



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*«Επίδραση διεγχειρητικής δόσης ρεμιφεντανύλης στην επίπτωση
της μετεγχειρητικής υπεραλγησίας:
Μια προοπτική μελέτη παρατήρησης»*

υπό

Γεωργίου Δημήτρη Χατζηγεωργίου Λαπατά

Ειδικευόμενου Ιατρού Αναισθησιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Λάρισα, 2025

Επιβλέπουσα:

Διαμάντω Αρέθα

Αν. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Διαμάντω Αρέθα, Αν. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών*
2. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Μεταξία Μπαρέκα, Επ. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Αναπληρωματικό μέλος:

Μαρία Νταλούκα, Επιμελήτρια Β' Αναισθησιολογίας, Κλινική Αναισθησιολογίας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Effect of intraoperative remifentanil dose on the prevalence of postoperative hyperalgesia: a perspective observational study”

Ευχαριστίες

Η πραγματοποίηση και συγγραφή της παρούσας μελέτης αποτελεί για εμένα ένα ιδιαίτερο ορόσημο, καθώς συμπίπτει με την έναρξη της επαγγελματικής μου ζωής.

Στην επιβλέπουσα Καθηγήτριά μου κυρία Αρέθα Αδαμαντία για την πολύτιμη καθοδήγηση της, την διαρκή της στήριξη αλλά και τις χρήσιμες συμβουλές της από τα προπτυχιακά μου έτη έως και σήμερα (ευελπιστώντας και στα επόμενα), χωρίς την συμβολή της οποίας, η έρευνα αυτή θα ήταν πρακτικά ακατόρθωτη, οφείλω ένα ειλικρινές και μεγάλο ευχαριστώ.

Στον Καθηγητή κύριο Βογιατζή Γρηγόρη, ο οποίος με παρότρυνε να ακολουθήσω το συγκεκριμένο μεταπτυχιακό, πιστεύοντας σε μένα από πολύ νωρίς, οφείλω το δεύτερο ειλικρινές και μεγάλο ευχαριστώ.

Στους ξεχωριστούς ειδικευμένους και ειδικευόμενους συναδέλφους Αναισθησιολόγους του Γ.Ν. Αγρινίου, αλλά και τους εξαιρετικούς νοσηλευτές του τμήματος, χωρίς τους οποίους η συλλογή των δεδομένων δεν θα είχε γίνει με την ευκολία που έγινε τώρα, τους ευχαριστώ ιδιαίτερα.

Στην φίλη και Βιολόγο Ιωάννα Παπαδιονυσίου για την βοήθειά της στο αρκετό απαιτητικό για εμένα κομμάτι της μορφοποίησης και της συλλογής της βιβλιογραφίας, οφείλω ειδική μνεία.

Στην οικογένεια μου, που με στήριξε με πολλούς τρόπους, για την πραγματοποίηση του μεταπτυχιακού αυτού, αν και δεν έχουν συνηθίσει να αποτυπώνεται γραπτώς, η ευγνωμοσύνη δεν θα μπορούσε να είναι λιγότερη.

Τέλος, σε αυτούς, που μπόρεσαν να είναι παρόντες με τον τρόπο τους στην διαδρομή αυτή, αλλά και σε αυτούς που δεν μπόρεσαν.

Σε όλους αυτούς, αφιερώνω αυτήν την εργασία με βαθιά εκτίμηση και ευγνωμοσύνη.

Γιώργος Χατζηγεωργίου

Περίληψη

Η διαχείριση του πόνου αποτελεί μέχρι και σήμερα μια πρόκληση για την ιατρική κοινότητα. Μια από τις βασικές μεθόδους που εφαρμόζεται παγκοσμιώς είναι η χρήση οπιοειδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης και της ρεμφεντανύλης, τα οποία θεωρούνται από τα αποτελεσματικότερα φάρμακα αντιμετώπισης του πόνου, ανεξαρτήτως της οξύτητάς του. Παρόλα αυτά, σε αρκετές περιπτώσεις, η χρήση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων ενοχοποιείται για την εμφάνιση υπεραλγησίας επαγόμενης από οπιοειδή (Opioid Induced Hyperalgesia - ΟΙΗ), κατά την οποία από ένα επώδυνο ερέθισμα επάγονται παραπάνω από το αναμενόμενο αυξημένα επίπεδα πόνου. Στην παρούσα μελέτη διερευνάται η σχέση μεταξύ της δόσης της ρεμφεντανύλης και της μετεγχειρητικής υπεραλγησίας κατά τον άμεσο μετεγχειρητικό χρόνο, σε συνολικά 120 ασθενείς που προσήλθαν στο ΓΝ Αγρινίου και πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Για κάθε ασθενή, συλλέχθηκαν ποικίλοι τύποι δεδομένων με σημαντικότερα τη δοσολογία όλων των μη οπιοειδών αναλγητικών αλλά και των οπιοειδών που χορηγήθηκαν, τη διάρκεια του χειρουργείου, τα δεδομένα αξιολόγησης πόνου (NRS) και τα ζωτικά σημεία (ΚΣ, ΑΠ) σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, με χρονική στιγμή αναφοράς την προεγχειρητική κατάσταση. Η στατιστική ανάλυση των παραπάνω δεδομένων ανέδειξε θετική συσχέτιση της δόσης της ρεμφεντανύλης με αυξημένα επίπεδα πόνου μετεγχειρητικά, χωρίς όμως αυτή να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπεραλγησίας, υποδεικνύοντας πως χρειάζεται περαιτέρω έρευνα με άρτια σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες.

Λέξεις- Κλειδιά: Πόνος, Οπιοειδή, Ρεμφεντανύλη, Υπεραλγησία, Αλγαισθησία

Abstract

Pain management remains a challenge for the medical community to this day. One of the primary methods applied worldwide is the use of opioids, including remifentanyl, which are considered among the most effective drugs for pain management, regardless of its intensity. However, in several cases, the use of this class of drugs has been implicated in the occurrence of opioid-induced hyperalgesia (OIH), a condition in which a painful stimulus provokes higher-than-expected levels of pain. This study investigates the correlation between remifentanyl dosage and postoperative hyperalgesia in the immediate postoperative period in a total of 120 patients who were admitted to the General Hospital of Agrinio and met the inclusion criteria. For each patient, various types of data were collected, with the most significant being the dosage of all simple analgesics and opioids administered, the duration of surgery, pain assessment data (NRS), and vital signs (HR, BP) at different time points, with the preoperative condition serving as the reference point. Statistical analysis of these data correlated positively high doses of remifentanyl with increased postoperative pain levels, but remifentanyl was not an independent risk factor for increased pain levels, indicating that hyperalgesia is multifactorial and needs further research with well-designed randomized controlled trials.

Key words: Pain, Opioids, Remifentanyl, Hyperalgesia, Nociception

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες	3
Περίληψη	4
Abstract	5
Γενικό μέρος	7
1. Εισαγωγή	7
1.1 Ιστορική ανασκόπηση των οπιοειδών	7
1.2 Πόνος: ορισμός και είδη του πόνου	9
1.2.1. Ορισμός και επιστημονική ομοφωνία (consensus) του πόνου	9
1.2.2. Είδη πόνου και συστηματική ταξινόμηση	10
1.3 Φαρμακολογία της ρεμιφεντανύλης	13
1.3.1 Φαρμακοτεχνική μορφή – φυσικοχημεία	13
1.3.2. Φαρμακοδυναμική	13
1.3.3. Φαρμακοκινητική	15
1.4 Υπεραλγησία επαγόμενη από οπιοειδή	17
1.5 Παρόμοιες μελέτες	20
Ειδικό μέρος	22
2 Μεθοδολογία	22
2.1 Στόχος μελέτης	22
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών	22
2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων	23
2.3.1 Δεδομένα που συλλέχθηκαν	24
2.4 Στατιστική ανάλυση	26
3 Αποτελέσματα	27
4 Συζήτηση	31
5 Συμπεράσματα	35
6 Βιβλιογραφία	36

Γενικό μέρος

1. Εισαγωγή

Η διαχείριση του πόνου αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο της σύγχρονης ιατρικής πρακτικής, ιδιαίτερα στην Αναισθησιολογία και την Περιεγχειρητική Ιατρική. Βασικότερος τρόπος διαχείρισης του πόνου είναι τα οπιοειδή φάρμακα, τα οποία θεωρούνται από τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα για την αντιμετώπιση μέτριου έως σοβαρού οξέος πόνου. Μεταξύ αυτών, η ρεμφεντανύλη αποτελεί ένα ιδιαίτερο οπιοειδές, γνωστό για τη μοναδική φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του.

Παρότι η ρεμφεντανύλη έχει φέρει επανάσταση στη διαχείριση του πόνου λόγω της εξαιρετικά βραχείας διάρκειας δράσης της και της άμεσης μεταβολικής της απενεργοποίησης, η χρήση της σχετίζεται με την εμφάνιση υπεραλγησίας επαγόμενης από οπιοειδή (Opioid Induced Hyperalgesia - OIH)^{1,2}. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί πρόκληση για τους αναισθησιολόγους, καθώς μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της περιεγχειρητικής αναλγησίας και να επιδεινώσει την εμπειρία του ασθενούς μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, αλλά και να προκαλέσει αρνητικά συστηματικά συμβάματα.

Το παρόν γενικό μέρος εξετάζει τα οπιοειδή γενικώς, την βασική φυσιολογία του πόνου με έμφαση στον οξύ περιεγχειρητικό πόνο και την αλγαισθησία, στη φαρμακολογία των οπιοειδών γενικώς και της ρεμφεντανύλης ειδικότερα, την κλινική της χρήση και τους μηχανισμούς που συνδέονται με την υπεραλγησία. Παράλληλα, παρουσιάζονται στρατηγικές πρόληψης και διαχείρισης του φαινομένου, προκειμένου να διασφαλιστεί η βέλτιστη φροντίδα των ασθενών.

1.1 Ιστορική ανασκόπηση των οπιοειδών

Τα οπιοειδή είναι τα συχνότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου από τους Αναισθησιολόγους. Στα αρχαία ελληνικά η λέξη «όπος» σημαίνει «γαλακτώδης χυμός». Πράγματι από την αρχαιότητα ήταν γνωστές οι αναλγητικές ιδιότητες του εκχυλίσματος του σπόρου του φυτού «Μήκων η υπνοφόρος» (*Papaver somniferum*). Ήδη σε εδώλιο της μινωϊκής εποχής εντοπίζεται απεικόνιση φυτού που ομοιάζει με τους κάλυκες της μήκωνος. Ο Ιπποκράτης γνώριζε τις υπνωτικές και αναλγητικές ιδιότητες του φυτού, ενώ παρόμοιες αναφορές για χρήση του υπάρχουν και από τον Γαληνό. Στον Μεσαίωνα ο

Παράκελσος κατασκεύασε ένα βάμμα από όπιο, το Laudanum. Το 1804 απομονώθηκε από τον Γερμανό Friedrich Sertürner ένα αλκαλοειδές από το φυτό, που ονομάστηκε μορφίνη, από τον θεό του ύπνου των αρχαίων Ελλήνων, Μορφέα. Θεωρήθηκε επαναστατικό καθώς επέτρεπε την χορήγηση του οπίου σε ελεγχόμενες δόσεις. Χρησιμοποιήθηκε εκτεταμένα ως αναλγητικό φάρμακο σε τραυματίες στον Αμερικανικό Εμφύλιο Πόλεμο (1861-1865), αλλά τελικά προκάλεσε εκτεταμένη εξάρτηση, που έγινε γνωστή ως «νόσος των στρατιωτών». Το 1874 η Bayer κατασκεύασε πρώτη φορά από την μορφίνη, την διακετυλομορφίνη, αλλιώς γνωστή ως ηρωίνη. Χρησιμοποιήθηκαν ευρέως σε διάφορα φάρμακα, όπως η κωδεΐνη στα αντιβηχικά. Έκτοτε στον 20^ο αιώνα δημιουργήθηκαν πολλά παρόμοια φάρμακα, που δεν περιέχουν όπιο (οπιούχα – opiates) αλλά φέρουν τις ιδιότητες του λόγω χημικής δομής (οπιοειδή – opioids). Το πρώτο συνθετικό οπιοειδές συντέθηκε το 1937 από τον Otto Eisleb και ήταν η μεπεριδίνη, ευρέως γνωστή ως πεθιδίνη. Αυτό άνοιξε τον δρόμο για την δημιουργία και άλλων οπιοειδών, όπως η φεντανύλη το 1960. Όλα τα παραπάνω ταξινομούνται σε φυσικά, ημισυνθετικά και συνθετικά.³

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην καθημέρα κλινική πράξη της Αναισθησιολογίας για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου είναι πλέον τα συνθετικά οπιοειδή, κυρίως παράγωγα της φαινυλπιπεριδίνης (πεθιδίνη, φεντανύλη, αλφεντανύλη, σουλφεντανύλη, ρεμιφεντανύλη). Από αυτά η ρεμιφεντανύλη ξεχωρίζει λόγω των ιδιαίτερων φαρμακολογικών ιδιοτήτων της και της ευρείας χρήσης της και αποδοχής της ως το βασικότερο διεγχειρητικό αναλγητικό.

Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά στην ρεμιφεντανύλη που ανευρίσκεται στο PubMed είναι μια δημοσίευση του 1991, όπου αναφέρει το φάρμακο με το πειραματικό του όνομα, το GI 87084B, και αφορά την πειραματική μελέτη σε ιστούς ποντικών, όπου εμφανίζει δραστηριότητα αγωνιστή των μ-υποδοχέων, ενώ η δράση του αυτή ανταγωνίζεται από την ναλοξόνη⁴. Ακολουθεί μία μελέτη το 1992, όπου εξετάζει την αιμοδυναμική επίδραση που έχει το φάρμακο σε σκύλους υπό γενική αναισθησία⁵. Ακολουθούν αρκετές δημοσιεύσεις που εξετάζουν τόσο τη φαρμακοκινητική του νέου οπιοειδούς, αλλά και την αιμοδυναμική επίδρασή του και την δυναμικότητά του σε ό,τι αφορά την απελευθέρωση ισταμίνης σε εθελοντές που υποβάλλονται σε τακτικές χειρουργικές επεμβάσεις⁶. Οι δημοσιεύσεις που αφορούν αυτό το νέο οπιοειδές, το οποίο λαμβάνει το όνομα «ρεμιφεντανύλη» (remifentanyl), συνοδεύονται από σημαντικά εισαγωγικά σημειώματα (editorials) που δείχνουν πόσο πολλά υποσχόμενο ήταν ένα ισχυρό οπιοειδές με πολύ μειωμένο χρόνο ημίσειας

ζωής στην χρησιμότητά του ως κύριο διεγχειρητικό αναλγητικό, αποφεύγοντας τις δυσμενείς επιδράσεις των μακρών σε διάρκεια και μέχρι τότε γνωστών οπιοειδών αναλγητικών.

1.2 Πόνος: ορισμός και είδη του πόνου

1.2.1. Ορισμός και επιστημονική ομοφωνία (consensus) του πόνου

Ο πόνος είναι «*μια δυσάρεστη αισθητική ή συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται ή ομοιάζει σε αυτήν που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική βλάβη ιστών*». Στον ορισμό αυτόν έρχονται να προστεθούν έξι βασικά σημεία: **A)** ο πόνος είναι μια προσωπική εμπειρία, που επηρεάζεται σε ποικίλους βαθμούς από βιολογικούς, ψυχολογικούς ή κοινωνικούς παράγοντες, **B)** ο πόνος και η αλγαισθησία είναι διαφορετικά φαινόμενα. Ο πόνος δεν μπορεί να συναχθεί αποκλειστικά από την δραστηριότητα των νευρώνων. **Γ)** Μέσα από τις εμπειρίες ζωής τους, τα άτομα γνωρίζουν την έννοια του πόνου. **Δ)** Η αναφορά ενός ατόμου σε μια εμπειρία ως πόνο πρέπει να γίνεται σεβαστή και να λαμβάνεται υπόψη. **Ε)** Παρότι συνήθως ο πόνος εξυπηρετεί έναν προσαρμοστικό ρόλο, μπορεί να επιφέρει αντίθετα αποτελέσματα στην λειτουργικότητα και στην κοινωνική και ψυχολογική ευεξία. **ΣΤ)** Η λεκτική περιγραφή είναι μόνο ένας από τους πολλούς τρόπους να εκφραστεί πόνος. Η αδυναμία επικοινωνίας δεν αναιρεί την πιθανότητα ότι ένα ανθρώπινο ή μη-ανθρώπινο ον βιώνει πόνο.

Ο ορισμός αυτός του πόνου μαζί με τα 6 σημεία που τον συνοδεύουν δημοσιεύτηκε το 2020 από την IASP (International Association for the Study of Pain – Διεθνής Ένωση για την Μελέτη του Πόνου)⁷. Έως τότε ο πρώτος ορισμός του πόνου, που είχε εκδοθεί το 1979, ανέφερε τον πόνο ως «μια δυσάρεστη αισθητική ή συναισθηματική εμπειρία, που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική βλάβη ιστών ή που περιγράφεται με όρους τέτοιας βλάβης»⁸. Ο νέος ορισμός, 41 χρόνια αργότερα, τονίζει την σημασία του πόνου ως βίωμα και το σημαντικό υπόβαθρο του πόνου σε βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Αναφέρεται για πρώτη φορά η μη λεκτική επικοινωνία του πόνου και συνεπώς η σημασία της ενσυναίσθησης των κλινικών επιστημόνων στην αντίληψή του, καθώς και το ότι ο πόνος δεν είναι αποκλειστικό βίωμα των ανθρώπων. Ο ορισμός αυτός, αποτέλεσμα διετούς εργασίας ομάδας της IASP αποτελεί έναν σαφώς πολύ πιο ώριμο και ολοκληρωμένο ορισμό, που ξεφεύγει από τα αυστηρά «καρτεσιανά» όρια της φυσιολογίας του πόνου, αλλά τον προσεγγίζει με βάση την προσωπική εμπειρία και το βίωμα του πάσχοντα και εναρμονίζεται

με την σύγχρονη Ιατρική της πολυδύναμης (multimodal), πολυεπιστημονικής (multidisciplinary) και εξατομικευμένης (individualized) διαχείρισης του πόνου. Ο ορισμός του πόνου ανέκαθεν αποτελούσε πρόβλημα, καθώς παρότι συνιστά κοινό βίωμα όλων των ανθρώπων ανεξαιρέτως, παρουσιάζει δυσκολίες στην περιγραφή του και συνοδεύεται πάντοτε από προσωπικές επεξηγήσεις, στην προσπάθεια να εκφραστεί και να αποδοθεί λεκτικά η πολυπλοκότητά του. Η ίδια δυσκολία συναντάται ακόμα σε ποικίλα επίπεδα μεταξύ των διαφορετικών γλωσσών του πλανήτη, καθώς επηρεάζει την λεκτική επικοινωνία και τις διακριτικές διαφορές των περιγραφών του πόνου μεταξύ των παρόχων υγείας και των ληπτών υπηρεσιών υγείας.

Για τον νέο ορισμό του πόνου από την IASP, συμφωνήθηκε ότι θα πρέπει να αφορά ανθρώπινα και μη ανθρώπινα έμβια όντα και ότι είναι σημαντικό, όποτε αυτό είναι δυνατό, ο πόνος να ορίζεται από την προοπτική αυτού που τον βιώνει, και όχι από έναν εξωτερικό παρατηρητή. Ακόμα, σημαντικό είναι, ο ορισμός του πόνου να είναι έγκυρος τόσο για τον οξύ όσο και για τον χρόνιο πόνο, ανεξαρτήτως του μηχανισμού δημιουργίας του (π.χ. αλγαισθητικός, νευροπαθητικός ή νευροπλαστικός).

1.2.2. Είδη πόνου και συστηματική ταξινόμηση

Ο πόνος παρότι κοινός ως βίωμα και ως αντίληψη σε αδρές γραμμές από το υποκείμενό του, εν τούτοις διαφοροποιείται και ταξινομείται σε πολλαπλά επίπεδα με βάση την χρονική του τοποθέτηση, την παθοφυσιολογία του, την αιτιολογία του αλλά και την εντόπισή του.

Μια σημαντική αδρή ταξινόμηση αφορά την χρονιότητα της συμπτωματολογίας και διαχωρίζει τον οξύ από τον χρόνιο πόνο^{9,10}. Ο **οξύς πόνος** συνήθως εγκαθίσταται αιφνιδίως με έντονα χαρακτηριστικά στην αντίληψή του και συνήθως εξυπηρετεί ως ειδοποίηση του οργανισμού για παρούσα ή επικείμενη νόσο ή για απειλή προς το σώμα. Προκαλείται από τραύμα, μονήρες ή πολυσυστηματικό, ασθένειες, χειρουργικές επεμβάσεις και εν γένει επώδυνες ιατρικές παρεμβάσεις και διαρκεί από λίγα λεπτά έως και λιγότερο από έξι μήνες. Ο οξύς πόνος συνήθως υφίεται πλήρως όταν η υποκείμενη νόσος αντιμετωπίζεται ή επέρχεται ίαση. Παρόλα αυτά σε ορισμένες περιπτώσεις, παρά το γεγονός ότι η αρχική κατάσταση που προκάλεσε τον πόνο έχει αντιμετωπιστεί επιτυχώς και έχει επέλθει ίαση ή ακριβώς επειδή η αρχική κατάσταση δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς και να περιοριστεί, ο πόνος επιμένει και μεταπίπτει σε χρόνιο.

Ως **χρόνιος πόνος** ορίζεται ο πόνος ο οποίος επιμένει ή υποτροπιάζει σε διάστημα άνω των τριών μηνών. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο πόνος γίνεται το αποκλειστικό ή το κυρίαρχο κλινικό ενόχλημα των ασθενών αυτών, με τρόπο τέτοιο που να απαιτεί ειδική διαγνωστική προσπέλαση, θεραπεία και αποκατάσταση. Είναι σημαντικό να αναφερθεί εδώ ότι ο χρόνιος πόνος σύμφωνα με την IASP και το νέο σύστημα ταξινόμησης ασθενειών (ICD-11) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), το οποίο αναμένεται να υιοθετηθεί και από την χώρα μας εντός των επόμενων ετών, διαχωρίζει τον χρόνιο πόνο (MG30 – Chronic pain) σε πρωτοπαθή (MG 30.0 – Chronic primary pain) και σε άλλες έξι υποκατηγορίες (MG 30.1 έως MG 30.6) δευτεροπαθούς πόνου (secondary pain)¹¹. Ο πρωτοπαθής χρόνιος πόνος είναι μια διάγνωση εξ αποκλεισμού, δεδομένου ότι στα διαγνωστικά του κριτήρια περιλαμβάνεται σαφώς το να μην μπορεί να αποδοθεί καλύτερα σε κάποια άλλη κατηγορία χρόνιου πόνου. Κλασσικό παράδειγμα πρωτοπαθούς χρόνιου πόνου είναι η ινομυαλγία και η μη ειδική οσφυαλγία.

Μία δεύτερη σημαντική ταξινόμηση του πόνου προκύπτει με βάση την παθοφυσιολογία του. Ο πόνος τότε διαχωρίζεται στις βασικές κατηγορίες του αλγαισθητικού πόνου (nociceptive pain), του νευροπαθητικού πόνου (neuropathic pain) και του αλγοπλαστικού πόνου (nociplastic pain)¹²⁻¹⁴.

Ο **αλγαισθητικός πόνος** προκύπτει από πραγματική ή επαπειλούμενη βλάβη σε οποιονδήποτε μη νευρικό ιστό και οφείλεται σε ενεργοποίηση αλγαισθητικών υποδοχέων. Οι αλγαισθητικοί υποδοχείς (nociceptors) είναι υποδοχείς υψηλού ουδού που ανήκουν στο περιφερικό σωματοαισθητικό σύστημα και έχουν την δυνατότητα να συλλάβουν και να κωδικοποιήσουν επιβλαβή ερεθίσματα (noxious stimuli)¹⁵. Ο ορισμός του αλγαισθητικού πόνου προέκυψε ώστε να αντιπαραβάλλεται εμφανώς με τον αντίστοιχο ορισμό του νευροπαθητικού πόνου. Ο ορισμός χρησιμοποιείται για να περιγράψει πόνο που προκύπτει σε ένα φυσιολογικό και λειτουργικό σωματοαισθητικό νευρικό σύστημα σε αντίθεση με την διαταραγμένη λειτουργία που παρατηρείται στον νευροπαθητικό πόνο.

Ο **νευροπαθητικός πόνος** είναι ο πόνος που προκύπτει από βλάβη ή νόσο στο σωματοαισθητικό νευρικό σύστημα. Δεν πρόκειται για μια διάγνωση, αλλά μάλλον για μια κλινική οντότητα, η οποία απαιτεί μία βλάβη ή νόσο, που μπορεί να αποδειχθεί και πληροί τα καθιερωμένα νευρολογικά διαγνωστικά κριτήρια. Ο όρος «βλάβη» προτιμάται όταν οι διαγνωστικές δοκιμασίες (π.χ. απεικόνιση, νευροφυσιολογικός έλεγχος, εργαστηριακές εξετάσεις, βιοψίες) αποκαλύπτουν κάποια δυσλειτουργία ή επί ύπαρξης εμφανούς τραύματος.

Ο όρος «νόσος» προτιμάται όταν η υποκείμενη αιτία της βλάβης είναι γνωστή (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό, αγγειίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης). Ο όρος «σωματοαισθητικός», σύμφωνα με την IASP, αφορά τις πληροφορίες που δέχεται το νευρικό σύστημα για το ίδιο το σώμα, συμπεριλαμβανομένων των σπλάγχων, και όχι τις πληροφορίες που αφορούν τον εξωτερικό κόσμο και προέρχονται από την όραση, την ακοή ή την όσφρηση. Σημασία έχει να αναφερθεί ότι κατά την διερεύνηση του νευροπαθητικού πόνου, από τις διαγνωστικές δοκιμασίες μπορεί να προκύψουν μη ειδικά ή ακόμα και ασύμβατα αποτελέσματα. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται σε μεγάλο βαθμό η κλινική κρίση του κάθε ιατρού προκειμένου να τεθεί διάγνωση.

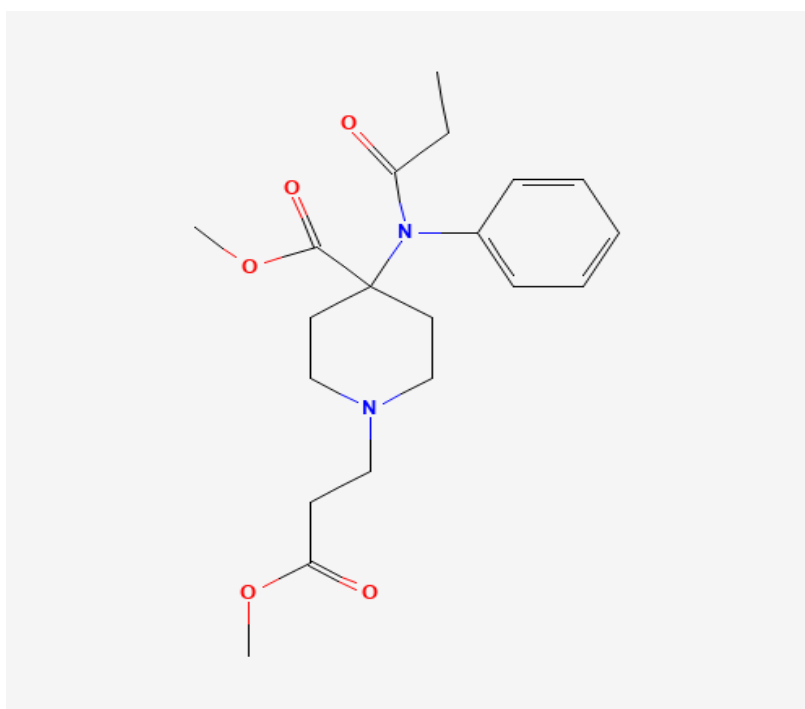
Ο νεότερος όρος και ίσως δυσκολότερος στην κατανόηση είναι ο **αλγοπλαστικός πόνος**. Πρόκειται για τον πόνο που οφείλεται σε διαταραγμένη αλγαισθησία, παρότι δεν υπάρχουν ξεκάθαρες αποδείξεις πραγματικής ή επαπειλούμενης βλάβης ιστών, που να δικαιολογούν την ενεργοποίηση των αλγαισθητικών υποδοχέων, ενώ λείπουν και οι ενδείξεις βλάβης ή νόσου του σωματοαισθητικού συστήματος, που να δικαιολογούν τον πόνο¹⁶. Είναι δυνατή η συνύπαρξη του αλγαισθητικού και του αλγοπλαστικού πόνου.

Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να κατανοηθεί η έννοια της αλγαισθησίας. Η αλγαισθησία είναι η νευρωνική διαδικασία μέσω της οποίας γίνεται αντιληπτό και κωδικοποιείται ένα επιβλαβές ερέθισμα, δηλαδή ένα ερέθισμα που προκαλεί ή απειλεί να προκαλέσει βλάβη σε οποιονδήποτε φυσιολογικό ιστό. Δεν εξυπακούεται ότι υπάρχει απαραίτητα αντίληψη του πόνου¹². Η απόκριση του οργανισμού στην κωδικοποίηση του επιβλαβούς ερεθίσματος από τους αλγαισθητικούς υποδοχείς μπορεί να είναι αυτόνομη (π.χ. αύξηση της αρτηριακής πίεσης, συμπαθητικοτονία) ή συμπεριφορική (κινητικό αντανακλαστικό απόσυρσης ή πολυπλοκότερες συμπεριφορές άμυνας στο άλγος).

1.3 Φαρμακολογία της ρεμφεντανύλης

1.3.1 Φαρμακοτεχνική μορφή – φυσικοχημεία

Το επίσημο όνομα κατά την ονοματολογία της IUPAC για την ρεμφεντανύλη είναι methyl 1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4-(phenylpropionylamino)piperidine-4-carboxylate¹⁷. Η χημική δομή της παρουσιάζεται στην **Εικόνα 1**. Διατίθεται σε μορφή κρυστάλλων λευκού χρώματος, οι οποίοι διαλύονται με διαλύτη ενέσιμου ύδατος (WFI) ή φυσιολογικού ορού (NS 0,9%). Μετά την διάλυση διαθέτει pH ± 3 και pKa 7,07. Παραμένει σταθερό σε pH κάτω από 4 για 24 ώρες. Πρόκειται για ένα λιπόφιλο μόριο.



Εικόνα 1: Δισδιάστατη απεικόνιση της χημικής δομής της ρεμφεντανύλης Πηγή: pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

1.3.2. Φαρμακοδυναμική

Η ρεμφεντανύλη κατασκευάστηκε πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1990 από μια εταιρεία που ανήκε στην GlaxoSmithKline. Η έγκριση για την χρήση της σε ανθρώπους ήρθε το 1996, έπειτα από δοκιμές ετών. Η ρεμφεντανύλη είναι ένας αγωνιστής των οπιοειδών που συνδυάζει ταχεία έναρξη δράσης και χρόνο μέγιστης δράσης με την συντομότερη διάρκεια δράσης του. Πρόκειται για ένα φάρμακο που παρουσιάζει συνάφεια κυρίως με τους μ-υποδοχείς, ενώ η δράση του ανταγωνίζεται από την ναλοξόνη¹⁸. Παρουσιάζει πολύ μικρότερη

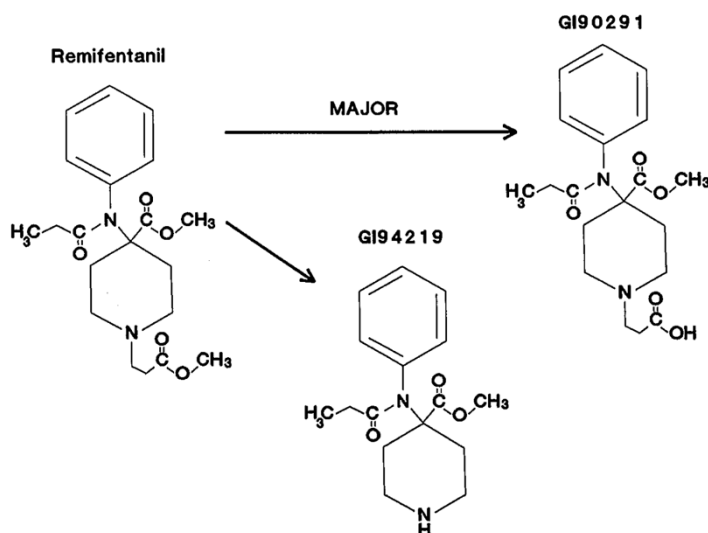
συνάφεια με τους δ- και κ-υποδοχείς, ενώ έχει φανεί ότι δεν προσδένεται καθόλου με υποδοχείς άλλων συστημάτων εκτός των οπιοειδών⁴. Τα κλινικά αποτελέσματα της χορήγησής του, δηλαδή η αναλγησία, η καταστολή και η άπνοια είναι το αντίκρουσμα της δράσης του στους μ-υποδοχείς των οπιοειδών. Η κύρια ένδειξη χρήσης του, όπως έχει εγκριθεί, είναι η εισαγωγή και η διατήρηση της γενικής αναισθησίας, συμμετέχοντας στο «τρίγωνο» της αναισθησίας σε ό,τι αφορά την αναλγησία, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ελεγχόμενη καταστολή (monitored anesthesia care - MAC) και για αναλγησία στον άμεσο μετεγχειρητικό χρόνο. Οι αναλγητικές του ιδιότητες είναι παρόμοιες της φεντανύλης, ενώ παρουσιάζει δεκαεξαπλάσια έως εβδομηκονταπλάσια ισχυρότερη δράση σε σύγκριση με την αλφεντανύλη^{19,20}. Μπορεί να εμφανίσει δοσοεξαρτώμενη καρδιαγγειακή αστάθεια, κυρίως βραδυκαρδία και δοσοεξαρτώμενη καταστολή του αναπνευστικού. Η δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα δεν συνδέεται με αύξηση στην συγκέντρωση ισταμίνης στο πλάσμα⁶, έναν μηχανισμό που θεωρείται ότι οξύνει την αιμοδυναμική απάντηση στην χορήγηση μορφίνης. Θεωρείται ότι συμβάλλει στην μείωση αναγκών για αναισθητικά φάρμακα²¹, όταν συγχρησιμοποιείται με αυτά, ενώ φαίνεται να επιταχύνει την εξισορρόπηση συγκεντρώσεων του σεβοφλουρανίου μεταξύ αίματος και εγκεφάλου, χωρίς να μεταβάλλει την αναισθητική του ισχύ^{21,22}. Δεν εμφανίζει κλινικά σημαντική δράση στην εγκεφαλική αιματική ροή (CBF)²³.

Παρουσιάζει μερικές φορές ως ανεπιθύμητη ενέργεια την μυϊκή ακαμψία (muscle rigidity) και συγκεκριμένα τον άκαμπτο θώρακα (rigid chest)²⁴. Πρόκειται για μία κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια, ειδικά αν η ρεμιφεντανύλη χορηγηθεί εκτός των πλαισίων γενικής αναισθησίας, όπου δεν έχει προβλεφθεί η ταυτόχρονη χορήγηση παραλυτικών φαρμάκων. Η ακαμψία του θώρακα, η οποία μειώνει την ενδοτικότητα των πνευμόνων, σε συνδυασμό με τον ισχυρό σπασμό μυών του σπλαγχνικού κρανίου που μπορεί να συνυπάρχει, όπως των μαστηρίων μυών, θα καταστήσουν τον αερισμό με προσωπίδα και ασκό, αν όχι αδύνατο, σίγουρα δυσχερή. Στις περιπτώσεις αυτές, ειδικά εκτός του πλαισίου της γενικής αναισθησίας, αν δεν υπάρχει σαφές πλάνο διαχείρισης αεραγωγού και άμεση διαθεσιμότητα παραλυτικών, η ακαμψία μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα επικίνδυνη. Συνήθως η μυϊκή ακαμψία εμφανίζεται μετά από γρήγορη bolus χορήγηση δοσολογίων πάνω από 1mcg/kg πριν από την χορήγηση

αναισθητικών φαρμάκων, σε ποσοστά έως και 55%, λαμβάνοντας υπόψη αρκετούς άλλους παράγοντες²⁵.

1.3.3. Φαρμακοκινητική

Η φαρμακοκινητική της ρεμιφεντανύλης έχει μελετηθεί σε χειρουργικό πληθυσμό όλων των ηλικιών, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Παρότι η ρεμιφεντανύλη είναι δομημένη με την κλασσική δομή των οπιοειδών, διαθέτει έναν εστερικό δεσμό, ο οποίος την κάνει επιρρεπή σε αποδόμηση από μη ειδικές εστεράσες του πλάσματος και των ιστών. Οι αρχικές έρευνες απέδειξαν ότι το φάρμακο υπόκειται σε υπερταχεία υδρόλυση από εστεράσες με την εξάλειψη να υπολογίζεται από 3.8 έως 8.3 λεπτά¹⁷. Ο κύριος μεταβολίτης της ρεμιφεντανύλης από την εστερική υδρόλυση είναι ένα μόριο με το όνομα GI90291 (**Εικόνα 2**), ο οποίος παρότι προσδένεται στους μ -, κ - και δ -υποδοχείς των οπιοειδών, παρουσιάζει σαφώς μικρότερη συνάφεια με αυτούς και συνεπώς πολύ μικρότερη φαρμακολογική ισχύ (300 έως 4600 φορές) από το αρχικό φάρμακο. Αυτό πρακτικά καθιστά τους μεταβολίτες κλινικά ασήμαντους. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται σε ποσοστό πάνω από 88% στα ούρα²⁶, ενώ ίχνη εντοπίζονται και στα κόπρανα²⁷.



Εικόνα 2: Μεταβολίτες της ρεμιφεντανύλης από την εστερική υδρόλυση. Πηγή: Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P et al: *The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers* Anesthesiology 1993; 79:881-903²⁸

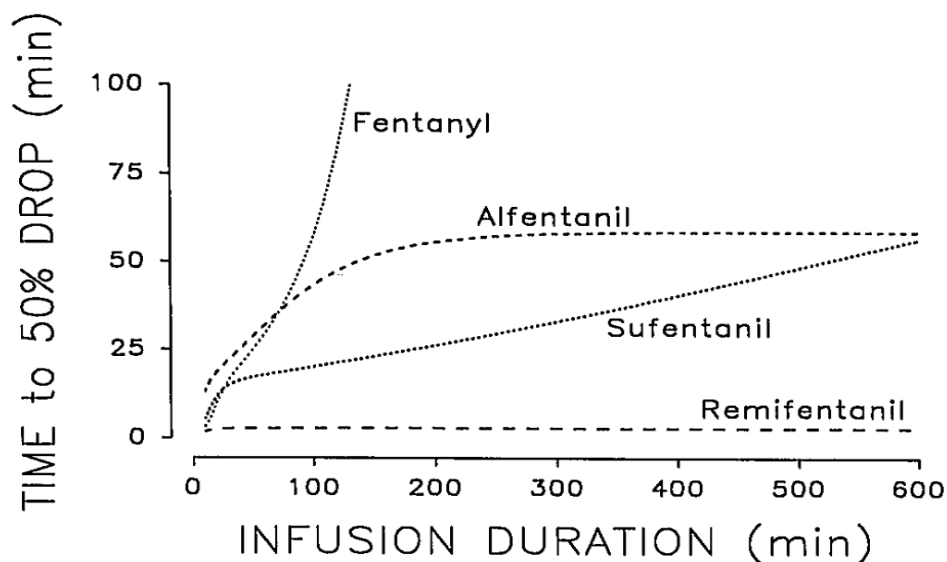
Όπως περιγράφεται και στην έκθεση των Scott et al.²⁹ η ρεμιφεντανύλη διαθέτει ένα γραμμικό, δοσοεξαρτώμενο φαρμακοκινητικό προφίλ, με την κατανομή της να περιγράφεται από μοντέλα δύο ή τριών διαμερισμάτων. Κατανέμεται ταχύτατα σε όλο το σώμα και διαθέτει

χαμηλό μέσο όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση (Volume distribution at steady state – V_{dss}) της τάξης των 260 – 415 mL/kg. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι το φάρμακο κυρίως παραμένει στην κυκλοφορία και δεν εξαπλώνεται πολύ στους ιστούς. Συνδέεται κατά 70% σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Εμφανίζει γρήγορα ισορροπία εκατέρωθεν του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Διασχίζει γρήγορα τον πλακούντα αλλά μεταβολίζεται γρήγορα και ανακατανέμεται χωρίς να παρουσιάσει κλινικά σημαντική δράση στο έμβρυο³⁰.

Η υπερταχεία έναρξη δράσης του φαρμάκου αποδεικνύεται από το σύντομο $t_{1/2k_{e0}}$, δηλαδή τον παράγοντα που χρησιμοποιείται για να αποδοθεί η καθυστέρηση μεταξύ μέγιστης συγκέντρωσης και μέγιστου κλινικού αποτελέσματος, που είναι 1 με 1.5 λεπτό¹⁷. Αυτό, σε συνδυασμό με την πολύ γρήγορη ανακατανομή του, έχει ως αποτέλεσμα να παρουσιάζεται η μέγιστη φαρμακολογική δράση μετά από μία bolus έγχυση στο 1.30 λεπτό. Όλα τα παραπάνω μεταφράζονται κλινικά στο ότι η ρεμιφεντανύλη είναι ένα οπιοειδές, το οποίο είναι πολύ εύκολο να τιτλοποιηθεί.

