

ALGEZIOLOGIE

PŮVODNÍ PRÁCE

Efekt perioperačního podávání ketaminu na potlačení vzniku chronické bolesti po operaci prsu – prospektivní studie

Málek J.¹, Kurzová A.¹, Bendová M.², Nosková P.^{1, 3}, Strunová M.^{1, 4}, Vedral T.⁵

¹Klinika anesteziologie a resuscitace, 3. LF UK a FNKV, Praha

²Klinika gynekologie a porodnictví, 3. LF UK a FNKV, Praha

³Anesteziologicko-resuscitační klinika, 2. LF UK a VFN, Praha

⁴Klinika gynekologie a porodnictví, 2. LF UK a VFN, Praha

⁵Klinika chirurgie, 3. LF UK a FNKV, Praha

Souhrn

Cíl studie: N-metyl D-aspartátové receptory (NMDAR) se účastní na centrální pooperační senzitivaci, a tím i na vzniku chronické pooperační bolesti. Blokátorem N-metyl D-aspartátových receptorů je také ketamin. V literatuře chybějí data o účinku perioperačně podávaného ketaminu na incidenci chronické pooperační bolesti, proto jsme se rozhodli tento efekt ověřit.

Typ studie: Intervenční, prospektivní zaslepená randomizovaná klinická studie.

Název a sídlo pracoviště: Klinika anesteziologie a resuscitace, Praha.

Materiál a metoda: Po souhlasu etické komise a písemném poučeném souhlasu bylo do studie zařazeno 100 pacientek, kterým byla provedena totální mastektomie nebo kvadrantektomie pro zhoubný nádor prsu. Náhodně byly rozděleny na skupinu K, která dostávala od úvodu do operace kontinuálně ketamin 48 hodin v dávce 1 mg · kg⁻¹ · den⁻¹, a na skupinu C, která dostala v totéž režimu placebo. Ostatní anestetický a analgetický režim byl shodný. Po 6 měsících od operace byly pacientky oběhlány dotazníkem týkajícím se chronické bolesti.

Výsledky: Celkem odpovědělo 40 respondentek ze skupiny C a 46 ze skupiny K (návratnost 86 %). Mezi skupinami nebyly rozdíly v demografických ani v pooperačně sledovaných parametrech včetně intenzity pooperační bolesti a typu operace. Ze sledovaných parametrů byla ve skupině C vs skupina K incidence chronické bolesti 14 (35 %) vs 14 (30 %, NS); z tohoto počtu byla bolest trvalá u 5 (36 %) vs 2 (14 %) respondentek (p = 0,15), a bolest intenzivnější než mírná u 9 (64 %) vs 5 (35 %) respondentek (p = 0,20).

Závěr: Perioperačně kontinuálně podávaný ketamin vykazuje trend ke snížení výskytu trvalé, střední a silnější chronické bolesti po operaci prsu.

Klíčová slova: ketamin – preemptivní analgie – mastektomie – chronická bolest

Abstract

The prospective study on the effect of a preemptive long-term postoperative administration of a low-dose ketamine on the incidence of chronic post-mastectomy pain

Objective: The N-methyl D-aspartate receptor is involved both in the postoperative central sensitization and the development of chronic postoperative pain. Its antagonist ketamine is used for the enhancement of postoperative analgesia and treatment of chronic pain. There is little information concerning the long-term effect of perioperative administration of ketamine on chronic pain. We have designed a study to test the hypothesis that pre-emptive and long-term postoperative administration of low-dose ketamine lowers the incidence of chronic postoperative pain.

Design: Prospective, blind clinical trial.

Setting: Dept. of Anaesthesiology and Intensive Care, Charles University Prague.

Material and Method: After the institutional ethics committee approval and written consent, 100 total or partial mastectomy patients were randomly assigned to the control (C) or ketamine (K) groups. Group K patients were blindly commenced on continuous infusion of ketamine 1.0 mg · kg⁻¹ · day⁻¹ for 48 hours after the induction of anaesthesia, group C were administered normal saline. The general anaesthesia, surgical procedure and post-operative care were standard and not different between the groups. Six months after the surgery we sent the patients a questionnaire concerning the incidence and characteristics of chronic pain.

