



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΕΞΕΜΕΤΟΜΙΔΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΘΩΡΑΚΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ "

υπό

ΕