní s neuropatickou bolestí (Della Rocca et al., 2002).

Pro léčbu neuropatické post-torakotomické bolesti platí stejné postupy, jako platí pro jiné typy periferní neuropatické bolesti. Neopioidní analgetika a nesteroidní antirevmatika bývají neúčinná, mohly by ale pomoci v případě senzitivizace nociceptorů v operační jizvě. Použití opioidních analgetik je kontroverzní, neboť jsou u neuropatické bolesti méně účinné než u bolesti nociceptivní. Výjimkou se zdá být oxycodon a mechanismem svého účinku se může stát slibným i tapentadol.

Lékem první volby jsou tedy adjuvantní analgetika. Patří sem jednak antidepressiva, obvykle ze skupiny tricyklických (amitriptylin, nortriptylin, dosulepin), nebo ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – SNRI (duloxetin nebo venlafaxin). Využití tricyklických antidepressiv je však omezené z důvodu rizika kardiologických nežádoucích účinků zejména u starších pacientů, z antidepressiv ze skupiny SNRI přichází v úvahu pouze venlafaxin, zatímco duloxetin je preskripčně vymezen pouze pro diabetickou neuropatii. Antidepressiva typu SSRI mají u neuropatické bolesti účinnost minimální. Další skupinou léků používaných u neuropatické post-torakotomické bolesti jsou antikonvulziva: jako léky první volby se doporučují modulatory  $\alpha 2\delta$  podjednotky kalciových kanálů – pregabalin nebo gabapentin.

Podle standardů Národního referenčního centra se při léčbě lokalizovaných periferních neuropatických bolestí jako léky první volby doporučují modulatory  $\alpha 2\delta$  podjednotky kalciových kanálů – pregabalin nebo gabapentin, TCA (amitriptylin, nortriptylin), případně topický lidocain. Při neúčinnosti nebo nesnášenlivosti léků první volby se doporučují silné opioidy, případně lokální capsaicin (krém nebo 8% náplast). (Opavský, 2006; Ambler, 2009; Sliva et al., 2011; Kolektiv NRC, 2011).

Vzhledem k lokalizaci bolesti na hrudní stěně je možné zkusit i další léčebné postupy, jednak různé nervové blokády, sympatektomie, případně i nefarmakologické postupy, např. kryoanalgezie, TENS nebo míšní stimulaci (Rogers et Duffy, 2000; Saberski, 2001; Gottschalk et al., 2006; Freynet et al., 2010; Graybill et al., 2011).

### Praktické zkušenosti z našeho pracoviště

Na našem pracovišti provedeme ročně přibližně 200 otevřených operací (torakotomií) a 40 videotorakoskopií. Jako standardní metodu analgezie používáme hrudní epidurální analgezi s kombinací opioidu (sufentanilu) a lokálního anestetika (0,5% bupivacainu) katétrelem zavedeným těsně před operačním výkonem, kterou doplňujeme neopioidním analgetikem (obvykle metamizolem) v pravidelných intervalech a paracetamolem jako SOS. Jako alternativu používáme subpleurální analgezi (taktéž kombinací bupivacainu a sufentanilu), případně opioidní analgetikum (morfin nebo sufentanil) intravenózně lineárním dávkovačem. Pokud pacient v časném pooperačním období udává symptomy neuropatické bolesti, doplníme analgezi gabapentinem (900 mg/den).

### Shrnutí

Nejrizikovějším operačním faktorem je neúměrná distrakce žebor a incize svalů. Nejrizikovějším faktorem na straně anestezio-loga je nedostatečná perioperační analgezie. Zlatým standardem široce využívaným a stále doporučovaným je pokračující epidurální analgezie zavedená v oblasti Th3–Th6 kombinovaná s neopioidními analgetiky. V případě podezření na poranění interkostálního nervu a na vznik neuropatické bolesti doporučujeme včas zahájit adekvátní léčbu neuropatické bolesti.