Results: There was no difference in demography, type of surgery, postoperative course and postoperative pain intensity between the groups. We retrieved 40 questionnaires from group C and 46 from group K (the response rate was 86 %). The incidence of chronic pain in group C vs. group K was 14 (35 %) vs. 14 (30 %), the pain was permanent in 5 (36 %) vs. 2 (14 %) and more intense than mild in 9 (64 %) vs. 5 (35 %) respondents. Due to the sample size, the results were not statistically significant (P = 0.15 and 0.2).

Conclusion: Low-dose ketamine administered for 48 hours after mastectomy exhibits a trend towards reduction of the incidence of permanent and moderate to severe post-mastectomy chronic pain.

Key words: ketamine – preemptive analgesiology – mastectomy – chronic pain

Anest. intenziv. Med., 17, 2006, č. 1, s. 34–37.

Úvod

N-methyl D-aspartátové receptory (NMDAR) se účastní jak při vzniku, tak i udržování hyperexcitability neuronálních struktur aktivovaných při vzniku bolesti [1]. Exprese NMDAR je změněna následkem poškození tkáně nebo nervu. Výsledkem je vznik centrální senzitivace, která se projevuje zvýšenou odpovědí na senzoryrické podněty. Stimulace nízké intenzity je vnímána jako bolest (alodynie) a bolestivý podnět je následován odezvou, která má významně větší amplitudu i trvání, než je běžné (hyperalgie). Jedním z klinických projevů centrální senzitivace je i vznik chronické pooperační bolesti. Výskyt chronické pooperační bolesti se odhaduje podle typu výkonu v rozmezí 7–72 % [2]. Jako model chronické pooperační bolesti jsme si vybrali postmastektomický syndrom. Jde totiž o operaci poměrně častou, pacientky bývají mladší, zdravotní klasifikace ASA 1–3 a přitom je prevalence chronické bolesti poměrně vysoká. U chronické bolesti po operaci prsu byla zahraničními autory popsána prevalence dokonce u více než 50 % operovaných žen, z toho vysoké procento tvořila silná bolest [3–6]. Pokud by se podařilo její výskyt snížit, mnoha ženám po operaci prsu by se zlepšila kvalita života.

Jedním z nejčastěji používaných blokátorů NMDAR v klinických studiích je ketamin, celkové anestetikum s disociativním účinkem [7, 8]. Ketamin je pozoruhodná látka, která působí na více receptorech. Podle použité dávky se ketamin chová jako anestetikum nebo analgetikum [8]. Přesto v poslední době prožívá renesanci ještě v další roli – jako non-kompetitivní antagonist na NMDA receptoru, kde funguje ve velmi malých dávkách $1\text{--}2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$ [8].

Ketamin byl opakovaně použit jak v preemptivní analgezi ke snížení pooperační bolesti a spotřeby analgetik, tak i k terapii chronické bolesti. Účinnost preemptivní kombinace morfinu a ketaminu jsme již dříve ověřili u gynekologických patientek [9]. V terapii chronické bolesti se využívá efekt ketaminu na neuropatickou bolest a schopnost zpomalit nebo odstranit vznik tolerance na analgetické účinky opioidů [8]. Pokud je však autorům známo, dlouhodobým efektem preemptivně podávaného ketaminu na chronickou pooperační bolest se dosud nikdo nezabýval. Nalezli jsme (zdroj Pubmed a Medline) pouze 2 články, které okrajově s tématem souvisejí a jeden odkaz v přehledném článku [10–12]. Z tohoto důvodu jsme zpracovali prospektivní studii s cílem ověřit, zda ketamin v dávce $1\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$, podávaný po 48 hodin od zahájení anestezie, povede ke snížení výskytu chronické bolesti po operaci prsu (CHBOP). Studie je pokračováním projektu sledování efektu ketaminu na akutní pooperační bolest [13].

Soubor a metoda

Po souhlasu etické komise a písemném poučení souhlasu zúčastněných patientek jsme provedli pro-

spektivní, jednoduše zaslepenou studii u žen indikovaných k operaci prsu pro zhoubný nádor. Kritériem pro zařazení do studie byla schopnost porozumět vyplňování dotazníku a absence dalších vylučujících kritérií: alergie na použité látky, závažná ischemická choroba srdeční, závažná hypertenze, epilepsie, selhávání funkce jater nebo ledvin (tj. obecně klasifikace ASA více než 3), závažné psychické onemocnění a chronické používání psychofarmak. Pacientky byly náhodně losováním rozděleny na 2 skupiny: kontrolní skupinu C a skupinu s ketaminem K, přičemž ani pacientky, ani ošetřující personál neznali zařazení do konkrétní skupiny.

Perioperační použití ketaminu

Předoperační příprava probíhala standardním způsobem. Při anesteziologické vizitě byly – po získání souhlasu – pacientky seznámeny se způsobem vyplňování pooperačního dotazníku. Kromě základních demografických údajů a typu operace byl dotazník zaměřen především na intenzitu pooperační bolesti vyjádřenou pomocí numerické škály 0–10 a potenciální nežádoucí účinky (pooperační nevolnost a zvracení, sedace, psychomimetické účinky). Intenzita bolesti se sledovala 48 hodin od operace, dále byly ženy poučeny, že v případě nedostatečné analgezie (pacientky v předoperačním rozhovoru uvedly jako tolerovatelnou hranici intenzity bolesti hodnotu 3–4) mohou požádat o dávku analgetika.

Premedikace byla u obou skupin shodná, podle zvyklostí pracoviště petidin 50–100 mg a atropin 0,5 mg i. m. Po příjezdu na operační sál a kanylaci periferní žíly byla u patientek skupiny K zahájena po úvodu do celkové anestezie a dále po 48 hodin kontinuální infuze ketaminu v dávce $1\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$ mechanickým dávkovačem Springfusor®. Skupina C dostávala místo ketaminu fyziologický roztok. Samotný úvod ani vedení anestezie se mezi skupinami nelišily, monitorování bylo standardní. Analgetikum (sufentanil) bylo podáváno při známkách nedostatečné analgezie, koncentrace inhalačního anestetika (izofluran) byla udržována na 1,0 MAC podle údajů anesteziologického přístroje. Po operaci pacientky dostávaly analgetika (petidin 50–100 mg i. m.) v případě potřeby, tj. při výskytu bolesti, a to na žádost (zpravidla při intenzitě 4 a více, viz výše). Všechny pacientky ve studii vyplňovaly první 48 hodin po operaci samy nebo s pomocí sestry dotazník.

Chronická pooperační bolest (CHBOP)

Po 6 měsících po operaci jsme patientkám zaslali dotazník týkající se výskytu chronické bolesti, její intenzity (1 – mírná, 2 – střední, 3 – silná, 4 – nesnesitelná), trvání (stálá vs občasná), lokalizace (v jizvě, v celém prsu nebo hrudní stěně, v podpaží, jinde) a charakteru (česká modifikace McGill Pain Questionnaire [14]).

Výsledky byly statisticky zpracovány chí-kvadrát testem, t-testem a dvojitým výběrovým Anova testem. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

Výsledky

Výsledky týkající se ovlivnění akutní pooperační bolesti ketaminem již byly detailně publikovány dříve [13]. Mezi skupinami nebyl statisticky významný rozdíl ani v demografických, ani v pooperačně sledovaných parametrech. Ketamin neměl v námi uvedené dávce žádné psychomimetické účinky. Kvalita analgezie hodnocená numerickou škálou 0–10 byla srovnatelná.

V části věnované ovlivnění CHBOP bylo zpracováno dodaných 86 dotazníků z celkem 100 obeslaných pacientek, návratnost byla 86%. Čtyřicet respondentek

Tabulka 1. Demografické charakteristiky souboru

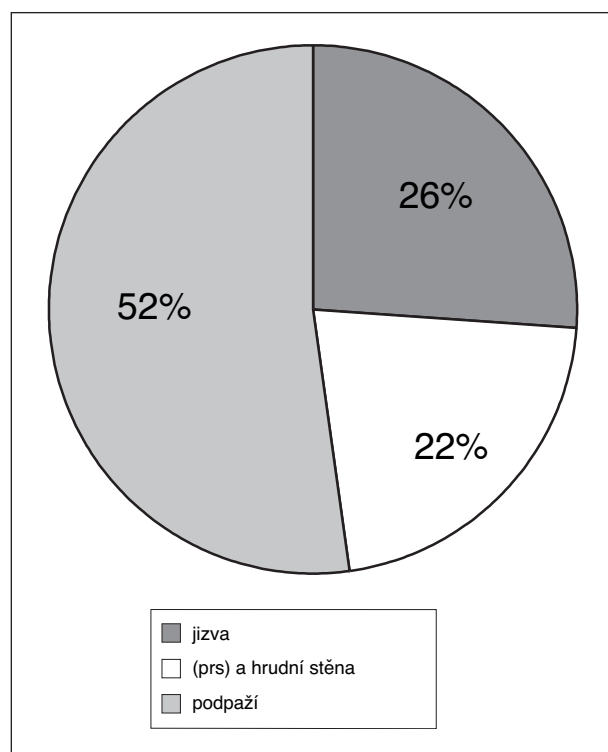
	Kontrola (C)	Ketamin (K)
Počet	40	46
Věk (SD)	61 (11,7)	58,4 (11,9)
Body mass index (SD)	25,5 (4,5)	25,5 (4,2)
Mastektomie/kvadrantektomie	28/12	32/14
Pooperační ozařování	23	24
Pooperační chemoterapie	24	24

SD – směrodatná odchylka

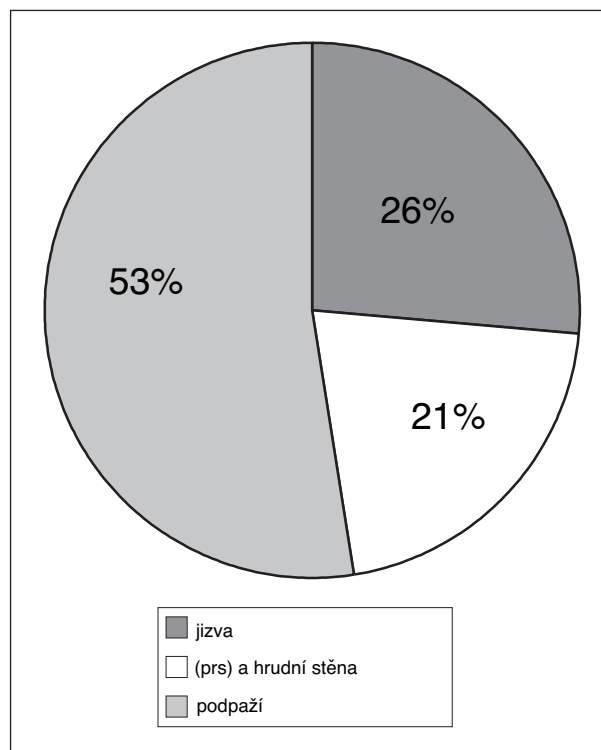
Tabulka 2. Výsledky

	Kontrola (C)	Ketamin (K)
Chronická pooperační bolest (%)	14/40 (35)	14/46 (30)
z toho trvalá bolest (%)	5/14 (36)	2/14 (14)
Bolest u pacientek s CHBOP o intenzitě více než 1 (0–4)	9/14 (64)	5/14 (35)

