



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ/ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΛΕΝΗ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Συσχέτιση χαμηλής έναντι υψηλής δόσης ενδοφλέβιας remifentanyl διεγχειρηρητικά με την άμεση μετεγχειρητική αναλγησία, μετά από ορθοπεδικά χειρουργεία: Προοπτική , τυχαιοποιημένη μελέτη.

Υπό

ΖΩΤΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

Αναισθησιολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Λάρισα, 2025

Επιβλέπουσα: Αρέθα Διαμάντω, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακού Γενικού
Νοσοκομείου Πατρών

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Αρέθα Διαμάντω, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών
3. Μεταξία Μπαρέκα, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Μαρία Νταλούκα, Επιμελήτρια Α, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The effect of Low vs High dose of intraoperative remifentanyl on postoperative analgesia in the postanesthesia care unit, after orthopedics surgeries: A prospective randomized trial

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης θα ήταν αδύνατη χωρίς την ουσιαστική συμβολή καθηγητών και συναδέλφων, στους οποίους θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη. Πρώτα από όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, καθώς και όλους τους συντελεστές του Μεταπτυχιακού προγράμματος «Αλγολογία και Ανακουφιστική / Παρηγορική Φροντίδα», που με τις ομιλίες τους, τις συμβουλές τους, την κατάθεση προσωπικών τους εμπειριών, τη διάθεση του χρόνου τους και τη βοήθειά τους κατάφεραν να μας ανοίξουν νέους ορίζοντες στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου στην Ελλάδα, να μας ευαισθητοποιήσουν πάνω στο ιδιαίτερο αυτό θέμα και να μας δείξουν πώς με επιστημονική αρτιότητα, ανθρωπιά και σεβασμό στον άνθρωπο μπορούμε να συνεισφέρουμε ο καθένας μας το δικό του λιθαράκι στην αντιμετώπιση ασθενών με πόνο και στην Ανακουφιστική / Παρηγορική Φροντίδα.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Διαμάντω Αρέθα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών, χωρίς τη βοήθεια της οποίας η παρούσα μελέτη θα ήταν αδύνατον να πραγματοποιηθεί. Την ευχαριστώ ιδιαιτέρως για τη βοήθεια στο σχεδιασμό της μελέτης, τις χρήσιμες συμβουλές της και την εξαιρετική βοήθειά της στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ, στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του αναισθησιολογικού τμήματος του Π.Γ.Ν. Πάτρας, για τη βοήθεια και την ανοχή τους κατά τη φάση των χειρουργικών επεμβάσεων των ασθενών και συλλογής των δεδομένων.

Περίληψη

Συσχέτιση χαμηλής έναντι υψηλής δόσης ενδοφλέβιας remifentanyl διεγχειρηθητικά με την άμεση μετεγχειρητική αναλγησία, μετά από ορθοπεδικά χειρουργεία: Προοπτική , τυχαιοποιημένη μελέτη.

Εισαγωγή – Σκοπός : Ένας από τους βασικούς τρόπους αντιμετώπισης του διεγχειρητικού πόνου είναι η χρήση ενδοφλέβιων οπιοειδών και κυρίως remifentanyl, λόγω της ταχείας έναρξης δράσης και της ταχείας αποδρομής της. Τα οπιοειδή, όμως, εν γένει και ιδιαίτερα η remifentanyl, έχουν συνδεθεί με ένα φαινόμενο που λέγεται υπεραλγησία σχετιζόμενη με τα οπιοειδή (opioind induced hyperalgesia – OIH) δηλαδή, οι ασθενείς που λαμβάνουν remifentanyl διεγχειρητικά και ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις, μπορούν να αναπτύξουν αυξημένη ευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα και αυξημένες ανάγκες σε οπιοειδή για τη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της διεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης χαμηλών ($< 0,1\mu\text{g/kg/min}$) ή υψηλών ($\geq 0,1\mu\text{g/kg/min}$) δόσεων remifentanyl και της αυξημένης ανάγκης για χορήγηση αναλγητικών στην ανάνηψη, μετά από ορθοπεδικά χειρουργεία υπό γενική αναισθησία.

Μέθοδος – Υλικό : Πρόκειται για μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς ορθοπεδικών χειρουργείων υπό γενική αναισθησία (TIVA με προποφόλη και remifentanyl), οι οποίοι τυχαιοποιούνταν στις εξής ομάδες: 1)LR: στάγδην έγχυση remifentanyl $< 0,1\mu\text{g/kg/min}$ 2)HR : στάγδην έγχυση remifentanyl $\geq 0,1\mu\text{g/kg/min}$. Πριν την έναρξη του χειρουργείου, χορηγούνταν dexamethasone 8mg, omeprazole 40mg, paracetamol 1gr και fentanyl 5 -10 $\mu\text{g/kg}$. Προς το τέλος του χειρουργείου (10min πριν τον εκτιμώμενο χρόνο λήξης), χορηγούνταν 1 $\mu\text{g/kg}$ fentanyl. Οι διεγχειρητικοί στόχοι ήταν: HR = -30% έως +15% baseline, SAP = - 30% έως +15% baseline, MAP $> 65\text{mmHg}$, BIS=40-60. Μετεγχειρητικά στην ανάνηψη, η εκτίμηση του πόνου γινόταν με την κλίμακα NRS. Όταν NRS ≥ 4 δίνονταν rescue analgesia Apotel, Tramadol, NSAIDS. Αν NRS ≥ 6 δίνονταν 25 μg fentanyl ανά 15min. Η τυχόν μετεγχειρητική ναυτία και έμετος αντιμετωπίζονταν με ονδασετρόνη. Το μετεγχειρητικό ρίγος αντιμετωπίζονταν με πεθιδίνη 10-20mg. Οι ασθενείς στην ανάνηψη εξέρχονταν όταν πληρούσαν τα κριτήρια της κλίμακας Aldrete > 9 .

Αποτελέσματα : Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 48 ασθενείς συνολικά, 24 ασθενείς σε κάθε ομάδα (LR vs HR group). Διεγχειρητικά, ο χειρουργικός χρόνος και ο χρόνος αναισθησίας ήταν στατιστικά πιο αυξημένοι στην ομάδα HR ($p=0.006$ αντίστοιχα). Η δόση Remifentanil ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα HR ($p<0.0001$) αλλά δεν

υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην δόση Fentanyl ($p=0.83$) και Propofol ($p=0.06$) μεταξύ των ομάδων. Επιπλέον, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην MAP, SPO₂, HR και BIS μεταξύ των ομάδων. Ο χρόνος αποσωλήνωσης ήταν παρόμοιος μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών ($p=0.33$). Μετεγχειρητικά, οι δύο ομάδες είχαν παρόμοιες τιμές HR, MAP και SPO₂. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον χρόνο μέχρι την πρώτη δόση Fentanyl ($p=0.58$), στην συνολική δόση Fentanyl ($p=0.30$), στον αριθμό των bolus δόσεων Fentanyl ($p=0.48$) και στο χρόνο για 'rescue analgesia' ($p=0.94$). Το Aldrete Score ήταν σημαντικά αυξημένο στην ομάδα HR ($p=0.002$). Δεν υπήρχε διαφορά στην εμφάνιση μετεγχειρητικά ναυτίας, έμετου, ρίγους, κνησμού, ζάλης, υπότασης και βραδυκαρδίας.

Συμπεράσματα : Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε ότι η διεγχειρητική χορήγηση υψηλών δόσεων remifentanyl σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικά χειρουργεία υπό γενική αναισθησία, συνοδεύεται από υπεραλγησία οφειλόμενη σε οπιοειδή. Επίσης, οι υψηλές δόσεις remifentanyl διεγχειρητικά, δεν αυξάνουν τον χρόνο αποσωλήνωσης, ούτε τις μετεγχειρητικές επιπλοκές των οπιοειδών.

Λέξεις- Κλειδιά: remifentanyl, υπεραλγησία οφειλόμενη σε οπιοειδή, οξύς πόνος, μετεγχειρητικός πόνος

Abstract

The effect of Low vs High dose of intraoperative remifentanyl on postoperative analgesia in the postanesthesia care unit, after orthopedics surgeries: A prospective randomized trial

Background – Aim: Intraoperative pain is been successfully reduced by the administration of opioids, especially remifentanyl, due to its rapid onset of action and elimination. However, opioids in general and remifentanyl in particular, have been associated with a phenomenon called opioid induced hyperalgesia (OIH), where patients who receive remifentanyl intraoperatively may develop increased sensitivity to painful stimuli and increased opioid needs for postoperative pain management. The aim of the present study is to examine whether there is an association between intraoperative administration of low ($< 0.1\mu\text{g/kg/min}$) or high ($\geq 0.1\mu\text{g/kg/min}$) doses of remifentanyl and the increased need for analgesics for postoperative pain management, after orthopedic surgeries.

Materials and Methods: In a prospective, randomized study, 48 patients who underwent orthopedic surgery under general anesthesia (TIVA with propofol and remifentanyl) were randomly allocated to the following groups (n=24 each): 1) LR: remifentanyl infusion $< 0.1\mu\text{g/kg/min}$ 2)HR: remifentanyl infusion: $\geq 0.1\mu\text{g/kg/min}$. At the beginning of the surgery, dexamethasone 8mg, omeprazole 40mg, paracetamol 1gr and fentanyl 5-10 $\mu\text{g/kg}$ were administered. Approximately 10min before the estimated end of the surgery, fentanyl 1 $\mu\text{g/kg}$ was administered. Intraoperative goals were the followings: HR = -30% to +15% baseline, SAP = - 30% to +15% baseline, MAP $> 65\text{mmHg}$, BIS=40-60. Postoperative pain was assessed using the NRS scale. When NRS ≥ 4 , rescue analgesia (Apotel, Tramadol, NSAIDS) was administered, while if NRS ≥ 6 , 25 μg fentanyl was given every 15min. Postoperative nausea and vomiting were treated with ondansetron, while shivering was treated with pethidine 10-20mg. Patients were discharged when they met the criteria of the Aldrete scale > 9 .

Results: Intraoperatively, surgical and anesthesia time were significantly longer in the HR group (p=0.006 respectively). Remifentanil dose was significantly higher in the HR group (p<0.0001) but there was no statistically significant difference in the fentanyl (p=0.83) and propofol (p=0.06) doses between the groups. In addition, there were no statistically significant differences in MAP, SPO₂, HR and BIS. Extubation time was similar between the two groups (p=0.33). Postoperatively, the two groups had similar HR, MAP and SPO₂ values. There were no statistically significant differences in time

to first fentanyl dose ($p=0.58$), total fentanyl dose ($p=0.30$), number of fentanyl bolus doses ($p=0.48$) and time to 'rescue analgesia' ($p=0.94$). Aldrete Score was significantly increased in the HR group ($p=0.002$). There was no difference in the occurrence of postoperative nausea, vomiting, shivering, pruritus, dizziness, hypotension and bradycardia.

Conclusions: In the present study, no significant relationship was found between intraoperative remifentanyl dose and postoperative opioid-induced hyperalgesia in patients undergoing orthopedic surgery under general anesthesia. Furthermore, high doses of remifentanyl intraoperatively did not seem to increase extubation time or postoperative complications due to opioid administration.

Keywords: remifentanyl, opioid-induced hyperalgesia, acute pain, postoperative pain

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΟΝΟΣ.....	10
1.1 Ορισμός του πόνου.....	10
1.2 Ταξινόμηση του πόνου βάσει της διάρκειάς του : Οξύς-Χρόνιος Πόνου..	10
1.3 Ταξινόμηση του πόνου βάσει της παθοφυσιολογίας.....	11
1.4 Οξύς Μετεγχειρητικός Πόνος.....	12
1.4.1 Ορισμός του οξέος μετεγχειρητικού πόνου.....	12
1.4.2 Παθοφυσιολογία του οξέος μετεγχειρητικού πόνου.....	12
1.5 Συστηματικές επιπτώσεις του οξέος μετεγχειρητικού πόνου.....	16
1.5.1 Νευροενδοκρινικές – φλεγμονώδεις αντιδράσεις.....	16
1.5.2 Επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα.....	17
1.5.3 Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	17
1.5.4 Επιπτώσεις στο γαστρεντερικό σύστημα.....	18
1.5.5 Επιπτώσεις στο μηχανισμό πήξης.....	18
1.5.6 Επιπτώσεις στον ανοσολογικό μηχανισμό.....	18
1.6 Μέθοδοι αξιολόγησης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου.....	18
1.6.1 Οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale - VAS).....	19
1.6.2 Αριθμητική κλίμακα βαθμονόμησης(Numerical Rating Scale–NRS).....	20
1.6.3 Λεκτική περιγραφική κλίμακα (Verbal Rating Scale – VRS).....	20
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΤΟΥ ΟΞΕΩΣ ΠΟΝΟΥ.....	21
2.1 Remifentanyl.....	21
2.1.1 Φυσικοχημικές ιδιότητες της Remifentanyl.....	21
2.1.2 Φαρμακοκινητική Remifentanyl.....	22
2.1.3 Φαρμακοδυναμική της Remifentanyl.....	25
2.1.4 Μειονεκτήματα Remifentanyl.....	26
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ.....	28
3.1 Μηχανισμοί Υπεραλγησίας προκαλούμενης από τα οπιοειδή.....	29
3.1.1 Ενεργοποίηση του κεντρικού γλουταμινεργικού συστήματος.....	29
3.1.2 Αύξηση δυνωρφινών του N.M.....	29

3.1.3 Διευκόλυνση των κατιόντων ρυθμιστικών συστημάτων.....	29
3.1.4 Γενετικοί παράγοντες.....	30
3.1.5 Transient receptor potential cation channel, subfamily V.....	30
3.2 Remifentanyl και Υπεραλγησία από τα οπιοειδή.....	30

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Εισαγωγή – Σκοπός της μελέτης.....	32
2.Μεθοδολογία.....	32
3.Κριτήρια Εισαγωγής ασθενών.....	34
4.Κριτηρια αποκλεισμού ασθενών.....	35
5.Καταγραφή στοιχείων.....	35
6. Στατιστική ανάλυση παρούσας μελέτης.....	36
7.Αποτελέσματα.....	36
8.Συζήτηση.....	43
9.Συμπεράσματα.....	49

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	50
--------------------------	-----------

Γενικό μέρος

Κεφάλαιο 1: ΠΟΝΟΣ

Ο πόνος αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού. Αν και είναι μια εμπειρία που έχουν βιώσει όλοι οι άνθρωποι, είναι δύσκολο να οριστεί με σαφήνεια, καθώς στην αντίληψή του και στον τρόπο που ο οργανισμός αντιδρά στον πόνο, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει η προσωπικότητα του ατόμου και οι προηγούμενες εμπειρίες του ¹.

1.1 Ορισμός του πόνου

Ο τελικός ορισμός δόθηκε για πρώτη φορά το 1979 από τη Διεθνή Οργάνωση Μελέτης και Καταπολέμησης του Πόνου (International Association for the Study of Pain – IASP) ως «μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη ή περιγράφεται με τους όρους μιας τέτοιας βλάβης»². Από τον ορισμό προκύπτει ότι ο πόνος αποτελείται από δύο συνιστώσες, την αισθητική και τη συναισθηματική. Το αισθητικό στοιχείο του πόνου σχετίζεται με την έκταση της ιστικής βλάβης και είναι περισσότερο αντικειμενικό, ενώ η συναισθηματική συνιστώσα σχετίζεται περισσότερο με την ψυχολογία και την προσωπικότητα του ατόμου και είναι υποκειμενική. Το 1994 η IASP πρότεινε επιπρόσθετα, την ταξινόμηση του πόνου ανάλογα με τη διάρκειά του σε οξύ ή χρόνιο, και ανάλογα με την παθοφυσιολογία του σε αλγαισθητικό, νευροπαθητικό και ψυχογενή πόνο¹.

1.2 Ταξινόμηση του πόνου βάσει της διάρκειάς του : Οξύς-Χρόνιος

Ο οξύς πόνος είναι η φυσιολογική και αναμενόμενη απάντηση του οργανισμού σε ένα ή περισσότερα βλαπτικά ερεθίσματα, χημικά, θερμικά ή μηχανικά. Οφείλεται σε φυσιολογική διέγερση των υποδοχέων του πόνου (αλγοϋποδοχείς) και προκαλείται από αναστρέψιμη ιστική βλάβη λόγω χειρουργικής επέμβασης, τραύματος ή οξείας νόσου του δέρματος, των εν τω βάθει ιστών ή των σπλάχνων. Όσον αφορά τη διάρκειά του οξύς θεωρείται ο πόνος που διαρκεί λιγότερο από 3 μήνες από την έναρξή του. Θεωρείται σύμπτωμα νόσου και από βιολογική άποψη αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό καθώς απομακρύνει τον οργανισμό από κάποιο βλαπτικό ερέθισμα, προειδοποιεί για την ύπαρξή του και προσανατολίζει τον θεράποντα στη διάγνωση της ιστικής βλάβης³.

Χρόνιος είναι ο πόνος που εξακολουθεί να υφίσταται και μετά τον αναμενόμενο χρόνο αποδρομής της ιστικής βλάβης που τον προκάλεσε και διαρκεί για περισσότερο από 3 μήνες από την αρχική προσβολή. Οφείλεται σε ανώμαλη διέγερση του νευρικού συστήματος, ακόμα και από χαμηλής έντασης ερεθίσματα και η έντασή του συνήθως αυξάνει σταδιακά⁴.

1.3 Ταξινόμηση του πόνου βάσει της παθοφυσιολογίας : Αλγαισθητικός – Νευροπαθητικός - Ψυχογενής

Αλγαισθητικός είναι ο πόνος που προκαλείται από την ενεργοποίηση αισθητικών υποδοχέων, ικανών να κωδικοποιούν, να μεταφέρουν, και να τροποποιούν βλαπτικά ερεθίσματα (χημικά, θερμικά, μηχανικά), τα οποία προκαλούν πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη. Είναι μια φυσιολογική απάντηση του νευρικού συστήματος στο επώδυνο ερέθισμα και συνδέεται με βλάβη των περιφερικών ιστών. Ανάλογα με τους ιστούς που βλάπτονται, ο αλγαισθητικός πόνος διακρίνεται σε σπλαχνικό και σωματικό. Ο σπλαχνικός πόνος είναι βύθιος, αμβλύν με ασαφή ή διάχυτη εντόπιση, εξαιτίας της ευρείας κατανομής των σπλαχνοαισθητικών ινών κατά μήκος 2-3 νευροτομιών στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού (NM). Οι αλγοϋποδοχείς των σπλάχνων είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στη διάταση, στην ισχαιμία και στην φλεγμονή. Ο επιφανειακός σωματικός πόνος οφείλεται στην διέγερση των αλγοϋποδοχέων του δέρματος και είναι οξύς και καλά εντοπισμένος⁵.

Νευροπαθητικός είναι ο πόνος που προκύπτει ως άμεση συνέπεια οργανικής βλάβης ή νόσου του σωματοαισθητικού συστήματος. Ανάλογα με την περιοχή της βλάβης του σωματοαισθητικού συστήματος, ο νευροπαθητικός πόνος διακρίνεται σε κεντρικής αιτιολογίας (εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός), με χαρακτηριστικά παραδείγματα τον πόνο μετά από κάκωση της σπονδυλικής στήλης, μετά από εγκεφαλικό ή στη σκλήρυνση κατά πλάκας και σε περιφερικής αιτιολογίας όπως είναι η διαβητική νευροπάθεια, η μεθερπητική νευραλγία, νευροπάθειες από HIV κ.α.⁶

Ψυχογενής ή σωματόμορφος είναι ο πόνος που προκαλείται, εντείνεται ή παρατείνεται από αποκλειστικά ψυχολογικά αίτια και η παθοφυσιολογία του είναι ασύμφωνη με την ανατομία του νευρικού συστήματος. Η διάγνωσή του γίνεται αφού έχει αποκλειστεί ο αλγαισθητικός ή νευροπαθητικός πόνος. Οι ασθενείς που βιώνουν τον ψυχογενή πόνο παρουσιάζουν παράλληλα σημεία υστερίας, κατάθλιψης και υποχονδρίασης (νευρωτική τριάδα)⁷.

1.4 Οξύς Μετεγχειρητικός Πόνος

1.4.1 Ορισμός του οξέος μετεγχειρητικού πόνου

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος όπως ορίστηκε από την ASA, είναι ένας «οξύς, αλγαισθητικός πόνος που αναπτύσσεται στον χειρουργικό ασθενή, είτε λόγω προϋπάρχουσας νόσου είτε ως απάντηση σε ιστική βλάβη ή διάταση των σπλάχνων μετά από χειρουργική επέμβαση ή σε συνδυασμό και των δύο»⁸. Χαρακτηρίζεται από πρόσφατη έναρξη, βραχεία διάρκεια (ημέρες μέχρι εβδομάδες) και η έντασή του είναι μεγαλύτερη τις πρώτες 24-72 ώρες, ενώ στη συνέχεια μειώνεται καθώς επουλώνεται η βλάβη.

Η ένταση και η διάρκεια του οξέος μετεγχειρητικού πόνου καθορίζεται από πλήθος παραγόντων, σημαντικότεροι από τους οποίους είναι : το ψυχολογικό προφίλ, οι προηγούμενες εμπειρίες του ασθενούς, το μορφωτικό επίπεδο και η προεγχειρητική ψυχολογική υποστήριξη και ενημέρωσή του σχετικά με την επέμβαση, η περιεγχειρητική αναισθησιολογική αντιμετώπιση κυρίως με τεχνικές αναλγησίας και η περιοχή του χειρουργείου σε συνδυασμό με την έκταση της τομής⁹. Συγκεκριμένα, όσον αφορά στην περιοχή του χειρουργείου η ένταση του μετεγχειρητικού πόνου μειώνεται κατά την εξής σειρά : θώρακας, άνω κοιλία, κάτω κοιλία, περιφερικά άκρα, τράχηλος και εξωθωρακικές επεμβάσεις. Η διάρκεια επίσης του μετεγχειρητικού πόνου βαίνει μειούμενη επίσης κατά την ίδια σειρά με μέση διάρκεια μετρίου ή έντονου πόνου 8 ημέρες για τις θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, 4 ημέρες για τις επεμβάσεις της άνω κοιλίας, 2 ημέρες για τις επεμβάσεις της κάτω κοιλίας και 1-2 ημέρες για τις υπόλοιπες επεμβάσεις¹⁰.

1.4.2 Παθοφυσιολογία του οξέος μετεγχειρητικού πόνου

Μεταξύ της ιστικής βλάβης που προκαλείται από την χειρουργική επέμβαση ή από την προϋπάρχουσα νόσο και της αντίληψης του πόνου στον εγκέφαλο, μεσολαβούν πληθώρα νευροορμονικών μηχανισμών οι οποίοι συλλογικά ονομάζονται αλγαισθησία (nociception)^{11,12}. Η αλγαισθησία περιλαμβάνει 4 φυσιολογικές λειτουργίες :

1) Την μετατροπή (transduction) : είναι ο τρόπος με τον οποίο τα βλαπτικά ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτρική δραστηριότητα στις αισθητικές απολήξεις των νεύρων, όπου εντοπίζονται οι υποδοχείς του πόνου (αλγοϋποδοχείς- nociceptors).

2) Τη μεταβίβαση (transmission) : είναι η μετάδοση της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας διαμέσου του αισθητικού νευρικού συστήματος, το οποίο περιλαμβάνει τρία στοιχεία : 1) τις πρωτογενείς αισθητικές κεντρομόλες ίνες που εκτείνονται από τις αισθητικές απολήξεις των νεύρων μέχρι τα οπίσθια κέρατα του

νωτιαίου μυελού (NM), 2) τη νωτιαιοθαλαμική οδό, η οποία εκτείνεται από τα οπίσθια κέρατα του NM μέχρι το θάλαμο. Καθώς πλησιάζει στον θάλαμο διαιρείται σε πλάγια νωτιαιοθαλαμική οδό, που συνδέεται με τον σωματοαισθητικό φλοιό όπου εντοπίζεται το σημείο του πόνου, και σε μέση νωτιαιοθαλαμική οδό η οποία καταλήγει στο μέσο θάλαμο, στον δικτυωτό σχηματισμό, στη φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό και στον υποθάλαμο και οδηγεί στη συναισθηματική αντίδραση στο βλαπτικό ερέθισμα. 3) τις θαλαμοφλοιώδεις προβολές

3) Την τροποποίηση (modulation) : είναι η διαδικασία κατά την οποία η μεταβίβαση των αισθητικών πληροφοριών στο φλοιό, τροποποιείται δηλαδή ενεργοποιείται ή αναστέλλεται.

4) Η αντίληψη (perception) : είναι η τελική διαδικασία που λαμβάνει χώρα στον εγκέφαλο με την οποία αντιλαμβανόμαστε, εντοπίζουμε και αντιδρούμε συναισθηματικά στον πόνο. Η αλγαισθητική οδός φαίνεται στην **εικόνα 1**:

Μετατροπή

Το χειρουργικό τραύμα προκαλεί ιστική βλάβη η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση ισταμίνης, μεσολαβητών φλεγμονής (βραδυκινίνη, ουσία Π και προσταγλανδίνες) και νευροδιαβιβαστών (σεροτονίνη). Οι ουσίες αυτές καθώς και η άμεση επίδραση του τραύματος στις αισθητικές νευρικές απολήξεις, ενεργοποιούν τους αλγοϋποδοχείς, που βρίσκονται στις νευρικές απολήξεις των Αδ και C ινών, οι οποίες αποτελούν τους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώνες. Οι Αδ ίνες είναι μεγάλες, εμμύελες, και ο ερεθισμός τους προκαλεί τον λεγόμενο «πρώτο» πόνο, ο οποίος είναι οξύς, μικρής διάρκειας και καλά εντοπισμένος. Οι C ίνες είναι λεπτές, αμύελες και προκαλούν τον λεγόμενο «δεύτερο» πόνο, ο οποίος είναι λιγότερο εντοπισμένος, αμβλύς και διαρκεί περισσότερο. Ο σπλαχνικός πόνος μεταφέρεται με τις C ίνες σε ποσοστό >90% ¹³.

Μεταβίβαση

Οι διεγερμένοι αλγοϋποδοχείς στέλνουν ώσεις διαμέσου των πρωτογενών κεντρομόλων αισθητικών νευρώνων (Αδ και C ινών) και των γαγγλίων των οπίσθιων ριζών, στα οπίσθια κέρατα του NM (στιβάδες κατά Rexed I-IV). Στο σημείο αυτό απελευθερώνονται διάφοροι νευροδιαβιβαστές, όπως η ουσία Π, η γλουταμίνη, η ασπαρτάτη, εγκεφαλίνες και ενδορφίνες οι οποίοι σε συνδυασμό με πολύπλοκα ρυθμιστικά συστήματα, τα οποία τροποποιούν (αυξάνουν ή αναστέλλουν) την αλγαισθησία, καθορίζουν την περαιτέρω μεταβίβαση της αλγαισθητικής πληροφορίας στην νωτιαιοθαλαμική οδό και στις θαλαμοφλοιώδεις προβολές ¹². Επίσης, από το σημείο των οπίσθιων κερμάτων του NM, ένα μέρος των ώσεων μεταφέρεται σε κοιλιακούς και πλαγιοκοιλιακούς πυρήνες του NM με αποτέλεσμα να παράγονται

τμηματικά νωτιαία αντανakλαστικά που αυξάνουν τον τόνο των σκελετικών μυών και του ΣΝΣ, γεγονός που οδηγεί στην ελάττωση της κινητικότητας του γαστρεντερικού, της νεφρικής αιματικής ροής και της παραγωγής ούρων, ενώ παράλληλα αυξάνουν την αντίληψη του πόνου ¹⁴.

Τροποποίηση

Η τροποποίηση της αλγαισθησίας επιτελείται σε όλα τα επίπεδα της αλγαισθητικής οδού ¹⁵:

1) Περιφερική τροποποίηση: Στην περιοχή της ιστικής βλάβης οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές ενεργοποιούν και αλγοϋποδοχείς παρακείμενων αισθητικών ινών, αυξάνοντας τα ερεθίσματα που φτάνουν στον ΝΜ. Παράλληλα αυξάνουν και την δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), με αποτέλεσμα η αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών να ευαισθητοποιεί περαιτέρω τους αλγοϋποδοχείς.

2) Τροποποίηση στο επίπεδο του ΝΜ: Επιτυγχάνεται μέσω κυρίως τριών μηχανισμών: α) την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από τις κεντρομόλες αισθητικές ίνες στα οπίσθια κέρατα του ΝΜ β) από την ανάπτυξη τμηματικών νωτιαίων αντανakλαστικών γ) από την κεντρική ευαισθητοποίηση.

Μετά από την είσοδο του ερεθίσματος στις οπίσθιες ρίζες του ΝΜ οι κεντρομόλες αισθητικές ίνες απελευθερώνουν πλήθος νευροδιαβιβαστών που δρουν είτε εντείνοντας είτε αναστέλλοντας τη μεταβίβαση της αλγαισθησίας. Συγκεκριμένα η ουσία Ρ που απελευθερώνεται από τις C ίνες, η γλουταμίνη, η ασπαρτάτη, το πεπτιδίο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene-related peptide), και το νευροπεπτιδίο Υ, αυξάνουν την αλγαισθησία και συνεπώς εντείνουν τον πόνο. Αντίθετα, το γ-αμινο-βουτυρικό οξύ (GABA), η γλυκίνη η σεροτονίνη, οι εγκεφαλίνες, η β ενδορφίνη, η ακετυλοχολίνη, η νοραδρεναλίνη και η αδενosίνη δρουν ανασταλτικά στην αλγαισθησία. Οι σημαντικότεροι υποδοχείς οι οποίοι διεγείρονται και ασκούν τη δράση μερικών νευροδιαβιβαστών είναι οι NMDA υποδοχείς και οι υποδοχείς των οπιοειδών μ, δ και κ, γεγονός ιδιαίτερης σημασίας για τον έλεγχο του πόνου στο επίπεδο του ΝΜ ¹⁶.

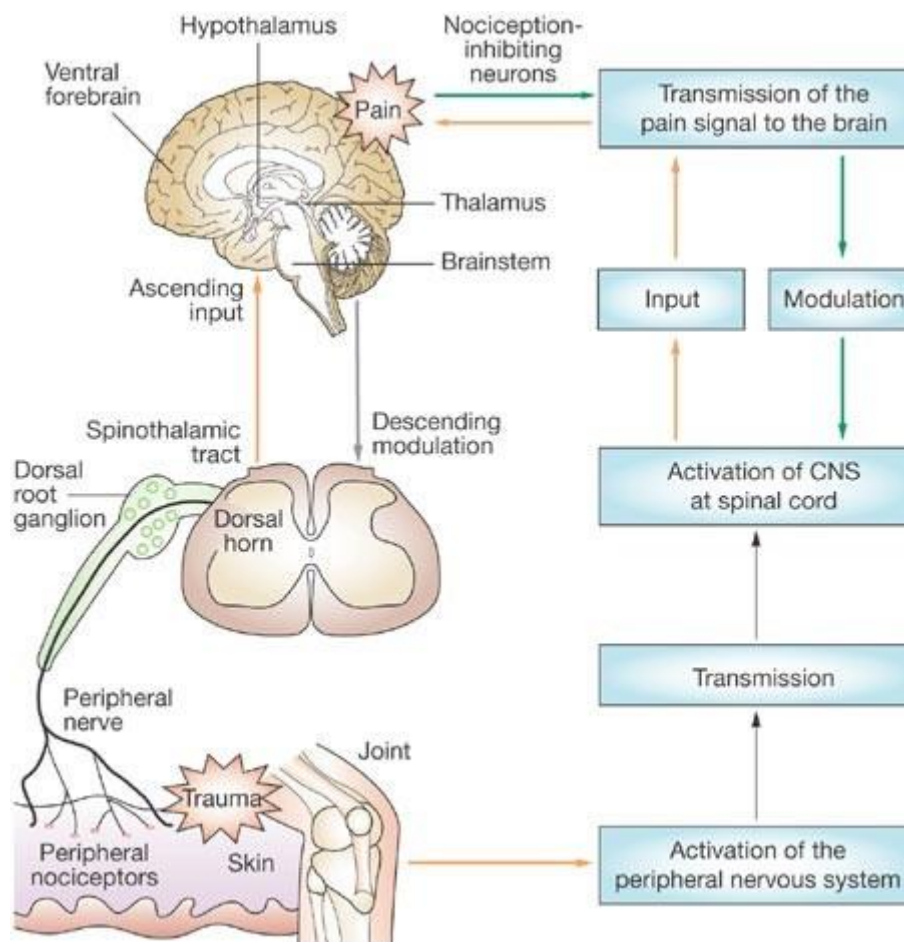
Όσον αφορά στο μηχανισμό ανάπτυξης της κεντρικής ευαισθητοποίησης, η αλυσίδα των γεγονότων ξεκινά από την περιφέρεια όπου, η συνεχιζόμενη απελευθέρωση φλεγμονωδών διαβιβαστών στην περιοχή της ιστικής βλάβης, ευαισθητοποιεί τους ενεργούς αλγοϋποδοχείς και ενεργοποιεί τους αδρανείς. Το αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής είναι η μείωση του ουδού ενεργοποίησης και η αύξηση της συχνότητας εκπόλωσης του πρωτογενή κεντρομόλου νευρώνα¹⁷. Ακολούθως η κατάσταση αυτή επιτρέπει σε ερεθίσματα που σε κανονικές συνθήκες

δεν είναι αλγογόνα, να ενεργοποιούν τους αλγοϋποδοχείς και έτσι να αυξάνεται η διεγερσιμότητα των κεντρομόλων αισθητικών ινών και των αλγαισθητικών ερεθισμάτων που φτάνουν στον ΝΜ. Η υπερδιέγερση αυτή ονομάζεται κεντρική ευαισθητοποίηση ή «κούρδισμα» (wind up). Καθώς η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται συμβαίνουν πλέον μόνιμες αλλαγές στους δευτερογενείς νευρώνες με αποτέλεσμα να μεταβιβάζουν στον εγκέφαλο ένα ερέθισμα ως αλγογόνο, ενώ δεν είναι (αλλοδυνία) ή να αυξάνουν της ένταση ενός υποαλγογόνου ερεθίσματος (υπεραλγησία). Και οι δύο αυτές καταστάσεις αυξάνουν τον μετεγχειρητικό πόνο και την πιθανότητα να μετατραπεί σε χρόνιο πόνο ^{3,18}.

3) Κατιόντα ρυθμιστικά συστήματα: Πρόκειται για νευρικές οδούς που προέρχονται από το εγκεφαλικό στέλεχος, τον δικτυωτό σχηματισμό και τη φαιά ουσία γύρω από τις κοιλίες και τον υδραγωγό, οι οποίες μειώνουν την αντίληψη του πόνου, ελαττώνοντας τη μεταβίβαση των αλγογόνων ερεθισμάτων, και δρουν στο επίπεδο των οπίσθιων κεράτων του ΝΜ. Οι κύριοι νευροδιαβιβαστές των νευρικών αυτών οδών είναι τα ενδογενή οπιοειδή (β-ενδορφίνες και εγκεφαλίνες), η σεροτονίνη και η νοραδρεναλίνη, οι οποίοι όταν απελευθερώνονται στις τελικές απολήξεις των κατιόντων ρυθμιστικών νευρικών οδών στα οπίσθια κέρατα, υπερπολώνουν τις Αδ και C ίνες, με αποτέλεσμα το εκπολωτικό ρεύμα που έχει δημιουργηθεί από το βλαπτικό ερέθισμα να μην μεταβιβάζεται στον μετασυναπτικό νευρώνα³.

Αντίληψη

Η τελική διαδικασία της αντίληψης του πόνου λαμβάνει χώρα στον εγκέφαλο, σε διάφορες περιοχές ανάλογα με την εντόπιση της ιστικής βλάβης και το βλαπτικό ερέθισμα. Συγκεκριμένα, η προσλαμβάνουσα πληροφορία συνδυάζεται με συναισθηματικά στοιχεία (φόβος, άγχος), βάση της ψυχολογίας του ατόμου καθώς και με προηγούμενες εμπειρίες πόνου, για να δημιουργηθεί η τελική υποκειμενική εμπειρία που ο κάθε άνθρωπος ξεχωριστά αντιλαμβάνεται ως πόνο ¹⁹.



Εικόνα 1 : Η αλγαισθητική οδός²⁰.

1.5 Συστηματικές επιπτώσεις του οξέος μετεγχειρητικού πόνου

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος προκαλεί ένα πλήθος νευροενδοκρινικών, και φλεγμονωδών αντιδράσεων στον οργανισμό, επηρεάζοντας δυσμενώς τη λειτουργία των διαφόρων συστημάτων και αυξάνοντας τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Το σύνολο των αντιδράσεων που προκαλεί ο οξύς πόνος ονομάζεται χειρουργικό stress.

1.5.1 Νευροενδοκρινικές αντιδράσεις

Η μεταβίβαση των αλγαισθητικών ερεθισμάτων στο ΚΝΣ οδηγεί στην ανάπτυξη νευροενδοκρινικής απάντησης, η οποία διαμεσολαβείται μέσω του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-φλοιός επινεφριδίων. Συγκεκριμένα ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος αυξάνει τις καταβολικές ορμόνες όπως τις κατεχολαμίνες, την κορτιζόλη, την αγγειοτενσίνη II, την αντιδιουρητική ορμόνη, την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη, την αυξητική ορμόνη και τη γλυκαγόνη, ενώ παράλληλα μειώνει τις αναβολικές ορμόνες

όπως την ινσουλίνη και την τεστοστερόνη. Η αδρεναλίνη, η κορτιζόλη και η γλουκαγόνη προκαλούν υπεργλυκαιμία, αυξάνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη γλυκονεογένεση. Προκειμένου να βρεθεί το υπόστρωμα για την αυξημένη γλυκονεογένεση, οι ορμόνες αυτές προκαλούν λιπόλυση και καταβολισμό των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και δημιουργείται αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Παράλληλα, η αλδοστερόνη, η κορτιζόλη και η αντιδιουρητική ορμόνη προκαλούν αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και νερού, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του εξωαγγειακού υγρού, τόσο στη συστηματική όσο και στην πνευμονική κυκλοφορία ²¹.

