

Intratekalni morfij u svrhu analgezije nakon ugradnje totalne endoproteze kuka

Mandarić, Anja

Professional thesis / Završni specijalistički

2025

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:634315>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Anja Mandarić

**INTRATEKALNI MORFIJ U SVRHU ANALGEZIJE NAKON
UGRADNJE TOTALNE ENDOPROTEZE KUKA**

Završni specijalistički rad



Zagreb, siječanj 2025. godine

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivno liječenje i terapiju boli

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, Zagreb, Hrvatska

Mentor: dr. sc. Zrinka Orešković, dr. med, spec. anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja

Komentor: doc. prim. dr. sc. Željko Čolak, dr. med, spec. anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja

Redni broj rada: _____

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici dr. sc. Zrinki Orešković i komentoru doc. dr. sc. Željku Čolaku na savjetima i pomoći bez kojih ovaj rad ne bi ugledao svjetlo dana.

Posebna zahvala osobi koja je u moj život donijela ljubav, a u moj svijet smisao i ljepotu.

Ovaj rad posvećujem svom sinu Adrianu koji je moja najveća motivacija i snaga.

Hvala.

Sadržaj:

1. Uvod.....	6
2. Cilj i svrha rada.....	8
3. Intratekalni morfij.....	9
3.1. Morfij.....	9
3.2. Intratekalni morfij.....	12
4. Primjena intratekalnog morfija kod totalne endoproteze kuka.....	14
5. Klinički izazovi u primjeni intratekalnog morfija kod totalne endoproteze kuka...	15
6. Zaključak.....	17
7. Sažetak.....	18
8. Summary.....	19
9. Reference.....	20
10. Životopis.....	26

Popis oznaka i kratica:

CNS - od engl. *central nervous system* - središnji živčani sustav

CSF - od engl. *cerebrospinal fluid* - cerebrospinalna tekućina

ERAS - od engl. *enhanced recovery after surgery* - protokol ubrzanog oporavka nakon operacije

FDA - od engl. *Food and Drug Administration* - Američka agencija za hranu i lijekove

GABA - od engl. *Gamma-aminobutyric acid* - gama - aminomaslačna kiselina

GPCR, od engl. *G protein-coupled receptors* - G proteinom spregnuti receptori

IM - od engl. *Intramuscular* - intramuskularno

ITM - od engl. *Intrathecal morphine* - intratekalni morfij

IV - od engl. *intravenous* - intravenozno

LOS - od engl. *length of stay* - duljina boravka u bolnici

MI - od engl. *myocardial infarction* - infarkt miokarda

PO - od engl. *peroral* - oralno

PNS - od engl. *peripheral nervous system* - periferni živčani sustav

PONV - od engl. *postoperative nausea and vomiting* - postoperativna mučnina i povraćanje

QL - od lat. *quadratus lumborum* - kvadratus lumborum (periferni blok)

SG - od lat. *substantia gelatinosa* - želatinozna tvar

THA - od engl. *total hip arthroplasty* - totalna endoproteza kuka

1. Uvod

Morfij, opioidni analgetik, intratekalnim načinom primjene (ITM, od engl. Intrathecal morphine) je u širu upotrebu ušao 1979. godine kada je Wang sa suradnicima dokazao njegovu učinkovitost za postoperativnu analgeziju kod bolesnika s genitourinarnim tumorima¹. Od tada se uspješno koristi kod mnogih kirurških zahvata kao što su carski rez, ugradnja endoproteza donjih udova i abdominalna laparoskopija u sklopu protokola ubrzanog oporavka nakon operativnog zahvata (ERAS, od engl. Enhanced recovery after surgery)². Operativni zahvat ugradnje totalne endoproteze kuka (THA, od engl. total hip arthroplasty) je najizvođeniji elektivni kirurški zahvat u razvijenom svijetu. Međutim, često je praćen sa značajnim postoperativnim bolovima koji mogu negativno utjecati na oporavak bolesnika te postoperativnu rehabilitaciju³. Do sada se kroz mnoge studije pokazalo da liječenje postoperativne boli često ostaje nedostatno i ne postoji međunarodni konsenzus o optimalnom analgetskom pristupu nakon većine kirurških zahvata, uključujući totalnu endoprotezu kuka⁴. PROSPECT smjernice Europskog društva za regionalnu anesteziju (ESRA, od engl. The European society of regional anesthesia & Pain Therapy) za postoperativnu analgeziju, a koje su revidirane 2021. godine, preporučuju upotrebu intratekalnog morfija kao dodatka spinalnoj anesteziji kao modalitet postoperativne analgezije kod totalne endoproteze kuka⁵. Morfij je bio prvi opioidni analgetik koji je odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA, od engl. Food and Drug Administration) za korištenje u neuraksijalnoj anesteziji^{1,6}. Dodatne prednosti intratekalnog morfija su jednostavnost primjene i to što ima dugotrajan analgetski učinak⁷. Osim toga, njegova upotreba povezana je sa ranijom mobilizacijom pacijenata i kraćim boravkom u bolnici^{6, 8, 9}. Po svojim svojstvima morfij je hidrofilan kemijski spoj te se visokim afinitetom

veže na opioidne receptore središnjeg živčanog sustava. To rezultira njegovom produljenom prisutnošću u cerebrospinalnoj tekućini (CSF, of engl. cerebrospinal fluid) što rezultira djelovanjem i do 24 sata, ali ga ujedno čini i uzrokom odgođene respiratorne depresije^{1,10}. Osim toga, ITM ima i druge nuspojave kao što su postoperativna mučnina i povraćanje (PONV, od engl. Postoperative nausea and vomiting), svrbež i retencija urina^{1, 11}. Unatoč tome, spomenuti produljeni analgetski učinak čini ITM lijekom izbora za postoperativnu analgeziju kod bolesnika kojima se planira operacija totalne endoproteze kuka u subarahnoidalnom bloku⁷. Mnoge su studije provedene s ciljem pokušaja definiranja ili određivanja doze ITM-a s koji će imati zadovoljavajući analgetski učinak i minimalne ili nikakve nuspojave¹¹. Istraživanja su pokazala da doza od 100-200 mcg ITM pruža dobru ravnotežu između analgezije te pojave nuspojava¹².

2. Cilj i svrha rada

Primarni cilj suvremenog postoperativnog liječenja boli je smanjiti bol u mirovanju i tijekom mobilizacije te smanjiti upotrebu opioida sistemski, a time i nuspojave povezane s njima. Nadalje, smatra se da optimalno liječenje boli može ubrzati ranu mobilizaciju, poboljšati postoperativni ishod i smanjiti duljinu boravka u bolnici (LOS, od engl. Length of stay) ¹³. Iako se operativni zahvat ugradnje totalne endoproteze kuka sve više izvodi u sklopu jednodnevne kirurgije ili sa kratkim boravkom u bolnici, anesteziolozi su još uvijek suzdržani oko primjene intratekalnog morfija unatoč njegovom dobrom analgetskom učinku ponajviše zbog straha od nuspojava u vidu postoperativne mučnine i povraćanja te respiratorne depresije. Navedene komplikacije mogu rezultirati produljenim bolničkim liječenjem, povećanjem postoperativnog morbiditeta i smanjenim zadovoljstvom pacijenata, čime učinkovitost i dobiti ovog analgetskog modela usmjerenog na pacijenta padaju u drugi plan ¹⁴. Cilj ovog rada je prikazati postojeća istraživanja i publikacije na navedenu temu te pokazati da je primjena intratekalnog morfija opravdana u liječenju postoperativne boli nakon operacije totalne endoproteze kuka.

3. Intratekalni morfij

3.1. Morfij

Morfij je alkaloid koji je visoko potentan opioidni analgetik, a izoliran je iz opijuma (osušenog soka iscijeđenog iz nezrelih glavica vrtnog maka). Alkaloidi opijuma još se nazivaju i opijati, a koriste se u medicini kao analgetici (morfij, kodein), antitusici (kodein, noskapin) te spazmolitici (papaverin). Izvorni naziv mu je "morphium" (prema grčkom bogu snova, Morpheusu) jer ima tendenciju izazivanja sna, a smatra se klasičnim opioidnim analgetikom, zlatnim standardom, s kojim se uspoređuju drugi lijekovi protiv bolova pa ni ne čudi činjenica da se morfij koristi za ublažavanje bolova već više od 150 godina ¹. Opioidi se dijele na egzogene (morfij, fentanyl itd) i endogene (dinorfini, endorfini, enkefalini, endomorfini i nociceptin), a djelovanje ostvaruje u centralnom živčanom sustavu (CNS, od engl. Central nervous system) i perifernom živčanom sustavu (PNS, od engl. Peripheral nervous system). Opioidi djeluju u tri različita područja središnjeg živčanog sustava: periakveduktalno-periventrikularna siva tvar, ventromedijalna medula i kralježnična moždina ¹⁵. Kao i drugi opioidni analgetici, morfij svoje djelovanje ostvaruju vezanjem na opioidne receptore. Do danas je otkriveno pet vrsta opioidnih receptora - Mu (μ) receptor, Kappa (κ) receptor, Delta (δ) receptor, nocicepcijski receptor i Zeta (ζ) receptor. Unutar ovih različitih tipova receptora nalazi se nekoliko podtipova: μ 1, μ 2, μ 3, κ 1, κ 2, κ 3, δ 1 i δ 2 ¹⁶. Različiti ligandi vežu se za različite opioidne receptore, a svoj analgetski učinak morfij najvećim dijelom duguje vezanjem na μ - opioidni receptor unutar središnjeg živčanog sustava i perifernog živčanog sustava ¹⁷. Opioidni receptori spadaju u grupu receptora spregnutih G proteinom (GPCR, od engl. G protein- coupled receptors). Oni posreduju u odgovoru ljudskog tijela na većinu hormona, neurotransmitera, lijekova i uključeni su u osjetilnu percepciju vida, okusa i