CHBOP – chronická bolest po operaci prsu



Graf 1. Lokalizace chronické bolesti u kontrolní skupiny



Graf 2. Lokalizace chronické bolesti u skupiny s ketaminem

bylo ze skupiny C a 46 ze skupiny K, demografické charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 1. Ani zde nebyl statisticky významný rozdíl v demografické charakteristice, ani typu operace či následné léčbě (radioterapie, chemoterapie). Chronická bolest v souvislosti s operací se vyskytla celkem u 28 respondentek (viz tab. 2). Rozložení lokalizace bolesti bylo u obou skupin procentuálně prakticky identické (graf 1, 2). V některých případech byla popsána lokalizace bolesti na více místech současně. Další charakteristiky chronické bolesti jsou uvedeny v tabulce 2. Výsledky nedosáhly statistické významnosti, pozorujeme pouze trend ve snížení výskytu trvalé bolesti ($p = 0,15$) a větší než mírné bolesti ($p = 0,20$).

Diskuse

Naše studie sice nepotvrdila statisticky významné rozdíly ve výskytu chronické postmastektomické bolesti mezi skupinami s placebem a ketaminem, prokázala však trend ve snížení výskytu trvalé bolesti a bolesti vnímané intenzivněji než jako mírná bolest, tj. faktorech pravděpodobně významněji ovlivňujících kvalitu života, než občasná mírná bolest. Za hlavní příčiny, které mohly vést k nedostatečné statistické průkaznosti, považujeme proti očekávání nízký výskyt CHBOP a celkově malé procento výskytu střední a vyšší intenzity bolesti. Při vytváření designu studie jsme vycházeli z literárních údajů zahraničních autorů, kteří udávali vysokou prevalenci výskytu CHBOP. Podle literárních údajů jsme tedy vypočítali jako

dostatečnou velikost sledovaného souboru 96 osob pro hladinu významnosti 0,05 a sílu testu 80–90 %. Ve srovnání se zahraničními pracemi se v naší studii vyskytla CHBOP až o polovinu méně často [5, 15]. Tento jev je samozřejmě příznivý pro operované pacientky, ale pokud je iniciální výskyt sledovaného jevu nízký, je obtížné prokázat významnou redukci incidence. Z tohoto důvodu není v naší studii 15% snížení výskytu CHBOP ve sledované skupině oproti skupině s placebem (30 % vs 35 %) statisticky významné. Rovněž intenzivní bolest se vyskytla v našem souboru jen u pětiny pacientek kontrolní skupiny, a proto ani redukce na polovinu u skupiny s ketaminem nedosáhla hranice statistické významnosti.

Za další faktory, které mohly vést k danému výsledku, lze považovat primární ovlivnění i jiných rizikových faktorů vzniku CHBOP. Příčiny vzniku chronické pooperační bolesti jsou zřejmě multifaktoriální, přičemž v naší studii byl ovlivněn pouze jeden z možných faktorů. Ze zahraničních epidemiologických studií vyplývá, že mezi hlavní rizikové faktory vzniku CHBOP patří – kromě neovlivnitelných demografických faktorů (věk, obezita) [16–19] – typ operace [4, 18, 19] a především intenzita pooperační bolesti [4, 20]. Pacientky našeho souboru měly vzhledem k protokolu studie zajištěnu velmi dobrou pooperační analgezii jak v kontrolní, tak i ve sledované skupině. Navíc je známo, že preemptivní působení proti vzniku centrální senzitivace má kromě blokátorů NMDAR i řada dalších látek, především opioidy [9]. Kromě toho operace prováděl konstantní tým, kde operátor si byl vědom rizika vzniku CHBOP a postupoval maximálně šetrně [21].

Závěr

Kontinuální podávání ketaminu v dávce 1,0 mg · kg⁻¹ · den⁻¹ nevede ke snížení výskytu chronické postmastektomické bolesti. Byl pozorován trend ve snížení výskytu trvalé bolesti a bolesti vnímané intenzivněji než jako mírná bolest, tj. faktorů významněji ovlivňujících kvalitu života. Příčinou je zřejmě multifaktoriální povaha a obecně nízký výskyt BOP v našem sledovaném souboru.