1.5.2 Επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος μέσω των νωτιαίων τμηματικών αντανεκλαστικών, αυξάνει τον τόνο των σκελετικών μυών του θώρακα, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ενδοτικότητα του θωρακικού τοιχώματος και συνεπώς να παρατηρείται μείωση της IC, της VC και της FRC. Οι μεταβολές αυτές παραμένουν μέχρι και 1 εβδομάδα μετεγχειρητικά, ενώ ειδικότερα η μείωση της FRC φτάνει στο ναδίρ στις 24-48 ώρες μετεγχειρητικά και επανέρχεται μετά από 1 εβδομάδα ²². Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε διαταραχή της σχέσης αερισμού αιμάτωσης, ατελεκτασίες και υποξαιμία, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση του κατά λεπτόν αερισμού με αύξηση των αναπνοών. Ο ασθενής που πονά έχει ρηχή αναπνοή, αναποτελεσματικό βήχα και κατακράτηση των εκκρίσεων, γεγονός που τον καθιστά ευάλωτο σε αναπνευστικές λοιμώξεις²¹.

1.5.3 Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

Οι καρδιαγγειακές επιπτώσεις του πόνου οφείλονται στις νευροενδοκρινικές μεταβολές που προκαλεί και ειδικότερα στην απελευθέρωση κατεχολαμινών, αλδοστερόνης και κορτιζόλης από τα επινεφρίδια, αντιδιουρητικής ορμόνης από τον υποθάλαμο και στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης. Συγκεκριμένα, η αύξηση της αγγειοτενσίνης II προκαλεί γενικευμένη αγγειοσυσπασση, ενώ η αύξηση των κατεχολαμινών αυξάνει την καρδιακή συχνότητα, την συσπαστικότητα του μυοκαρδίου και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR). Αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών είναι η εμφάνιση υπέρτασης, ταχυκαρδίας, αρρυθμιών και η αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Η κατάσταση αυτή σε συνδυασμό με την μειωμένη προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο εξαιτίας της αγγειοσυστολής των στεφανιαίων αγγείων, προδιαθέτει στην εμφάνιση ισχαιμίας του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ²¹.

1.5.4 Επιπτώσεις στο γαστρεντερικό σύστημα

Η αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας και των κατεχολαμινών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ συγκεκριμένα μετά από χειρουργεία στην κοιλιά πυροδοτούνται αντανakλαστικά οι συμπαθητικές προγαγγλιακές ίνες Θ5-Ο1, οι οποίες αναστέλλουν την κινητικότητα του εντέρου. Το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση παραλυτικού ειλεού και διάτασης των κοιλιακών σπλάχνων, γεγονός που επηρεάζει δυσμενώς την αναπνευστική λειτουργία, αυξάνει τη συχνότητα μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου και καθυστερεί την έναρξη εντερικής διατροφής. Μετά από χειρουργεία στην κοιλιά η κινητικότητα του στομάχου και του λεπτού εντέρου επανέρχεται εντός 24 ωρών, ενώ το παχύ έντερο κινητοποιείται σε 48-72 ώρες ^{22,23}.

1.5.5 Επιπτώσεις στο μηχανισμό πήξης

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος δημιουργεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, καθώς αυξάνει τα επίπεδα των παραγόντων της πήξης, αναστέλλει την ινωδογονόλυση, αυξάνει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και τη γλοιότητα του αίματος ²².

1.5.6 Επιπτώσεις στον ανοσολογικό μηχανισμό

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος καταστέλλει τόσο την κυτταρική όσο και τη χυμική ανοσία και προκαλεί λευκοκυττάρωση με λεμφοπενία, καταστολή του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, μείωση της δραστηριότητας των Τ λεμφοκυττάρων και μείωση της χημειοταξίας των ουδετεροφίλων, με μηχανισμούς που δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένοι. Οι μεταβολές αυτές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού ξεκινούν μέσα σε 15 λεπτά από την έναρξη του χειρουργείου και μπορούν να διαρκέσουν 3-11 ημέρες ²².

1.6 Μέθοδοι αξιολόγησης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου

Η αντίληψη του πόνου αποτελεί μια πολυπαραγοντική διαδικασία στην οποία υπεισέρχονται αισθητικοί και συναισθηματικοί παράγοντες, και συνεπώς αποτελεί μια άκρως υποκειμενική εμπειρία. Αυτός είναι ο λόγος που δεν υπάρχει δυνατότητα αντικειμενικής μέτρησης του πόνου και οποιαδήποτε προσπάθεια εκτίμησης γίνεται με έμμεσες μεθόδους που βασίζονται στην περιγραφή από τον ασθενή.

Οι μέθοδοι αυτοί διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες :

1) Τις πολυδιάστατες κλίμακες, οι περισσότερες από τις οποίες είναι με μορφή ερωτηματολογίου και αξιολογούν εκτός από την ένταση του πόνου, την εντόπισή του, το χαρακτήρα του, τη χρονική του κατανομή καθώς και τα συναισθήματα και την ψυχολογία του ασθενούς. Η πολυδιάστατη κλίμακα που χρησιμοποιείται περισσότερο

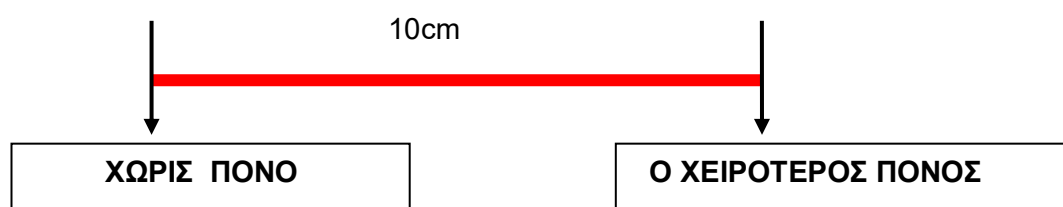
είναι το ερωτηματολόγιο του McGill (McGill Pain Questionnaire – MPQ), το οποίο έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες και αποτελείται από 78 ερωτήσεις. Απαιτεί 5-20 λεπτά να συμπληρωθεί, γεγονός που το καθιστά μη πρακτικό στη χρήση του κατά την μετεγχειρητική περίοδο.

2) Τις μονοδιάστατες κλίμακες του πόνου, οι οποίες αξιολογούν εύκολα και γρήγορα την ένταση του πόνου, με κυριότερες την οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale - VAS), την αριθμητική κλίμακα βαθμονόμησης (Numerical Rating Scale – NRS), την λεκτική περιγραφική κλίμακα (Verbal Rating Scale – VRS).

Για την καλύτερη εκτίμηση θα πρέπει ο μετεγχειρητικός πόνος να εκτιμάται σε τακτά χρονικά διαστήματα τόσο κατά τη διάρκεια της ηρεμίας του ασθενούς (αυτόματος πόνος), όσο και κατά την κίνηση, τον βήχα ή τη βαθειά εισπνοή (εν δυνάμει πόνος), καθώς μελέτες δείχνουν ότι ο εν δυνάμει πόνος μπορεί να είναι 95%-226% ισχυρότερος από τον αυτόματο πόνο ²⁴.

1.6.1 Οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale - VAS)

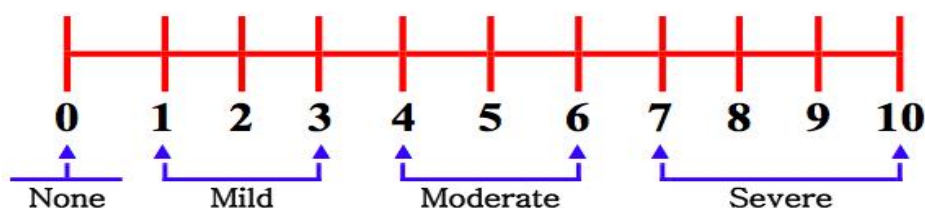
Στην κλίμακα αυτή χρησιμοποιείται μια γραμμή μήκους 10 cm ή 100mm, με το ένα άκρο της να παριστά την κατάσταση «χωρίς πόνο» και το άλλο άκρο της την κατάσταση «ο χειρότερος πόνος- αβάσταχτος» (βλ. **εικόνα 2**). Ο ασθενής σημειώνει πάνω στη γραμμή ένα σημείο που κατά αυτόν αντιπροσωπεύει την ένταση του πόνου του. Εν συνεχεία, μετράται η απόσταση από το άκρο που παριστά την κατάσταση «χωρίς πόνο» μέχρι το σημείο που έχει βάλει ο ασθενής και το νούμερο της απόστασης αυτής αποτελεί την εκτίμηση του πόνου. Τα πλεονεκτήματα της κλίμακας VAS είναι η ευκολία στη χρήση της και στην κατανόησή της από τον ασθενή και η χρήση της δεν περιορίζεται από την μη κατανόηση της γλώσσας.



Εικόνα 2 : Οπτική αναλογική κλίμακα - VAS.

1.6.2 Αριθμητική κλίμακα (Numerical Rating Scale – NRS)

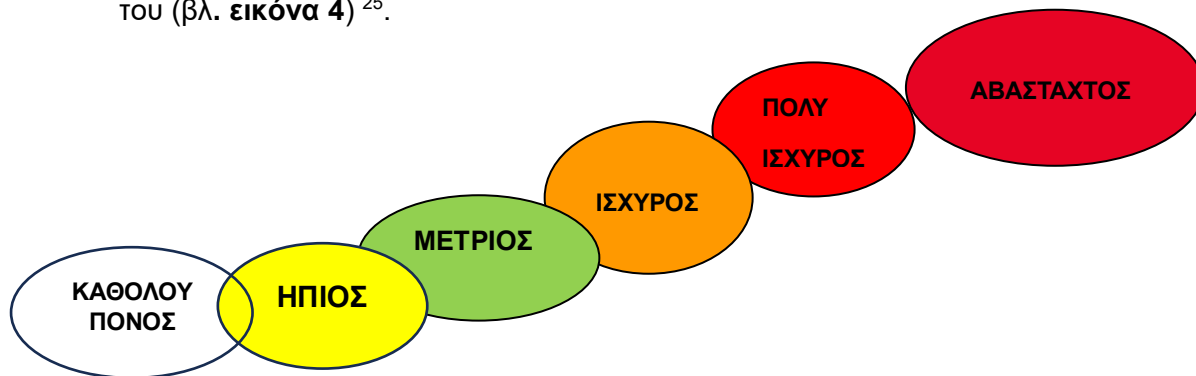
Πρόκειται για μέθοδο αξιολόγησης του οξέος πόνου παρόμοιο με την κλίμακα VAS, με τη διαφορά ότι η κλίμακα των 10cm (ή 100mm) στην προκειμένη περίπτωση είναι αριθμημένη, με το “0” να αντιστοιχεί στην κατάσταση “χωρίς πόνο” και το “10” στην κατάσταση “ο χειρότερος πόνος”(βλ. **εικόνα 3**). Ο ασθενής μπορεί να σημειώσει ή απλά να αναφέρει τον αριθμό μεταξύ του 0 και του 10 που αντιπροσωπεύει την ένταση του πόνου του ²⁵.



Εικόνα 3 : Αριθμητική κλίμακα βαθμονόμησης- NRS

1.6.3 Λεκτική περιγραφική κλίμακα (Verbal Rating Scale – VRS)

Στην κλίμακα αυτή χρησιμοποιούνται συγκεκριμένες λέξεις προκειμένου να περιγραφεί η ένταση ή τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του πόνου και η βαθμολόγηση γίνεται με απλή επιλογή από τον ασθενή της λέξης που περιγράφει καλύτερα τον πόνο του (βλ. **εικόνα 4**) ²⁵.



Εικόνα 4 : Λεκτική περιγραφική κλίμακα – VRS

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Αναλγησία του οξέος πόνου

Σήμερα, ο αναισθησιολόγος έχει στη φαρέτρα του πολλά αναλγητικά φάρμακα, καθώς και μη φαρμακολογικές τεχνικές για την αποτελεσματικότερη αναλγησία. Εντούτοις, παρά την πληθώρα φαρμάκων και τεχνικών αναλγησίας και παρά την ύπαρξη κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, εξακολουθεί και σήμερα να υποθεραπεύεται, αφού σύμφωνα με μελέτες, το 80% των μετεγχειρητικών ασθενών βιώνουν πόνο κατά την μετεγχειρητική περίοδο και στο 86% αυτών των ασθενών ο πόνος αξιολογείται από μέτριος, σοβαρός έως αβάσταχτος. Μερικοί από τους λόγους που οδηγούν στην υποθεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου είναι η υποεκτίμησή του, ο φόβος των παρενεργειών των αναλγητικών φαρμάκων, ιδιαίτερα των οπιοειδών, και η έλλειψη οργανωμένων μονάδων αντιμετώπισης του οξέος πόνου ¹.

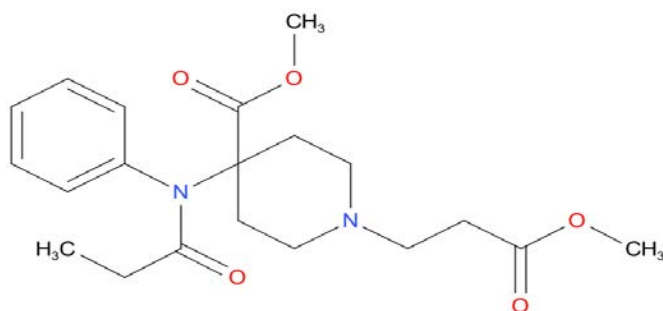
2.1 Remifentanyl

Η remifentanyl είναι ένα οπιοειδές που ανήκει στην οικογένεια των 4-ανιλιδοπιπεριδινών, μαζί με την φεντανύλη, αλφεντανύλη και τη σουλφεντανύλη. Φαρμακοδυναμικά, είναι παρόμοια με τους υπόλοιπους εκλεκτικούς αγωνιστές των μ-υποδοχέων των οπιοειδών αλλά οι μοναδικές του φαρμακοκινητικές του ιδιότητες το καθιστούν μοναδικό στο είδος. Εγκρίθηκε στις ΗΠΑ από τον FDA το 1996 και σήμερα είναι διαθέσιμο σε πολλές χώρες ως Ultiva (GlaxoSmithKline), Dormiden (Demo), Ultizen (Vocate). Χορηγείται διεγχειρητικά τόσο ως αναλγητικό, όσο και ως συμπλήρωμα του αναισθητικού για να ενισχύσει την καταστολή²⁶.

2.1.1 Φυσικοχημικές ιδιότητες της Remifentanyl

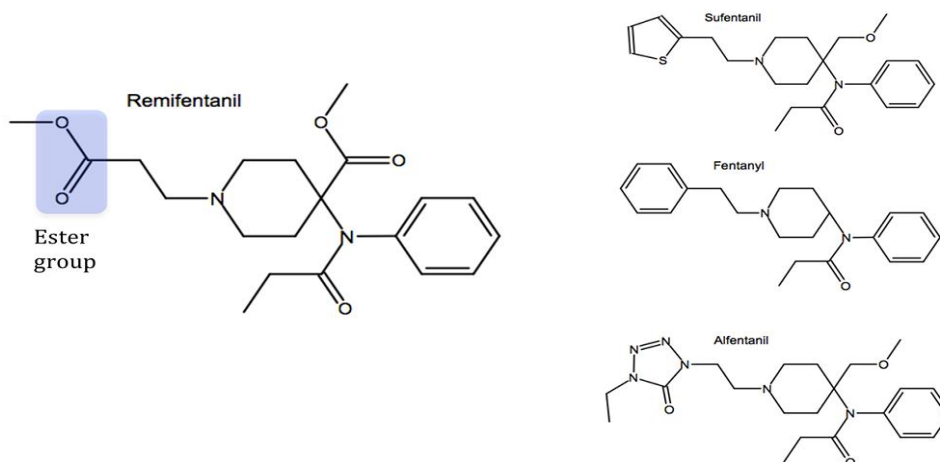
Η remifentanyl είναι αγωνιστής των μ-υποδοχέων και μοιάζει χημικά με τη φεντανύλη, την αλφεντανύλη και τη σουλφεντανύλη. Είναι το υδροχλωρικό άλας του 3-(4-methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)-phenylamino]-1 piperidine) προπιονικού οξέος

μεθυλεστέρα (βλ. **Εικόνα 5**)²⁷. Το μοριακό της βάρος είναι 376.453 g/mol



Εικόνα 5: Η χημική δομή της Remifentanyl

Η ειδοποιός διαφορά που καθιστά την remifentanyl διαφορετική από τα υπόλοιπα οπιοειδή είναι η προσθήκη μιας εστερικής ομάδας (βλ. **Εικόνα 6**), που της επιτρέπει να μεταβολίζεται ταχέως από μη ειδικές εστεράσες του πλάσματος και των ιστών, γεγονός που της δίνει το χαρακτηριστικό της ταχείας αποδρομής και τιτλοποίησης.

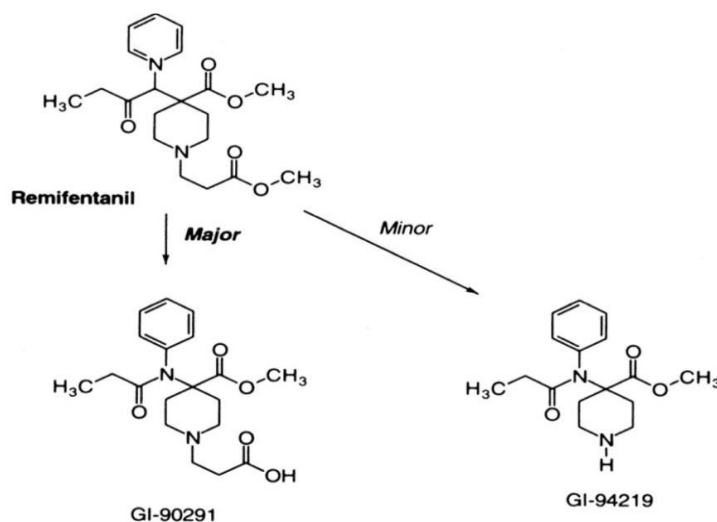


Εικόνα 6: Η χημική δομή της Remifentanyl σε σύγκριση με τα λοιπά οπιοειδή.

2.1.2 Φαρμακοκινητική Remifentanyl

Η εισαγωγή μιας μεθυλεστερικής ομάδας στο N-ακέτυλο άκρο της αλυσίδας του πιπεριδινικού δακτυλίου καθιστά το μόριο ευάλωτο σε υδρόλυση από μη ειδικές εστεράσες, με αποτέλεσμα την ταχεία κάθαρσή του. Μεταβολίζεται από τις μη-ειδικές εστεράσες στον όξινο μεταβολίτη GI-90291 και σε μικρότερο βαθμό με N-αποακετυλίωση σε έναν δεύτερο μεταβολίτη GI-94219 (βλ. **Εικόνα 7**). Ο μεταβολίτης GI-90291 έχει αναλγητικές ιδιότητες 800-2000 φορές λιγότερο από το αρχικό φάρμακο,

καθιστώντας την κλινική του επίδραση αμελητέα. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 90-120min και απεκκρίνεται από τα νεφρά ακέραιο²⁸.



Εικόνα 7: Ο μεταβολισμός της remifentanyl από μη ειδικές εστεράσες του αίματος και των ιστών ²⁹.

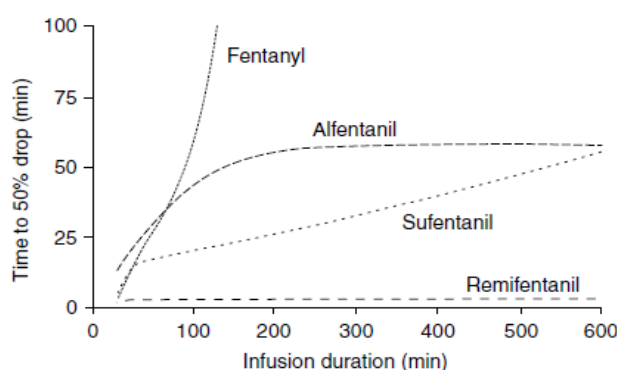
Ο μεταβολισμός της remifentanyl δεν επηρεάζεται από τυχόν ανεπάρκεια της ψευδοχολινεστεράσης. Επίσης, αναστολείς της χολινεστεράσης, όπως η νεοστιγμίνη, δεν επηρεάζουν τον μεταβολισμό της και η remifentanyl δεν επηρεάζει και των μεταβολισμό άλλων φαρμάκων από τις εστεράσες π.χ εσμολόλη, σουκκυνιλοχολίνη.

Έχει όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 30 L και pKa 7.26 (pKa είναι το Ph όπου το φάρμακό είναι κατά 50% ιονισμένο), δηλαδή σημαντικά μικρότερο από το φυσιολογικό Ph . Συνεπώς, κυκλοφορεί >50% στη μη ιονισμένη του μορφή , η οποία είναι 1000 – 10000 φορές πιο λιποδιαλυτή από την ιονισμένη μορφή. Για αυτό το λόγο περνά ταχέως τον λιπιδικό φραγμό αίματος-εγκεφάλου και η ισορροπία μεταξύ συγκέντρωσης πλάσματος και σημείου δράσης (effect site) επιτυγχάνεται γρήγορα με αποτέλεσμα με ταχεία έναρξη δράσης (1-1.5 min) ^{26,28}. Δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (70% -80%) από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως τη α1 οξυ-γλυκοπρωτεΐνη .

Καθώς ο μεταβολισμός της remifentanyl γίνεται από εστεράσες που βρίσκονται διάχυτες στο πλάσμα και τους ιστούς , η κάθαρση της είναι ταχύτατη (3-4L/min). Όσον αφορά στο χρόνο ημίσειας ζωής, μετά από ενδοφλέβιες δόσεις που χορηγούνται σε 1 min, η φαρμακοκινητική της remifentanyl μπορεί να προσομοιαστεί με ένα μοντέλο κατανομής τριών διαμερισμάτων. Παρουσιάζει μία αρχικά γρήγορη κατανομή με χρόνο ημίσειας ζωής 1min, που ακολουθείται από μία βραδύτερη κατανομή με χρόνο ημίσειας

ζωής 6min και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής 9min. Παρομοίως γίνεται με τον χρόνο ημιζωής 3-10 λεπτών που μετράται μετά τον τερματισμό παρατεταμένων εγχύσεων (έως 4 ώρες)^{26,27}.

Ο όρος context sensitive half time, είναι μια φαρμακοκινητική παράμετρος που δείχνει το χρόνο που απαιτείται για να μειωθεί κατά 50% η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο πλάσμα από τη στιγμή που σταματά η έγχυσή του. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι το φάρμακο να έχει φτάσει σε σταθερή συγκέντρωση στο πλάσμα πριν την διακοπή της έγχυσης. Το context sensitive half time της remifentanyl είναι 3,2min ακόμα και μετά από >8h χορήγηση. Ο ιδιαίτερα μικρός χρόνος του context sensitive half time είναι που κάνει την remifentanyl να ξεχωρίζει από τα υπόλοιπα οπιοειδή της ομάδας (φεντανύλη, αλφεντανύλη και σουλφεντανύλη), των οποίων το context sensitive half time μπορεί να φτάσει έως 180min μετά από 3ωρη χορήγηση π.χ φεντανύλη (βλ. **Εικόνα 8**)²⁶.



Εικόνα 8: Προσομοίωση από υπολογιστή των context sensitive half time των οπιοειδών της ομάδας των ανιλιδοπιπεριδινών²⁶.

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της remifentanyl είναι ανεξάρτητα της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Υπάρχουν ενδοιασμοί σχετικά με τον μεταβολίτη GI-90291 που απεκκρίνεται από τους νεφρούς, καθώς σε νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να φτάσει σε επίπεδα 25 φορές υψηλότερα από αυτά της remifentanyl. Εντούτοις, είναι απίθανο να προκαλέσει οποιαδήποτε αλλαγή στη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στην αναπνευστική καταστολή των οπιοειδών. Επίσης, το φαρμακοκινητικό προφίλ της remifentanyl είναι το ίδιο και στα δύο φύλα και σε όλες τις ηλικίες. Ασθενείς > 65χρονών έχουν κατά 25% μικρότερη κάθαρση και λίγο πιο παρατεταμένο χρόνο έναρξης δράσης, οπότε είναι σωστότερο οι δόσεις να μειώνονται κατά 50-70%. Σε παχύσαρκους ασθενείς η δόση πρέπει να υπολογίζεται με το ideal body weight. Τέλος η Remifentanyl περνά τον

εμβρυοπλακουντικό φραγμό αλλά το φαρμακοκινητικό της προφίλ παραμένει το ίδιο στην εμβρυική κυκλοφορία^{26,30,31}.

2.1.3 Φαρμακοδυναμική της Remifentanyl

Αντίθετα με τις ιδιαίτερες φαρμακοκινητικές ιδιότητες της remifentanyl, η φαρμακοδυναμική της είναι ίδια με των υπόλοιπων οπιοειδών. Η remifentanyl είναι αναλγητικό, αγωνιστής των μ-υποδοχέων, του οποίου τη δράση ανταγωνίζεται η ναλοξόνη. Η αναλγητική του δράση γίνεται μέσω σύνδεσης με μία G-πρωτεΐνη. Αφενός σε προσυναπτικό επίπεδο, αναστέλλοντας την απελευθέρωση των διεγερτικών νευροδιαβιβαστών, και αφετέρου σε μετασυναπτικό επίπεδο, αναστέλλοντας την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη και τα κανάλια ασβεστίου, προκαλώντας υπερπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης μέσω αυξημένης αγωγιμότητας καλίου. Η remifentanyl είναι λίγο πιο ισχυρή από τη φεντανύλη. Η συγκέντρωσή της κατά τη διάρκεια της αναισθησίας είναι περίπου 1-20 ng/ml. Η έναρξη δράσης των φαρμακοδυναμικών της αποτελεσμάτων (κυρίως αναλγησία) είναι στο 1,5 min, ενώ οι κλινικές της επιδράσεις μετά τη διακοπή της στάγδην χορήγησης διαρκούν για 5,4min (pharmacodynamic offset time), γεγονός που συμβαδίζει με το context sensitive half time της remifentanyl.

Όσον αφορά στο καρδιαγγειακό, η remifentanyl προκαλεί δοσοεξαρτώμενη μείωση στην καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή παροχή. Όπως και τα υπόλοιπα οπιοειδή, έτσι και η remifentanyl ασκεί κεντρική βαγοτονική δράση, οδηγώντας σε βραδυκαρδία και υπόταση, με ταυτόχρονη εκσεσημασμένη αύξηση του τόνου του συμπαθητικού, λόγω ενεργοποίησης αρτηριακών τασεο-αντανακλαστικών³². Οι επιδράσεις αυτές έχουν ταχεία έναρξη και μικρή διάρκεια, αλλά μπορεί να παραταθούν σε ηλικιωμένα άτομα ή σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς. Για αυτό το λόγο στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να γίνεται προσεκτική τιτλοποίηση και βραδεία χορήγηση. Επιπρόσθετα, όπως όλα τα οπιοειδή δεν παρουσιάζει αρνητική ινότροπη δράση. Γενικά, η remifentanyl έχει αιμοδυναμική σταθερότητα και αποτελεσματικότητα στη διαχείριση της υπέρτασης κατά τη διασωλήνωση ή και διεγχειρητικά με την επίδραση των αλογόνων ερεθισμάτων, ακόμη και σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς^{26,30}.

Στο αναπνευστικό σύστημα, η remifentanyl προκαλεί σημαντική καταστολή στο υποξικό ερέθισμα, δράση αναστρέψιμη από τη ναλοξόνη με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Η αναπνευστική καταστολή όμως που προκαλεί έχει βραχεία δράση (5,4 min που είναι το pharmacodynamic offset time) και η πιθανότητα επανεμφάνισης άμεσα μετεγχειρητικά είναι πολύ μικρή, γεγονός που την καθιστά από τα πιο ασφαλή οπιοειδή όσον αφορά στην αναπνευστική καταστολή.

Η επίδραση της remifentanyl στο ΚΝΣ είναι η ίδια με αυτή των άλλων οπιοειδών. Πειραματικές μελέτες σε ζώα, που επιβεβαιώθηκαν με απεικονιστικά ευρήματα από τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έδειξαν ότι η remifentanyl ελαττώνει την αιματική ροή στον εγκέφαλο κυρίως στον πρόσθιο εγκέφαλο, ενώ η δράση της αυτή είναι ανεξάρτητη από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης³³. Η remifentanyl επίσης, προκαλεί δοσοεξαρτώμενες μεταβολές στην αιματική ροή εγκεφαλικών περιοχών, που συμμετέχουν στην επεξεργασία του πόνου. Στον ΝΜ προκαλεί μυϊκή ακαμψία πιθανόν λόγω της πολύ ταχείας έναρξης δράσης της ³⁴.

Η πιο σημαντική φαρμακοδυναμική παράμετρος της remifentanyl, όπως και των υπολοίπων οπιοειδών, είναι η συνεργική της δράση με τα πτητικά και τα ενδοφλέβια φάρμακα της γενικής αναισθησίας. Τα οπιοειδή τροποποιούν την απάντηση σε αλγεϊνά ερεθίσματα δρώντας κυρίως στο εγκεφαλικό στέλεχος και στον νωτιαίο μυελό. Συνεπώς όλα τα οπιοειδή μειώνουν τη δόση των υπναγωγών που απαιτείται για να διατηρήσουν την αναισθησία. Ο βαθμός κατά τον οποίο μειώνεται η δόση του υπναγωγού με την συγχορήγηση οπιοειδούς ονομάζεται MAC suppressing effect του οπιοειδούς και εκφράζεται ως ποσοστό μείωσης της MAC του κάθε πτητικού. Μελέτες έχουν δείξει ότι η remifentanyl σε χορήγηση 0.07 g/kg/min για 5min, μπορεί να μειώσει κατά 50% την MAC του ισοφλουρανίου και κατά 42% την MAC του δεσφλουρανίου. Η επίδραση αυτή έχει όμως δράση οροφής (ceiling effect), καθώς μεγαλύτερες δόσεις remifentanyl δεν συνοδεύονται από παρόμοια μείωση της MAC. Όσον αφορά στα ενδοφλέβια υπναγωγά, μελέτες έδειξαν ότι η συγχορήγηση remifentanyl 0.5 g/kg/min, μείωσε τις δόσεις εισαγωγής στην αναισθησία της προποφόλης κατά 29%, της πεντοθάλης κατά 25% και της ετομιδάτης κατά 32%. Η χρήση του Bispectral Index επίσης δείχνει ότι τα οπιοειδή ενισχύουν την υπναγωγική δράση της προποφόλης στον μετωπιαίο φλοιό, αλλά το γεγονός ότι οι ασθενείς χάνουν την συνείδηση σε υψηλότερες τιμές BIS με τη συγχορήγηση remifentanyl, δείχνει τη δράση της τελευταίας σε υποφλοιώδεις περιοχές, μη ανιχνεύσιμες από το BIS ^{26,30,31}.

2.1.4 Μειονεκτήματα Remifentanyl

Η συγχορήγηση remifentanyl με υπναγωγά και κατασταλτικά φάρμακα κατά τη γενική αναισθησία δεν είναι άμοιρη μειονεκτημάτων. Καταρχήν, η βαγοτονική και συμπαθολυτική δράση της remifentanyl επιδεινώνει την αιμοδυναμική σταθερότητα ασθενών, οι οποίοι μπορεί να στηρίζονται στον συμπαθητικό τόνο για να διατηρήσουν καρδιακή παροχή π.χ υποογκαιμικό shock. Επίσης, η συγχορήγηση προποφόλης και remifentanyl καθιστά δύσκολη την διατήρηση αυτόματης αναπνοής, ώστε ο ασθενής να έχει επαρκή αναισθησία και παράλληλα να διατηρεί φυσιολογικό PO₂ και PCO₂.

Η remifentanyl, όπως και όλοι οι μ-αγωνιστές αυξάνουν την μετεγχειρητική ναυτία και έμετο (PONV). Επίσης, η χορήγηση remifentanyl σε υψηλές δόσεις ταχέως, όπως κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, μπορεί να οδηγήσει σε μυική ακαμψία του θώρακα, καθιστώντας δύσκολο έως αδύνατο τον αερισμό με ambu και προσωπίδα. Ο μηχανισμός πιθανότατα είναι η κεντρική διέγερση των μ-υποδοχέων, όπως έδειξαν μελέτες σε ποντίκια, ή το κλείσιμο των φωνητικών χορδών ³⁰.

Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι η χορήγηση διεγχειρητικά remifentanyl συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικού ρίγους. Πιθανές αιτίες είναι η άμβλυση των θερμορυθμιστικών μηχανισμών από τα οπιοειδή, ο μετεγχειρητικός πόνος ή τέλος ένδειξη οξείας ανοχής στα οπιοειδή λόγω απόσυρσης, η οποία εμφανίζεται συχνότερα όταν χορηγούνται οπιοειδή μικρής διάρκειας όπως η remifentanyl.

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ένα φαινόμενο που αναφέρουν αρκετές μελέτες και είναι αυτό της μετεγχειρητικής υπεραλγησίας μετά την διακοπή της χορήγησης remifentanyl. Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές, οι ασθενείς που ελάμβαναν remifentanyl διεγχειρητικά χρειάστηκαν επιπλέον μετεγχειρητικά αναλγητικά περίπου 40% συχνότερα από ασθενείς που ελάμβαναν κάποιο άλλο οπιοειδές διεγχειρητικά. Αυτή η διαφορά φαίνεται να είναι μικρότερη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε χειρουργεία που αναμένονταν μέτριος ή σοβαρός μετεγχειρητικός πόνος και μεγαλύτερη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ελάχιστο χειρουργείο με χαμηλές μετεγχειρητικές αναλγητικές απαιτήσεις. Ο λόγος για τη μεγαλύτερη απόκλιση στην ανάγκη για περισσότερα αναλγητικά διάσωσης, μετά από ελάχιστον επεμβάσεις, είναι άγνωστος. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές πιθανές εξηγήσεις: α) οι ασθενείς που λαμβάνουν remifentanyl διεγχειρητικά αναπτύσσουν γρήγορα οξεία ανοχή στα οπιοειδή, β) τα ισχυρά οπιοειδή μακράς δράσης που χορηγούνται διεγχειρητικά έχουν μετεγχειρητικά υπολειμματική αναλγησία γ) η remifentanyl προκαλεί μετεγχειρητική υπεραλγησία. Αντίθετα, όταν μετεγχειρητικά ο πόνος αναμένεται να είναι έντονος, ακόμη και οι ασθενείς που έλαβαν διεγχειρητικά ισχυρά οπιοειδή παρατεταμένης δράσης, είχαν ανάγκη αναλγητικών διάσωσης, μετεγχειρητικά ²⁶.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Υπεραλγησία

Η υπεραιαλγησία είναι μια κατάσταση αλγαισθησίας που ορίζεται από τη Διεθνή Ένωση Μελέτης του Πόνου ως «αυξημένος πόνος μετά από ερέθισμα που συνήθως προκαλεί πόνο». Ο γενικός όρος «υπεραιαλγησία» δεν περιορίζεται μόνο στο αποτέλεσμα της χρήσης οπιοειδών, αλλά μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα τραύματος ιστού και φλεγμονής. Η υπεραιαλγησία διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθή υπεραιαλγησία εμφανίζεται ως απάντηση σε επιβλαβές ερέθισμα, όπως το τραύμα ή η χειρουργική τομή, και προκύπτει από την ευαισθητοποίηση των περιφερικών αλγοϋποδοχέων. Από την άλλη πλευρά, η δευτεροπαθή υπεραιαλγησία συνήθως εκδηλώνεται μακριά από την πληγείσα περιοχή και προέρχεται από κεντρική ευαισθητοποίηση στον πόνο. Η υπεραιαλγησία που προκαλείται από τα οπιοειδή (Opioid Induced Hyperalgesia – OIH) αντιπροσωπεύει μια μορφή δευτερογενούς υπεραιαλγησίας που σχετίζεται με διάχυτη ευαισθητοποίηση του πόνου που προκαλείται από την έκθεση στο φάρμακο ³⁵.

Η ανοχή και η υπεραιαλγησία είναι φαρμακολογικά διακριτές. Η ανοχή ορίζεται ως προοδευτική μείωση της φαρμακοδυναμικής απόκρισης σε ένα φάρμακο και μπορεί να αντισταθμιστεί με αύξηση της δόσης που απαιτείται για τη διατήρηση της αναλγησίας σε ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή. Η ανοχή στα οπιοειδή δεν αναπτύσσεται μόνο στις αναλγητικές ιδιότητες των οπιοειδών αλλά και στις παρενέργειές τους, όπως η αναπνευστική καταστολή, ο κνησμός και η ναυτία. Είναι δυνατό να εμφανιστεί ανοχή ακόμα και επί απουσίας υπεραιαλγησίας. Η ανοχή στα οπιοειδή προκαλείται από απευαισθητοποίηση στα οπιοειδή των οδών του πόνου, γεγονός που ισοδυναμεί με απώλεια της ισχύος του φαρμάκου.