Ενώ τα αποτελέσματα των ερευνών παρουσιάζουν μικρές αποκλίσεις στην συμφωνία για τον χρόνο κάθαρσης του φαρμάκου, όλα φαίνεται να συμφωνούν πως η μείωση στην συγκέντρωσή του είναι γύρω στα 3 λεπτά, ανεξαρτήτως του χρόνου έγχυσης. Για τις περιπτώσεις φαρμάκων, που ακολουθούν μοντέλο πολλαπλών διαμερισμάτων, ο ρυθμός της απομάκρυνσής τους δεν αποδίδεται σωστά από τον κλασσικό χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) και προτιμάται σωστότερα ο «ευαίσθητος στις συνθήκες χρόνος ημίσειας ζωής» (context-sensitive half time), όπου «συνθήκες» πρακτικά είναι η διάρκεια της έγχυσης. Ο χρόνος αυτός είναι ο χρόνος που απαιτείται ώστε να μειωθεί κατά 50% η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα μετά από μία συνεχή έγχυση, σχεδιασμένη ώστε να διατηρεί μία σταθερή συγκέντρωση. Ακόμα και μετά από εγχύσεις διάρκειας 240 λεπτών, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τακτικές χειρουργικές

επεμβάσεις, ο context sensitive χρόνος ημίσειας ήταν 3.7 λεπτά, σε αντίθεση παραδείγματος χάριν με την φεντανύλη, όπου ήταν 262.5 λεπτά^{22,31}. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3: Context sensitive χρόνος ημίσειας ζωής τριών συχνά χρησιμοποιούμενων οπιοειδών. Πηγή: Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P et al: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers Anesthesiology 1993; 79:881-903²⁸

1.4 Υπεραλγησία επαγόμενη από οπιοειδή

Η υπεραλγησία επαγόμενη από οπιοειδή (opioid-induced hyperalgesia) είναι μια κατάσταση κατά την οποία εκδηλώνεται αλγαισθητική ευαισθητοποίηση, προκαλούμενη από έκθεση σε οπιοειδή. Η κατάσταση αυτή εκδηλώνεται με μια παράδοξη ανταπόκριση, όπου ένας ασθενής παρότι λαμβάνει οπιοειδή για αντιμετώπιση του πόνου, μπορεί να γίνει περισσότερο ευαίσθητος σε ορισμένα επώδυνα ερεθίσματα. Ο χαρακτήρας του πόνου μπορεί να είναι ίδιος με τον ήδη υπάρχοντα ή μπορεί να είναι διαφορετικός.

Η υπεραλγησία επαγόμενη από τα οπιοειδή (OIH) φαίνεται να είναι ένα αυτόνομο και διαφορετικό φαινόμενο από την ανοχή στα οπιοειδή. Παρότι η διαφορά μεταξύ τους μπορεί να είναι εύκολα κατανοητή στην θεωρία, η κλινική διαφοροποίηση μεταξύ τους είναι δύσκολη, καθώς καταλήγουν να έχουν εν γένει το ίδιο αποτέλεσμα, δηλαδή την αύξηση των αναγκών σε αναλγησία. Ως ανοχή στα οπιοειδή ορίζεται η ανάγκη χρήσης αυξημένων δόσεων

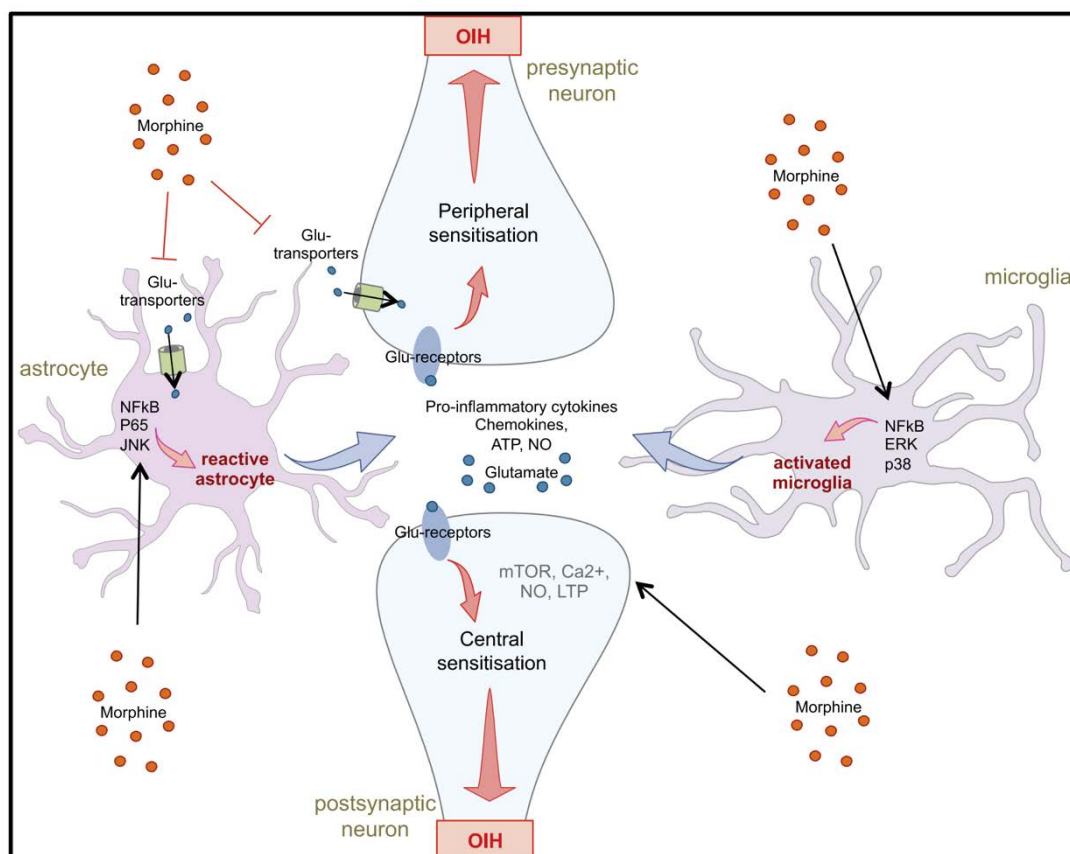
οπιοειδών, προκειμένου να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα. Ως υπεραλγησία επαγόμενη από οπιοειδή ορίζεται η αυξημένη ευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα, ως αποτέλεσμα χρήσης οπιοειδών. Στο σημείο αυτό, σημαντικό είναι να αναφερθεί η διαφοροποίηση της υπεραλγησίας από την αλλοδυνία, όπου σε αυτήν, ένα φυσιολογικά μη επώδυνο ερέθισμα γίνεται αντιληπτό ως επώδυνο.

Στην αρχή της εμφάνισης της υπόθεσης της υπεραλγησίας, η οποία είναι γνωστή αρκετά χρόνια πριν³², η αρχική σκέψη ήταν ότι αυτή είναι δύσκολο να αναπτυχθεί στην περιεγχειρητική περίοδο, καθώς θεωρούνταν πως απαιτούσε παρατεταμένη σε διάρκεια χορήγηση οπιοειδών. Σήμερα πλέον γνωρίζουμε πως η υπόθεση αυτή είναι θεμελιωδώς λάθος, καθώς αποδείχθηκε πως η υπεραλγησία μπορεί να εμφανιστεί και περιεγχειρητικά, χωρίς να είναι απαραίτητη η παρατεταμένη σε διάρκεια χορήγηση οπιοειδών. Αν και η κλινική σημαντικότητα του φαινομένου παραμένει τρόπον τινά αμφιλεγόμενη, πολλαπλές έρευνες επέδειξαν αυξημένες ανάγκες σε οπιοειδή και επιδεινωμένες αξιολογήσεις του επιπέδου του πόνου από τους ίδιους τους ασθενείς. Είτε οι αυξημένες ανάγκες σε οπιοειδή προκαλούνται από την μείωση του ουδού του αλγαισθησίας, όπως στην υπεραλγησία, είτε από την μείωση της ισχύος επίδρασης του φαρμάκου, όπως στην ανοχή, το κλινικό αποτέλεσμα παραμένει ίδιο.

Οι Celerier et al³³ περιγράφουν την υπεραλγησία επαγόμενη από οπιοειδή με την «θεωρία της αντιτιθέμενης διαδικασίας», στην οποία η εξωγενής κεντρική επίδραση του φαρμάκου (εναντίωση στην αλγαισθησία – anti-nociceptive) αντιρροπείται από μια ενδογενή απόκριση (προάσπιση της αλγαισθησίας – pro-nociceptive). Σύμφωνα με την θεωρία αυτή, η υπέρ της αλγαισθησίας απόκριση καθυστερείται ή αποκρύπτεται από την αναλγησία με την χορήγηση του οπιοειδούς, αλλά αυξάνεται με την αυξανόμενη δόση. Συνεπώς ενώ ο ασθενής καλύπτεται από αναλγησία αρχικά, οι αυξανόμενες δόσεις θα προκαλέσουν και αυξανόμενο πόνο, οπότε ασθενείς υπό γενική αναισθησία με ταυτόχρονες υψηλές δόσεις οπιοειδών ή σε συνεχή έγχυση υψηλών δόσεων οπιοειδών, είναι πιθανόν να έχουν ήδη εμφανίσει την «υπέρ της αλγαισθησίας» απόκριση στο χρονικό σημείο της αφύπνισης από την γενική αναισθησία.

Ωστόσο ο μηχανισμός με τον οποίο η υπεραλγησία ενεργοποιείται δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Η βιβλιογραφία που προτείνει μηχανισμούς και τους διερευνεί είναι συνεχώς επεκτεινόμενη. Μέχρι τώρα έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί, αν και φαίνεται πως η πρόκληση του φαινομένου είναι τελικά πολυπαραγοντική. Έχει ταυτοποιηθεί η ευαισθητοποίηση των πρωτοταγών προσαγωγών νευρώνων και η αυξημένη απελευθέρωση γλουταμικού από αυτούς, η υπερδιέγερση των δευτεροταγών νευρώνων από δραστικούς

νευροδιαβιβαστές και η αυξορρύθμιση (up-regulation) αλγαισθητικών νευροτροποιητικών μορίων^{34,35}. Πιο πρόσφατα, φάνηκε να συμμετέχουν και νευρογλοιακά κύτταρα, εκτός από νευρώνες, τα οποία ενεργοποιούνται συνεπακόλουθα της υπεραλγησίας και περιλαμβάνουν διάφορους στόχους και υποδοχείς, τόσο στην μικρογλοία όσο και στα αστροκύτταρα³⁶. Οι μηχανισμοί αυτοί απεικονίζονται στην **Εικόνα 4**.



Εικόνα 4: Η μορφίνη ενεργοποιεί νευρώνες, αστροκύτταρα και μικρογλοία, αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη γλουταμικού και προκαλώντας παραγωγή μορίων που προάγουν την φλεγμονή. Ως απάντηση σε αυτή την ενεργοποίηση, το κύτταρο θα παράγει περισσότερες διεγερτικές ουσίες, όπως φλεγμονώδεις χημειοκίνες, κυτταροκίνες, ATP ή NO που συμβάλλουν και διατηρούν την OIH. (ERK Extracellular signal-regulated kinase, mTOR mammalian target of rapamycin, NFKB nuclear factor kappa B, NO nitric oxide, LTP long-term potentiation). Πηγή: Roeckel et al, Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms, 2016, Neuroscience 338 160-182³⁷

Ταυτόχρονα φαίνεται να διαδραματίζουν ρόλο στην τροποποίηση του πόνου διάφορες επιγενετικές τροποποιήσεις, όπως η μεθυλίωση του DNA ή η ακετυλίωση των ιστονών^{38,39}. Οι

μηχανισμοί που έχουν διερευνηθεί, τόσο σε νευρωνικό – μοριακό επίπεδο, όσο και επίπεδο επιγενετικής βιολογίας, είναι αρκετοί και απομακρύνονται από τους σκοπούς της παρούσας.

1.5 Παρόμοιες μελέτες

Οι Celerier et al.³³ επέδειξαν με έξυπνο τρόπο την υπεραλγησία σε μοντέλο ποντικών. Έξι ομάδες ποντικών τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν υποδόριες εγχύσεις φυσιολογικού ορού N/S 0.9% ή εγχύσεις φεντανύλης σε διάφορες δοσολογίες. Το σημείο αναφοράς (baseline) του ουδού του πόνου καθορίστηκε χρησιμοποιώντας πίεση στο πέλμα και παρατηρώντας την φωνητική αντίδραση του ζώου. Έπειτα έλαβαν υποδόριες εγχύσεις φυσιολογικού ορού ή φεντανύλης ανά 15 λεπτά για σύνολο 4 εγχύσεων, ενώ οι δοκιμές ουδού του πόνου συνεχίστηκαν για τις επόμενες ώρες, έως ότου δεν εμφανίζονταν πλέον ενδείξεις αναλγησίας. Οι ερευνητές επαναλάμβαναν τις δοκιμασίες καθημερινά για τις επόμενες 5 ημέρες. Όλοι οι ποντικοί που έλαβαν φεντανύλη ανέπτυξαν υπεραλγησία (δηλαδή ο ουδός της αλγαισθησίας ήταν πολύ χαμηλότερος από το πρώτο σημείο αναφοράς). Η υπεραλγησία παρέμεινε για πολύ περισσότερο χρόνο από την αναλγησία, με τους ποντικούς που έλαβαν τις υψηλότερες δόσεις φεντανύλης να εμφανίζουν εμμένουσα υπεραλγησία για 5 ημέρες. Δεν υπήρξε καμία αλλαγή για τους ποντικούς που έλαβαν φυσιολογικό ορό. Το πείραμα αυτό απέδειξε επαρκώς την υπεραλγησία που επάγεται από οπιοειδή, αλλά αποδεικνύει επίσης ότι μπορεί να εμφανιστεί σε πολύ σύντομο διάστημα, συγκρινόμενο με την διάρκεια της γενικής αναισθησίας. Είναι εδώ άξιο αναφοράς ωστόσο ότι η χαμηλότερη δόση που έλαβαν οι ποντικοί ήταν 80mcg/kg, μία δόση πολύ μεγαλύτερη από ότι χρησιμοποιείται τυπικά στους ανθρώπους. Είναι δύσκολο να προεκταθούν αυτά τα συμπεράσματα της έρευνας για κλινική χρήση σε ανθρώπους, ωστόσο η έρευνα αυτή διευκολύνει την κατανόηση της υπεραλγησίας.

Παρόμοια αποτελέσματα έχουν φανεί και σε ανθρώπους. Ο τύπος του πόνου, ο οποίος ενισχύεται από την υπεραλγησία, δηλαδή ο πόνος του χειρουργικού τραύματος ή ο αυτόματος πόνος, μπορεί να είναι διαφορετικοί και να έχουν επίδραση στον μακροχρόνιο πόνο. Έρευνα έχει υποδείξει πως συγκεκριμένα η υπεραλγησία του τραύματος (το μέγεθος της περιοχής γύρω από ένα τραύμα στη οποία εντοπίζεται ευαισθησία) παίζει ρόλο στο μακροχρόνιο πόνο. Οι Salengros et al.⁴⁰ τυχαιοποίησαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε θωρακοτομή, ώστε η μία ομάδα να λάβει υψηλές δόσεις ρεμιφεντανύλης διεγχειρητικά και στο τέλος της επέμβασης επισκληρίδιο αναλγησία και η άλλη ομάδα χαμηλές δόσεις ρεμιφεντανύλης και επισκληρίδιο

αναλγησία διεγχειρητικά. Μετρώντας την περιοχή της υπεραλγησίας γύρω από το τραύμα, έδειξε ότι το μέγεθός της αυξάνονταν με τις υψηλότερες δόσεις οπιοειδών και μάλιστα ότι η έκταση της περιοχής που πονούσε σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο χρόνιου πόνου στους 3, 6 και 9 μήνες. Αυτά τα ευρήματα είναι ενδεικτικά του ότι οι παρεμβάσεις που αφορούν τον πόνο στο τραύμα και όχι μόνο τον γενικευμένο, όπως η τοπική διήθηση, μπορεί να έχουν επίδραση στην μακροχρόνια έκβαση.

Μια σημαντική σε μέγεθος και σχετικά πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση⁴¹ και μετα-ανάλυση με 27 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και 1494 συμμετέχοντες δεν αφήνει περιθώρια αμφισβήτησης για το γεγονός ότι οι υψηλές διεγχειρητικές δόσεις ρεμιφεντανύλης σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα πόνου στις πρώτες 24 ώρες και μετρίως αυξημένες ανάγκες σε μορφίνη μετεγχειρητικά. Τα αποτελέσματα είναι σαφή σχετικά με την ρεμιφεντανύλη, ενώ δεν μπορούν να εξαχθούν αποτελέσματα για την φεντανύλη και σουλφεντανύλη.

Ειδικό μέρος

2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης παρατήρησης είναι να καθοριστεί αν υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της δόσης της ρεμφεντανύλης και της μετεγχειρητικής υπεραλγησίας κατά τον άμεσο μετεγχειρητικό χρόνο. Ταυτόχρονα αξιολογούνται διάφοροι άλλοι παράγοντες για να διαπιστωθεί αν συσχετίζονται ως ανεξάρτητοι παράγοντες με τα επίπεδα του πόνου.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών

Πριν την ένταξη στο πρωτόκολλο παρατήρησης, ήταν απαραίτητη η συμπλήρωση ενός πίνακα με κριτήρια ενεργοποίησης – απενεργοποίησης (on-off), δηλαδή κριτήρια εκ των οποίων αρκούσε ένα από αυτά για τον αποκλεισμό.

Τα κριτήρια ένταξης ήταν τα εξής: 1) ηλικία άνω των 18, 2) έγγραφη συγκατάθεση μετά από δομημένη ενημέρωση και 3) η υποβολή του ασθενούς σε γενική αναισθησία. Κατά την διάρκεια της δομημένης ενημέρωσης, οι ασθενείς ενημερώνονταν σχετικά με την χρήση των σωματομετρικών τους δεδομένων, των αρχικών του επωνύμου τους και των δεδομένων που προκύπτουν από τα ζωτικά τους στοιχεία. Δινόταν έμφαση στο ότι δεν υπάρχει τρόπος ανάδρομης ταυτοποίησης των δεδομένων τους από την μέθοδο συλλογής, στο ότι μπορούν ανά πάσα στιγμή, ακόμα και μετά το πέρας του χειρουργείου να ανακαλέσουν την συγκατάθεσή τους και στο ότι δεν υπήρχε καμία παρέμβαση από τον ερευνητή στην φροντίδα που θα λάβουν.

Τα κριτήρια αποκλεισμού είναι τα εξής: 1) ο ασθενής να είναι ανήλικος (μη παροχή συγκατάθεσης), 2) άρνηση συμμετοχής ή ανάκληση συγκατάθεσης, 3) ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης στην ρεμφεντανύλη, 4) ιστορικό χρόνιου πόνου, 5) ιστορικό κατάχρησης οπιοειδών ή κατασταλτικών, 6) θεραπεία υποκατάστασης οπιοειδών με βουπρενορφίνη ή μεθαδόνη, 7) ενεργή κατάχρηση οπιοειδών ή κατασταλτικών, 8) ενεργή μείζων

ψυχοπαθολογία υπό αγωγή, 9) περιοχική ή νευροαξονική αναισθησία ή συνδυασμένη τεχνική γενικής αναισθησίας με επισκληρίδιο ή περιοχική αναλγησία.

Οι λόγοι αποκλεισμού των ασθενών με ενεργό κατάχρηση οπιοειδών ή κατασταλτικών ή με ιστορικό αυτής της κατάχρησης ή θεραπεία υποκατάστασης είναι οι διαφοροποιημένες και ποικίλλουσες ανάγκες τους τόσο σε υπναγωγά-κατασταλτικά όσο και αναλγησία, με απώτερη εξέλιξη την μη αποτελεσματική και μετρήσιμη τιτλοποίηση των φαρμάκων^{42,43}. Η ενεργή μείζων ψυχοπαθολογία, πέραν της αμφίβολης ποιότητας της παροχής συγκατάθεσης και της αντίληψης περί της συμμετοχής στην συλλογή δεδομένων, συνοδεύεται από λήψη αγωγής, συνήθως με φάρμακα (τρικυκλικά, SNRIs, SSRIs), τα οποία καθιστούν αναξιόπιστη την μέτρηση υποκειμενικών ποσοτικών δεδομένων για τον ασθενή, όπως επί παραδείγματι την κλίμακα πόνου NRS, λόγω του ότι παρεμβαίνουν στην φυσιολογία του πόνου^{44,45}. Οι συνδυασμένες τεχνικές γενικής αναισθησίας και περιοχικής ή νευροαξονικής αναλγησίας, όπως παραδείγματος χάριν ο συνδυασμός γενικής αναισθησίας και επισκληριδίου αναλγησίας για μείζονα χειρουργεία που αφορούν την κοιλιακή χώρα ή ο συνδυασμός γενικής αναισθησίας με περιοχικό αποκλεισμό άκρων, μειώνουν πολύ ή εξαλείφουν τις ανάγκες για συστηματική αναλγησία, καθιστώντας πρακτικά την αναισθησία ελεύθερη οπιοειδών (opioid free anesthesia) ή έστω φειδόμενη οπιοειδών (opioid sparing anesthesia) και συνεπώς και ρεμιφεντανύλης^{46,47}.

2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων

Η μελέτη αποτελεί μια μελέτη προοπτικής παρατήρησης, δηλαδή μια μελέτη στην οποία δεν υπάρχει καμία παρέμβαση στην καθημέρα κλινική πράξη του κάθε θεράποντα ιατρού Αναισθησιολόγου, αφήνοντας τον ιατρό να παρέμβει ελεύθερα κατά την κλινική του κρίση και τα παρόντα δεδομένα της επιστήμης και ακολουθώντας κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines), τις βέλτιστες πρακτικές (best practice) και την επιστημονική ομοφωνία (consensus). Η συλλογή των δεδομένων για την διεξαγωγή της παρούσας Μ.Δ.Ε. έλαβε έγκριση από τον Διοικητή της 6^{ης} Υγειονομικής Περιφέρειας Πελοποννήσου, Ιονίων Νήσων, Ηπείρου και Δυτικής Ελλάδας με αριθμό απόφασης 77952-2/12/2024. Για το Γενικό Νοσοκομείο Αιτωλοακαρνανίας – Νοσηλευτική Μονάδα Αγρινίου γνωμοδότησε ομόφωνα θετικά το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου με τον αριθμό πράξης 16 της 25/10/2024, κατόπιν έγκρισης της Διευθύντριας του Αναισθησιολογικού Τμήματος. Από τους ασθενείς και από τον

Αναισθησιολόγο συλλέγονται μόνο μετρήσιμα ποιοτικά και ποσοτικά δεδομένα, τα οποία αναλύονται παρακάτω. Δεν υπήρχε δυνατότητα ανάδρομης αναζήτησης και διασταύρωσης, ώστε να μην μπορεί να διαπιστωθεί η ταυτότητα οποιουδήποτε ασθενούς που συμμετείχε, αλλά και οποιουδήποτε Αναισθησιολόγου, προκειμένου να διασφαλιστεί η ανωνυμία των ασθενών και των ιατρών.

2.3.1 Δεδομένα που συλλέχθηκαν

Από το κάθε περιστατικό συλλέγονταν ατομικά δεδομένα, χωρίς δυνατότητα ανάδρομης διασταύρωσης και διαπίστωσης ταυτότητας κάποιου. Συλλέγονταν αποκλειστικά τα αρχικά του ονόματος του ασθενούς, το φύλο, η ηλικία, το ύψος και το βάρος τους, όπως αυτοί το ανέφεραν κατά την διάρκεια του προαναισθητικού ελέγχου, χωρίς να υπάρχει επί τόπου η δυνατότητα μέτρησης. Καταγραφόταν η ταξινόμηση ASA-PS⁴⁸, όπως αυτή προέκυπτε από τον ιατρό που διενεργούσε τον προαναισθητικό έλεγχο (ειδικευόμενος ή ειδικευμένος Αναισθησιολόγος). Καταγραφόταν ο τύπος του χειρουργείου αδρά, χωρίς ειδικές λεπτομέρειες, και η ειδικότητα που το διεξήγαγε. Ταυτόχρονα καταγραφόταν το αν το χειρουργείο πραγματοποιούνταν λαπαροσκοπικά. Προκειμένου να υπάρχει πλήρης εικόνα για την αναλγησία, καταγράφονταν η συνολική δόση της φεντανύλης σε μικρογραμμάρια (mcg), ανεξαρτήτως των υπο-δόσεων και του χρόνου χορήγησής της. Αντίστοιχα, καταγραφόταν η συνολική δόση ρεμιφεντανύλης σε μικρογραμμάρια (mcg), ανεξαρτήτως του συνολικού χρόνου και του ρυθμού με τον οποίο αυτή χορηγούνταν. Η δόση της ρεμιφεντανύλης υπόκειται σε στρογγυλοποίηση προς την πλησιέστερη πεντάδα. Η συνολική δόση της παρακεταμόλης και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, που χορηγούνται κατά κανόνα σε όλους στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας (multimodal analgesia), πλην αντενδείξεων, καταγράφονται. Μαζί με αυτό καταγράφεται το είδος του μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους. Στη συνέχεια καταγράφεται το αν χορηγήθηκε διεγχειρητικά δεύτερο οπιοειδές, ποιο και η δόση του. Στην συνέχεια καταγράφονται αν χορηγήθηκαν φάρμακα αναλγησίας διάσωσης, σε πόση ώρα από την αφύπνιση-αποδιασωλήνωση και σε τι δοσολογία. Για την υποκειμενική αξιολόγηση των επιπέδων του πόνου, των οποίων βίωνε ο ασθενής, χρησιμοποιήθηκε η αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (Numerical Rating Scale – NRS)⁴⁹, χρησιμοποιώντας την απλή επεξηγηματική ερώτηση «Με το 0 να είναι ο καθόλου πόνος και το 10 να είναι ο χειρότερος πόνος που έχετε νιώσει ποτέ, πόσο πονάτε αυτήν την στιγμή;». Για τον καθορισμό του σημείου αναφοράς για τις επόμενες μετρήσεις (baseline), η ερώτηση αυτή πραγματοποιούνταν επί της χειρουργικής τράπεζας πριν παρέμβει ο Αναισθησιολόγος με

οποιοδήποτε τρόπο στον ασθενή και διευκρινιζόταν πως για τις ανάγκες της καταγραφής, αυτή η ερώτηση θα γίνεται συχνά. Ταυτόχρονα χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές της αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ/ΔΑΠ, όπου ΣΑΠ η συστολική αρτηριακή πίεση και ΔΑΠ η διαστολική αρτηριακή πίεση), μετρούμενες σε χιλιοστά στήλης υδραργύρου (mmHg). Μαζί με την αρτηριακή πίεση, αξιολογήθηκε και καταγράφηκε η καρδιακή συχνότητα, μετρούμενη σε σφύξεις ανά λεπτό (beats per minute – bpm). Για την λήψη των ποσοτικών δεδομένων, από τα οποία εξάγονται συμπεράσματα για τον πόνο, χρησιμοποιήθηκε ως βασικό σημείο αναφοράς (baseline) οι πρώτες τιμές που λήφθηκαν, αφού συνδέθηκε ο ασθενής στο μόνιτορ της χειρουργικής αίθουσας και πριν πραγματοποιηθεί σε αυτόν οποιαδήποτε επεμβατική πράξη (π.χ. τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα) και πριν χορηγηθεί οποιοδήποτε φάρμακο ή ενδοφλέβιο υγρό. Οι χρόνοι στους οποίους καταγράφονταν οι μετρήσεις της κλίμακας NRS, της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας ήταν αρχικά στο σημείο, όπου αφού είχε αποδιασωληνωθεί ο ασθενής, είχε εδραιωθεί επικοινωνία μεταξύ του αναισθησιολόγου και αυτού, πριν ο ασθενής απομακρυνθεί από την χειρουργική τράπεζα, χαρακτηριζόμενο ως σημείο t0. Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκαν καταγραφές της κλίμακας NRS, της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας στα 20 λεπτά, στα 40 λεπτά, στην 1^η ώρα, στην 2^η ώρα και στην 24^η ώρα από το σημείο που ορίστηκε ως t0. Οι πρώτοι τρεις χρόνοι καταγράφονταν στον χώρο της μονάδας μεταναισθητικής φροντίδας (ανάληψη), ο τέταρτος χρόνος των 2 ωρών καταγράφονταν είτε στην ανάληψη, είτε στον θάλαμο, ανάλογα με το πότε αποφάσιζε ο/η αναισθησιολόγος να αποδεσμεύσει το περιστατικό του προς τον θάλαμο νοσηλείας. Η πέμπτη και τελευταία μέτρηση των 24 ωρών πραγματοποιούταν με μετεγχειρητική επίσκεψη στον θάλαμο νοσηλείας του ασθενούς. Ταυτόχρονα καταγράφονταν μερικές από τις βασικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με την χρήση οπιοειδών: το ρίγος, η μετεγχειρητική ναυτία και έμετος, η υπόταση και ο κνησμός.