Literatura

- Petrenko, A. B., Yamakura, T., Baba, H., Shimoji, K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth. Analg.*, 2003, 97, p. 1108–1116.
- Macrae, W. A. Chronic pain after surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2001, 87, p. 88–98.
- Kroner, K., Knudsen, U. B., Lundby, L., Hvid, H. Long-term phantom breast syndrome after mastectomy. *Clin. J. Pain*, 1992, 8, p. 346–350.
- Tasmuth, T., Kataja, M., Blomqvist, C., von Smitten, K., Kalso, E. Treatment-related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer—a multivariate approach. *Acta Oncol.*, 1997, 36, p. 625–630.
- Bormeth, S., Budischewski, K., Mose, S., Rahn, A., Bottcher, H. D., Peters, J. Pain in patients with breast-conserving cancer treatment and radiotherapy. *Zentralbl. Gynakol.*, 2003, 125, p. 23–29.
- Wallace, M. S., Wallace, A. M., Lee, J., Dobke, M. K. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain*, 1996, 66, p. 195–205.
- Menigaux, C., Fletcher, D., Dupont, X., Guignard, B., Guirmand, F., Chauvin, M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth. Analg.*, 2000, 90, p. 129–135.
- Schmid, R. L., Sandler, A. N., Katz, J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*, 1999, 82, p. 111–125.
- Málek, J., Kurzová, A., Kraus, I. Preemptivní analgezie ketaminem a morfinem – klinická studie. *Anest. intenziv. Med.*, 2005, 16, s. 138–142.
- Halbert, J., Crotty, M., Cameron, I. D. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. *Clin. J. Pain*, 2002, 18, p. 84–92.
- Hartrick, C. T., Wise, J. J., Patterson, J. S. Preemptive intrathecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neuropathic rat. *Anesth. Analg.*, 1998, 86, p. 557–560.
- Fletcher, D. Prevention of postoperative pain. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 1998, 17, p. 622–632.
- Kurzová, A., Málek, J., Bendová, M., Nosková, P., Strunová, M. Kontinuální podání ketaminu v pooperačním období. In *Sborník abstrakt XI. kongresu ČSARIM ČLS JEP*. Grada Publishing : Liberec 2004, s. 68.
- Knotek, P., Blahus, P., Solcova, I., Pitha, J. Standardised Czech version of short form McGill Pain Questionnaire (Czech). *Bolest*, 2000, 3, s. 113–117.
- Tasmuth, T., von Smitten, K., Kalso, E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br. J. Cancer*, 1996, 74, p. 2024–2031.
- Smith, W. C., Bourne, D., Squair, J., Phillips, D. O., Chambers, W. A. A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. *Pain*, 1999, 83, p. 91–95.
- Staps, T., Hoogenhout, J., Wobbes, T. Phantom breast sensations following mastectomy. *Cancer*, 1985, 56, p. 2898–2901.
- Caffo, O., Amichetti, M., Ferro, A., Lucenti, A., Valduga, F., Galligioni, E. Pain and quality of life after surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2003, 80, p. 39–48.
- Tasmuth, T., von Smitten, K., Hietanen, P., Kataja, M., Kalso, E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann. Oncol.*, 1995, 6, p. 453–459.
- Perkins, F. M., Kehlet, H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*, 2000, 93, p. 1123–1133.
- Málek, J., Kurzová, A., Vedral, T., Pelák, Z., Ambuš, M. Pokrok v chirurgické léčbě může zlepšit kvalitu života pacientek po operaci prsu pro karcinom. *Rozhl. Chir.*, 2003, 82, p. 83–87.

Práce vznikla za finanční podpory grantu IGA NL 7682.

Došlo 30. 8. 2005.

Přijato 25. 11. 2005.

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.
Klinika anesteziologie a resuscitace
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
e-mail: malek@fnkv.cz