Η OIH δεν μπορεί να αρθεί αυξάνοντας τη δόση των οπιοειδών, καθώς η αύξηση της δόσης των οπιοειδών θα επιδεινώσει το πρόβλημα. Αντίθετα, στην ανοχή στα οπιοειδή, η αύξηση της δόσης λύνει το πρόβλημα. Σε OIH, η αυξημένη ευαισθησία στον πόνο είναι συνήθως παρόμοια, αλλά μπορεί και να διαφέρει από τον αρχικό πόνο π.χ πόνος χειρουργικού τραύματος. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν επίσης ότι ο ορισμός της OIH να μην περιορίζεται στην αύξηση της ευαισθησίας στον πόνο από εξωτερικά ερεθίσματα, αλλά πρέπει να περιλαμβάνει και την αυξημένη ευαισθησία στον πόνο με την πάροδο του χρόνου καθώς και την εξάπλωση του πόνου σε άλλες περιοχές ^{35,36}.

Η OIH χαρακτηρίζεται από μια παράδοξη αύξηση του πόνου, που σχετίζεται από υπεραιαλγησία και αλλοδυνία (η αντίληψη πόνου μετά από εφαρμογή ενός ερεθίσματος το οποίο φυσιολογικά δεν είναι επώδυνο), αν και η υπεραιαλγησία και η αλλοδυνία είναι τελείως διαφορετικές οντότητες με διαφορετικούς μηχανισμούς, που έχουν όμως

κάποια κοινά συμπτώματα. Το υψηλό ενδιαφέρον των μελετών στην ΟΙΗ έγκειται στο γεγονός ότι μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη χρονίου πόνου ^{31,35,37}.

3.1 Μηχανισμοί Υπεραλγησίας προκαλούμενης από τα οπιοειδή

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι γενετικοί και άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την ευαισθησία στον πόνο και τις αναλγητικές αποκρίσεις. Ενώ υπάρχουν πολλοί προτεινόμενοι μηχανισμοί για την ΟΙΗ, 5 είναι οι κύριοι που έχουν περιγραφεί ως πιο σημαντικοί ^{31,38,39}:

3.1.1 Ενεργοποίηση του κεντρικού γλουταμινεργικού συστήματος

Ορισμένα οπιοειδή και οι μεταβολίτες τους είναι αγωνιστές των NMDA υποδοχέων και ενεργοποιούν το κεντρικό γλουταμινεργικό σύστημα. Αυτό προκαλεί εισροή ιόντων ασβεστίου στους νευρώνες με αποτέλεσμα την αύξηση τη διεγερσιμότητάς τους. Η παρατεταμένη χορήγηση οπιοειδών προκαλεί μείωση του συστήματος μεταφοράς της γλουταμίνης στον νωτιαίο μυελό, με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγαλύτερη ποσότητα γλουταμίνης διαθέσιμης για τη διέγερση των NMDA υποδοχέων. Μελέτες έχουν δείξει αυξημένη δραστηριότητα NMDA υποδοχέων στον νωτιαίο μυελό νευρώνες μετά χορήγηση remifentanyl, ενώ NMDA ανταγωνιστές όπως το MK801 έχει αποδειχθεί ότι μπλοκάρουν την ΟΙΗ.

3.1.2 Αύξηση δυνωρφινών του N.M

Υπάρχουν ενδογενή πεπτίδια οπιοειδών, όπως είναι οι δυνωρφίνες, τα οποία συνδέονται με τους κ-υποδοχείς και σε μικρότερο βαθμό με τους μ και NMDA υποδοχείς. Τα επίπεδα των δυνωρφινών στα οπίσθια κέρατα του NM αυξάνονται μετά από συνεχή έγχυση αγωνιστών των μ -υποδοχέων. Αυτή η αύξηση των δυνωρφινών οδηγεί στην απελευθέρωση των διεγερτικών νευροπεπτιδίων calcitonin gene-related peptide receptor (CGRP) και χολοκυστοκινίνη, που ενισχύουν την αλγαισθησία σε επίπεδο NM.

3.1.3 Διευκόλυνση των κατιόντων ρυθμιστικών συστημάτων

Τα οπιοειδή ενισχύουν την μεταφορά του πόνου από τα οπίσθια κέρατα του NM στον εγκέφαλο μέσω διευκόλυνσης των κατιόντων ρυθμιστικών συστημάτων, με τη διαμεσολάβηση κυρίως της χολοκυστοκινίνης και των δυνωρφινών. Πρόσφατα σχετικά, βρέθηκε ότι η remifentanyl προκαλεί down-regulation στους μ -υποδοχείς της περιυδραγώγιου φαιάς ουσίας, μια από τις περιοχές δηλαδή που ξεκινούν τα κατιόντα ρυθμιστικά συστήματα τροποποίησης του πόνου ³⁶.

3.1.4 Γενετικοί παράγοντες

Η κατεχόλη-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT) είναι ένα ένζυμο που ευθύνεται για τη διάσπαση των κατεχολαμινών, συμπεριλαμβανομένων της ντοπαμίνης και της νοραδρεναλίνης. Υπάρχουν τρεις γονότυποι για την COMT. Ο μεταβολισμός της ντοπαμίνης και της νοραδρεναλίνης μεταβάλλεται σε ασθενείς που φέρουν διαφορετικούς γονότυπους, προκαλώντας, επομένως, διαφορετικά επίπεδα κατεχολαμινών στη νευρομυϊκή σύναψη μετά την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών. Οι ασθενείς που είναι ομόζυγοι για το αλληλόμορφο met-158 έχουν αυξημένη ευαισθησία στον πόνο μετά τη χορήγηση οπιοειδών.

3.1.5 Transient receptor potential cation channel, subfamily V (TRPV1)

Πρόκειται για έναν μη εκλεκτικό δίαυλο κατιόντων που βρίσκεται κυρίως στο περιφερικό νευρικό σύστημα, αλλά απαντάται και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, και πιθανώς εμπλέκεται στην υπεραλγησία που προκαλείται από τα οπιοειδή, καθώς πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι ανταγωνιστές των TRPV1 αναστρέφουν την υπεραλγησία.

3.2 Remifentanyl και Υπεραλγησία από τα οπιοειδή

Αν και όλα τα οπιοειδή έχουν δείξει να προκαλούν δόσοεξαρτώμενα υπεραλγησία, τα οπιοειδή βραχείας δράσης, όπως η remifentanyl είναι πιο πιθανό να ευθύνονται για αύξηση του μετεγχειρητικού πόνου, αυξημένη κατανάλωση μορφίνης μετεγχειρητικά και υψηλότερη ευαισθητοποίηση στον πόνο. Η χορήγηση μιας σχετικά υψηλής δόσης remifentanyl διεγχειρητικά έχει δείξει ότι προκαλεί μετεγχειρητική υπεραλγησία πιο γρήγορα και πιο συχνά σε σύγκριση με οπιοειδή μακράς διάρκειας. Συγκεκριμένα, 16,1% των ασθενών που λαμβάνουν γενική αναισθησία με remifentanyl αναπτύσσουν υπεραλγησία άμεσα μετεγχειρητικά, γεγονός που συμβάλει κατά πολύ στην ανάπτυξη χρονίου πόνου. Πολλοί συγγραφείς τεκμηρίωσαν σε πειραματικές μελέτες ότι η remifentanyl προκαλεί οξεία ανοχή και υπεραλγησία με τρόπο δόσοεξαρτώμενο μέσα στις πρώτες λίγες ώρες³⁵. Μελέτες σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι η ανοχή και η υπεραλγησία αναπτύχθηκαν πολύ γρήγορα, και η remifentanyl σε δόση 0,1 µg/kg/min έφτασε το μέγιστο αναλγητικό αποτέλεσμα σε 60–90 λεπτά και στη συνέχεια η αναλγησία άρχισε να μειώνεται παρά την σταθερή έγχυση του φαρμάκου, φτάνοντας τελικά το 1/4 της μέγιστης αναλγησίας μετά από 3 ώρες έγχυσης. Την αναλγητική δράση τη μετρούσαν με κρύο θερμό και μηχανικό επώδυνο ερέθισμα⁴⁰.

Ένας μικρός αριθμός κλινικών μελετών εξέτασε την ανάπτυξη ανοχής και υπεραλγησίας άμεσα μετεγχειρητικά. Μια σειρά μελετών σε ασθενείς που

υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση έδειξαν ότι η έκθεση διεγχειρητικά σε υψηλή δόση remifentanyl σχετίζεται με την αύξηση της κατανάλωσης οπιοειδών άμεσα μετεγχειρητικά. Μια πιθανή εξήγηση είναι, είτε η ανάπτυξη οξείας ανοχής στα οπιοειδή διάσωσης που χορηγούνται μετεγχειρητικά, είτε η ανάπτυξη ΟΙΗ από τις υψηλές δόσεις διεγχειρητικά οπιοειδών και δη remifentanyl^{35,38,41}

Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η οξεία ανοχή και η ΟΙΗ προκαλούνται μετά από δόσεις remifentanyl διεγχειρητικά $\geq 0.1 \mu\text{g/kg/min}$. Η έγχυση remifentanyl σε δόση $0,1 \mu\text{g/kg/min}$ προκαλεί οξεία ανοχή κατά την έγχυση ενώ σε δόση $0,08 \mu\text{g/kg/min}$ δεν φάνηκε να προκαλεί ανοχή στο ψυχρό, θερμό και ηλεκτρικό επώδυνο ερέθισμα. Άλλη μελέτη έδειξε ότι η remifentanyl μπορεί να μειώνει δοσοεξαρτώμενα τον πόνο και την υπερλγησία κατά την έγχυσή της, αλλά μετά τη διακοπή της έγχυσης ο πόνος και η υπεραλγησία είναι σημαντικά αυξημένα στην ομάδα που η remifentanyl χορηγήθηκε σε δόση $\geq 0,10 \mu\text{g/kg/min}$ σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε remifentanyl σε δόση $0,05 \mu\text{g/kg/min}$ ⁴². Επιπλέον, σε άλλες μελέτες που οι ασθενείς ελάμβαναν υψηλότερες δόσεις remifentanyl διεγχειρητικά ($0,3 \pm 0,2$ και $0,4 \mu\text{g/kg/min}$), χρειάστηκαν ταχύτερα και σε υψηλότερες δόσεις μορφίνη τις πρώτες 24 έως 48 ώρες μετεγχειρητικά³⁸. Σε αντλίες TCI η χορήγηση remifentanyl $0,10 \mu\text{g/kg/min}$ προκαλεί σταθερή συγκέντρωση στο πλάσμα μεταξύ 2,7 και 2,9 ng/ml κατά την έγχυση.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η διεγχειρητική χορήγηση remifentanyl σε δόση $\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$ ή η επίτευξη συγκέντρωσης στο πλάσμα $\geq 2,7 \text{ ng/ml}$ (TCI), είναι επαρκής για την ανάπτυξη ΟΙΗ άμεσα μετεγχειρητικά³⁵.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ένας από τους πιο βασικούς τρόπους αντιμετώπισης του διεγχειρητικού και μετεγχειρητικού οξέως πόνου είναι η χρήση ενδοφλέβιων οπιοειδών. Η remifentanyl, ένας ισχυρός αγωνιστής των μ-υποδοχέων των οπιοειδών, είναι από τα οπιοειδή που χρησιμοποιούνται πιο συχνά κυρίως για τη διαχείριση του πόνου διεγχειρητικά. Το κύριο χαρακτηριστικό που κάνει την remifentanyl ιδιαίτερα δημοφιλή για τη διαχείριση του διεγχειρητικού πόνου είναι η ταχεία έναρξη δράσης και η επίσης ταχεία αποδρομή, καθώς μεταβολίζεται από τις εστεράσες του πλάσματος και έχει context sensitive half life $\sim 9,5 \pm 4$ min, ανεξαρτήτως διάρκειας χορήγησης^{35,43,44}.

Τα οπιοειδή, όμως, εν γένει και ιδιαίτερα η remifentanyl, έχουν συνδεθεί και με ένα παράδοξο φαινόμενο που λέγεται υπεραλγησία σχετιζόμενη με τα οπιοειδή (opioid induced hyperalgesia – ΟΙΗ). Η ΟΙΗ συνίσταται στο γεγονός ότι ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή για την αντιμετώπιση του διεγχειρητικού πόνου, μπορούν να αναπτύξουν αυξημένη ευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα μετεγχειρητικά και αυξημένες ανάγκες σε οπιοειδή για τη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου. Αυτή η υπεραλγησία μπορεί να εμφανιστεί άμεσα μετά τη διακοπή της remifentanyl και να διαρκέσει για αρκετό καιρό μετά⁴⁴.

Κάποιες μελέτες δείχνουν ότι η ΟΙΗ είναι δόσοεξαρτώμενο φαινόμενο και ότι οι υψηλές δόσεις remifentanyl διεγχειρητικά μπορεί να αυξήσουν τον μετεγχειρητικό πόνο και να αυξήσουν την κατανάλωση οπιοειδών^{38,39,45,45-48}. Άλλες πάλι μελέτες δεν δείχνουν συσχέτιση της διεγχειρητικής δόσης remifentanyl με την μετεγχειρητική υπεραλγησία^{43,44,49,49,50}.

Το κύριο ερώτημα της μελέτης είναι αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της διεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης χαμηλών ($< 0,1\mu\text{g/kg/min}$) ή υψηλών ($\geq 0,1\mu\text{g/kg/min}$) δόσεων remifentanyl και της άμεσης μετεγχειρητικής αναλγησίας και της αυξημένης ανάγκης για χορήγηση αναλγητικών στην ανάνηψη, μετά από ορθοπεδικά χειρουργεία υπό γενική αναισθησία.

2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη. Η συλλογή των περιστατικών έγινε από τον Δεκέμβριο του 2023 μέχρι τον Δεκέμβριο του 2024. Η

μελέτη εγκρίθηκε από το τμήμα Ηθικής και Δεοντολογίας για τη πραγματοποίηση κλινικών ερευνών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών (ΠΓΝΠ), ενώ όλοι οι ασθενείς έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη αυτή.

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε ορθοπεδικά χειρουργεία υπό γενική αναισθησία. Στους ασθενείς αυτούς έγινε εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη (1-2mg/kg), remifentanyl (1γ/kg) και rocuronium (0,6-1,2 mg/kg) για την διευκόλυνση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, οι ασθενείς τυχαιοποιούνταν σε μία από τις δύο ομάδες με κλειστό φάκελο ο οποίος ανοιγόταν αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία :

- Ομάδα LR(χαμηλής δόσης remifentanyl) : στάγδην ενδοφλέβια remifentanyl < 0,1γ/kg/min
- Ομάδα HR (υψηλής δόσης remifentanyl) : στάγδην ενδοφλέβια remifentanil ≥ 0,1γ/kg/min

Ακολούθως, η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με στάγδην έγχυση προποφόλης και remifentanyl με αντλίες (TIVA). Η διεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών περιελάμβανε ηλεκτροκαρδιογράφημα όλων των απαγωγών (EEG), μη επεμβατική μέτρηση αρτηριακής πίεσης ή επεμβατική μέτρηση αν κρινόταν απαραίτητη αναλόγως του τύπου του χειρουργείου και τη γενική κατάσταση κατά ASA του ασθενούς, SpO₂, etCO₂, BIS. Πριν την έναρξη του χειρουργείου (τομή), χορηγούνταν dexamethasone 8mg, omeprazole 40mg, paracetamol 1gr και fentanyl 5 -10γ/kg (ανάλογα με τον τύπο του χειρουργείου και την ηλικία του ασθενούς). Προς το τέλος του χειρουργείου και συγκεκριμένα 10min πριν τον εκτιμώμενο χρόνο λήξης, χορηγούνταν 1γ/kg fentanyl. Οι διεγχειρητικοί στόχοι, βάσει των οποίων τιτλοποιούνταν οι δόσεις χορήγησης στάγδην προποφόλης και remifentanyl ήταν οι εξής: HR = -30% έως +15% του baseline, SAP = - 30% έως +15% του baseline, MAP >65mmHg, BIS=40-60. Μετά το πέρας του χειρουργείου οι ασθενείς αφυπνίζονταν και αποσωληνώνονταν και ακολούθως οδηγούνταν στην ανάνηψη.

Στην ανάνηψη οι ασθενείς παρακολουθούνταν με EEG, SpO₂, και μη επεμβατική ή επεμβατική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Η πρώτη εκτίμηση του πόνου γινόταν στα 5 min μετά την άφιξή τους στην ανάνηψη χρησιμοποιώντας την κλίμακα NRS, η οποία είχε εξηγηθεί στον ασθενή κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού ελέγχου την προηγούμενη μέρα από το χειρουργείο. Όταν το NRS ≥ 4 δίνονταν rescue analgesia tramadol, paracetamol, NSAID'S. Αν NRS ≥ 6 δίνονταν 25γ fentanyl ανά 15min. Η τυχόν μετεγχειρητική ναυτία και έμετος αντιμετωπίζονταν με ονδασετρόνη. Το μετεγχειρητικό ρίγος αντιμετωπίζονταν με πεθιδίνη 10-20mg. Οι ασθενείς στην ανάνηψη εξέρχονταν όταν πληρούσαν τα κριτήρια της κλίμακας Aldrete (Aldrete score

>9) (βλ. **Εικόνα 9**). Το πρωτόκολλο ήταν απόλυτα ασφαλές για τους ασθενείς και οι δύο ομάδες ακολουθούσαν την καθημερινή κλινική πρακτική.

Activity

2	Able to move spontaneously or on command four extremities
1	Able to move voluntarily or on command two extremities
0	Unable to move any extremities

Respiration

2	Able to deep breath and cough freely
1	Dyspnea, shallow or limited breathing
0	Apneic

Circulation

2	BP + 20 mm Hg of pre-sedation level
1	BP + 20 - 50 mm Hg of pre-sedation level
0	BP + 50 mm Hg of pre-sedation level

Consciousness

2	Fully awake
1	Arousable on calling
0	Not responding

Skin color

2	Normal
1	Pale, dusky, blotchy, jaundiced, other
0	Cyanotic

Εικόνα 9 : Τροποποιημένη κλίμακα Aldrete.

3.ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

1. Ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών και μικρότερη των 80
2. Έγγραφη συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη

4. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

1. Άρνηση συμμετοχής στη μελέτη
2. Γνωστό ιστορικό αλλεργίας στη remifentanyl
3. Εγκυμοσύνη
4. Ιστορικό χρόνιου πόνου
5. Ιστορικό λήψης οπιοειδών ή κατασταλτικών ουσιών
6. Επανεγχείρηση
7. Ιστορικό αναισθησιολογικών επιπλοκών μετά από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση
8. Παρουσία σοβαρής ψυχιατρικής νόσου, όπως σχιζοφρένεια, μείζωνα κατάθλιψη, μανιοκαταθλιπτική ψύχωση
9. Εξάρτηση από ναρκωτικά ή άλλες ουσίες.
10. Αδυναμία κατανόησης της χρήσης PCA
11. Λήψη αναλγητικών τις προηγούμενες 24 ώρες
12. Παχυσαρκία (BMI >30kg/m²)
13. Μεγάλη διάρκεια χειρουργείου (>3 ώρες).

5. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η καταγραφή των δεδομένων γινόταν από γιατρό, ο οποίος δεν γνώριζε την ομάδα του ασθενούς (HR, LR).

1. Δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, BMI, κατάταξη κατά ASA)
2. Συνοδές παθήσεις και αγωγή που ακολουθείται: καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, ενδοκρινολογικό, ουρογεννητικό, γαστρεντερικό, μυοσκελετικό, αλλεργίες, προηγούμενα χειρουργεία, συνήθειες.
3. Τύπος χειρουργείου
4. Διάρκεια χειρουργείου
5. Διάρκεια αναισθησίας
6. Διεγχειρητική κατανάλωση fentanyl, remifentanyl, προποφόλης
7. Διεγχειρητική ανάγκη για αγγειοσυσπαστικά (phenylephrine, ephedrine) ή ατροπίνη
8. Διεγχειρητικά δεδομένα συνεχούς παρακολούθησης : HR, MAP, SpO₂, BIS στα 0, 5, 20min και στο τέλος του χειρουργείου)
9. Χρόνος μέχρι την αφύπνιση : άνοιγμα ματιών, εκτέλεση εντολών
10. Χρόνος μέχρι την αποσωλήνωση
11. Χρόνος μέχρι να χρειαστεί την πρώτη δόση fentanyl στην ανάνηψη
12. Κατανάλωση fentanyl (mg, αριθμός bolus) στην ανάνηψη

13. Rescue analgesia (fentanyl, tramadol, paracetamol, NSAID'S)
14. NRS στα 5min, 10min, 20min, 30min, 60min, 90min, μετά την αφιξή του στην ανάνηψη.
15. Ζωτικά στοιχεία: HR, MAP, SpO2 στα 5min, 10min, 20min, 30min, 60min, 90min, μετά την αφιξή του στην ανάνηψη.
16. Εμφάνιση μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου (PONV), κνησμού, ζάλης, υπότασης, βραδυκαρδίας, ρίγους.
17. Χρόνος παραμονής στην ανάνηψη έως Aldrete score >9.

6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η κανονικότητα των δεδομένων αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τις δοκιμές Shapiro-Wilk και Kolmogorov-Smirnov με επίπεδο σημαντικότητας 0,05. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως πίνακες συχνότητας και ποσοστά (n, %). Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση (Mean, SD) και εκείνες χωρίς κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή και ενδο-τεταρτημοριακό εύρος (Median, Inter Quartile Rate - IQR). Για τις κατηγορικές μεταβλητές, η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις στατιστικές δοκιμασίες chi-square και Fisher test. Για μεταβλητές με κανονική κατανομή, οι συνεχείς μεταβλητές αξιολογήθηκαν με το student's t-test, ενώ εκείνες χωρίς κανονική κατανομή ελέγχθηκαν με το Mann-Whitney U test.

Για την εκτίμηση διαφορών με επαναλαμβανόμενες χρονικά μετρήσεις (ΜΑΠ, HR, BIS, SPO2, NRS) χρησιμοποιήθηκε ANOVA Repeated Measures (Bonferroni and Dunn's correction, ανάλογα με την κανονικότητα των δεδομένων).

Σε όλες τις περιπτώσεις, τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν σημαντικές. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Στατιστικό Πακέτο για τις Κοινωνικές Επιστήμες (SPSS) (έκδοση 28.0; IBM, Armonk, ΗΠΑ) και GraphPad Prism Software (La Jolla, CA, έκδοση 10.4.1).

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 48 ασθενείς συνολικά, 24 ασθενείς σε κάθε ομάδα (LR vs HR group). Οι διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών παρουσιάζονται στον **πίνακα 1**. Οι ασθενείς των δυο ομάδων δεν διέφεραν στα βασικά τους χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, ύψος, βάρος, ASA-PS). Όσον αφορά τα υπόλοιπα αποτελέσματα έχουν ως εξής:

1. Διεγχειρητικά

Ο χειρουργικός χρόνος και ο χρόνος αναισθησίας ήταν στατιστικά πιο αυξημένοι στην ομάδα HR ($p=0.006$ αντίστοιχα). Η δόση Remifentanyl ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα HR ($p<0.0001$) αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην δόση της Fentanyl ($p=0.83$) και της Propofol ($p=0.06$) μεταξύ των ομάδων (**εικόνα 2A**). Επιπλέον, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην MAP, SPO₂, HR και BIS μεταξύ των ομάδων (**πίνακας 1**). Οι μέσες διαφορές (95% CI) στην MAP και στην HR μεταξύ των δυο ομάδων παρουσιάζονται στην **εικόνα 1 (εικόνα 1A και εικόνα 1B για την διεγχειρητική περίοδο)**. Ο χρόνος ανοίγματος των ματιών, ο χρόνος εκτέλεσης εντολών και ο χρόνος αποσωλήνωσης ήταν παρόμοιοι μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών ($p=0.19$, $p=0.39$ και $p=0.33$ αντίστοιχα).

2. Μετεγχειρητικά

Οι δυο ομάδες ασθενών είχαν παρόμοιες τιμές HR, MAP και SPO₂ στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές (**πίνακας 1**). Οι μέσες διαφορές (95% CI) στην MAP και στην HR μεταξύ των δυο ομάδων παρουσιάζονται στην **εικόνα 1 (εικόνα 1C και εικόνα 1D για την μετεγχειρητική περίοδο)**. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον χρόνο μέχρι την πρώτη δόση Fentanyl ($p=0.58$), στην συνολική δόση Fentanyl ($p=0.30$), στον αριθμό των bolus δόσεων Fentanyl που χρησιμοποιήθηκαν ($p=0.48$, **εικόνα 2C**) και στο χρόνο για 'rescue analgesia' ($p=0.94$, **εικόνα 2D**) μεταξύ των ομάδων. Τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για 'rescue analgesia' ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων ($p=0.31$, **εικόνα 2B**) όπως και το NRS ($p>0.99$). Αντίθετα το Aldrete Score ήταν σημαντικά αυξημένο στην ομάδα HR ($p=0.002$).

3. Επιπλοκές

Μόνο ένας ασθενής παρουσίασε PONV ενώ ένας ασθενής παρουσίασε ρίγος μετεγχειρητικά στην ομάδα HR. Κανένας ασθενής και από τις δυο ομάδες δεν εμφάνισε μετεγχειρητικό κνησμό, ζάλη, υπόταση και βραδυκαρδία.

Πίνακας 1: Διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών – Χαμηλή vs Υψηλή (LR vs HR) δόση Remifentanil

	Χαμηλή Δόση (LR), n=24	Υψηλή Δόση (HR), n=24	P-value
Ηλικία (έτη), mean, SD	52.4 (16.2)	57.0 (16.6)	0.33
Φύλο (άνδρες), n, %	19 (79)	14 (58.3)	0.12
Ύψος (cm), mean, SD	172 (7.9)	170 (11.3)	0.46
Βάρος (kg), mean, SD	81 (14)	85 (16)	0.35
ASA, no, %			
1	13 (54)	8 (33)	0.26
2	6 (25)	11 (46)	
3	5 (21)	5 (21)	
Διεγχειρητικά			
Χειρουργικός χρόνος (min), mean, SD	92 (31)	118 (33)	0.006
Χρόνος Αναισθησίας (min), mean, SD	91 (23)	117 (33)	0.006
Δόση Fentanyl (γ), median, IQR	350 (250-400)	350 (262-400)	0.83
Δόση Remifentanil (γ), median, IQR	450 (350-625)	1225 (887-1350)	<0.0001
Δόση Propofol (mg), median, IQR	590 (420-797)	690 (622-845)	0.06
Σφύξεις, mean, SD			
Baseline	81 (14)	77 (10)	0.86
5 min	68 (11)	67 (12)	0.99
10 min	67 (10)	66 (14)	>0.99
20 min	62 (10)	65 (10)	0.87
End of Surgery	63 (12)	64 (10)	0.99
ΜΑΠ (mmHg), mean, SD			
Baseline	111 (17)	107 (16)	0.96
5 min	81 (13)	79 (15)	0.97
10 min	81 (11)	81 (14)	>0.99
20 min	80 (13)	82 (12)	0.98
End of Surgery	81 (11)	79 (13)	0.97

Πίνακας 1 (συνέχεια)

BIS, mean, SD			
Baseline	98 (0.8)	98 (0.5)	0.99
5 min	44 (9.8)	44 (9.9)	>0.99
10 min	44 (5.8)	44 (6.0)	>0.99
20 min	44 (3.9)	42 (4.7)	0.73
End of Surgery	46 (5.6)	46 (6.9)	>0.99
SPO2 (%), mean, SD			
Baseline	98 (1.5)	98 (1.8)	0.90
5 min	99 (0.8)	99 (0.5)	0.70
10 min	99 (0.8)	99 (1.0)	0.99
20 min	99 (0.8)	99 (0.5)	0.86
End of Surgery	99 (0.6)	99 (0.4)	0.86
Μετεγχειρητικά			
Χρόνος ανοίγματος ματιών (min), median, IQR	9 (7-13)	8 (7-12)	0.19
Χρόνος εκτέλεσης εντολών (min), median, IQR	9.5 (8-14)	9.5 (8-14)	0.39
Χρόνος αποσωλήνωσης (min), median, IQR	10.5 (8-15)	10 (8-14)	0.33
SPO2 (%), mean, SD			
5 min	98 (1.6)	99 (1.0)	>0.99
10 min	99 (1.0)	99 (0.8)	0.99
20 min	99 (0.8)	90 (0.9)	0.99
30 min	99 (0.8)	99 (0.9)	>0.99
60 min	99 (0.9)	99 (0.5)	0.87
Σφύξεις, mean, SD			
5 min	74 (14)	74 (17)	>0.99
10 min	72 (16)	73 (12)	0.99
20 min	72 (16)	71 (11)	>0.99
30 min	70 (14)	70 (12)	>0.99
60 min	71 (16)	70 (13)	0.99
90 min	70 (14)	70 (12)	0.99
ΜΑΠ, mmHg, mean, SD			
5 min	74 (14)	74 (17)	>0.99
10 min	72 (16)	73 (12)	0.99

Πίνακας 1 (συνέχεια)

20 min	72 (160)	71 (11)	>0.99
30 min	70 (14)	70 (12)	>0.99
60 min	71 (16)	70 (13)	0.99
90 min	70 (14)	70 (12)	>0.99
Χρόνος πρώτης δόσης Fentanyl (min), median, IQR	0 (0-9.5)	4 (0-10)	0.58
Δόση Fentanyl (mg), median, IQR	0 (0-69)	37 (0-100)	0.30
Bolus δόσεις Fentanyl (γ), median, IQR	0 (0-3)	1 (0-4)	0.48
Rescue Analgesia, no (%)			
None	8 (33.33)	6 (27.3)	0.31
Apotel 1 gr	5 (20.83)	10 (45.4)	
Tramal 100 mg	3 (12.5)	1 (4.5)	
NSAIDS	8 (33.3)	5 (22.7)	
NRS, median, IQR			
5 min	1 (0-2.7)	2 (0-5)	>0.99
10 min	4 (0.5)	4 (2-6)	
20 min	3.5 (0-5)	4 (2-6)	
30 min	3 (0-4)	3 (2-5)	
60 min	2 (0-2)	2 (2-4)	
90 min	1 (0-1)	1 (1-2)	
Aldrete Score >9 (time, min), median, IQR	90 (73-100)	110 (93-120)	0.002

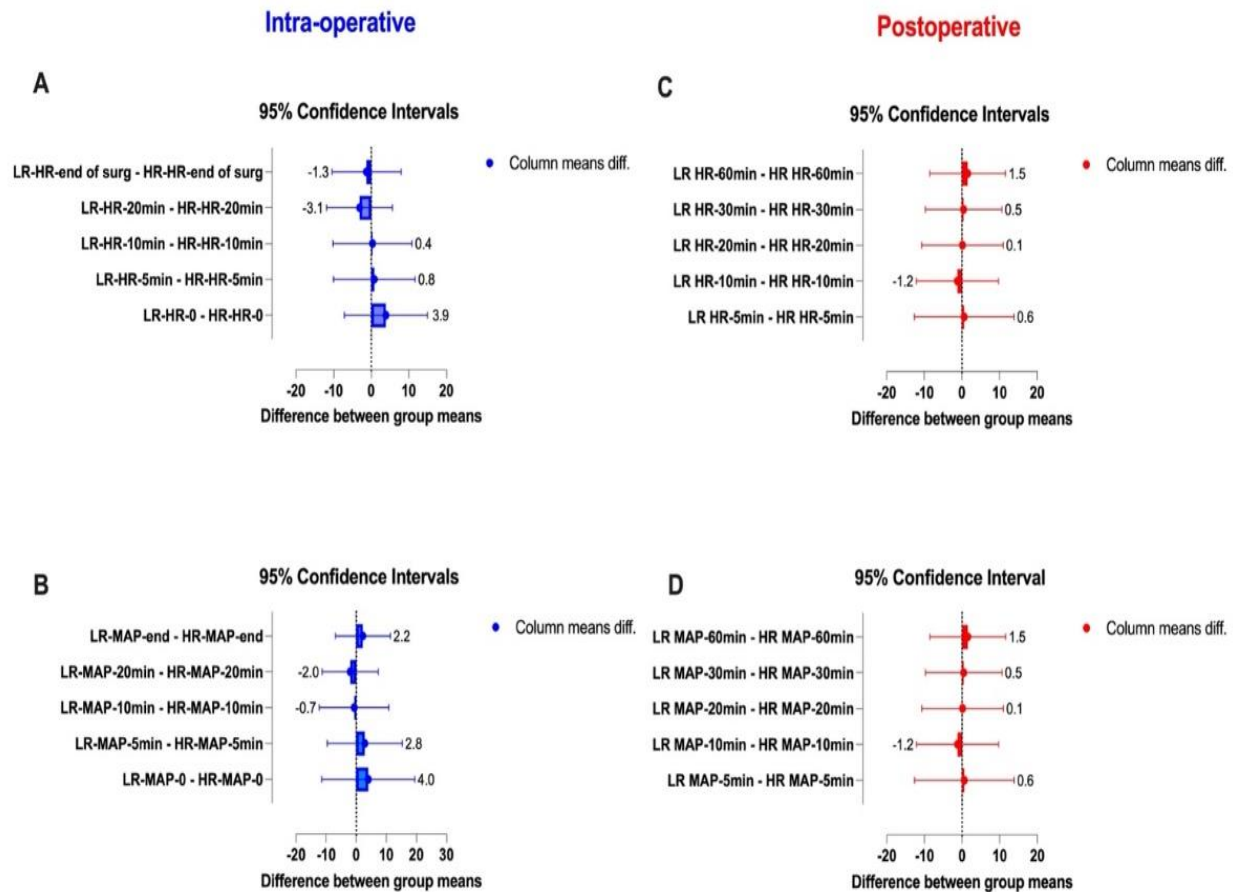


Figure 1: Intra-operative (A, B) and Postoperative (C, D) differences in Heart Rate (HR), and Mean Arterial Pressure (MAP) between Groups (LR: Low Remifentanyl vs HR: High Remifentanyl). Data are presented as mean, 95 % Confidence Intervals (CI).

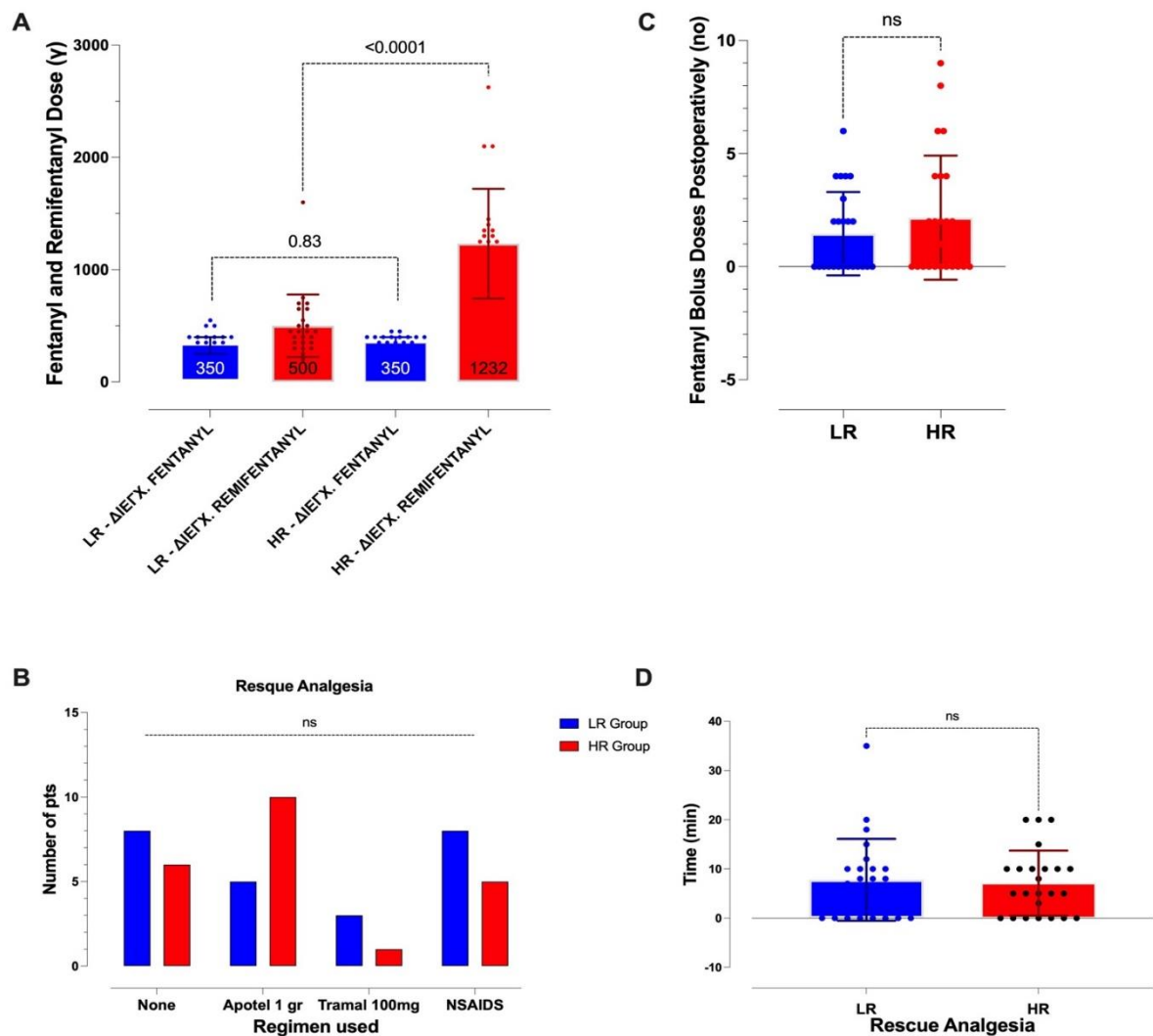


Figure 2: Intraoperative Fentanyl and Remifentanyl dose (A), Resque Analgesia Regimens (B), Bolus Fentanyl doses postoperatively (C) and Time for Resque analgesia (D). LR: Low Remifentanil Group, HR: High Remifentanil Group

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι δεν υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της διεγχειρητικής χρήσης υψηλών δόσεων remifentanyl ($> 0,1 \mu\text{g/kg/min}$) και της ανάπτυξης υπεραλγησίας άμεσα μετεγχειρητικά. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με αρκετές μελέτες και διαφωνούν με άλλες καθώς στη βιβλιογραφία υπάρχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα σχετικά με το αν όντως η remifentanyl προκαλεί οξεία ανοχή και υπεραλγησία.