Για την έγχυση της ρεμφεντανύλης χρησιμοποιήθηκαν οι αντλίες Agilia Injectomat της Fresenius Kabi με σύριγγα έγχυσης με συνολικό όγκο 60 ml. Το φάρμακο μετά την ανασύστασή του σε 100 ml Normal Saline 0,9%, με αποτέλεσμα το διάλυμα να περιέχει 50 mcg/ml, χωριζόταν σε δύο διαφορετικές σύριγγες έως τα 50 ml και από εκεί εγχυόταν σε φλεβοκαθετήρα. Η ρεμφεντανύλη που χρησιμοποιήθηκε ήταν της εταιρείας Vocate A.E. και φέρει την εμπορική ονομασία ULTIZEN. Φέρεται σε γυάλινα φιαλίδια που περιέχουν 5 mg

ρεμιφεντανύλης ως λευκή κόνις προς ανασύσταση με διαλύτη ενέσιμου ύδατος (WFI) ή φυσιολογικού ορού (NS 0,9%).

Για την λήψη των ζωτικών σημείων, δηλαδή της αρτηριακής πίεσης και των σφύξεων, χρησιμοποιήθηκαν τα monitor S5 της Datex Ohmeda, μετρώντας τις σφύξεις είτε μέσω ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης είτε μέσω παλμικής οξυμετρίας, ενώ την αρτηριακή πίεση με αεροθάλαμο συμπίεσης, προσαρμοσμένο στο μέγεθος κάθε ασθενούς. Δεν χρησιμοποιήθηκε επεμβατική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

2.4 Στατιστική ανάλυση

Η κανονικότητα των δεδομένων αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τις δοκιμές Shapiro-Wilk και Kolmogorov-Smirnov με επίπεδο σημαντικότητας 0,05. 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 (MAPI, HR, SPO2, NRS) χρησιμοποιήθηκε ANOVA Repeated Measures (Bonferroni and Dunn's correction, ανάλογα με την κανονικότητα των δεδομένων).

Για την διερεύνηση ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένες τιμές NRS μετεγχειρητικά διεξήχθη ανάλυση πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης (Multivariate Regression) με προς τα πίσω σταδιακή εξάλειψη. Τα ζητήματα πολύ-συγγραμμικότητας αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τον παράγοντα πληθωρισμού διακύμανσης (VIF). Ανεξάρτητοι παράγοντες που συμβάλλουν στις τιμές NRS μετεγχειρητικά παρουσιάζονται ως συντελεστές παλινδρόμησης και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI). Σε όλες τις περιπτώσεις, οι τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν σημαντικές. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το

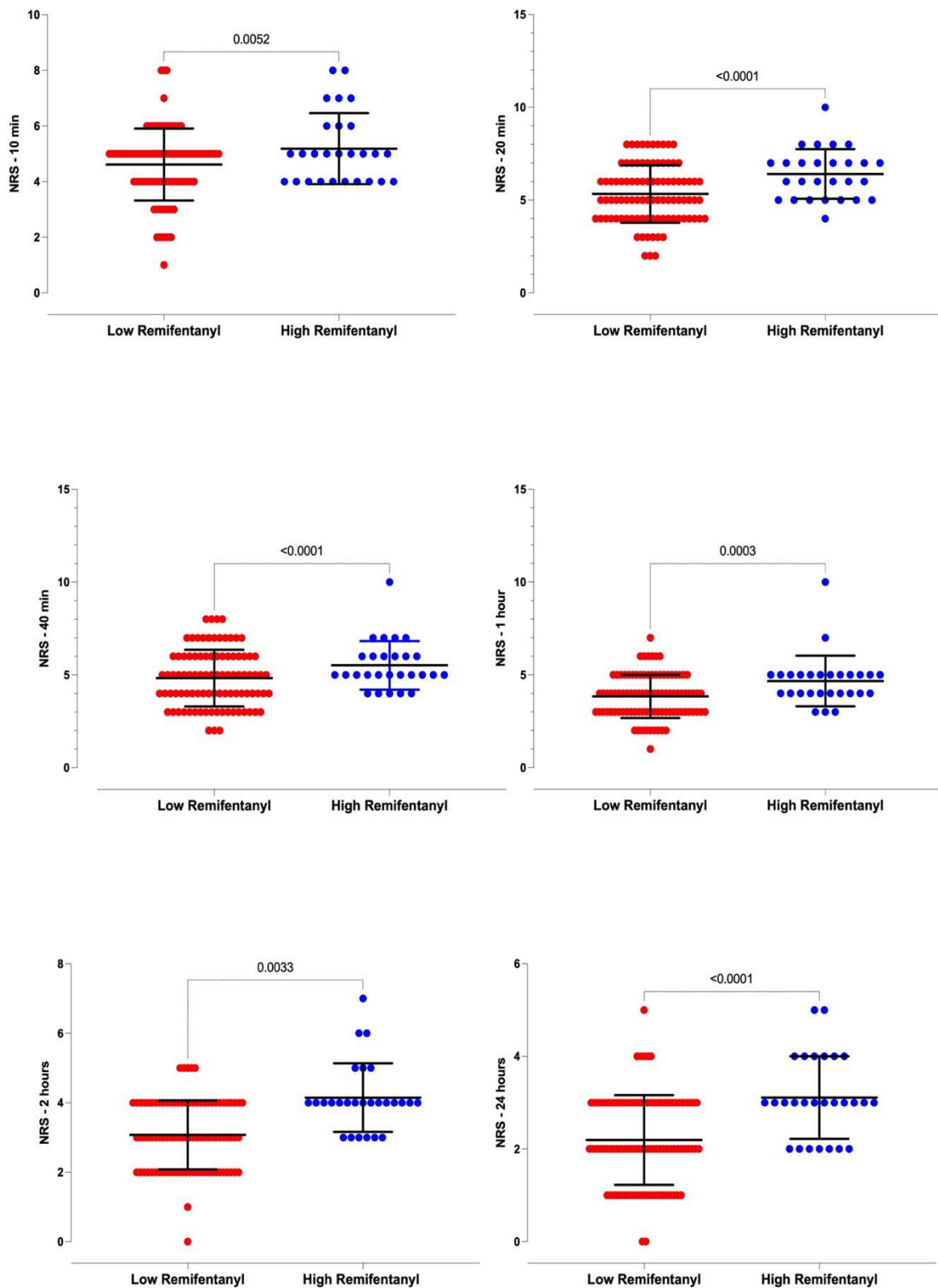
Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, έκδοση 28.0; IBM, Armonk, USA) και το λογισμικό GraphPad Prism (La Jolla, CA, έκδοση 10.4.1).

3 Αποτελέσματα

Συνολικά 120 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη. Ένας ασθενής αποκλείστηκε από την μελέτη, λόγω του ότι έλαβε γενική αναισθησία αφού είχε γίνει έγχυση τοπικού αναισθητικού ενδορραχιαία. Στα 15 λεπτά από την έγχυση δεν είχε εμφανίσει κινητικό και αισθητικό αποκλεισμό, οπότε μετατράπηκε σε γενική αναισθησία. Μετά την αφύπνιση, διαπιστώθηκε πως εμφάνιζε κατά τμήματα αποκλεισμό (patchy block), οπότε αποκλείστηκε λόγω πιθανής συμμετοχής της ενδορραχιαίας έγχυσης στην αναλγησία. Ενενήντα τρεις (93) ασθενείς έλαβαν χαμηλή δόση ρεμιφεντανύλης (LR group, Total Remifentanil Dose <500 γ) ενώ 27 ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση ρεμιφεντανύλης (HR group, Total Remifentanil Dose >500 γ). Οι ασθενείς των δυο ομάδων είχαν παρόμοιες ηλικίες [mean (SD), 54 (18) vs 52 (12) έτη, για την ομάδα LR και την ομάδα HR αντίστοιχα, $p=0.70$]. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην κλίμακα ASA-PS, στο φύλο, στο ύψος, στο βάρος και στο είδος της επέμβασης μεταξύ των ομάδων. Η διάρκεια της επέμβασης ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένη στην ομάδα HR [mean (SD), 65 (34) vs 141 (40) λεπτά, για την ομάδα LR και την ομάδα HR αντίστοιχα, $p<0.0001$]. Η ομάδα HR παρουσίαζε σημαντικά υψηλότερες τιμές NRS σε σχέση με την ομάδα LR στα 10, 20 και 40 λεπτά μετεγχειρητικά καθώς και στη 1 στις 2 και στις 24 ώρες μετεγχειρητικά (**Εικόνα 1**). Η ομάδα HR παρουσίαζε επίσης υψηλότερες τιμές NRS προεγχειρητικά σε σχέση με την ομάδα LR ($p<0.0001$). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αρτηριακή πίεση, στις σφύξεις, και στο SpO₂ μεταξύ των δυο ομάδων τόσο διεγχειρητικά όσο και κατά την μετεγχειρητική περίοδο. Επίσης δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις επιπλοκές (έμετος, ρίγος).

Κατά το πολυπαραγοντικό μοντέλο η συνολική δόση ρεμιφεντανύλης δεν ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υψηλότερων τιμών NRS. Επίσης η ομάδα των ασθενών (Group, LR vs HR) δεν ήταν σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου (**Πίνακες 1, 2, 3, 4, 5 και 6**). Η συνολική δόση φεντανύλης ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση υψηλότερων τιμών NRS σε όλες τις χρονικές στιγμές (**Πίνακες 1, 2, 3,**

4, 5 και 6). Το προεγχειρητικό NRS επίσης ήταν ανεξάρτητος παράγοντας αυξημένων τιμών NRS μετεγχειρητικά για τις περισσότερες χρονικές στιγμές.



Εικόνα 5: Διαφορές στην NRS μεταξύ ασθενών με χαμηλή (Low Remifentanyl) έναντι υψηλής (High Remifentanyl) δόσης.

Πίνακας 1: Multiple linear regression -NRS T0 (independent or outcome variable)

Variable	Estimate	Standard error	95% CI (asymptotic)	t	P value	P value summary
Intercept	2.807	2.896	-2.934 to 8.548	0.9693	0.3346	ns
AGE (years)	0.001374	0.01028	-0.01900 to 0.02175	0.1337	0.8939	ns
SEX[Θ]	-0.2960	0.2781	-0.8473 to 0.2553	1.064	0.2896	ns
SEX[A]	-0.5967	1.215	-3.005 to 1.812	0.4911	0.6244	ns
ASA - PS	0.08170	0.2975	-0.5081 to 0.6715	0.2746	0.7842	ns
HEIGHT (cm)	0.003235	0.01566	-0.02782 to 0.03429	0.2065	0.8368	ns
WEIGHT (Kg)	-0.008053	0.005841	-0.01963 to 0.003527	1.379	0.1709	ns
DURATION (min)	0.005093	0.004725	-0.004275 to 0.01446	1.078	0.2836	ns
FENTANYL TOTAL (γ)	0.009027	0.003901	0.001294 to 0.01676	2.314	0.0226	*
REMIFENTANYL TOTAL (γ)	-0.001338	0.0008798	-0.003082 to 0.000405	1.521	0.1311	ns
NSAID TOTAL (mg)	-0.002049	0.0009388	-0.003910 to -0.000188	2.183	0.0312	*
NRS PREOPERATIVE	0.1578	0.06955	0.01997 to 0.2957	2.269	0.0252	*
Group (HIGH VS LOW)	-0.1651	0.4559	-1.069 to 0.7387	0.3621	0.7180	ns

Πίνακας 2: Multiple linear regression -NRS T20 (independent or outcome variable)

Variable	Estimate	Standard error	95% CI (asymptotic)	t	P value	P value summary
Intercept	3.718	3.338	-2.900 to 10.34	1.114	0.2679	ns
AGE (years)	0.01158	0.01185	-0.01191 to 0.03507	0.9772	0.3307	ns
SEX[Θ]	-0.5932	0.3205	-1.229 to 0.04222	1.851	0.0670	ns
SEX[A]	-1.276	1.401	-4.052 to 1.501	0.9109	0.3644	ns
ASA - PS	-0.1139	0.3430	-0.7938 to 0.5659	0.3322	0.7404	ns
HEIGHT (cm)	0.0009386	0.01806	-0.03486 to 0.03673	0.05198	0.9586	ns
WEIGHT (Kg)	-0.009946	0.006733	-0.02329 to 0.003402	1.477	0.1426	ns
DURATION (min)	0.003678	0.005447	-0.007119 to 0.01448	0.6753	0.5009	ns
FENTANYL TOTAL (γ)	0.01044	0.004497	0.001530 to 0.01936	2.323	0.0221	*
REMIFENTANYL TOTAL (γ)	-0.0009697	0.001014	-0.002980 to 0.001041	0.9562	0.3411	ns
NSAID TOTAL (mg)	-0.001661	0.001082	-0.003806 to 0.000483	1.535	0.1277	ns
NRS PREOPERATIVE	0.2419	0.08017	0.08292 to 0.4008	3.017	0.0032	**
Group (HIGH VS LOW)	-0.07969	0.5255	-1.121 to 0.9621	0.1516	0.8798	ns

