

DUREREA POSTOPERATORIE PERSISTENTĂ: MECANISME, FACTORI DE RISC, STRATEGII PREVENTIVE

Natalia Belii, Sergiu Șandru, Adrian Belii*

Introducere

Leziunea tisulară și stimularea toxică a țesuturilor în timpul intervenției chirurgicale induc trafic nociceptiv, inflamație și fenomene de neuroplasticitate. Aceste trei elemente, cu o variabilitate interindividuală importantă, determină percepția, expresia clinică și tiparul de evoluție al durerii postoperatorii.

Persistența durerii postoperatorii după repararea definitivă a țesuturilor lezate are origine multifactorială. Anumiți factori de risc, legați de pacient (biologici, psihologici, sociali), de tipul de chirurgie, de mediul spitalicesc și de cel ambiant, de analgezice și de calitatea analgeziei, pot favoriza sau chiar produce o durere postoperatorie intensă (DPOI) și/sau persistentă (DPOP).

La rândul ei, durerea postoperatorie persistentă, întâlnită la 10–60% dintre pacienții operați, poate produce o serie de complicații (scăderea capacității de muncă și calității vieții, dereglări de somn, disfuncții cognitive, sindrom de stres post-traumatic, depresie etc.), urmate de pierderi economice majore, atât pentru familia pacientului, cât și pentru stat.

Câteva direcții de cercetare ar putea oferi, în viitorul apropiat, soluții la problema durerii postoperatorii persistente:

- precizarea mecanismelor hiperalgeziei primare și secundare, fenomenelor de neuroplasticitate și de retopografiere;
- studierea semiologiei dereglărilor de sensibilitate pericicatriceale și ela-

* *Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*
e-mail: adrian_belai@hotmail.com

borarea unei metodologii standardizate de testare senzorială cantitativă;

- identificarea factorilor de risc pentru DPOI și DPOP, cu crearea unui instrument de predicție ponderat;
- elaborarea unor măsuri preventive și/sau curative pentru DPOP.

Analiza datelor existente la zi permite, deja, formarea unui concept de abordare a problemei durerii postoperatorii persistente, cu formularea primelor concluzii și recomandări, referitoare la identificarea pacienților cu risc și la reducerea incidenței DPOP.

Definiții date pentru durerea postoperatorie persistentă

În mod logic, o durere postoperatorie trebuie considerată persistentă după un răstimp rezonabil de la intervenție, când faza algică acută și-a realizat misiunea biologică de protecție, iar țesuturile lezate au fost reparate definitiv și, aparent, nu mai există alți factori, care ar întreține inflamația și ar activa nociceptorii. Nu există, deocamdată, un consensus în literatură referitor la termenul potrivit pentru durerea postoperatorie, care se prelungește neobișnuit de mult – „persistentă” sau „cronică”, – ambii termeni fiind utilizați la fel de frecvent pentru descrierea aceluiași fenomen.

Pornind de la această paradigmă, Asociația Internațională pentru Studiul Durerii (IASP) și Înalta Autoritate a Sănătății din Franța (HAS), definesc drept „cronică” durerea care se menține mai mult de 3 sau de 6 luni și care are consecințe de ordin psihologic, socio-profesional și economic [1].

Macrae, în schimb, a propus o definiție mai restrictivă. Durerea postoperatorie persistentă (DPOP) este durerea care nu exista înainte de intervenția chirurgicală, dar apărută după ea și care persistă mai mult de 2-3 luni după operație, alte cauze fiind excluse (proces neoplazic, leziuni actinice, infecții cronice...) [2].

Așadar, momentul începerii cronometrării este fundamental. Deasemenea, este foarte important de a face diferență între persistența în postoperatoriu a durerii preoperatorii, care, de obicei, însă nu întotdeauna, este simptomul bolii, pentru care s-a intervenit chirurgical, și care se poate acutiza din nou, și durerea postoperatorie propriu-zisă, care se prelungește neobișnuit de mult. Această diferențiere este făcută extrem de rar în literatură. În lipsa unui consensus, se conturează trei variante de abordare:

- Durere inexistentă preoperatoriu sau apărută cu foarte puțin timp înainte (de ex., cezariană, by-pass coronarian), unde DPOP nu va fi cauzată de complicațiile chirurgicale tardive, ci de eventuale leziuni de nervi;
- Durerea prezentă preoperatoriu, dar fără legătură cu intervenția chirurgicală (de ex., lombalgia, artralgia), fiind întreținută de o inflamație de origine dublă, tisulară și neurală.

▪ Durere existentă preoperatoriu de mai mult timp, aflată în relație cu intervenția chirurgicală (de ex. tumoră, hernie de disc, colecistită), dar care se va agrava postoperatoriu, fiind întreținută prin mecanisme de origine mixtă – exces de nocicepție, inflamație, neuropatie.

Incidența durerii postoperatorii persistente

Incidența DPOP este greu de estimat din cauza variabilității mari în metodologia studiilor efectuate, fiind disponibile rezultate destul de eterogene pentru același tip de chirurgie. Cu toată eterogenitatea datelor, raportate în literatură, se pot reliefa și formula, totuși, marile tendințe. Astfel, incidența globală a durerii postoperatorii persistente este estimată la 15-30%. În Tabelul 1 sunt prezentate datele actuale pentru cele mai răspândite intervenții chirurgicale [2-21].

Tabelul 1. Incidența durerii postoperatorii persistente (după Kehlet, 2006, Macrae, 2008, Estebe, 2009)

Intervenția	Incidența DPOP	DPOP severă (>5 pe SN [0-10])
Amputație	30-85%	5-10%
By-pass aorto-coronarian	30-50%	5-10%
Cezariană	6-55%	4%
Chirurgia coloanei vertebrale	15-50%	5-10%
Chirurgia sânelui	11-57%	5-10%
Chirurgia toracică	5-65%	10%
Chirurgie dentară	5-13%	neestimată
Chirurgie ortopedică	10-30%	5-10%
Colecistectomie	3-50%	neestimată
Hernia inghinală	5-63%	2-4%
Histerectomie	5-30%	neestimată
Prostatectomie	15-30%	neestimată
Vasectomie	0-37%	neestimată

Actualmente, Societatea Europeană de Anestezie, în parteneriat cu asociația Pain Out, efectuează un studiu prospectiv multicentric, la care participă peste 80 de instituții medicale din majoritatea țărilor europene, care are

drept scop precizarea incidenței durerii postoperatorii persistente în funcție de tipul intervenției chirurgicale și identificarea factorilor de risc, care favorizează cronicizarea DPO (www.pain-out.eu).