Αρκετές μελέτες τεκμηρίωσαν ότι η 3ωρη έγχυση remifentanyl μέχρι $4,0 \text{ ng/ml}$ δεν συσχετίστηκε με την ανάπτυξη σημαντικής ανοχής σε σχέση με το εικονικό φάρμακο^{35,42,49,51,52}. Ο Cortinez et al. πρότεινε επίσης ότι η remifentanyl σε δόση $0,23 \pm 0,10 \mu\text{g/kg/min}$, με μέση διάρκεια 116 λεπτά, δεν επάγει υπεραλγησία σε σύγκριση με την αναισθησία με σεβοφλουράνιο, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική γυναικολογική επέμβαση³⁵. Ο Hansen et al. μελέτησε πως η χορήγηση remifentanyl διεγχειρητικά σε δόση έως $4 \mu\text{g/kg/min}$ μπορεί να επηρεάσει τον μετεγχειρητικό πόνο μετά από μείζονες επεμβάσεις στην κοιλιά. Σε αυτή τη διπλή τυφλή μελέτη αν και βρήκαν υψηλότερα επίπεδα πόνου με βάση την κλίμακα VAS, άμεσα μετεγχειρητικά, αυτή η διαφορά δεν ήταν πια σημαντική μετά τις 2 ώρες μετεγχειρητικά έως και 24 ώρες μετά, που ήταν η περίοδος παρατήρησης⁵¹. Μια άλλη προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, έδειξε ότι 3ωρη έγχυση remifentanyl $0,3 \mu\text{g/kg/min}$ δεν αύξησε την μετεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών ούτε τον μετεγχειρητικό πόνο σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς που έλαβαν αναισθησία με σουλφεντανύλη / προποφόλη⁵². Ο Yeom et. al. σε μια άλλη μελέτη κατέληξε ότι η διεγχειρητική χορήγηση remifentanyl σε υψηλές ή χαμηλές δόσεις ($0,16 \mu\text{g/kg/min}$ έναντι $0,03 \mu\text{g/kg/min}$) για σύντομο χρονικό διάστημα (μέσος όρος 225 και 216 λεπτά, αντίστοιχα), σε χειρουργείο σπονδυλικής στήλης δεν εμφάνισε οξεία ανοχή ή υπεραλγησία μετεγχειρητικά⁵³. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και ο Ren et al. ο οποίος δεν βρήκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην μετεγχειρητική υπεραλγησία, μετά τη χορήγηση υψηλών ($\geq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$) έναντι χαμηλών ($< 0,1 \mu\text{g/kg/min}$) δόσεων remifentanyl σε χειρουργεία θώρακα και κοιλιάς⁵⁴. Τέλος ο Hasan et al. σε μια αναδρομική μελέτη επίδρασης της remifentanyl στην μετεγχειρητική αναλγησία μετά από χειρουργεία ιδιοπαθούς σκολίωσης, δεν βρήκε καμία συσχέτιση μεταξύ των διαφορετικών δόσεων remifentanyl με την εμφάνιση μετεγχειρητικής υπεραλγησίας. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο NRS για τη βαθμολογία πόνου στην ηρεμία, στην κίνηση, ούτε στη κατανάλωση μορφίνης μετεγχειρητικά⁵⁵.

Από την άλλη μεριά αρκετές είναι οι μελέτες που δείχνουν ότι η διεγχειρητική χορήγηση remifentanyl συνδέεται με μετεγχειρητική υπεραλγησία με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Σε μια πρόσφατη μεταανάλυση του 2024, 31 τυχαιοποιημένων μελετών και

σύνολο 2019 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις από το 2000-2020, έδειξε ότι χαμηλή δόση remifentanyl συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα πόνου και υπεραλγησίας. Βέβαια, η χορήγηση αναισθησίας χωρίς remifentanyl δεν έδειξε κανένα όφελος στην μείωση του μετεγχειρητικού πόνου στις 24 και 48 ώρες. Η meta-regression ανάλυση έδειξε ότι η ένταση του μετεγχειρητικού πόνου στις 24 ώρες συσχετίστηκε με τη δόση έγχυσης remifentanyl. Στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση υπήρχαν μελέτες χωρίς καθόλου remifentanyl διεγχειρητικά, ενώ η μέγιστη χορήγηση remifentanyl ήταν 1,2μg/kg/min. Η μελέτη έδειξε ότι όσο υψηλότερη ήταν η δόση remifentanyl διεγχειρητικά τόσο υψηλότερες ήταν οι βαθμολογίες πόνου μετεγχειρητικά και η υπεραλγησία αυτή διήρκεσε 2 ημέρες μετά την επέμβαση. Με αυτό το δεδομένο θα υπέθετε κανείς ότι η χορήγηση αναισθησίας χωρίς remifentanyl θα είχε πολύ καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στην μετεγχειρητική υπεραλγησία. Τουναντίον, η μετα-ανάλυση έδειξε ότι δεν υπήρχε υπεροχή έναντι των ομάδων στις οποίες χορηγήθηκε remifentanyl όσον αφορά τη μετεγχειρητική αναλγησία στις 24 και 48 ώρες. Αντίθετα, τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στη μετεγχειρητική αναλγησία είχαν οι ομάδες που έλαβαν χαμηλή δόση remifentanyl διεγχειρητικά, οι οποίες είχαν χαμηλά VAS scores, χαμηλή κατανάλωση οπιοειδών για 48 ώρες μετεγχειρητικά⁵⁶.

Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μια παλαιότερη μετα-ανάλυση 27 μελετών που περιελάμβαναν 1497 ασθενείς. Η μελέτη έδειξε επίσης ότι η διεγχειρητική χορήγηση remifentanyl προκαλεί σημαντική αύξηση στην ένταση του μετεγχειρητικού πόνου στην ηρεμία που επιμένει 24 ώρες μετά την επέμβαση. Η ένταση του πόνου ήταν υψηλότερη 1 ώρα μετά την επέμβαση και στη συνέχεια έδειξε σταδιακή μείωση για τις επόμενες 24 ώρες. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον πόνο στην κίνηση, αλλά αυτό μπορεί να ήταν συνέπεια της ετερογένειας των δεδομένων και της έλλειψης στατιστική ισχύς. Οι ασθενείς που έλαβαν υψηλές δόσεις remifentanyl διεγχειρητικά, κατανάλωσαν 18mg ισοδύναμων μορφίνης περισσότερα από τους ασθενείς με χαμηλή διεγχειρητική χορήγηση remifentanyl. Αυτό το αποτέλεσμα αντανάκλα την πιθανή οξεία ανοχή και υπεραλγησία που σχετίζεται με τη χορήγηση remifentanyl. Η μετα-ανάλυση καταλήγει ότι οι υψηλές δόσεις remifentanyl διεγχειρητικά σχετίζονται με κλινικά μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα του πόνου μετεγχειρητικά⁵⁷.

Μια τρίτη μετα-ανάλυση του 2024 σε υγιείς εθελοντές επιχείρησε να αξιολογήσει το αποτέλεσμα της διεγχειρητικής χορήγησης remifentanyl στην μετεγχειρητική αναλγησία και στην ανάπτυξη υπεραλγησίας. Συμπεριέλαβε 9 τυχαιοποιημένες μελέτες και σύνολο 122 υγιών εθελοντών, στους οποίους εφαρμόζονταν ποσοτικοποιημένο αισθητηριακό ερέθισμα πχ θερμικό, ηλεκτρικό, και το μέγεθος της

υπεραλγησίας ποσοτικοποιήθηκε με υπολογισμό της μέσης διαφοράς στις βαθμολογίες πόνου μετά την διακοπή έγχυσης remifentanyl και του εικονικού φαρμάκου. Το ποσοτικοποιημένο ερέθισμα εφαρμόζονταν πριν και μετά την έγχυση remifentanyl ή εικονικού φαρμάκου. Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν να αξιολογήσει εάν η διακοπή της έγχυσης remifentanyl θα μπορούσε να επεκτείνει την περιοχή υπεραλγησίας και αλλοδυνίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η διακοπή remifentanyl συνοδεύτηκε από υψηλότερες βαθμολογίες πόνου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης η περιοχή της υπεραλγησίας ήταν πιο ευρεία μετά τη διακοπή remifentanyl. Αν και η διακοπή remifentanyl συσχετίστηκε με υψηλότερες βαθμολογίες πόνου, δεν εντοπίστηκαν αλλαγές σε σύγκριση με τις βασικές τιμές (προ χορήγησης φαρμάκου), ενώ ο πόνος ήταν μειωμένος μετά τη διακοπή του εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με τις βασικές τιμές. Συνεπώς, σύμφωνα με την μετα-ανάλυση σε υγιείς εθελοντές, η remifentanyl προκαλεί ήπιο βαθμό υπεραλγησίας, πιθανότατα λόγω μείωσης του ουδού του πόνου, ωστόσο, η αυξημένη αυτή αντίληψη του πόνου δεν έχει επαρκή κλινική σημασία⁵⁸.

Αυτές οι ασυμφωνίες μεταξύ των μελετών μπορούν να εξηγηθούν με πολλαπλά ζητήματα στη μεθοδολογία των διαφόρων μελετών όπως τη χορηγούμενη δόση, τη διάρκεια χορήγησης, τον διαφορετικό τρόπο έγχυσης (TCI ή ελεγχόμενη έγχυση), την επίδραση συγχωρηγούμενων αναισθητικών φαρμάκων, τις μεθόδους αξιολόγησης του μετεγχειρητικού πόνου και υπεραλγησίας κτλ.

Πρώτον, μπορούμε να ερμηνεύσουμε αυτά τα ανόμοια αποτελέσματα μεταξύ των μελετών από τις διαφορές στις δόσεις remifentanyl και στη διάρκεια χορήγησης. Οι μελέτες που δείχνουν συσχέτιση remifentanyl και υπεραλγησίας (θετικές μελέτες) δείχνουν ότι η ΟΙΗ είναι δόσοεξαρτώμενη και εμφανής όταν η συνολική κατανάλωση είναι πολύ υψηλή. Τα μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στην μικρότερη συνολική κατανάλωση remifentanyl ή ακόμα και στο χρόνο μετεγχειρητικής παρατήρησης καθώς οι μελέτες δείχνουν ότι η οξεία ανοχή εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια 2-3 ωρών μετεγχειρητικά, ενώ η ΟΙΗ αξιολογείται εντός 1 ώρας μετά την διακοπή της έγχυσης³⁵. Πειραματική μελέτη έδειξε ότι η έγχυση remifentanyl προκαλεί παροδική υπεραλγησία που σχετίζεται με τη διάρκεια της έκθεσης. Ενώ 30 λεπτά έγχυσης remifentanyl δεν επάγουν υπεραλγησία, 120 λεπτά έγχυσης προκαλούν υπεραλγησία ανεξάρτητα της δόσης έγχυσης. Ωστόσο η υπεραλγησία δεν διήρκεσε περισσότερο από 60 λεπτά⁵⁹. Αντίθετα σε άλλη μελέτη η ΟΙΗ παρατηρήθηκε στις 2 ώρες μετεγχειρητικά και έφτασε στο μέγιστο στις 24-48 ώρες⁶⁰. Στην παρούσα μελέτη η συνολική χορήγηση remifentanyl ήταν στατιστικά πολύ μεγαλύτερη, όπως αναμενόταν στην ομάδα HR (1225g στην HR vs 450g στην LR, $p < 0,0001$), γεγονός που αφενός οφείλεται στην εξ αρχής χορήγηση υψηλότερων

δόσεων λόγω ορισμού των ομάδων ($< 0,1\mu\text{g/kg/min}$ στην LR και $\geq 0,1\mu\text{g/kg/min}$ στην HR), καθώς και στον μεγαλύτερο χρόνο χειρουργείου και αναισθησίας (91min vs 117min, αντίστοιχα σε LR vs HR). Παρά το γεγονός της υψηλής συνολικής δόσης remifentanyl για αρκετό χρόνο (περίπου 1,5 με 2 ώρες κατά μέσο όρο), δεν παρουσίασαν οι ασθενείς υψηλότερα NRS scores άμεσα μετεγχειρητικά. Αυτό μπορεί να οφείλεται στον μικρό χρόνο παρατήρησης των ασθενών στην ανάνηψη (90min vs 110 min αντίστοιχα για LR vs HR), καθώς κάποιες μελέτες δείχνουν εμφάνιση ΟΙΗ μετά τις 2 ώρες μετεγχειρητικά φτάνοντας στο μέγιστο στις 24-48 ώρες⁶⁰. Βέβαια, άλλες δείχνουν ότι η ΟΙΗ αξιολογείται εντός 1 ώρας μετά την διακοπή της έγχυσης³⁵.

Αρκετές μελέτες αναφέρουν αρνητική συσχέτιση remifentanyl και υπεραλγησίας παρά τις υψηλές δόσεις και τον επαρκή χρόνο έγχυσης. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να οφείλονται εν μέρει στην επίδραση των συγχορηγούμενων αναισθητικών φαρμάκων, όπως η προποφόλη, το σεβοφλουράνιο και το πρωτοξειδίο. Η προποφόλη και το σεβοφλουράνιο έχουν ανασταλτική επίδραση στους NMDA υποδοχείς, εξουδετερώνοντας τη διέγερση τους από την remifentanyl. Σχετικά χαμηλή δόση σεβοφλουρανίου (MAC 1,0%) μπορεί να αντιστρέψει την ΟΙΗ, αλλά συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου 1,0 και 1,5% δεν έχουν το ίδιο αποτέλεσμα. Η προποφόλη επίσης έχει κάποιο ρυθμιστικό αποτέλεσμα στην ΟΙΗ, μέσω αναστολής του υποτύπου NMDA του υποδοχέα της γλουταμίνης και ενδεχομένως μέσω αλληλεπίδρασης με υποδοχείς GABA σε υπερνωτιαίο επίπεδο. Στην παρούσα μελέτη ενδεχομένως η διατήρηση αναισθησίας με προποφόλη να επηρέασε την ανάδειξη θετικής συσχέτισης μεταξύ remifentanyl και υπεραλγησίας μετεγχειρητικά. Παρόμοια προστατευτική δράση στη ανάπτυξη ΟΙΗ μετά από remifentanyl έχει και η συγχορήγηση 70% πρωτοξειδίου³⁵.

Επίσης, διαφορετικοί τρόποι έγχυσης μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη οξείας ανοχής και ΟΙΗ. Η χορήγηση remifentanyl με TCI αντλίες, όχι μόνο διατηρεί καλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα διεγχειρητικά, αλλά μειώνει και τη συνολική κατανάλωση remifentanyl³⁵. Είναι ενδιαφέρον ότι το Richebe et al. σε μια μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση remifentanyl με TCI αντλίες σε χειρουργείο καρδιάς μειώνει την πρώιμη μετεγχειρητική υπεραλγησία. Συγκεκριμένα, η χορήγηση remifentanyl με TCI (7ng/ml) συγκριτικά με τη χορήγηση με ελεγχόμενο τρόπο (0,3 $\mu\text{g/kg/min}$), μειώνει την πρώιμη μετεγχειρητική υπεραλγησία και αυτό διήρκεσε όλη την 1η μετεγχειρητική εβδομάδα⁶¹. Στην παρούσα μελέτη παρόλο που η έγχυση remifentanyl δεν έγινε TCI αντλίες αλλά με ελεγχόμενη έγχυση, δεν παρουσιάστηκε πρώιμη ΟΙΗ.

Τέλος, η εμφάνιση υπεραλγησίας μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων remifentanyl σε μελέτες, εξαρτάται και από το αν έχει γίνει σωστή αξιολόγηση της ευαισθησίας των ασθενών στον πόνο προ- και μετά το χειρουργείο, καθώς αν οι ασθενείς έχουν μια συννοσηρότητα που επηρεάζει την ουδό του πόνου, αυτό μπορεί να έχει αρνητικό

αντίκτυπο στην μέτρηση της μετεγχειρητικής υπεραλγησίας. Το Γερμανικό Δίκτυο Νευροπαθητικού Πόνου καθιέρωσε ένα τυποποιημένο ποσοτικό test αλγαισθησίας (QST – Quantitative Sensory Test) προκειμένου να αξιολογήσει την σωματοαισθητική ουδό του πόνου σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο ⁶². Στην κλινική πράξη η απευθείας μέτρηση του σωματοαισθητικού ουδού, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ ΟΙΗ και οξείας ανοχής, γεγονός που έχει κλινική σημασία, καθώς στην οξεία ανοχή απαιτούνται υψηλότερες δόσεις οπιοειδών μετεγχειρητικά, ενώ στην ΟΙΗ αυτό μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Κλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν το QST ως πιο ευαίσθητο στη διάγνωση της υπεραλγησίας κατέληξαν ότι, σε υψηλές δόσεις η remifentanyl μείωσε την ουδό του πόνου και οι ασθενείς εμφάνισαν υπεραλγησία σχετικά άμεσα μετά τη διακοπή της remifentanyl ^{35,63}. Στην παρούσα μελέτη δεν είχε γίνει αξιολόγηση της ευαισθησίας των ασθενών στον πόνο προεγχειρητικά, απλώς είχαν εκπαιδευτεί στην αξιολόγηση του πόνου με την κλίμακα NRS.