Πίνακας 3: Multiple linear regression -NRS T40 (independent or outcome variable)

Variable	Estimate	Standard error	95% CI (asymptotic)	t	P value	P value summary
Intercept	2.850	3.185	-3.463 to 9.163	0.8949	0.3729	ns
AGE (years)	0.004431	0.01130	-0.01798 to 0.02684	0.3920	0.6958	ns
SEX[0]	-0.4526	0.3058	-1.059 to 0.1536	1.480	0.1418	ns
SEX[A]	-0.5483	1.336	-3.197 to 2.100	0.4104	0.6823	ns
ASA - PS	0.04498	0.3272	-0.6036 to 0.6936	0.1375	0.8909	ns
HEIGHT (cm)	0.003136	0.01723	-0.03101 to 0.03728	0.1821	0.8559	ns
WEIGHT (Kg)	-0.009643	0.006423	-0.02238 to 0.003091	1.501	0.1362	ns
DURATION (min)	0.005815	0.005196	-0.004486 to 0.01612	1.119	0.2656	ns
FENTANYL TOTAL (γ)	0.008575	0.004290	7.156e-005 to 0.01708	1.999	0.0481	*
REMIFENTANYL TOTAL (γ)	-0.0005530	0.0009674	-0.002471 to 0.001365	0.5716	0.5688	ns
NSAID TOTAL (mg)	-0.001609	0.001032	-0.003655 to 0.000437	1.558	0.1221	ns
NRS PREOPERATIVE	0.2591	0.07648	0.1075 to 0.4108	3.388	0.0010	***
Group (HIGH VS LOW)	-0.7025	0.5013	-1.696 to 0.2914	1.401	0.1640	ns

Πίνακας 4: Multiple linear regression -NRS T1h (independent or outcome variable)

Variable	Estimate	Standard error	95% CI (asymptotic)	t	P value	P value summary
Intercept	0.4685	2.799	-5.080 to 6.017	0.1674	0.8674	ns
AGE (years)	0.01543	0.009935	-0.004263 to 0.03513	1.553	0.1233	ns
SEX[0]	-0.4142	0.2688	-0.9470 to 0.1186	1.541	0.1263	ns
SEX[A]	-0.01363	1.174	-2.342 to 2.314	0.01160	0.9908	ns
ASA - PS	-0.1532	0.2876	-0.7233 to 0.4168	0.5329	0.5952	ns
HEIGHT (cm)	0.01064	0.01514	-0.01938 to 0.04065	0.7026	0.4838	ns
WEIGHT (Kg)	-0.006226	0.005646	-0.01742 to 0.004966	1.103	0.2726	ns
DURATION (min)	-0.002041	0.004567	-0.01109 to 0.007013	0.4468	0.6559	ns
FENTANYL TOTAL (γ)	0.01061	0.003770	0.003137 to 0.01809	2.814	0.0058	**
REMIFENTANYL TOTAL (γ)	-0.0002878	0.0008503	-0.001973 to 0.001398	0.3385	0.7357	ns
NSAID TOTAL (mg)	-0.001469	0.0009073	-0.003268 to 0.000329	1.619	0.1083	ns
NRS PREOPERATIVE	0.1248	0.06722	-0.008479 to 0.2580	1.856	0.0662	ns
Group (HIGH VS LOW)	-0.01903	0.4406	-0.8926 to 0.8545	0.04319	0.9656	ns

Πίνακας 5: Multiple linear regression -NRS T2h (independent or outcome variable)

Variable	Estimate	Standard error	95% CI (asymptotic)	t	P value	P value summary
Intercept	0.7706	2.314	-3.817 to 5.358	0.3330	0.7398	ns
AGE (years)	0.005038	0.008214	-0.01125 to 0.02132	0.6133	0.5410	ns
SEX[0]	-0.05506	0.2222	-0.4956 to 0.3855	0.2478	0.8048	ns
SEX[A]	0.9176	0.9709	-1.007 to 2.842	0.9451	0.3468	ns
ASA - PS	-0.08524	0.2377	-0.5565 to 0.3861	0.3585	0.7207	ns
HEIGHT (cm)	0.007676	0.01252	-0.01714 to 0.03249	0.6132	0.5410	ns
WEIGHT (Kg)	-0.002079	0.004668	-0.01133 to 0.007174	0.4454	0.6570	ns
DURATION (min)	-0.002458	0.003776	-0.009943 to 0.005027	0.6510	0.5165	ns
FENTANYL TOTAL (γ)	0.006304	0.003117	0.0001249 to 0.01248	2.022	0.0456	*
REMIFENTANYL TOTAL (γ)	-0.0001324	0.0007030	-0.001526 to 0.001261	0.1884	0.8510	ns
NSAID TOTAL (mg)	-0.0002345	0.0007501	-0.001722 to 0.001253	0.3126	0.7552	ns
NRS PREOPERATIVE	0.1263	0.05558	0.01614 to 0.2365	2.273	0.0250	*
Group (HIGH VS LOW)	0.4755	0.3643	-0.2467 to 1.198	1.305	0.1946	ns

Πίνακας 6: Multiple linear regression -NRS T24h (independent or outcome variable)

Variable	Estimate	Standard error	95% CI (asymptotic)	t	P value	P value summary
Intercept	2.493	2.246	-1.961 to 6.946	1.110	0.2697	ns
AGE (years)	0.009200	0.007973	-0.006606 to 0.02501	1.154	0.2511	ns
SEX[Θ]	-0.3746	0.2157	-0.8022 to 0.05301	1.737	0.0853	ns
SEX[Α]	-0.2442	0.9425	-2.113 to 1.624	0.2591	0.7961	ns
ASA - PS	0.01410	0.2308	-0.4434 to 0.4716	0.06109	0.9514	ns
HEIGHT (cm)	-0.008712	0.01215	-0.03280 to 0.01538	0.7170	0.4749	ns
WEIGHT (Kg)	-0.003205	0.004531	-0.01219 to 0.005777	0.7073	0.4809	ns
DURATION (min)	-0.002766	0.003665	-0.01003 to 0.004500	0.7546	0.4522	ns
FENTANYL TOTAL (γ)	0.006259	0.003026	0.0002603 to 0.01226	2.068	0.0410	*
REMIFENTANYL TOTAL (γ)	-0.0003008	0.0006824	-0.001654 to 0.001052	0.4408	0.6603	ns
NSAID TOTAL (mg)	-0.0005631	0.0007282	-0.002007 to 0.000880	0.7733	0.4411	ns
NRS PREOPERATIVE	0.1406	0.05395	0.03362 to 0.2475	2.606	0.0105	*
Group (HIGH VS LOW)	0.5082	0.3536	-0.1929 to 1.209	1.437	0.1536	ns

4 Συζήτηση

Τα αποτελέσματα που συσχετίζουν την υψηλή δόση ρεμιφεντανύλης με αυξημένα επίπεδα μετεγχειρητικού πόνου σύμφωνα με την υποκειμενική αξιολόγηση με την αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (NRS) συμφωνούν μερικώς με τα αποτελέσματα των περισσότερων κλινικών ερευνών, αλλά και των συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων, που υποδεικνύουν την ύπαρξη της υπεραλγησίας. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση ρεμιφεντανύλης παρουσίασαν υψηλότερα NRS, αλλά στο πολυπαραγοντικό μοντέλο η συνολική δόση ρεμιφεντανύλης δεν αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υψηλότερων τιμών NRS. Τα παραπάνω ευρήματα πιθανότατα οφείλονται στον σχεδιασμό της μελέτης, καθώς πρόκειται για μια μελέτη παρατήρησης, αλλά και στο μικρό δείγμα ασθενών.

Ωστόσο υπάρχουν μερικά σημεία που είναι άξια αναφοράς για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η **διάρκεια** της χειρουργικής επέμβασης ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένη για την ομάδα που έλαβε υψηλές δόσεις ρεμιφεντανύλης, γεγονός το οποίο εξηγείται εύκολα, λόγω του χρόνου που χρειάζεται να διατηρείται η αναλγησία. Όμως η διάρκεια του χειρουργείου έχει συσχετιστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αυξημένο και εμμένοντα μετεγχειρητικό πόνο, πιθανώς λόγω εκτεταμένου τραύματος στους ιστούς, ενισχυμένης φλεγμονώδους απόκρισης και παρατεταμένης έκθεσης σε επώδυνα ερεθίσματα, που ενεργοποιούν τους αλγαισθητικούς υποδοχείς⁵⁰⁻⁵². Επιπλέον, επειδή στην μελέτη οι

περισσότερες επεμβάσεις με μεγαλύτερη διάρκεια αφορούσαν ορθοπεδικές επεμβάσεις, πρέπει να λάβουμε υπόψη την επίδραση της ισχαιμίου περιόδου. Η **ίσχαιμος περίδεση**, που εφαρμόζεται συνήθως χωρίς απόλυτα αυστηρό έλεγχο της διάρκειάς της, έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί και αυτή ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικού πόνου. Τόσο η διάρκεια άνω των 90 λεπτών όσο και η πίεση πάνω από 250 mmHg αυξάνουν τον μετεγχειρητικό πόνο^{53,54} λόγω του μηχανισμού του τραύματος ισχαιμίας-επαναιμάτωσης με απελευθέρωση δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και διαμεσολαβητών φλεγμονής (TNF- α , IL-6) στην κυκλοφορία, όταν απελευθερωθεί το άκρο. Εκτός αυτού η ισχαιμος περίδεση είναι δυνατόν να ασκεί πίεση και σε νευρικές δομές, οδηγώντας σε νευροαπραξία και αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου.

Δεύτερον, ιδιαίτερη σημασία έχει το ότι η ομάδα που έλαβε υψηλές δόσεις ρεμιφεντανύλης παρουσίαζε σημαντικά αυξημένα επίπεδα πόνου προεγχειρητικά - baseline (συνήθως κατάγματα προς ανοικτή ανάταξη και εσωτερική οστεοσύνθεση ή τοποθέτηση εξωτερικής οστεοσύνθεσης ή οστεοαρθρίτιδες προς αρθροπλαστική), οπότε είναι αρκετά πιθανό ο αυξημένος πόνος κατά την μετεγχειρητική περίοδο να σχετίζεται με τον αυξημένο πόνο, που προϋπήρχε της χειρουργικής επέμβασης και της χορήγησης οπιοειδών. Για να αποσαφηνιστεί το παραπάνω θα χρειαζόταν τυχαιοποίηση των ασθενών σε ομάδες χαμηλών και υψηλών NRS προεγχειρητικά και η ανάλυση να γίνει αναλόγως της ομάδας. Καθώς πρόκειται για μελέτη παρατήρησης το παραπάνω εύρημα εξηγείται με το εξής σκεπτικό: είναι πιθανό οι αναισθησιολόγοι να υποεκτιμούν τις ανάγκες σε μακροχρόνια αναλγησία με οπιοειδή μεγαλύτερης διάρκειας δράσης και αναλγητικά πολλών ειδών (multimodal), λόγω της ύπαρξης της έγχυσης της ρεμιφεντανύλης, η οποία προσωρινά και εντός του χειρουργείου καλύπτει τις ανάγκες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να υποθεραπεύουν τον μετεγχειρητικό πόνο, επιτρέποντάς του να επιστρέφει στα προεγχειρητικά επίπεδα, αν όχι σε υψηλότερα. Αν δεν υπήρχε η διεγχειρητική έγχυση της ρεμιφεντανύλης, είναι πιθανό να αναγκάζονταν να καλύψουν την αναλγησία με μεγαλύτερη δόση φεντανύλης, προσθήκη άλλων οπιοειδών και συνδυασμό άλλων απλών αναλγητικών ή επικουρικών στην αναλγησία φαρμάκων.

Το γεγονός πως η δόση φεντανύλης αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένα μετεγχειρητικά NRS κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση πιθανώς οφείλεται σε πολλούς λόγους. Ο πρώτος και βασικότερος είναι πως υψηλότερες δόσεις φεντανύλης χορηγούνταν σε ασθενείς και σε τύπους επεμβάσεων, στις οποίες ο αναισθησιολόγος ανέμενε εκ των προτέρων πως θα έχουν παραπάνω μετεγχειρητικές ανάγκες. Μία δεύτερη εικασία είναι πως η φεντανύλη αναφέρεται και αυτή -σπανιότερα βέβαια- ως φάρμακο που μπορεί να επαγάγει

υπεραλγησία^{33,55,56}. Ένα τρίτο σενάριο είναι πως ο αναισθησιολόγος, αξιολογώντας την κατάσταση της αναλγησίας διεγχειρητικά ως μη επαρκή, χορηγούσε επιπλέον φεντανύλη.

Η αναντιστοιχία που αποτυπώνεται μεταξύ των ζωτικών σημείων και της NRS, καθώς δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ζωτικά σημεία, είναι πιθανό να οφείλεται τόσο σε σχεδιαστικό σφάλμα της μελέτης, όσο και σε υπερεκτίμηση των επιπέδων πόνου στην κλίμακα NRS από τους ίδιους τους ασθενείς. Για την αντικειμενικότερη καταγραφή του ουδού που εκλύεται πόνος υπάρχουν πλέον και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά πληθώρα εργαλείων, όπως τα νήματα von Frey (von Frey filaments)⁵⁷ ή ακόμα και η χρήση τεχνητής νοημοσύνης για αξιολόγηση του πόνου, χρησιμοποιώντας την έκφραση του προσώπου του ασθενούς⁵⁸. Εξυπακούεται πως η υποκειμενική αξιολόγηση του πόνου που βιώνει ο ασθενής δεν μπορεί ποτέ να παραλειφθεί, καθώς είναι αυτή, την οποία ο κλινικός ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψη.