mirisa¹. Strukturu ovih receptora čini izvanstanični N-kraj, nakon kojega slijedi sedam transmembranskih uzvojnica (α -heliksa) koje su povezane sa tri unutarstanične i tri izvanstanične petlje, i konačno unutarstanični C-kraj. Nastavno na strukturu proteina, bitno je spomenuti da se Mu- opioidni receptori razlikuju od ostalih receptora spregnutih G proteinom prema mjestu vezanja liganda. Naime, ostalim receptorima je to mjesto smješteno duboko između spiralnog snopa površinskih ostataka transmembranskih uzvojnica i izvanstanične petlje, dok se kod Mu receptora vezno mjesto nalazi izloženo na površini receptora. Također je uočeno da opioidni receptori lako tvore oligomere nakon što se homologni dimeri povezuju interakcijom 28 peptidnih ostataka strukture α -heliksa na taj se način ubrzava stvaranje kompleksa ligand - receptor te posljedično djelovanje opioida na živčanom sustav¹⁸. Receptori za vezanje opioida prisutni su u mozgu u stražnjoj amigdali, hipotalamusu, talamusu, kaudatnoj jezgri, putamenu i nekim kortikalnim područjima. Također se nalaze na terminalnim aksonima primarnih aferentnih neurona unutar želatinozne tvari (SG, od lat. substantia gelatinosa) kralježnične moždine^{18, 19}. Govoreći o opioidima primijenjenim intratekalno, oni svoje djelovanje dakle ostvaruju vezanjem na pre i postsinaptičke opioidne receptore na dorzalnim rogovima kralježnične moždine¹⁵. Vezanje opioida za receptore dovodi do otvaranja kalijevih kanala i zatvaranja kalcijevih kanala s naknadnim smanjenjem unutarstaničnih razina kalcija. Ove promjene smanjuju otpuštanje ekscitatornih transmitera (glutamata i tvari P) iz presinaptičkih C vlakana (ali ne i iz završetaka A vlakana) s posljedičnim smanjenjem nociceptivnog prijenosa. Drugi predloženi mehanizmi djelovanja opioida uključuju hiperpolarizaciju živčanih vlakana posredovanu adenozinom i smanjeno otpuštanje GABA-e (od engl. Gamma- aminobutyric acid) iz dorzalnog roga kralježnične moždine¹⁹.

Morfij se koristi za liječenje čitavog niza akutnih i kroničnih bolnih stanja. Klinička stanja koje imaju značajnu korist od liječenja morfijem uključuju analgeziju unutar palijativne skrbi, liječenje karcinomske boli i vazookluzivnu bol tijekom krize kod anemije srpastih stanica. Morfij se naširoko koristi "off-label" za gotovo svako bolno stanje. U jedinicama hitne medicinske pomoći, često ga se daje za kupiranje mišićno-koštane boli, boli u trbuhu, boli u prsima, artritis, pa čak i glavobolju kada pacijenti ne reaguju na lijekove prve i druge linije²⁰. Nadalje, pacijenti koji imaju akutni koronarni sindrom često dobivaju morfij u hitnim slučajevima prije odlaska u jedinicu za kateterizaciju srca. Za ublažavanje boli tijekom infarkta miokarda (MI, od engl. Myocardial infarction) morfij se koristi još od ranih 1900-ih. Radi se o snažnom analgetiku, dakle smanjuje osjet boli što zauzvrat dovodi do smanjenja aktivacije autonomnog živčanog sustava, a to su poželjni učinci kod pacijenata sa infarktom miokarda. Uz to, morfij izaziva hemodinamske učinke koji mogu biti korisni tijekom akutnog MI (smanjenje frekvencije srca, krvnog tlaka i venskog priljeva)^{21, 22}. Govoreći o primjeni morfija, postoji nekoliko načina primjene. Najčešće je to oralno, sublingual, (PO, od engl. peroral), intravenozno (IV, od engl. intravenous), epiduralno, i intratekalno. Oralne formulacije dostupne su s trenutnim i produljenim otpuštanjem za liječenje akutne i kronične boli. Bol koja je jaka i ne može se staviti pod kontrolu neopioidnim analgeticima, može se kontrolirati jednom dozom ili kontinuiranim otpuštanjem IV, epiduralnih i intratekalnih formulacija morfija²⁰. Formulacija za IV primjenu također se često daje intramuskularno (IM, od engl. Intramuscular). Maksimalni učinak postiže nakon oko 20 minuta kod intravenske primjene i 60 minuta kod oralne primjene, dok je trajanje učinka 3-7 sati. Nadalje, dostupan je i kao supozitorij te kao transdermalni naljepak, a tako se često primjenjuje u palijativnoj skrbi (23). Kod primjene morfija treba biti na oprezu jer se

ponovljenom primjenom može se razviti fizička i psihička ovisnost i tolerancija. U slučaju predoziranja morfijem primjenjuje se antidot Naloxon koji je kompetitivni antagonist Mu-opioidnih receptora te poništava sve znakove opioidne intoksikacije¹.