Mecanismele durerii postoperatorii persistente

Reflexul de axon, inflamația neurogenă și hiperalgezia primară

Orice factor lezional sau cu potențial lezional și orice formă de energie poate activa terminațiunea nervoasă liberă, care joacă rolul de nociceptor. „Specializarea” nociceptorului este determinată de „setul” de receptori bi-chimici elementari și de canalele ionice de diferit tip, aranjate ordonat în bi-stratul lipidic al terminațiunii nervoase libere amielinizate.

Receptorii bi-chimici elementari, care conțin un por (canal ionic), se numesc ionofori (de ex., receptorii ASIC). Ei vor asigura, după activare, fluxul intraneuronal de ioni, care va forma, după atingerea unui anumit prag, potențialul de acțiune. Potențialul de acțiune deține o parte din informația nociceptivă primară, codificată după intensitate și frecvență.

Receptorii bi-chimici elementari, care sunt cuplați cu sisteme citoplasmice de traducere a informației, se numesc metabotropi (de ex., receptorii pentru prostaglandine, histamină sau leucotriene). Ei au funcția de a regla conductanța ionoforului și de a genera un flux intra-neuronal de substanțe biologice active (SBA), care va declanșa reflexul de axon. Totodată, SBA vor transmite informația nociceptivă cu fluxul axonal centripet spre cornul medular dorsal.

Mecanismele transducției la nivelul receptorului periferic sunt cunoscute doar parțial.

După activarea nociceptorului, se declanșează reflexul de axon – fibra nervoasă „transpiră”, eliberând în micro-mediul ei o serie de SBA (substanța P, factorul de creștere neuronal NGF, peptidul legat de gena calcitoninei CGRP ș.a.), care vor dilata vasele sanguine adiacente, vor iniția mecanismele repatorii celulare, vor contracta musculatura netedă și vor „chema” celulele imune. Ca rezultat, se declanșează o inflamație sterilă, numită neurogenă.

Scăderea pragului de sensibilitate (răspunsul cel mai important, dat de un stimul supraliminal), descărcările persistente după o stimulare prelungită sau descărcările spontane traduc sensibilizarea periferică a sistemului (sensitizarea și hiperalgezia primară, în limitele câmpului receptor activat).

Hiperalgezia secundară, receptorul NMDA și neuroplasticitatea

Potențialele de acțiune, precum și fluxul axonal centripet de SBA, conduse prin fibra aferentă primară spre cornul medular dorsal, vor sensibiliza retrograd toate fibrele nervoase (toate câmpurile receptoare), care contactează

cu neuronul de convergență. În rezultat, pragul de sensibilitate ale acestor câmpuri receptoare va scade (esența fenomenelor de sensibilizare și de hiperalgezie secundară).

Neuronul de convergență, la rândul lui, după procesarea segmentară a informației (poarta de control medular), va transmite informația nociceptivă mai departe, sub formă de potențiale de acțiune și flux axonal de SBA, compus din cel puțin 20 de substanțe diferite. Mecanismele centrale ale hiperalgeziei sunt foarte apropiate pentru diferite tipuri de durere, inflamatorie sau neuropată.

Receptorul N-metil-D-aspartat (NMDA) este unul de interes deosebit. În stare de repaos, el este inactiv, iar canalul lui ionic este blocat cu ioni de magneziu. După aplicarea unui stimul intens și repetat, depolarizarea neuronului este urmată de deschiderea canalului ionic al receptorului NMDA, ce asigură intrarea masivă a calciului în celulă. Concentrația înaltă de calciu intracelular activează cu predilecție NO-sintaza – generatorul intracelular de oxid nitric (NO), și ciclo-oxigenaza de tip 2 (COX-2), care este baza sintezei de prostaglandine la nivel central. NO și prostaglandinele pot difuza, apoi, în elementele presinaptice sau în celulele gliale. Prin acest mecanism, se amplifică eliberarea presinaptică de glutamat și se creează bucle de retrocontrol pozitiv, care contribuie la dezvoltarea hiperexcitabilității centrale.

În afara proprietății prostaglandinelor de a amplifica eliberarea presinaptică a neuromediatorilor, în special, al glutamatului, ele mai acționează și postsinaptic, asupra protein-kinazelor PKC și PKA, cu activarea receptorilor și canalelor ionice postsinaptice. Prostaglandinele mai diminuează și influențele inhibitorii ale interneuronilor inhibitori gabaergici și glicinerfici prin inhibarea directă a receptorilor GABA și receptorilor pentru glicină, via receptorii EP2. Pe lângă acestea, oxidul nitric și calciul acționează la nivelul transcripției genetice prin modificarea expresiei genelor cu expresie imediată (c-FOS, c-JUN și COX-2) și genelor cu expresie tardivă ca, de exemplu, cele care codifică prodinorfina, receptorul substanței P (receptorul NK1), neurotrofinele (de ex., BDNF) și receptorii neurotrofinelor (de ex., receptorul trkB, care interacționează cu BDNF). Aceste proteine, sintetizate prin mecanismele descrise, sunt responsabile de activările celulare pe termen lung, care stau la originea neuroplasticității centrale – esența mecanismelor de cronicizare a durerilor postchirurgicale și a fenomenelor de memorizare a durerii.

Actualmente este bine demonstrat faptul că leziunea sau stimularea nocică a țesuturilor periferice este urmată de modificări moleculare de durată în neuronii sistemului nervos central și periferic. Afirmția este valabilă și în cazul stimulilor non-noxici, dacă aceștea sunt prelungiți.

Factorii de risc pentru durerea postoperatorie persistentă

Hiperalgezia primară și cea secundară, precum și fenomenul de neuroplasticitate, nu sunt în măsură, singure, să explice, de ce la unii pacienți durerea postoperatorie devine cronică, iar la alții – nu. Ori, inevitabil, în direcționarea evoluției fenomenelor participă și o serie de factori de risc, existența cărora abia recent a început să fie suspectată, iar identificarea lor activă este o direcție contemporană de studiu a durerii perioperatorii.

Analogic altor condiții clinice, ce operează cu noțiunea de „factor de risc”, în cadrul durerii postoperatorii persistente, factorii de risc pot fi clasificați fie după principiul temporal (preoperatorii, intraoperatorii și postoperatorii), fie după cel al originii (genetici, psiho-sociali, de mediu, de tipul intervenției etc.). Tabelul 2 prezintă factorii de risc pentru durerea postoperatorie persistentă, identificați la ora actuală. Totuși, rolul mai multor factori de risc prezentați rămâne a fi de precizat.

Tabelul 2. Factori de risc pentru durerea postoperatorie persistentă

Factori preoperatorii	Durere moderată sau severă, cu o durată ≥ 1 lună
	Intervenții chirurgicale în antecedente
	Intervenție chirurgicală repetată
	Vulnerabilitate psihologică (engl. <i>catastrofizing</i>)
	Anxietate preoperatoriu
	Așteptările (nerealizate) ale pacientului
	Lipsa susținerii sociale
	Genul feminin
	Adult tânăr
	Compensare socială în caz de boală
	Predispoziție genetică
	Consumul preoperatoriu de analgezice (opioide sau nonopioide)
	Ineficiența sistemului CIDN (controlul inhibitor descendent al nocicepției)
Factori intraoperatorii	Abordare chirurgicală cu risc de leziune nervoasă
	Incizie mare (≥ 10 cm)
	Consum intra-anestezic sporit de opioizi (de ex. fentanil $\geq 30\mu\text{g}/\text{kg}$)
	Teren inflamator
	Durata intervenției ≥ 2 ore)

Factori postoperatorii	Durere postoperatorie acută, moderată sau severă, prost controlată
	Radioterapie în zona intervenției
	Chimioterapie neurotoxică
	Depresie
	Vulnerabilitate psihologică
	Neuroticism
	Anxietate

Factorii preoperatorii

Preoperatoriu, există factori predictivi indirecti pentru DPOP, deoarece ei corelează cu intensitatea durerii acute postoperatorii, și factori predictivi direcți ai DPOP. Se pare că genetica influențează atât percepția dureroasă [23], cât și răspunsul la analgezice [24-26]. Existența unei dureri preoperatorii, caracterizată în intensitate și durată, reprezintă un factor favorizant pentru durerea postoperatorie intensă, indiferent de tipul intervenției chirurgicale [3, 27]. În mod particular, acest fapt a fost demonstrat în studii prospective pentru histerectomie [4, 5, 13, 28], herniotomie [29, 30], amputații [31], chirurgia sânelui [32], chirurgia toracică [10], laparoscopie [33, 34], intervențiile pe coloana vertebrală [11, 35], artroscopie [35, 36] sau punerea unei proteze [8, 37]. Durerea preoperatorie este, de asemenea, un factor favorizant pentru cronicizarea durerii acute postoperatorii [2-21, 38], chiar și în cazul intervențiilor chirurgicale ambulatorii [38, 39].

Consumul preoperatoriu de analgezice, care este reflectarea unei dureri preexistente, este, la fel, un factor predictiv al DPOP [32], indiferent de tipul intervenției: histerectomie [4], herniotomie [7, 40], chirurgia sânelui [32], chirurgia toracică [10], chirurgia genunchiului [37]. Utilizarea în preoperatoriu de analgezice opioide le-ar putea modifica farmacodinamica în postoperatoriu [41].

Repetarea intervenției chirurgicale pe același loc este un factor agravant pentru DPOP, fapt demonstrat, de exemplu, pentru histerectomia după cezariană [4], cezariana multiplă [42, 43], intervenții repetate pe sân [32] sau pe coloana vertebrală [44].

Genul feminin este considerat un factor agravant pentru durerea postoperatorie intensă [33]. Cu toate că această afirmație este pusă la îndoială de anumiți autori [26], totuși, genul feminin a fost validat ca element al unui scor de predicție atât a intensității durerii postoperatorii [7, 33], cât și a DPOP [6, 15].

Vârsta tânără (<55 de ani) este, de asemenea, un factor de risc pentru du-

rerea acută postoperatorie intensă. Totuși, acest factor pare a fi dependent de tipul de chirurgie, de exemplu, pentru chirurgia digestivă sau cea toracică. Dimpotrivă, în intervențiile ortopedice, factorul agravant pentru durerea postoperatorie intensă este vârsta înaintată [13].

Elementele bio-psiho-sociale sunt importante, însă deseori ignorate, deoarece nu sunt căutate. Așteptările pacientului par a fi un element major al stresului, responsabil de cronicizarea durerii [32, 44], iar echipele chirurgicale și de anestezie ar trebui să le ia în considerație cât mai precoce. Catastrofismul preoperatoriu este predictiv pentru durerea acută postoperatorie intensă după cezariană [45, 46], protezare [47, 48], chirurgia sânelui [49, 50] și pare a fi mai marcat la tineri [51].

Catastrofismul preoperatoriu corelează cu cel postoperatoriu [45, 52]. Pesimismul și absența susținerii sociale sunt indicatorii cu ponderea cea mai mare în cronicizarea durerii după amputație [32, 53, 54]; mai mult, acești indicatori se iau în considerație în conflictele medico-legale judiciare [17]. Anxietatea preoperatorie este un factor de risc pentru dureri postoperatorii intense după chirurgia abdominală [34], mamară [33, 55, 56] și, de asemenea, este un factor de risc pentru cronicizarea durerii postoperatorii [42, 52].