Επειδή η ανάπτυξη υπεραλγησίας μετά τη χορήγηση remifentanyl ενδεχομένως να σχετίζεται και με την ανάπτυξη χρονίου πόνου είναι σημαντικό να ακολουθούνται και στρατηγικές μείωσής της. Ανάμεσα στους μηχανισμούς που έχουν προταθεί για την παθοφυσιολογία αυτής της κατάστασης, ιδιαίτερη θέση καταλαμβάνει το κεντρικό γλουταμινεργικό σύστημα και η διέγερση των NMDA υποδοχέων. Ο Garcia-Henares et al σε μια μετα-ανάλυση 12 μελετών βρήκε ότι η χορήγηση κεταμίνης σε χαμηλές δόσεις (0,5mg/kg) διεγχειρητικά, έχει ευεργετική επίδραση στον έλεγχο του πόνου άμεσα μετεγχειρητικά (24 ώρες), καθώς μειώνει την κατανάλωση μετεγχειρητικής μορφίνης και την ένταση του πόνου μετά από μείζονες ή ελάσσονες επεμβάσεις⁶⁴. Από την άλλη υπάρχουν και μελέτες που δεν έχουν δείξει αυτή την υπεροχή της κεταμίνης στην μείωση της μετεγχειρητικής υπεραλγησίας³⁷. Στον ίδιο μηχανισμό υπεραλγησίας επεμβαίνει και η χορήγηση MgSO₄. Θεωρητικά, η αναστολή της φωσφορυλίωσης της υπομονάδας NR1 του υποδοχέα NMDA καθώς και ο αποκλεισμός της υπομονάδας NR2B από το μαγνήσιο μπορεί να έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στη μείωση της διέγερσης των NMDA υποδοχέων. Ο Lee et al ανέφερε ότι η διήθηση της τομής με MgSO₄ σε δόση 80 mg/kg μείωσε την ΟΙΗ μετά από λαπαροσκοπική προστατεκτομή⁶⁵. Παρόμοια αποτελέσματα έχει και η IV χορήγηση MgSO₄ σε χαμηλότερες δόσεις 30 mg/kg και ακολούθως με έγχυση 10 mg/kg/ώρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θυρεοειδεκτομή με υψηλές δόσεις ρεμιφεντανίλης⁶⁶.

Η δεξμετομιδίνη είναι ένας υπερεκλεκτικός α2 αγωνιστής που προκαλεί καταστολή χωρίς επίδραση στην αναπνοή, και έχει και ήπιες αναλγητικές ιδιότητες. Πειραματικές μελέτες έχουν προτείνει και μια αντιυπεραλγητική δράση της δεξμετομιδίνης, που οφείλεται στη μείωση της συναπτικής μετάδοσης του πόνου στο νωτιαίο μυελό, μέσω

αναστολής NMDA υποδοχέων λόγω αναστολής της φωσφορυλίωση της υπομονάδας NR2B του υποδοχέα NMDA. Αλλά και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση δεξμεδετομιδίνης μείωσε την οξεία ανοχή και αύξησε τον ουδό υπεραλγησίας γύρω από τη χειρουργική τομή έως και 24 ώρες μετά την επέμβαση. Παρόμοια επίδραση έχει αναφερθεί και για την κλονιδίνη, έναν άλλο λιγότερο εκλεκτικό α2-αγωνιστή ³¹.

Η προποφόλη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ενδοφλέβιο αναισθητικό και αναστέλλει τον υποδοχέα NMDA και ως εκ τούτου είναι θεωρητικά πιθανό ότι η έγχυση προποφόλης μειώνει την οξεία ανοχή και την ΟΙΗ. Πιο συγκεκριμένα υπάρχουν ενδείξεις ότι η προποφόλη παρεμβαίνει στην αλγαισθητική οδό και στην αντίληψη του πόνου, ενώ έχει και αντι-υπεραλγητική δράση μέσω των GABA-A υποδοχέων σε υπερνωτιαίο επίπεδο και μέσω αναστολής της υπομονάδας NR1 των NMDA υποδοχέων. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προποφόλη, αν και μειώνει την ΟΙΗ από την remifentanyl, ταυτόχρονα αυξάνει την περιοχή της δευτερογενούς υπεραλγησίας. Ένας άλλος αναισθητικός παράγοντας, το υποξείδιο του αζώτου (N₂O), έχει δράση ανταγωνιστή NMDA υποδοχέα. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση 70% N₂O κατά την αναισθησία με προποφόλη-remifentanyl μειώνει την μετεγχειρητική ΟΙΗ από την remifentanyl ^{31,35}.

Ένα άλλο φάρμακο πολλά υποσχόμενο στη μείωση της ΟΙΗ είναι η βουπρενορφίνη, ένας μερικός αγωνιστής του μ- υποδοχέα οπιοειδών και ανταγωνιστής των υποδοχέων κ- και δ. Η βουπρενορφίνη έχει δείξει ότι μειώνει την ΟΙΗ και την οξεία ανοχή σε υγιείς εθελοντές με ηλεκτρικά επαγόμενο πόνο πιθανώς λόγω ανταγωνισμού των κ- υποδοχέων και downregulation των δ- υποδοχέων. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι περιεγχειρητική χαμηλή δόση βουπρενορφίνης μειώνει τη μετεγχειρητική υπεραλγησία μετά από χειρουργεία στο θώρακα³⁷.

Η αναστολή των προσταγλανδινών, οι οποίες διεγείρουν την απελευθέρωση γλουταμινικού από τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και έτσι ενεργοποιούνται οι NMDA υποδοχείς, μπορεί να επιτευχθεί με τους αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης COX-1, COX -2. Και τα δύο ένζυμα COX-1 και -2 υπάρχουν στο νωτιαίο μυελό και φαίνεται να παίζουν ρόλο στην μείωση της υπεραλγησίας, κυρίως το COX -2. Μελέτη έχει δείξει ότι η χορήγηση parecoxib και ketorolac πριν την έγχυση remifentanyl μείωσε την περιοχή υπεραλγησίας ^{31,35}.

Η γκαμπαπεντίνη είναι ένα ανάλογο του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) που χρησιμοποιείται ως αντιεπιληπτικό και στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Μια πρόσφατη ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η γκαμπαπεντίνη μειώνει την μετάδοση του πόνου κατά μήκος των προσαγωγών νευρώνων, και έχει και αντιφλεγμονώδη δράση στο επίπεδο νωτιαίου μυελού. Η πρεγκαμπαλίνη, ένα άλλο ανάλογο GABA, έχει πιο γρήγορη έναρξη από την γκαμπαπεντίνη, και σε

προεγχειρητική δόση 300 mg έδειξε να μειώνει την περιοχή υπεραλγησίας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική ουρολογική επέμβαση³⁷.

Άλλα φάρμακα που έχουν προταθεί για μείωση της ΟΙΗ από την remifentanyl είναι η αδενοσίνη και η εσμολόλη, με αμφιλεγόμενα όμως δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους. Η αδενοσίνη είναι μια πουρινική ένωση που δρα στη μετάδοση του πόνου, τόσο σε περιφερικό όσο και σε κεντρικό επίπεδο. Η ενδοφλέβια αδενοσίνη μπορεί μειώσει τον περιεγχειρητικό πόνο λόγω αντιφλεγμονώδους δράσης της που διαμεσολαβείται από περιφερικούς υποδοχείς αδενοσίνης A2a ή A3 ή κεντρικά με τη διαμεσολάβηση του υποδοχέα A, όπου προκαλεί παρατεταμένη (έως 24 ώρες) μετεγχειρητική μείωση του πόνου. Επιπλέον, οι υποδοχείς αδενοσίνης A2a αναστέλλουν τους NMDA υποδοχείς. Σε κλινικό επίπεδο αυτές οι δράσεις πετυχαίνονται με έγχυση αδενοσίνης 80 µg/kg/min, με πολύ προσοχή όμως στην αιμοδυναμική σταθερότητα. Τέλος, η γενετική ανάλυση σε ποντίκια έδειξε ότι το γονίδιο του β2-αδρενεργικού υποδοχέα σχετίζεται με την έκφραση της επαγόμενης από οπιοειδή υπεραλγησίας και η διεγχειρητική χορήγηση εσμολόλης μπορεί να μειώσει τις μετεγχειρητικές απαιτήσεις σε οπιοειδή³¹.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη δεν έδειξε ότι η διεγχειρητική χορήγηση υψηλών δόσεων remifentanyl συνδέεται με υπεραλγησία άμεσα μετεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ορθοπεδικά χειρουργεία υπό γενική αναισθησία. Επίσης, η χορήγηση remifentanyl σε υψηλές δόσεις διεγχειρητικά δεν προκάλεσε καθυστερημένη αφύπνιση ή αποσωλήνωση των ασθενών ούτε συσχετίστηκε με στατιστικά αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου, ρίγους ή αιμοδυναμικής αστάθειας.

Βέβαια, ο μικρός αριθμός ασθενών της μελέτης και η διατήρηση της αναισθησίας με προποφόλη η οποία ενδέχεται να μειώνει την υπεραλγησία που προκαλείται από την remifentanyl, αποτελούν ικανούς περιορισμούς της μελέτης που μπορεί επηρεάζουν την ανάδειξη θετικής συσχέτισης μεταξύ χορήγησης υψηλών δόσεων remifentanyl και μετεγχειρητικής υπεραλγησίας.

Συμπερασματικά, η διεγχειρητική χορήγηση remifentanyl, ακόμα και σε υψηλές δόσεις, αποτελεί μια αποτελεσματική και ασφαλή μέθοδο αντιμετώπισης του διεγχειρητικού πόνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικά χειρουργεία, χωρίς να προκαλεί κλινικά σημαντική υπεραλγησία μετεγχειρητικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ζώτου, Α. Σύγκριση τεχνικών για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από χολοπαγκρεατική εκτροπή για τη θεραπεία της νοσογόνου παχυσαρκίας, με τη χορήγηση επισκληριδίου αναλγησίας με τοπικό αναισθητικό (λεβοβουπιβακαΐνη) και οπιοειδές (μορφίνη). (Πανεπιστήμιο Πατρών. Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Χειρουργικός. Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Παρακολούθησης, 2014).
2. Loeser, J. D. & Treede, R.-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* **137**, 473–477 (2008).
3. Carr, D. B. & Goudas, L. C. Acute pain. *Lancet Lond. Engl.* **353**, 2051–2058 (1999).
4. Verhaak, P. F. M., Kerssens, J. J., Dekker, J., Sorbi, M. J. & Bensing, J. M. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* **77**, 231–239 (1998).
5. Sengupta, J. N. Visceral pain: the neurophysiological mechanism. *Handb. Exp. Pharmacol.* 31–74 (2009) doi:10.1007/978-3-540-79090-7_2.
6. Baron, R., Binder, A. & Wasner, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* **9**, 807–819 (2010).
7. Rubin, J. J. Psychosomatic pain: new insights and management strategies. *South. Med. J.* **98**, 1099–1110; quiz 1111–1112, 1138 (2005).
8. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* **100**, 1573–1581 (2004).
9. Ip, H. Y. V., Abrishami, A., Peng, P. W. H., Wong, J. & Chung, F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* **111**, 657–677 (2009).

10. Filos, K. S. & Lehmann, K. A. Current concepts and practice in postoperative pain management: need for a change? *Eur. Surg. Res. Eur. Chir. Forsch. Rech. Chir. Eur.* **31**, 97–107 (1999).
11. Sorkin, L. S. & Wallace, M. S. Acute pain mechanisms. *Surg. Clin. North Am.* **79**, 213–229 (1999).
12. Mannion, R. J. & Woolf, C. J. Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin. J. Pain* **16**, S144–156 (2000).
13. Woolf, C. J. & Ma, Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron* **55**, 353–364 (2007).
14. Kehlet, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anaesth.* **78**, 606–617 (1997).
15. Kidd, B. L. & Urban, L. A. Mechanisms of inflammatory pain. *Br. J. Anaesth.* **87**, 3–11 (2001).
16. Julius, D. & Basbaum, A. I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* **413**, 203–210 (2001).
17. Carr, D. B. & Goudas, L. C. Acute pain. *Lancet Lond. Engl.* **353**, 2051–2058 (1999).
18. Riedel, W. & Neeck, G. Nociception, pain, and antinociception: current concepts. *Z. Rheumatol.* **60**, 404–415 (2001).
19. Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R.-D. & Zubieta, J.-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* **9**, 463–484 (2005).
20. Bingham, B., Ajit, S. K., Blake, D. R. & Samad, T. A. The molecular basis of pain and its clinical implications in rheumatology. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* **5**, 28–37 (2009).
21. Desborough, J. P. The stress response to trauma and surgery. *Br. J. Anaesth.* **85**, 109–117 (2000).

22. Liu, S., Carpenter, R. L. & Neal, J. M. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* **82**, 1474–1506 (1995).
23. Holte, K. & Kehlet, H. Prevention of postoperative ileus. *Minerva Anesthesiol.* **68**, 152–156 (2002).
24. Srikandarajah, S. & Gilron, I. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain* **152**, 1734–1739 (2011).
25. Hjerstad, M. J. *et al.* Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J. Pain Symptom Manage.* **41**, 1073–1093 (2011).
26. Beers, R. & Camporesi, E. Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS Drugs* **18**, 1085–1104 (2004).
27. Servin, F. S. & Billard, V. Remifentanil and other opioids. *Handb. Exp. Pharmacol.* 283–311 (2008) doi:10.1007/978-3-540-74806-9_14.
28. Hoke, J. F., Cunningham, F., James, M. K., Muir, K. T. & Hoffman, W. E. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **281**, 226–232 (1997).
29. Egan, T. D. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin. Pharmacokinet.* **29**, 80–94 (1995).
30. Komatsu, R. *et al.* Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia* **62**, 1266–1280 (2007).
31. Yu, E. H. Y., Tran, D. H. D., Lam, S. W. & Irwin, M. G. Remifentanil tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? *Anaesthesia* **71**, 1347–1362 (2016).
32. Shinohara, K., Aono, H., Unruh, G. K., Kindscher, J. D. & Goto, H. Suppressive effects of remifentanil on hemodynamics in baro-denervated rabbits. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* **47**, 361–366 (2000).

33. Wagner, K. J. *et al.* Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanil infusion in humans: a positron emission tomography study. *Anesthesiology* **94**, 732–739 (2001).
34. Nieuwenhuijs, D. J. F. *et al.* Response surface modeling of remifentanil-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology* **98**, 312–322 (2003).
35. Kim, S. H., Stoicea, N., Soghomonyan, S. & Bergese, S. D. Intraoperative use of remifentanil and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. *Front. Pharmacol.* **5**, (2014).
36. Santonocito, C., Noto, A., Crimi, C. & Sanfilippo, F. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg. Anesth.* **Volume 11**, 15–23 (2018).
37. Santonocito, C., Noto, A., Crimi, C. & Sanfilippo, F. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg. Anesth.* **11**, 15–23 (2018).
38. Guignard, B. *et al.* Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* **93**, 409–417 (2000).
39. Lee, M., Silverman, S. M., Hansen, H., Patel, V. B. & Manchikanti, L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* **14**, 145–161 (2011).
40. Vinik, H. R. & Kissin, I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth. Analg.* **86**, 1307–1311 (1998).
41. Chu, L. F., Clark, D. J. & Angst, M. S. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J. Pain* **7**, 43–48 (2006).

42. Angst, M. S., Koppert, W., Pahl, I., Clark, D. J. & Schmelz, M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* **106**, 49–57 (2003).
43. Zhang, Y.-L. *et al.* Effect of intraoperative high-dose remifentanil on postoperative pain: a prospective, double blind, randomized clinical trial. *PLoS One* **9**, e91454 (2014).
44. Ren, W., Matsusaki, T., Abugri Osman Bright, null & Morimatsu, H. Association between the Remifentanil Dose during Anesthesia and Postoperative pain. *Acta Med. Okayama* **76**, 187–193 (2022).
45. Wang, X., Ida, M., Uyama, K., Naito, Y. & Kawaguchi, M. Impact of different doses of remifentanil on chronic postsurgical pain after video-assisted thoracic surgery: A propensity score analysis. *Medicine (Baltimore)* **102**, e34442 (2023).
46. Joly, V. *et al.* Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* **103**, 147–155 (2005).
47. Song, Y.-K. *et al.* Interaction between postoperative shivering and hyperalgesia caused by high-dose remifentanil. *Korean J. Anesthesiol.* **66**, 44–51 (2014).
48. Jo, H. R. *et al.* Remifentanil-induced pronociceptive effect and its prevention with pregabalin. *Korean J. Anesthesiol.* **60**, 198–204 (2011).
49. Yeom, J. H., Kim, K. H., Chon, M.-S., Byun, J. & Cho, S. Y. Remifentanil used as adjuvant in general anesthesia for spinal fusion does not exhibit acute opioid tolerance. *Korean J. Anesthesiol.* **63**, 103–107 (2012).
50. Hasan, M. S. *et al.* Association between intraoperative remifentanil use and postoperative hyperalgesia in adolescent idiopathic scoliosis surgery: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* **23**, 177 (2023).
51. Hansen, E. G., Duedahl, T. H., Rømsing, J., Hilsted, K.-L. & Dahl, J. B. Intra-operative remifentanil might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **49**, 1464–1470 (2005).

52. Lahtinen, P., Kokki, H. & Hynynen, M. Remifentanil infusion does not induce opioid tolerance after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **22**, 225–229 (2008).
53. Yeom, J. H., Kim, K. H., Chon, M.-S., Byun, J. & Cho, S. Y. Remifentanil used as adjuvant in general anesthesia for spinal fusion does not exhibit acute opioid tolerance. *Korean J. Anesthesiol.* **63**, 103–107 (2012).
54. Ren, W., Matsusaki, T., Abugri Osman Bright, null & Morimatsu, H. Association between the Remifentanil Dose during Anesthesia and Postoperative pain. *Acta Med. Okayama* **76**, 187–193 (2022).
55. Hasan, M. S. *et al.* Association between intraoperative remifentanil use and postoperative hyperalgesia in adolescent idiopathic scoliosis surgery: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* **23**, 177 (2023).
56. Huang, X. *et al.* Postoperative pain after different doses of remifentanil infusion during anaesthesia: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* **24**, 25 (2024).
57. Fletcher, D. & Martinez, V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* **112**, 991–1004 (2014).
58. Dello Russo, C. *et al.* Remifentanil-induced hyperalgesia in healthy volunteers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* **165**, 972–982 (2024).
59. Ishida, R., Nikai, T., Hashimoto, T., Tsumori, T. & Saito, Y. Intravenous infusion of remifentanil induces transient withdrawal hyperalgesia depending on administration duration in rats. *Anesth. Analg.* **114**, 224–229 (2012).
60. Gu, X., Wu, X., Liu, Y., Cui, S. & Ma, Z. Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine. *Mol. Pain* **5**, 76 (2009).
61. Richebé, P. *et al.* Target-controlled dosing of remifentanil during cardiac surgery reduces postoperative hyperalgesia. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **25**, 917–925 (2011).

62. Rolke, R. *et al.* Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* **10**, 77–88 (2006).
63. Rolke, R. *et al.* Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* **123**, 231–243 (2006).
64. García-Henares, J. F., Moral-Munoz, J. A., Salazar, A. & Del Pozo, E. Effects of Ketamine on Postoperative Pain After Remifentanil-Based Anesthesia for Major and Minor Surgery in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* **9**, 921 (2018).
65. Lee, C., Song, Y.-K., Jeong, H.-M. & Park, S.-N. The effects of magnesium sulfate infiltration on perioperative opioid consumption and opioid-induced hyperalgesia in patients undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy with remifentanil-based anesthesia. *Korean J. Anesthesiol.* **61**, 244–250 (2011).
66. Song, J. W., Lee, Y.-W., Yoon, K. B., Park, S. J. & Shim, Y. H. Magnesium sulfate prevents remifentanil-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy. *Anesth. Analg.* **113**, 390–397 (2011).