3.2 Intratekalni morfij

Optimalna kontrola boli u moderno vrijeme postiže se multimodalnim tehnikama, odnosno uravnoteženom analgezijom. Multimodalna analgezija uključuje tehnike primjene regionalnih blokova, primjenu opioidnih analgetika sistemski ili neuroaksijalno, primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova i lijekova sa centralnim djelovanjem poput paracetamola. Intratekalna primjena morfija rijetko se koristi samostalno za liječenje postoperativne boli, iako je poznato da pruža izvrsnu analgeziju. Naime, izravna primjena morfija u IT prostor lako dovodi do visokih koncentracija lijeka potrebnih za postizanje učinka¹. Raspodjela IT primjenjenih opioida između vodene (cerebrospinalna tekućina) i masne (živčane strukture, membrane) faze određena je hidrofilnošću ili lipofilnošću i veličinom ionizirane frakcije. Lijekovi koji su izraženije hidrofilni, poput morfija, s velikom ioniziranom frakcijom zadržat će se u vodenoj fazi (cerebrospinalna tekućina) i penjati se rostralno¹⁰. Nakon IT primjene morfija, koncentracije u cerebrospinalnom likvoru postupno opadaju nakon 12 sati - dolazi do spore difuzije u epiduralni prostor s posljedičnim polaganim porastom koncentracije u plazmi. Eliminacija opioidnih analgetika iz CSF-a vrši se uz pomoć transportnog sustava glikoproteinskog nosača smještenog u koroidnom pleksusu, a trajanje učinka intratekalnog morfija upravo zahvaljujući bifazičnom obrascu distribucije lijeka (rani poluživot od 1,5 h i kasna faza poluživota od oko 6h) može biti i do 24h^{1, 10}. Kako je već navedeno, Wangova studija iz 1979.²⁴ predstavila je intratekalni morfij kao model liječenja boli kod bolesnika sa terminalnom karcinomskom boli. Naime, istraživana je primjena morfija

intratekalno u dvostruko slijepom ispitivanju, te se pokazalo da je morfij primijenjen intratekalno učinkovit modalitet analgezije bolesnika sa proširenim karcinomom²⁴. Od tada nadalje, intratekalni morfij u analgetske svrhe ušao je u širu upotrebu. Međutim, i dalje ne postoji konsenzus anestezioloških društava u pogledu optimalnog doziranja intratekalnog morfija. Učinkovita analgezija može se postići primjenom doza u rasponu od 0,1 do 2,5 mg¹¹. Posljednjih godina niske doze intratekalnog morfija u rasponu od 0,1 do 0,25 mg korištene su češće nego više doze upravo radi smanjenja nuspojava i komplikacija povezanih s višim dozama. Niska doza intratekalnog morfija u kombinaciji sa spinalnom anestezijom pruža učinkovitu i sigurnu analgeziju za carski rez¹², hemoroidektomiju²⁵, podvezivanje jajovoda²⁶, transuretralnu prostatektomiju²⁷ i ortopedske operacije¹¹. Intratekalna primjena opioda dobra je alternativna analgetska metoda jer se na taj način ubrizgavaju izravno u cerebrospinalnu tekućinu, blizu struktura središnjeg živčanog sustava u kojem opiodi djeluju. Postupak je brz, jednostavan, i s relativno niskim rizikom za razvoj komplikacija i niskim stopama neuspjeha izvođenja postupka²⁸. Govoreći o nuspojavama opioda, rizici i nuspojave intratekalnog morfija uključuju mučninu, povraćanje, svrbež, retenciju urina ili depresiju disanja. Gwirtz i njegov tim objavili su studiju koja je uključivala 5969 pacijenata, a koji su primili intratekalni morfij za postoperativnu analgeziju. U navedenoj studiji uočena je učestalost respiratorne depresije od 3%²⁹. Slijedom navedenoga, optimalno doziranje te pojavnost nuspojava ITM su još uvijek su prijeporna točka i ponekad izvor nesigurnosti kod primjene ITM za brojne kliničare. Međutim, brojne kliničke studije dosljedno naglašavaju učinkovitost i sigurnost intratekalnog morfija, iako također ističu potencijalne nuspojave, koje, kako je gore spomenuto, mogu ograničiti njegovu primjenu. Sveukupno, intratekalni morfij ostaje jedan od temeljnih analgetskih

modaliteta u liječenju kronične, teško izlječive boli, te omogućuje bolju kvalitetu života odabranim pacijentima ³⁰.

4. Primjena intratekalnog morfija kod totalne endoproteze kuka

Intratekalni morfij postao je važan dodatak u liječenju postoperativne boli kod pacijenata koji se podvrgavaju operativnom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka. Njegova upotreba zajedno sa spinalnom anestezijom, osobito u kombinaciji s blokovima quadratus lumborum (QL - quadratus lumborum block), značajno povećava postoperativnu analgeziju i smanjuje potrebu za dodatnom intravenskom primjenom opioida. Istraživanje koje je proveo Mendieta Sánchez i suradnici ³¹ procjenjuje učinkovitost i sigurnost subarahnoidalne primjene kombinacije morfija i bupivakaina za postoperativno liječenje boli u bolesnika koji su podvrgnuti ugradnji totalne endoproteze kuka. Kombinacija 0,1 mg morfija sa bupivakainom značajno je smanjila potrebu za intravenskim morfijem u prvih 48 sati nakon operacije, bez pojave znakova respiratorne depresije. Glavne nuspojave bile su retencija mokraće i blagi svrbež. Druga studija koju je proveo Kukreja sa suradnicima ³² istraživala je može li dodavanje intratekalnog morfija spinalnoj anesteziji ili kod kombinacije spinalne anestezije i QL bloka pružiti adekvatnu ili čak superiornu postoperativnu analgeziju u bolesnika koji su podvrgnuti primarnoj THA. Studija je pokazala da dodavanje 100 mcg ITM-a značajno poboljšava postoperativnu analgeziju u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala samo spinalnu anesteziju te spinalnu anesteziju i QL blok. O tome svjedoči smanjenje potrebe za upotrebom opioida intravenski u prva 24 postoperativna sata te rezultati vizualne analogne skale za bol (VAS, od engl. visual analog scale) koji su bili niži u skupini s ITM. Također, boravak u bolnici bio je kraći u ITM grupi u odnosu na ostale grupe