Factorii intraoperatorii

Intervențiile chirurgicale majore sunt, de obicei, responsabile de dureri postoperatorii importante [57]. Leziunile neurologice nu sunt responsabile întotdeauna de durerea postoperatorie (doar 10% din pacienți cu leziuni de nerv dezvoltă durere neuropată). Durerea neuropată, exprimată clinic, este deseori pusă în prim-planul DPOP [9, 21, 58, 59]. Amploarea intervențiilor chirurgicale, precum și durata lor sunt factori de risc clasici pentru DPOP [60]. Complicațiile postoperatorii și necesitatea unei reprize chirurgicale sunt elemente agravante [7, 28]. Tehnica de anestezie nu pare a fi un element determinant [7, 27, 34].

Factorii postoperatorii

În cazul existenței unei dureri preoperatorii, o durere postoperatorie intensă este predictivă pentru DPOP [26, 29, 53]. De asemenea, caracterul neuropat al percepției dureroase este un factor de risc cu pondere pentru DPOP [10]. Durerea postoperatorie intensă, prost controlată, este, desigur, acompaniată de o recuperare funcțională dificilă [36] și reprezintă o sursă de insatisfacție (mai ales, dacă nu au fost luate în considerație așteptările pacientului) și o cauză a depresiei, care agravează durerea. Starea de frică în postoperatoriu, la fel și dereglările de somn, sunt factori agravanți pentru DPOP [32, 37].

Strategii preventive pentru durerea postoperatorie persistentă

1. Aplicarea principiilor contemporane de luptă contra durerii perioperatorii

Pentru asigurarea unei înalte calități a managementului durerii, au fost elaborate 10 principii, care, odată adoptate și aplicate în practica cotidiană, vor transforma instituția medicală din una «obișnuită» într-un „Spital Fără Durere”. Aceste principii sunt prezentate în Tabelul 3. Principiile enunțate sunt explicate în detaliu pe site-ul www.neverpain.org.

Tabelul 3. *Cele 10 principii de luptă contra durerii a unui Spital Fără Durere (după Belii A., Belii N., 2008)*

1. Conducerea Spitalului Fără Durere este implicată activ prin promovarea unei politici instituționale eficiente, ce vizează managementul durerii;
2. Spitalul Fără Durere dispune de o structură specială, ce are misiunea asigurării managementului durerii;
3. Spitalul Fără Durere asigură instruirea personalului medical în domeniul durerii;
4. Spitalul Fără Durere asigură informarea și educarea pacientului atât în scris, cât și oral;
5. În Spitalul Fără Durere personalul medical detectează durerea în mod activ și o documentează;
6. În Spitalul Fără Durere personalul medical utilizează zilnic mijloacele de autoevaluare a durerii;
7. În Spitalul Fără Durere este asigurată trasabilitatea evaluării și eficienței tratamentului durerii;
8. În Spitalul Fără Durere informația referitoare la durere este elaborată și utilizată în comun;
9. În Spitalul Fără Durere durerea este tratată în baza protocoalelor scrise și validate;
10. În Spitalul Fără Durere se asigură un proces continuu de ameliorare a calității managementului durerii.

2. Identificarea factorilor de risc pentru DPOI și DPOP

Pacienții din grupul de risc trebuie identificați cât mai precoce, pentru a beneficia de un tratament analgic (eventual, *antihiperalgeziec*) precoce, suficient de prelungit, agresiv și multimodal.

Cotarea preoperatorie a intensității durerii cu ajutorul scorului vizual analgic (SVA) sau celui numeric (SN) ar trebui să fie obligatorie și cu impact asupra formulării strategiei de analgezie postoperatorie. Testarea senzorială cantitativă (statică sau dinamică) ar putea fi utilă. În acest sens, sunt propuse teste, care utilizează presiunea [61] și căldura [62, 63], deoarece sunt predictive pentru o durere postoperatorie intensă [45, 64, 65]. Gradul de modulare a durerii preoperatoriu (de exemplu, efectul analgeziec, produs de

o doză de opioid) este un factor predictiv cu pondere pentru DPOP. Chestionarul durerii McGill (MPQ) a fost găsit util în detectarea DPOP [68].

3. Favorizarea tehnicilor de analgezie neuraxială și loco-regională

O anestezie peridurală intraoperatorie cu anestezice locale poate să prevină dezvoltarea unei hiperalgezii pericatriciale după laparotomie și dezvoltarea durerilor reziduale postoperatorii [69]. Este foarte interesant următorul aspect: atât anestezia peridurală intraoperatorie, cât și anestezia peridurală, continuată în perioada postoperatorie sub formă de bloc analgezic, au avut o eficiență profilactică identică pentru hiperalgezie și persistența durerilor postoperatorii. Este o demonstrație frumoasă a efectului preemptiv al periduralei, care, între altele, a fost raportat în alt studiu recent [22].

Anestezia loco-regională (ALR), însă, poate fi insuficientă pentru a preveni și/sau trata sensibilizarea centrală și pentru a evita cronicizarea durerii cronice postchirurgicale. De asemenea, ALR poate bloca incomplet aferențele nociceptive, în special cele cauzate de stimuli de frecvență înaltă [70]. În cele din urmă, în cazul intervențiilor chirurgicale pe trunchi, aferențele nociceptive se pot propaga în mod independent de măduva spinării, prin nervii frenic și vag.

4. Utilizarea medicamentelor cu efect antihiperalgezic

Ketamina

Mai multe meta-analize recente [71-75] au demonstrat că efectul analgezic, produs de ketamină, are o durată mai mare decât acțiunea pur farmacologică, deoarece el persistă mai mult de 5 perioade de înjumătățire a fazei de eliminare. Explicația persistenței analgeziei este o acțiune preventivă, prin limitarea sensibilizării sistemului nervos.

Ketamina, administrată intravenos în doze mici, reduce simțitor hiperalgezia pericatricială. Efectul este unul foarte prelungit, deoarece persistă mai mult de 4 zile de la injectare [76] și se asociază cu o reducere a consumului postoperatoriu de morfină [77]. De asemenea, ketamina seamănă să prevină DPOP [78, 79].

A fost demonstrat că perfuzarea continuă de ketamină limitează aria de hiperalgezie postoperatorie [76] și are un impact pozitiv asupra recuperării funcționale după intervențiile ortopedice grele [80]. Doza minim-eficientă a ketaminei este una foarte mică, deoarece chiar și un debit continuu de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ permite realizarea unei concentrații minim-eficiente de 20 ng/mL [81]. Totuși, administrarea ketaminei în postoperatoriu, la pacientul trezit, provoacă un caz de halucinație la fiecare 20-30 pacienți, ceea ce este de 8-13 ori mai mult decât în cazul administrării ei intraoperatorii. În aceeași

ordine de idei, administrarea ketaminei în regim PCA, provoacă halucinații în 6% din cazuri, cu necesitatea de a întrerupe tratamentul în 2% din cazuri [82].

Asocierea ketaminei cu morfina este deosebit de interesantă. Ketamina amplifică efectul antinociceptiv al morfinei și reduce fenomenele de toleranță acută morfonică. Dozele mici de morfină sau de blocatori NMDA, care nu au niciun efect asupra fenomenului de wind-up sau asupra expresiei genei C-FOS, produse de inflamația dată de caragenină, manifestă o acțiune marcată atunci când sunt administrate împreună [83, 84]. Un puternic efect supra-aditiv al asocierii dintre ketamină și morfină, prezentat izobolografic, a fost demonstrat la șobolan pe un model de durere oro-facială prin aplicare de capsaicină [85].

Blocanții NMDA sunt, de asemenea, interesați pentru prevenirea sau diminuarea fenomenului de toleranță la analgezicele opioide, în care este implicat sistemul glutamatergic [86, 87]. Fenomenul de toleranță opioidă este asociat cu o alodinie și o hiperalgezie întârziată, cu atât mai manifestată, cu cât doza de analgezic a fost mai mare [88]. Hiperalgezia morfonică apare cu atât mai rapid, cu cât opioidul disociază mai rapid de receptorul lui. Un exemplu practic este starea de hiperalgezie postoperatorie, produsă de administrarea intra-anestezică de remifentanil [89]. Ea poate fi prevenită printr-o pre-administrare a unui blocator NMDA [90].

Gabapentina

Gabapentina este un analog structural al acidului gama-aminobutiric (GABA), care se fixează de subunitatea $\alpha 2\delta$ a canalului de calciu voltaj-dependent [91]. În procesele inflamatoare dureroase, sau în cazul durerii neuropate, acest tip de canale este supra-exprimit pe fibra nervoasă și participă la dezvoltarea și menținerea hiperalgeziei. Acest tip de canale este prezent în regiunea presinaptică a neuronilor din straturile medulare superficiale. Blocarea lor de către gabapentină reduce cantitatea eliberată de neuromediatorii, neuropeptide și aminoacizi excitatori.

Numeroase studii, efectuate pe voluntari sănătoși, au raportat proprietăți antihiperalgezice și antialodinice [92]. Meta-analizele, efectuate pe pacienții beneficiari de diverse tipuri de intervenții (mastectomie, histerectomie pe cale abdominală, colecistectomie laparoscopică, chirurgie pe coloana vertebrală, artroscopii, etc.), au raportat că o premedicare cu 1200 mg de gabapentină per os cu 2 ore înainte de intervenție, a redus consumul de morfină cu 30-60%, a diminuat semnificativ durerea spontană, iar în anumite situații – și durerea provocată [93-95]. Într-un studiu recent a fost demonstrat că gabapentina, administrată în premedicare, a ameliorat în perioada post-

operatorie, după o intervenție artroscopică pe ligamentele genunchiului, unghiul de flexie al articulației [96].

Într-un studiu, care a apreciat relația doză-răspuns la pacienții operați pe coloana vertebrală, s-a demonstrat că doza optimală de gabapentină, administrată per os, este de 600 mg. Dozele mai mari nu erau mai eficace, dar provocau efecte adverse – senzații de oboseală, vertij, somnolență, cefalee [97]. Valoarea ED50 de gabapentină la om este de 22 mg/kg [98].

Interacțiunea farmacodinamică dintre gabapentină și analgezicele opioide este sinergică și poate fi explicată prin blocarea fenomenelor de toleranță acută. Totalitatea studiilor efectuate demonstrează că gabapentina poate juca un rol important în cadrul abordării multimodale a durerii perioperatorii. Reieșind din comunicările mai multor studii, efectuate pe modelul chirurgiei mamare, prevenirea hiperalgeziei postoperatorii ar permite reducerea incidenței durerilor cronice postchirurgicale [99-101].

Nefopamul

Nefopamul acționează asupra canalelor presinaptice de calciu voltaj-dependente, prin urmare, interacționează cu mecanismele centrale de hiperalgezie. Datele experimentale, încă nepublicate, obținute pe modele animale, sugerează un efect antihiperalgezie puternic.

Un singur studiu, efectuat pe om, a raportat că nefopamul, administrat intraoperatoriu la pacienții aneștizați cu remifentanil, a redus necesitatea de morfină în postoperatoriu și a manifestat un efect antihiperalgezie [102]. Alte studii clinice în desfășurare, ar putea preciza efectele antihiperalgezice ale nefopamului.

Tramadolul

Datele experimentale pe modele animale de durere inflamatoare și neuropată sugerează un efect antihiperalgezie al tramadolului. În același timp, datele obținute în context clinic la om sunt contradictorii. Cel puțin, au fost constatate: lipsa efectului antihiperalgezie după o aneștie cu remifentanil/ketamina [103], creșterea pragului nociceptiv după cezariană [104], prezența efectului antihiperalgezie în cazul asocierii cu diclofenac [104].

Clonidina, administrată intratecal

Clonidina, administrată intratecal în doze mari (300 μg), s-a dovedit a fi eficientă în reducerea hiperalgeziei pericatriceale după intervenții pe colon [105], cu impact pozitiv în sensul reducerii incidenței durerii cronice postchirurgicale. Însă calea intratecală de administrare a clonidinei nu permite utilizarea ei pe larg.

Lidocaina, administrată intravenos

Anestezicele locale, administrate peridural sau perineural, manifestă un efect antihiperalgezic. Lidocaina, administrată intravenos în perioada periooperatorie, a fost utilizată în calitate de remediu antihiperalgezic în baza unei ipoteze precum că l-ar avea. Până acum, doar un singur studiu, efectuat la om, a analizat efectul lidocainei, administrate intravenos, asupra hiperalgeziei postoperatorii în chirurgia ortopedică. Rezultatele au fost negative [106].

Bibliografie:

1. Duale C, Dubray C, Schoeffler P. – Douleurs chroniques résiduelles postopératoires. Congrès national d'anesthésie et de réanimation Conférences d'actualisation, Elsevier, 2007: 99-108;
2. Macrae W. – Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth.* 2001; 87: 88-98;
3. Gerbershagen H, Ozgür E, Dagtekin D. *et al.* – Preoperative pain as a risk factor for chronic post-surgical pain – six month follow-up after radical prostatectomy. *Eur. J. Pain.*, 2009 (in press);
4. Brandsborg B, Dueholm M, Nikolajsen L, Kehlet H, Jensen T. – A prospective study of risk factors for pain persisting 4 months after hysterectomy. *Clin. J. Pain*, 2009; 25: 263-8;
5. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen C, Kehlet H, Jensen T. – Risks factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology*, 2007; 106: 1003-12;
6. Kalliomaki M, Meyerson J, Gunnarsson U, Gordh T, Sandblom G. – Long-term pain after inguinal repair in population-based cohort: risk factors and interference with daily activities. *Eur. J. Pain*, 2008; 12: 214-25;
7. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen T, Kehlet H. – Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2006; 50: 495-500;
8. Jung B, Ahrendt G, Oaklander A, Dworkin R. – Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*, 2003; 104: 1-13;
9. Maguire M, Latter J, Mahajan R, Beggs D, Duffy J. – A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.*, 2006; 29: 873-9;
10. Maguire M, Ravenscroft A, Beggs D, Duffy J. – A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.*, 2006; 29: 800-5;
11. Rodrigues F, Dozza D, Russo de Oliveira C, Gomes de Castro R. – Failed back surgery syndrome: casuistic and etiology. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2006; 64: 3-8;
12. Brandsborg B, Nikolajsen L, Kehlet H, Jensen T. – Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2008; 52: 327-31;
13. Rosseland L, Solheim N, Stubhaug P. – Pain and disability 1 year after knee arthroscopic surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2008; 52: 332-7;
14. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun E, Best L, Granot M. – Prediction of chronic post-operative pain: pain-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, 2008 (E pub);
15. Peul W, Brand R, Thomeer R, Koes B. – Influence of gender and other prognostic factors on outcome of sciatica. *Pain*, 2008 (E pub);
16. Rudin A, Flisberg P, Johansson J, Walther B, Lundberg C. – Thoracic epidural analgesia or intravenous morphine analgesia after thoracoabdominal esophagectomy: a prospective follow-up of 201 patients. *J. Cardiothoracic Vasc. Anesth.*, 2005; 19: 350-7;
17. Voorhies R, Jiang X, Thomas N. – Predicting outcomes in the surgical treatment of lumbar radiculopathy using the pain Drawing Score, Mc Gill Short Form Pain Questionnaire, and risk factors including psychosocial issues and axial joint pain. *Spine*, 2007; 7: 516-24;
18. Flisberg P, Rudin A, Linner R, Lundberg C. – Pain relief and safety after major surgery. A prospective study of epidural and intravenous analgesia in 2696 patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2003; 47: 457-65;
19. Grant A, Scott N, O'Dwyer P. – Five-year follow-up of a randomized trial to assess pain and numbness after laparoscopic or open repair of groin hernia. *Br. J. Surg.*, 2004; 91: 1570-4;
20. Maghout Juratli S, Franklin G, Mirza S, Wickizer T, Fulton-Kehoe D. – Lumbar fusion outcomes in