Při šetrném operačním přístupu a při zajištění dostatečné multimodální perioperační analgezie se incidence neuropatické post-torakotomické bolesti snižuje.

## Literatura

1. Ambler Z. Neuropatická bolesť – mechanizmus, príčiny a možnosti farmakoterapie. *Via Pract* 2009; 6(3): 120–123.
2. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152: S33–S40.
3. De Cosmo G, Aceto P, Gualtieri E, Congedo E. Analgesia in thoracic surgery: review. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 393–400.
4. Della Rocca G, Coccia C, Pompei L, Costa MG, Pierconti F, Di Marco P, Tommaselli E, Pietropaoli P. Post-thoracotomy analgesia: epidural vs intravenous morphine continuous infusion. *Minerva Anesthesiol* 2002; 68: 681–693.
5. Freynet A, Falcoz PE. Is transcutaneous electrical nerve stimulation effective in relieving postoperative pain after thoracotomy? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010; 10: 283–288.
6. Gottschalk A, Cohen SP, Yang S, Ochroch EA. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology* 2006; 104: 594–600.
7. Graybill J, Conermann T, Kabazie J, Chandy S. Spinal cord stimulation for treatment of pain in a patient with post thoracotomy pain syndrome. *Pain Physician* 2011; 14: 441–445.
8. Guastella V, Mick G, Soriano C, Vallet L, Escande G, Dubray C, Eschalier A. A prospective study of neuropathic pain induced by thoracotomy: incidence, clinical description and diagnosis. *Pain* 2011; 152: 74–81.
9. Kotzé A, Scally A, Howell S. Efficacy and safety of different techniques of paravertebral block for analgesia after thoracotomy: a systematic review and meta-regression. *Brit J Anaesth* 2009; 103(5): 626–636.
10. Kolektiv NRC. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. Národní referenční centrum, Říjen 2011.
11. Mc Kenna RJ, Houck WH. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 282–286.
12. Opavský J. Neuropatické bolesti – patofyziologické mechanismy a principy terapie. *Neurol. praxi* 2006; 5: 270–274.
13. Pluijms WA, Steegers MAH, Verhagen AFTM, Scheffer GJ, Wilder-Smith OHG. Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 804–808.
14. Reuben SS. Chronic pain after surgery: What can we do to prevent it? *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 5–13.
15. Rogers ML, Duffy JP. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2000; 18: 711–716.
16. Saberski LR. Cryoneurolysis in clinical practice. In: Waldman SD: *Interventional pain management*. W.B. Saunders Company, 2<sup>nd</sup> Edition, Philadelphia 2001: 229–230.
17. Searle RD, Simpson MP, Simpson KH, Milton R, Bennett MI. Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period? *Interact Cardio-vasc Thorac Surg* 2009; 9(6): 999–1002.
18. Searle RD, Howell SJ, Bennett MI. Diagnosing postoperative neuropathic pain: a Delphi survey. *Brit J Anaesth* 2012; 109(2): 240–244.
19. Sentürk M, Özcan PE, Talu GK, Kiyan E, Camsi E, Özyalcin S, Dilege S, Pembeci K. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002; 94: 11–15.
20. Slíva J, Kozák J, Černý R. Farmakoterapie neuropatické bolesti. Maxdorf Jessenius, Praha 2011: 65–73.
21. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70(18): 1630–1635.
22. Wenk M, Schug SA. Perioperative pain management after thoracotomy. *Curr Opin Anesthesiol* 2011; 24: 8–12.
23. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2009; 36: 170–180.

Článek doručen redakci: 20. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 26. 2. 2014

### MUDr. Jan Procházka, Ph.D.

Oddělení intenzivní medicíny

Krajská zdravotní, a. s.

Masarykova nemocnice, o. z.

Sociální péče 12A, 401 13 Ústí nad Labem

jan.prochazka@kzcr.eu