ispitanika. Nadalje, randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je uspoređivalo dodavanje ITM u niskim dozama (0,1 mg i 0.2 mg) bupivakainu tijekom spinalne anestezije za THA pokazalo je da je potreba za dodatnom analgezijom bila znatno niža u skupini s morfijem. Studija zaključuje da primjena 0,2 mg intratekalnog morfija u kombinaciji s bupivakainom pruža bolju analgeziju za bolesnike koji su podvrgnuti THA-u u usporedbi sa samim bupivakainom ili u kombinaciji sa 0,1 mg morfija ³³. To sugerira da intratekalni morfij u malim dozama može biti učinkovit modalitet za liječenje postoperativne boli kod ovakvih kirurških zahvata ^{33, 34}. Štoviše, dugi niz godina povlači se pitanje idealne doze ITM, posebno uzevši u obzir nuspojave, te je istraživanje koje je proveo Gescher pokazalo da doza 150 mcg ITM pruža dobre analgetske učinke s duljim trajanjem djelovanja, a usporedivim profilom nuspojava kao doza od 100 mcg ITM. Ova doza nije bila povezana s razvojem respiratorne depresije i stoga se može sigurno primijeniti kod pacijenata koji su otpušteni na odjel nakon operacije ukoliko Jedinica intenzivnog liječenja nije dostupna ³⁵. Dok ITM ne mijenja drastično sposobnost mobilizacije unutar prva 24 sata, on značajno smanjuje bolnost i potrebu za dodatnom analgezijom, čime pridonosi ugodnijem procesu oporavka. Upotreba intratekalnog morfija predstavlja značajan napredak u postoperativnom liječenju boli za pacijente podvrgnute operaciji ugradnje totalne endoproteze kuka.

5. Klinički izazovi u primjeni intratekalnog morfija kod totalne endoproteze kuka

Kako je već navedeno, intratekalni morfij je prema mnogim studijama učinkovita metoda postoperativne analgezije nakon THA. Izazovi primjene ITM kod THA se ponajviše ogledaju po pitanjima učinkovitosti u odnosu na druge analgetske metode te sigurnosnog profila intratekalnog morfija, odnosno pojave nuspojava. Gonvers i

suradnici proveli su sustavni pregled, meta-analizu i sekvencijalnu analizu ispitivanja s primarnim ciljem utvrđivanja učinkovitosti i sigurnosti intratekalnog morfija, dok je sekundarni cilj bio odrediti dozu povezanu s najvećom učinkovitošću i sigurnošću ³⁰. Zaključeno je da intratekalni morfij pruža učinkovitu analgeziju nakon operacija ugradnje endoproteza donjih ekstremiteta značajno ublažavajući bol bez povećanja rizika od respiratorne depresije, ali na račun povećane stope postoperativne mučnine i povraćanja kod većih doza. Nadalje, pokazali su da je 100 mcg doza "praga" iznad koje je povećana pojavnost postoperativne mučnine i povraćanja. Dakle, osim navedene meta- analize, više je studija provedeno uspoređujući različite doze ITM u potrazi za optimalnom. Baš kao već navedena Gescherova studija, prospektivna studija iz 2022. koju je proveo Sibanyoni sa suradnicima istraživala je doze ITM od 100 mcg te 150 mcg za operaciju ugradnje potpune endoproteze kuka i koljena, te su pokazali da doza od 150 mcg pruža dobre analgetske učinke s duljim trajanjem djelovanja i profilom nuspojava usporedivim s dozom od 100 mcg ITM ³⁶. S obzirom da je PONV učestala nuspojava kod primjene opioida, Moraitis je istraživao rizik od PONV-a nakon spinalne anestezije u kombinaciji s intratekalnim morfijem te povezanost istog sa primjenom PONV - profilakse ³⁷. Naime, intratekalni morfij je visoko emetogen te je studija pokazala da je rizik od PONV-a bio je povezan s primjenom profilakse te poznatim čimbenicima rizika za PONV. Njegova studija sugerira da bi liberalnija uporaba PONV- profilakse mogla biti jedan od načina kako smanjiti incidenciju PONV-a kod ITM. Govoreći o nuspojavama, valja spomenuti i diamorfin odnosno diacetilmorfin (polusintetski opioid dobiven acetilacijom morfija) koji se češće koristi intratekalno nego morfij u Ujedinjenom Kraljevstvu ³⁸. On ima smanjeni rizik od odgođene respiratorne depresije, prihvatljivo trajanje postoperativne analgezije i manji rizik od svrbeža ³⁹. Diamorfin je potentniji spoj od

morfija i obično se intratekalno koristi u višim dozama (0,3-0,4 mg) u odnosu na morfij, no potrebne su opsežnije studije glede šire upotrebe diamorfina u svrhe postoperativne analgezije.

6. Zaključak

Intratekalni morfij pokazao se kao značajan analgetski modalitet za liječenje postoperativne boli nakon operacija ugradnje totalne endoproteze kuka. S obzirom da je THA izrazito bolan, a vrlo često izvođen operativni zahvat, optimalna analgezija kod THA je tema koja zaokuplja interes znanstvene zajednice dugi niz godina. Liječenje postoperativne boli treba se prvenstveno temeljiti na rezultatima randomiziranih kontroliranih ispitivanja i meta-analiza visoke kvalitete. Sistematska analiza provedena 2015 obuhvatila je 58 studija ⁴⁰, a uspoređivala je različite modalitete postoperativne analgezije kod THA. Pokazao da neke analgetski modaliteti (neopioidni analgetici, blok lumbalnog pleksusa) mogu utjecati na smanjenje prosječne potrebe za opioidima postoperativno i/ili prosječni intenzitet boli u usporedbi s kontrolama, ali dostupne randomizirane kontrolirane studije ipak omogućuju određivanje najboljeg dokazanog modaliteta za kupiranje postoperativne boli za THA. Slijedom navedenoga, a temeljem brojnih studija koje pokazuju iznimnu korist ITM kod THA, možemo zaključiti da intratekalni morfij pruža učinkovitu analgeziju nakon operacija ugradnje endoproteza donjih ekstremiteta pružajući značajno ublažavanje boli bez povećanja rizika od respiratorne depresije, ali na račun povećane stope postoperativne mučnine i povraćanja kod većih doza. Prema tome, važno je ITM primjenjivati pažljivo uz poslijeoperacijski nadzor bolesnika upravo imajući na umu nuspojave koje su uglavnom ovisne o dozi. Ostaje zaključiti da je ITM dokazano učinkovit analgetski modalitet za THA, no s obzirom na mnoga otvorena pitanja, daljnje studije na ovu temu svakako trebaju biti provedene.

7. Sažetak

Morfij, opioidni analgetik, intratekalnim načinom primjene u širu upotrebu ušao je 1979. godine. Operativni zahvat ugradnje totalne endoproteze kuka je najizvođeniji elektivni kirurški zahvat u razvijenom svijetu. Međutim, često je praćen sa značajnim postoperativnim bolovima koji mogu negativno utjecati na oporavak bolesnika te postoperativnu rehabilitaciju. PROSPECT smjernice za postoperativnu analgeziju kod THA preporučuju upotrebu intratekalnog morfija kao dodatka spinalnoj anesteziji radi postoperativne analgezije. Iako se operativni zahvat ugradnje potpune endoproteze kuka sve više izvodi u sklopu jednodnevne kirurgije ili sa kratkim boravkom u bolnici, anesteziolozi su još uvijek suzdržani oko primjene intratekalnog morfija unatoč njegovom dobrom analgetskom učinku, ponajviše zbog straha od nuspojava u vidu postoperativne mučnine i povraćanja respiratorne depresije. Ove komplikacije mogu rezultirati produljenim bolničkim liječenjem, povećati postoperativni morbiditet i smanjiti zadovoljstvo pacijenta liječenjem, čime učinkovitost i dobrobiti ovog analgetskog modaliteta usmjerenog na pacijenta padaju u drugi plan. Intratekalni morfij pokazao se kao značajna analgetska metoda za liječenje postoperativne boli nakon operacija ugradnje totalne endoproteze kuka. Prema tome, pažljiva primjena uz poslijeoperacijski nadzor bolesnika, te imajući na umu nuspojave koje su uglavnom ovisne o dozi, osigurava intratekalnom morfiju mjesto jednog od važnijih analgetskih modaliteta za kirurške zahvate na donjim ekstremitetima. Međutim, daljnje randomizirane studije vezane za optimalno doziranje IT morfija svakako trebaju biti provedene.

8. Summary

Intrathecal morphine for analgesia after total hip arthroplasty

Morphine, an opioid analgesic, was widely used by the intrathecal method in 1979. The operative procedure of total hip arthroplasty is the most performed elective surgical procedure in the developed world. However, it is often accompanied by significant postoperative pain that can negatively affect the patient's recovery and postoperative rehabilitation. The PROSPECT guidelines for postoperative analgesia for THA, the use of intrathecal morphine as an adjunct to spinal anesthesia for postoperative analgesia is recommended. Although the total hip arthroplasty is increasingly performed as part of a one-day surgery or with a short hospital stay, anesthesiologists are still reluctant to use intrathecal morphine despite its good analgesic effect, mostly due to the fear of side effects in the form of postoperative nausea and vomiting and respiratory depression. These complications can result in prolonged hospital stay, increase postoperative morbidity, and decrease patient satisfaction, thus compromising the effectiveness and benefit of this patient-centered analgesic modality. Intrathecal morphine has been shown to be a significant analgesic method for the treatment of postoperative pain in total hip arthroplasty. Therefore, careful application with postoperative patient monitoring, and keeping in mind its side effects that are mostly dose-dependent, ensures that intrathecal morphine is one of the most important analgesic modalities for surgical interventions on the lower extremities. But given the many open questions, further randomised studies should be conducted particularly considering the optimal dosing regimen.

9. Reference

1. De Sousa K, Chandran R. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: current trends. *World J Anesthesiol.* 2014;3(3):191–202. <https://doi.org/10.5313/wja.v3.i3.191>.
2. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(4):780-785. doi:10.2106/JBJS.F.00222
3. Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy. *Pain Physician.* 2007;10(2):357-366.
4. Apfelbaum, Jeffrey L. MD*; Chen, Connie PharmD†; Mehta, Shilpa S. PharmD†; Gan, Tong J. MD‡. Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesthesia & Analgesia* 97(2):p 534-540, August 2003. | DOI: 10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E
5. Anger M, Valovska T, Beloeil H, Lirk P, Joshi GP, Van de Velde, i sur. PROSPECT Working Group* and the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2021 Aug;76(8):1082-1097. doi: 10.1111/anae.15498. Epub 2021 May 20. PMID: 34015859.
6. Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression. *Drugs.* 2011;71(14):1807–19. <https://doi.org/10.2165/11596250-000000000-0000>.
7. Gehling MHG, Luesebrink T, Kulka PJ, Tryba M. The effective duration of analgesia after intrathecal morphine in patients without additional opioid

- analgesia: a randomized double-blind multicentre study on orthopaedic patients. Eur J Anaesthesiol. 2009;26(8):683–8. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328329b045>.
8. Mugabure BB. An update on neuraxial opioid induced pruritus prevention. J Anesth Crit Care Open Access. 2016;6(2):00226. <https://doi.org/10.15406/jaccoa.2016.06.00226>. Return to ref 4 in article
 9. Hess SR, Lahaye LA, Waligora AC, Sima AP, Jiranek WA, Golladay GJ, et al. Safety and side-effect profile of intrathecal morphine in a diverse patient population undergoing total knee and hip arthroplasty. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2019;29(1):125–9. <https://doi.org/10.1007/s00590-018-2293-9>
 10. Haghjooy-Javanmard S, Ghasemi A, Laher I, Zarrin B, Dana N, Vaseghi G. Influence of morphine on TLR4/ NF-kB signaling pathway of MCF-7 cells. Bratisl Lek Listy. 2018;119(4):229-233. doi:10.4149/BLL_2018_043
 11. Kalso E. Effects of intrathecal morphine, injected with bupivacaine, on pain after orthopedic surgery. British Journal Of Anaesthesia 1983; 55: 415–22
 12. Abboud TK, Dror A, Mosaad P, et al. Mini-dose intrathecal morphine for the relief of post-cesarean section pain:safety, efficacy, and ventilatory responses to carbon dioxide. Anesthesia & Analgesia 1988; 67: 137–43.
 13. Dahl JB, Mathiesen O, Kehlet H. An expert opinion on postoperative pain management, with special reference to new developments. Expert Opin Pharmacother. 2010 Oct;11(15):2459-70. doi: 10.1517/14656566.2010.499124. PMID: 20586709.
 14. Kehlet H. Enhanced postoperative recovery: good from afar, but far from good? Anaesthesia 2020; 75: 54–61. F

15. Shah N, Padalia D. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Dec 9, 2022. Intrathecal Delivery System.
16. Leite Junior JB, de Mello Bastos JM, Samuels RI, Carey RJ, Carrera MP. Reversal of morphine conditioned behavior by an anti-dopaminergic post-trial drug treatment during re-consolidation. *Behav Brain Res.* 2019;359:771-782. doi:10.1016/j.bbr.2018.08.009
17. Barut GA, Tunç M, Şahin Ş, Ulus F, Sazak H. Effects of epidural morphine and levobupivacaine combination before incision and after incision and in the postoperative period on thoracotomy pain and stress response. *Turk J Med Sci.* 2018;48(4):716-723. Published 2018 Aug 16. doi:10.3906/sag-1706-106
18. Grass JA. Fentanyl: clinical use as postoperative analgesic--epidural/intrathecal route. *J Pain Symptom Manage.* 1992 Oct;7(7):419-30.
19. Raft J, Podrez K, Baumann C, Richebé P, Bouaziz H. Postoperative Clinical Monitoring After Morphine Administration: A Retrospective Multicenter Practice Survey. *Curr Drug Saf.* 2019;14(2):140-146.
20. El Shora HA, El Beleehey AA, Abdelwahab AA, Ali GA, Omran TE, Hassan EA, Arafat AA. Bilateral Paravertebral Block versus Thoracic Epidural Analgesia for Pain Control Post-Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Aug;68(5):410-416.
21. Schauer SG, Naylor JF, Maddry JK, Hinojosa-Laborde C, April MD. Trends in Prehospital Analgesia Administration by US Forces From 2007 Through 2016. *Prehosp Emerg Care.* 2019 Mar-Apr;23(2):271-276.