- Washington state workers' compensation. *Spine*, 2006; 31: 2715-23;
21. Nikkelsen T, Werner M, Lassen B, Kehlet H. – Pain and sensory dysfunction 6-12 months after inguinal herniotomy. *Anesth. Analg.*, 2004; 99: 146-51;
 22. Ong C, Lirk P, Seynour R, Jenkins B. – The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth. Analg.*, 2005; 100: 757-73;
 23. Zubieta J, Heitzeg M, Smith Y, Bueller J. *et al.* – COMTval158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 2003; 299: 1240-3;
 24. Mogil J, Wilson S, Chesler E, Rankin A. *et al.* – The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 4867-72;
 25. Mishra B, Wu T, Belfer J, Hodgkinson C. *et al.* – Do motor control genes contribute to interindividual variability in decreased movement in patients with pain. *Mol. Pain.*, 2007; 3:20;
 26. Bisgaard T, Rosenberg J, Kehlet H. – From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective follow-up analysis. *Scand. J. Gastroenterol*, 2005; 40: 1358-64;
 27. O'Dwyer P, Serpell M, Millar K, Paterson C. *et al.* – Local or regional anesthesia for open hernia repair: a randomized trial. *Ann. Surg.*, 2003; 237:547-9;
 28. Frannaby U, Sandblom G, Nordin P, Nyren O, Gunnarsson U. – Risk factors for long term pain after hernia surgery. *Ann. Surg.*, 2006; 244: 212-9;
 29. Poobalan A, Bruce J. *et al.* – A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin. J. Pain*, 2003; 19: 48-54;
 30. Callesen T. – Inguinal hernia repair: anesthesia, pain and convalescence. *Dan. Med. Bull.*, 2003; 50: 203-18;
 31. Hanley M, Jensen M, Smith D, Ehde D, Edwards W, Robinson L. – Preemptive pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J. Pain*, 2007; 8: 102-9;
 32. Katz J, Poleshuck E, Andrus C, Hogan L, Jung B, Kulick D, Dworkin R. – Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*, 2005; 119: 16-25;
 33. Caumo W, Schmidt A, Schneider C. *et al.* – Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2002; 46: 1265-71;
 34. Kalkman C, Visser K. *et al.* – Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*, 2003; 105: 415-23;
 35. Dambreville A, Blay M, Carles M, Hovorka I, Bioleau P. – Can the postoperative pain level be predicted preoperatively? *Rev. Chir? Orthop. Reparatrice Appar. Mot.*, 2007; 93: 541-9;
 36. Davis A, Aqnidis Z, Badley E, Kiss A, Waddell J, Gross A. – Predictors of functional outcome two years following revision hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2006; 88: 685-91;
 37. Manie C, Bernstein M, Morabia A, Klopfenstein C, Sloutskis D, Forster A. – Are there reliable predictors of postoperative pain? *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2004; 48: 234-42;
 38. Gramke H, de Rijke J, van Kleef M, Kessels A, Peters M, Sommer M, Marcus M. – Predictive factors of postoperative pain after day-case surgery. *Clin. J. Pain*, 2009; 25: 455-60;
 39. Glennon J, Ng Y, Setchell D, Gulabivala K. – Prevalence of and factors affecting postpreparation pain in patients undergoing two-visit root canal treatment. *Int. Endod. J.*, 2004; 37: 29-37;
 40. Diatchenko L, Slade G, Nackley A, Bhalang K. *et al.* – Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum. Mol. Genet.*, 2005; 14: 135-43;
 41. Davis J, Swenson J, Hall R, Dillon J. *et al.* – Preoperative fentanyl challenge as a tool to estimate postoperative opioid dosing in chronic opioid-consuming patients. *Anesth. Analg.*, 2005; 101: 389-95;
 42. Almeida E, Nogueira A, Candido dos Reis F, Rosae Silva J. – Cesarean section as a cause of chronic pelvic pain. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2002; 79: 101-4;
 43. Nikolajsen L, Sorensen H, Jensen T, Kehlet H. – Chronic pain following caesarean section. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2004; 48: 111-6;
 44. Rönnerberg K, Lind B, Zoega B. *et al.* – Patients' satisfaction with provided care information and expectations on clinical outcome after lumbar disc herniation surgery. *Spine*, 2007; 15: 256-61;
 45. Sturlov L, Zimmer E, Granot M, Tamir A, Jakobi P, Lowenstein L. – Pain catastrophizing response to experimental heat stimuli, and post-caesarean section pain. *J. Pain*, 2007; 8: 273-9;
 46. Peters M, Sommer M, de Rijke J, Kessels F. *et al.* – Somatic and psychological predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann. Surg.*, 2007; 245: 487-94;
 47. Roth M, Tripp D, Harrison M, Sullivan M, Carson P. – Demographic and psychosocial predictors of acute perioperative pain for total knee arthroplasty. *Pain Res. Manag.*, 2007; 12: 185-94;
 48. Lingard E, Riddle D. – Impact of psychological distress on pain and function following knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2007; 89: 1161-9;
 49. Pavlin D, Sullivan M, Freund P, Roosen K. – Catastrophizing: a risk factor for postsurgical pain. *Clin. J. Pain*, 2005; 21: 83-90;

50. Poleshuck E, Katz J, Andrus C, Hogan L, Jung B, Kulick D, Dworkin R. – Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J. Pain*, 2006; 9: 626-34;
51. Tripp D, Stanish W, Reardon G, Coady C, Sullivan M. – Comparing postoperative pain experience of the adolescent and adult athlete after anterior cruciate ligament surgery. *J. Athl. Train*, 2003; 38: 154-7;
52. Edwards R, Klick B, Buenaver L, Max M., Haythornthwaite J, Keller R, Atlas S. – Symptoms of distress as prospective predictors of pain-related sciatica treatment outcomes. *Pain*, 2007; 130: 47-55;
53. Hanley M, Jensen M, Ehde D, Hoffman A, Patterson R, Robinson L. – Psychosocial predictors of long-term adjustment to lower-limb amputation and phantom limb pain. *Disabil. Rehabil.*, 2004; 26: 882-93;
54. Mitchinson A, Kim H, Geisser M., Rosemberg J, Hinshaw D. – Social connectedness and patient recovery after major surgery. *J. Am. Coll. Surg.*, 2008; 206: 292-300;
55. Montgomery G., Bovbjerg D. – Presurgery distress and specific response expectancies predict postsurgery outcomes in surgery patients confronting breast cancer. *Health Psychol.*, 2004; 23: 381-7;
56. Keogh E, Herdenfeldt M. – Gender, coping and the perception of pain. *Pain*, 2002; 97: 195-201;
57. Sommer M., de Rijke J., van Kleef M. *et al.* – The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur. J. Anaesth.*, 2008; 25: 267-74;
58. Jaaskelaine S, Teerijoki-Oksa T, Virtanen A, Tenovu O, Forssell H. – Sensory regeneration following intraoperatively verified trigeminal nerve injury. *Neurology*, 2004; 62: 1951-7;
59. Greiner A, Rantner B, Greiner K, Kronenberg F. *et al.* – A neuropathic pain after femoro-popliteal bypass surgery. *J. Vasc. Surg.*, 2004; 39: 1284-7;
60. Aasvang E, Kehlet H. – Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *BJA*, 2005; 95: 69-75;
61. Hsu Y., Somma J, Hung Y., Tsai P., Yang C., Chen C. – Predicting postoperative pain by preoperative pressure pain assessment. *Anesthesiology*, 2005; 103: 613-8;
62. Werner M., Duun P., Kehlet H. – Prediction of postoperative pain by preoperative responses to heat stimulations. *Anesthesiology*, 2004; 100: 115-9;
63. Pan P., Coghill R., Houle T., Seid M. *et al.* – Multi factorial preoperative predictors for post cesarean section pain and analgesic requirement. *Anesthesiology*, 2006; 104: 417-25;
64. Granot M., Granovsky Y., Sprecher E., Nir R., Yarnitsky D. – Contact heat evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phased stimulation. *Pain*, 2006; 122: 295-305;
65. Granot M., Lowenstein L., Yarnitsky D., Tamir A., Zimmer E. – Post cesarean section pain prediction by preoperative experimental pain assessment. *Anesthesiology*, 2003; 98: 1422-26;
66. Nielsen P., Norgaard L., Rasmussen L., Kehlet H. – Prediction of post-operative pain by an electrical pain stimulus. *Acta Anaesthesiol. Scand*, 2007; 51: 582-6;
67. Wilder-Smith O., Tassonyi E., Crul B., Arendt-Nielsen L. – Quantitative sensory testing and human surgery: effects of analgesic management on postoperative neuroplasticity. *Anesthesiology*, 2003; 98: 1214-22;
68. Bruce J., Poobalan A., Smith W., Chambers W. – Quantitative assessment of chronic postsurgical pain using the McGill Pain Questionnaire. *Clin. J. Pain*, 2004; 20:70-5;
69. Lavand'homme P., De Kock M., Waterloos H. – Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*, 2005; 103: 813-20;
70. Curatolo M., Petersen-Felix S., Arendt-Nielsen L., Fischer M. Zbinden A. – Temporal summation during extradural anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 1995; 75: 634-5;
71. McCartney C., Sinha A, Katz J. – A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth. Analg.*, 2004; 98: 1385-400;
72. Himmelseher S., Durieux M. – Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*, 2005; 102: 211-20;
73. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook R. – Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth. Analg.*, 2004; 99: 482-95;
74. Elia N., Tramer M. – Ketamine and postoperative pain - a quantitative systematic review of randomized trials. *Pain*, 2005; 113: 61-70;
75. Bell R., Dahl J., Moore R., Kalso E. – Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006: CD004603;
76. Stubhaug A., Breivik H., Eide PK, Kreunen M., Foss A. – Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1997; 41: 1124-32;
77. Menigaux C., Fletcher D., Dupont X., Guignard B., Guirimand F., Chauvin M. – The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth. Analg.*, 2000; 90: 129-35;