Βασική αδυναμία της μελέτης είναι ότι πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης και όχι για μία τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη. Η μελέτη δεν έλαβε υπόψη χρόνια χορήγηση φαρμάκων που μπορεί να επηρεάζουν τις μετρήσεις των ζωτικών σημείων που αξιολογούνταν. Πολλοί ασθενείς λαμβάνουν αντί-υπερτασική αγωγή ή αγωγή ελέγχου της καρδιακής συχνότητας με μια ευρεία γκάμα φαρμάκων, τα οποία μπορούν να σταθεροποιήσουν τις σφύξεις και την αρτηριακή πίεση, αποκλείοντας την απόκριση του συμπαθητικού συστήματος σε ποικίλο βαθμό. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί πως οι β-αποκλειστές, που συχνά λαμβάνονται χρονίως και δεν διακόπτονται περιεγχειρητικά, αποτρέπουν την εμφάνιση απόκρισης του συμπαθητικού (ταχυκαρδία, υπέρταση) στον πόνο. Εκτός αυτού, κάποιοι ασθενείς έλαβαν διεγχειρητικά ή άμεσα μετεγχειρητικά α2-αγωνιστή, όπως την κλονιδίνη, για αντιμετώπιση υπερτασικής αιχμής^{59,60}. Πιθανόν και τα υπόλοιπα φάρμακα που λαμβάνονται χρονίως για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού και της υπέρτασης και δεν διακόπτονται περιεγχειρητικά να επηρεάζουν την απόκριση του συμπαθητικού και συνεπώς την εμφάνιση ταχυκαρδίας και αυξημένης αρτηριακής πίεσης.

Μία επιπλέον αδυναμία της μελέτης ήταν η μη καταγραφή των φαρμάκων διατήρησης της αναισθησίας, καθώς έχει φανεί πως τα πτητικά αναισθητικά, όπως το υποξείδιο του αζώτου (N₂O) και η προποφόλη επηρεάζουν την εμφάνιση της μετεγχειρητικής υπεραλγησίας. Το N₂O, λόγω της δράσης του ως NMDA, ανταγωνιστής⁶¹ έχει φανεί πως ίσως προλαμβάνει την εμφάνιση υπεραλγησίας⁶². Κάτι αντίστοιχο έχει φανεί να συμβαίνει και με την προποφόλη, όταν χρησιμοποιείται ολική ενδοφλέβια αναισθησία (Total Intravenous Anesthesia – TIVA)⁶³.

Η μελέτη επίσης δεν έλαβε υπόψη την προηγηθείσα χορήγηση αναλγησίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς αλλά ούτε την βραχυπρόθεσμη λήψη φαρμάκων κατ' οίκον για έλεγχο πόνου. Παραδείγματος χάριν, στο συγκεκριμένο Νοσοκομείο αρκετοί ασθενείς που νοσηλεύονται με κατάγματα και για όσο διάστημα αναμένουν να πραγματοποιηθεί η χειρουργική τους επέμβαση εισάγονται σε ένα πρωτόκολλο αναλγησίας που περιλαμβάνει 200 mg πετιδίνης, η οποία λαμβάνεται στάγδην ενδοφλεβίως σε διάστημα 24 ωρών ή και ταχύτερα αν ο ασθενής αναφέρει πόνο. Το πρωτόκολλο αυτό ακολουθείται επί οξέος πόνου και τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Επιπλέον, συνήθως οι ασθενείς με χρόνιες παθήσεις που μπορεί να εισαχθούν προς χειρουργική αποκατάσταση, όπως η οσφυαλγία λόγω βλαβών στην σπονδυλική στήλη, ή η ισχιαλγία και η γοναλγία λόγω προχωρημένης οστεοαρθρίτιδας, λαμβάνουν κατ' οίκον αναλγητική αγωγή, όταν η νόσος γίνεται συμπτωματική. Η αγωγή αυτή μπορεί να κυμαίνεται από απλά αναλγητικά, όπως η παρακεταμόλη μέχρι σύνθετα οπιοειδή, όπως η τραμαδόλη ή η ταπενταδόλη και συνδυασμοί των παραπάνω (συνηθέστερα παρακεταμόλη – τραμαδόλη ή παρακεταμόλη – κωδεΐνη). Συνεπώς πολλοί ασθενείς είτε έχουν μεγαλύτερο διάστημα έκθεσης σε οπιοειδή και σε πόνο πριν την πραγματοποίηση της επέμβασης, είτε εκτίθενται σε οπιοειδή εντός της νοσηλείας τους, τα οποία δεν καταγράφονταν στην παρούσα μελέτη, αλλά πιθανόν διαδραματίζουν ρόλο στα επίπεδα πόνου.

Τέλος, ορισμένοι τύποι επεμβάσεων έχουν μειωμένη εκπροσώπηση, λόγω της συχνής χρήσης της νευροαξονικής αναισθησίας (κατάγματα κάτω άκρων, καισαρική τομή) και άλλοι υπερεκπροσωπούνται (χολοκυστεκτομή, πλαστική αποκατάσταση κήλης) λόγω της φύσης του νοσοκομείου. Συνεπώς δεν μπορούν να εξαχθούν σφαιρικά συμπεράσματα για την εμφάνιση του πόνου, καθώς δεν αξιολογήθηκαν μείζονα χειρουργεία με ευρείες τομές, αρκετούς χειρισμούς και αναμενόμενα υψηλά επίπεδα πόνου.

5 Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη φαίνεται ότι η διεγχειρητική χορήγηση ρεμιφεντανύλης πιθανόν συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα πόνου μετεγχειρητικά. Η εμφάνιση της υπεραλγησίας μετεγχειρητικά είναι ένα σύνθετο φαινόμενο, που εξαρτάται από μεγάλο αριθμό παραγόντων, οι οποίοι θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον σχεδιασμό κατάλληλων ερευνών. Για πιο ασφαλή συμπεράσματα χρειάζονται προοπτικές τυχαιοποιημένες ή αντιστοιχισμένες ελεγχόμενες (matched controlled) μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

6 Βιβλιογραφία

1. Hansen EG, Duedahl TH, Rømsing J, Hilsted KL, Dahl JB. Intra-operative remifentanyl might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(10):1464-1470.
2. Vitin AA, Egan TD. Remifentanyl-induced hyperalgesia: the current state of affairs. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2024;37(4):371-378.
3. Eger EI, Saidman LJ, Westhorpe RN. *The Wondrous Story of Anesthesia*. Springer New York; 2014.
4. James MK, Feldman PL, Schuster S V, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991;259(2):712-718.
5. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster S V, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;263(1):84-91.
6. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F. *Histamine Concentrations and Hemodynamic Responses After Remifentamil*.; 1995.
7. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982.
8. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249.
9. Grichnik KP, Ferrante FM. The difference between acute and chronic pain. *Mt Sinai J Med*. 1991;58(3):217-220.
10. McCormick T, Frampton C. Assessment of acute and chronic pain. *Anaesth Intensive Care Med*. 2019;20(8):405-409.
11. Schug SA, Lavand'Homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019;160(1):45-52.
12. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-477.
13. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-1007.
14. Nijs J, De Baets L, Hodges P. Phenotyping nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain: who, how, and why? *Brazilian J Phys Ther*. 2023;27(4):100537.
15. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3760-3772.
16. Kosek E. The concept of nociplastic pain—where to from here? *Pain*. 2024;165(11S):S50-S57.
17. Glass PSA. *Remifentanyl: A New Opioid*.; 1995.

18. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, et al. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanyl or alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274(1):34-39.
19. Egan TD. Remifentanyl Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(2):80-94.
20. Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000;13(4):449-455.
21. Olofsen E, Sleigh JW, Dahan A. The influence of remifentanyl on the dynamic relationship between sevoflurane and surrogate anesthetic effect measures derived from the EEG. *Anesthesiology*. 2002;96(3):555-564.
22. Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology*. 1996;85(4):721-728.
23. Engelhard K, Reeker W, Kochs E, Werner C. Effect of remifentanyl on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(4):396-399.
24. Çoruh B, Tonelli MR, Park DR. Fentanyl-Induced Chest Wall Rigidity. *Chest*. 2013;143(4):1145-1146.
25. Oh YJ, Kim Y, Lee C, Kim DC, Doo A. The effects of the administration sequence and the type of hypnotics on the development of remifentanyl-induced chest wall rigidity: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2023;23(1).
26. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of an Ultra-Short-Acting Opioid. *Anesth Analg*. 1993;77(5):1031-1040.
27. Michelsen LG, Hug CC. The pharmacokinetics of remifentanyl. *J Clin Anesth*. 1996;8(8):679-682.
28. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the New short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in Healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. Published online 1993.
29. Scott LJ, Perry CM, Ard J, Cheng DCH, Garvey LH, Mandel JE. *Remifentanyl A Review of Its Use During the Induction and Maintenance of General Anaesthesia*. Vol 65.; 2005.
30. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*. 1998;88(6):1467-1474.
31. Westmoreland CL, Hoke JF, S. SP, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of Remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*. Published online 1993.
32. Kayan S, Woods LA, Mitchell CL. Morphine-induced hyperalgesia in rats tested on the hot plate. *J Pharmacol Exp Ther*. 1971;177(3):509-513.
33. Celerier E, Rivat C, Jun Y, et al. *Long-Lasting Hyperalgesia Induced by Fentanyl in Rats Preventive Effect of Ketamine*. Vol 92.; 2000.
34. Chu LF, Angst MS, Clark D. *Opioid-Induced Hyperalgesia in Humans Molecular*

Mechanisms and Clinical Considerations.; 2008.

35. Lee MO, Lee M, Silverman S, Hansen H, Patel V, Manchikanti L. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14:145-161.
36. Hutchinson MR, Zhang Y, Shridhar M, et al. Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects. *Brain Behav Immun*. 2010;24(1):83-95.
37. Roeckel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience*. 2016;338:160-182.
38. Doebering A, Oertel BG, Sittl R, Lötsch J. Chronic opioid use is associated with increased DNA methylation correlating with increased clinical pain. *Pain*. 2013;154(1):15-23.
39. Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: A neurobiological perspective. *Nat Neurosci*. 2014;17(2):192-200.
40. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, et al. Different Anesthetic Techniques Associated with Different Incidences of Chronic Post-thoracotomy Pain: Low-Dose Remifentanyl Plus Presurgical Epidural Analgesia is Preferable to High-Dose Remifentanyl with Postsurgical Epidural Analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(4):608-616.
41. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991-1004.
42. Rishel CA, Zhang Y, Sun EC. Association Between Preoperative Benzodiazepine Use and Postoperative Opioid Use and Health Care Costs. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):E2018761.
43. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*. 2012;125(1-2):8-18.
44. Ferreira GE, Abdel-Shaheed C, Underwood M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *BMJ*. Published online 2023.
45. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2023(5).
46. Chitnis SS, Tang R, Mariano ER. The role of regional analgesia in personalized postoperative pain management. *Korean J Anesthesiol*. 2020;73(5):363-371.
47. Kianian S, Bansal J, Lee C, Zhang K, Bergese SD. Perioperative multimodal analgesia: a review of efficacy and safety of the treatment options. *Anesthesiol Perioper Sci*. 2024;2(1).
48. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*. 2019;74(3):373-379.
49. Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. American Pain Society Quality of Care Committee. *JAMA*. 1995;274(23):1874-1880.
50. Yang MMH, Hartley RL, Leung AA, et al. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(4).

51. Mei W, Seeling M, Franck M, et al. Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention early after awakening from general anaesthesia. *Eur J Pain*. 2010;14(2):149.e1-149.e7.
52. Liu QR, Dai YC, Ji MH, Liu PM, Dong YY, Yang JJ. Risk Factors for Acute Postsurgical Pain: A Narrative Review. *J Pain Res*. 2024;17:1793-1804.
53. Wu W, Cao L, Sun K, Wang H. Comparing different timings of tourniquet application in total knee arthroplasty: effects on postoperative pain and bone cement interface. *J Orthop Surg Res*. 2025;20(1):59.
54. Pinsornsak P, Pinitchanon P, Boontanapibul K. Effect of Different Tourniquet Pressure on Postoperative Pain and Complications After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2021;36(5):1638-1644.
55. Chang L, Ye F, Luo Q, Tao Y, Shu H. Increased Hyperalgesia and Proinflammatory Cytokines in the Spinal Cord and Dorsal Root Ganglion after Surgery and/or Fentanyl Administration in Rats. *Anesth Analg*. 2018;126(1):289-297.
56. Lyons PJ, Rivosecchi RM, Nery JP, Kane-Gill SL. Fentanyl-induced hyperalgesia in acute pain management. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015;29(2):153-160.
57. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci*. 2017;10.
58. Dawes TR, Eden-Green B, Rosten C, et al. Objectively Measuring Pain Using Facial Expression: Is the Technology Finally Ready? *Pain Manag*. 2018;8(2):105-113.
59. Srimal RC, Gulati K, Dhawan BN. *On the Mechanism of Central Hypotensive Action of Clonidine*. *Can*. Vol 55.; 1977.
60. Tryba M, Gehling M. Clonidine - a potent analgesic adjuvant. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2002;15(5):511-517.
61. Richebé P, Rivat C, Creton C, et al. *Nitrous Oxide Revisited Evidence for Potent Antihyperalgesic Properties*. Vol 103.; 2005.
62. Echevarra G, Elgueta F, Fierro C, et al. Nitrous oxide (N₂O) reduces postoperative opioid-induced hyperalgesia after remifentanilpropofol anaesthesia in humans. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):959-965.
63. Shin SW, Cho AR, Lee HJ, et al. Maintenance anaesthetics during remifentanil-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *Br J Anaesth*. 2010;105(5):661-667.