22. Anghelescu DL, Guo A, Morgan KJ, Frett M, Prajapati H, Gold R, Federico SM. Pain Outcomes After Celiac Plexus Block in Children and Young Adults with Cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2018 Dec;7(6):666-672.
23. Mendieta, Sánchez, Jm., Fernández-Liesa, Ji., Marco, G., Alfredo, Panadero., Sánchez-Ledesma, Mj., Macías, A. Efficacy of 0.1 mg of subarachnoid morphine combined with bupivacaine on postoperative analgesia in total hip arthroplasty. *Revista española de anestesiología y reanimación.* 1999 ;46(10):433-.
24. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149–51
25. Amanor-Boadu SD. Assessment of mini dose intrathecal morphine for analgesia after hemorrhoidectomy. *West African Journal of Medicine* 1992; 11: 146–9
26. Campbell DC, Riben CM, Rooney ME, Crone LA, Yip RW. Intrathecal morphine for postpartum tubal ligation postoperative analgesia. *Anesthesia & Analgesia* 2001; 93:1006–11
27. Cunningham AJ, McKenna JA, Skene DS. Single injection spinal anaesthesia with amethocaine and morphine for transurethral prostatectomy. *British Journal of Anaesthesia* 1983; 55: 423–7
28. Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2009;102(2):156-167. doi:10.1093/bja/aen368

29. Gwirtz KH, Young JV, Byers RS, et al. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute post-operative pain. *Anesthesia & Analgesia* 1999; 88: 599–604
30. Gonvers E, El-Boghdadly K, Grape S, Albrecht E. Efficacy and safety of intrathecal morphine for analgesia after lower joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2021 Dec;76(12):1648-1658. doi: 10.1111/anae.15569. Epub 2021 Aug 27.
31. Kukreja P, O'keefe K, Peabody Lever JE, et al. Effects of Intrathecal Morphine Administration in Patients Undergoing Primary Total Hip Arthroplasty Under Spinal Anesthesia With Quadratus Lumborum Block for Postoperative Analgesia. *Cureus*. 2024;16(3):e57346.
32. Johannes, Gescher. The use of intrathecal morphine for acute postoperative pain in lower limb arthroplasty surgery: a survey of practice at an academic hospital. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022.;17(1) doi: 10.1186/s13018-022-03215-0
33. Vitola E, Buraka N, Ertz R, Golubovska I, Miscuks A. Effect of different low doses of intrathecal morphine (0.1 and 0.2 mg) on pain and vital functions in patients undergoing total hip arthroplasty: a randomised controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2022 Dec 5;22(1):377. doi: 10.1186/s12871-022-01919-8. PMID: 36471258; PMCID: PMC9720955.
34. Cheah JW, Sing DC, Hansen EN, Aleshi P, Vail TP. Does Intrathecal Morphine in Spinal Anesthesia Have a Role in Modern Multimodal Analgesia for Primary Total Joint Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2018 Jun;33(6):1693-1698. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.016. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29433962.

35. Athanasios, Koulousakis., Johannes, Kuchta., A., Bayarassou., Volker, Sturm. Intrathecal opioids for intractable pain syndromes.. *Acta Neurochirurgica*, (2007).;97:43-48. doi: 10.1007/978-3-211-33079-1_5
36. Sibanyoni M, Biyase N, Motshabi Chakane P. The use of intrathecal morphine for acute postoperative pain in lower limb arthroplasty surgery: a survey of practice at an academic hospital. *J Orthop Surg Res*. 2022 Jun 21;17(1):323. doi: 10.1186/s13018-022-03215-0. PMID: 35729586; PMCID: PMC9210664
37. Moraitis A, Hultin M, Walldén J. Risk of postoperative nausea and vomiting in hip and knee arthroplasty: a prospective cohort study after spinal anaesthesia including intrathecal morphine. *BMC Anesthesiol*. 2020 Sep 23;20(1):242. doi: 10.1186/s12871-020-01154-z. PMID: 32972366; PMCID: PMC7517815.
38. Cumberworth A. Choice of intrathecal opioid for hip arthroplasty. *Anaesthesia*. 2017 Mar;72(3):408. doi: 10.1111/anae.13792. PMID: 28176313.
39. Husaini SW, Russell IF. Intrathecal diamorphine compared with morphine for postoperative analgesia after Caesarean section under spinal anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81: 135–9.
40. Højer Karlsen AP, Geisler A, Petersen PL, Mathiesen O, Dahl JB. Postoperative pain treatment after total hip arthroplasty: a systematic review. *Pain*. 2015 Jan;156(1):8-30. doi: 10.1016/j.pain.000000000000003. PMID: 25599296.

Životopis

Rođena sam u Splitu 29.05.1992. godine. Osnovnu i srednju školu završila sam u Splitu, te sam 2017. godine diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Od 2019. godine sam na specijalizaciji iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine na KBC Zagreb.

Članica sam Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu te pridruženi član Europskog anesteziološkog društva.