78. De Kock M., Lavand'homme P., Waterloos H. – Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*, 2001; 92: 373-80;
79. Eisenach J. – Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when? *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2006; 31: 1-3;
80. Adam F., Chauvin M., Du Manoir B., Langlois M., Sessler D., Fletcher D. – Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth. Analg.*, 2005; 100: 475-80;
81. Suzuki M., Kinoshita T., Kikutani T., Yokoyama K., Inagi T., Sugimoto K., Haraguchi S., Hisayoshi T., Shimada Y. – Determining the plasma concentration of ketamine that enhances epidural bupivacaine-and-morphine-induced analgesia. *Anesth. Analg.*, 2005; 101: 777-84;
82. Svetcic G., Eichenberger U., Curatolo M. – Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative patient-controlled analgesia: an audit with 1026 patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2005; 49: 870-5;
83. Chapman V., Dickenson A. – The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain. Res.*, 1992; 573: 321-3;
84. Honore P., Chapman V., Buritova J., Besson J. – Concomitant administration of morphine and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist profoundly reduces inflammatory evoked spinal c-Fos expression. *Anesthesiology*, 1996; 85: 150-60;
85. Alvarez P., Saavedra G., Hernandez A., Paele C., Pelissier T. – Synergistic antinociceptive effects of ketamine and morphine in the orofacial capsaicin test in the rat. *Anesthesiology*, 2003; 99: 969-75;
86. Larcher A., Laulin J., Celerier E., Le Moal M., Simonnet G. – Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience*, 1998; 84: 583-9;
87. Kissin I., Bright C., Bradley E. – The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth. Analg.*, 2000; 91: 1483-8;
88. Celerier E., Rivat C., Jun Y., Laulin J., Larcher A., Reynier P., Simonnet G. – Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*, 2000; 92: 465-72;
89. Guignard B., Bossard A., Coste C., Sessler D., Lebrault C., Alfonsi P., Fletcher D., Chauvin M. – Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 2000; 93: 409-17;
90. Richebe P., Rivat C., Laulin J., Maurette P., Simonnet G. – Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology*, 2005; 102: 421-8;
91. Sills G. – The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2006; 6: 108-13;
92. Dirks J., Petersen K., Rowbotham M., Dahl J. – Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. *Anesthesiology*, 2002; 97: 102-7;
93. Ho K., Gan T., Habib A. – Gabapentin and postoperative pain – a systematic review of randomized controlled trials. *Pain*, 2006;
94. Hurley R., Cohen S., Williams K., Rowlingson A., Wu C. – The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2006; 31: 237-47;
95. Seib R., Paul J. – Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can. J. Anaesth.*, 2006; 53: 461-9;
96. Menigaux C., Adam F., Guignard B., Sessler D., Chauvin M. – Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth. Analg.*, 2005; 100: 1394-9;
97. Pandey C., Navkar D., Giri P., Raza M., Behari S., Singh R., Singh P. – Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2005; 17: 65-8;
98. Van Elstraete A., Tirault M., Lebrun T., Sandefo I., Bernard J., Polin B., Vally P., Mazoit J-X. – The median effective dose of preemptive gabapentin on postoperative morphine consumption after posterior lumbar spinal fusion. *Anesth. Analg.*, 2008; 106: 305-8;
99. Fassoulaki A., Patris K., Sarantopoulos C., Hogan Q. – The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth. Analg.*, 2002; 95: 985-91;
100. Fassoulaki A., Stamatakis E., Petropoulos G., Sifaka I., Hassiakos D., Sarantopoulos C. – Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2006; 23: 136-41;
101. Fassoulaki A., Triga A., Melemani A., Sarantopoulos C. – Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth. Analg.*, 2005; 101: 1427-32;
102. Tirault M., Derrode N., Clevenot D., Rolland D., Fletcher D., Debaene B. – The effect of nefopam on

- morphine overconsumption induced by large-dose remifentanyl during propofol anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth. Analg.*, 2006; 102: 110-7;
103. Yu C., Luo Y., Xiao S., Li Y., Zhang Q. – [Comparison of the suppressive effects of tramadol and low-dose ketamine on the patients with postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anaesthesia]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2005; 23: 404-6;
104. Wilder-Smith C., Hill L., Dyer R., Torr G., Coetzee E. – Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth. Analg.*, 2003; 97: 526-33;
105. De Kock M., Lavand'homme P., Waterloos H. – The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth. Analg.*, 2005; 101: 566-72;
106. Martin F., Cherif K., Gentili M., Enel D., Abe E., Alvarez J., Mazoit J-X., Chauvin M., Bouhassira D., Fletcher D. – Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology*, 2008; 109: 118-23.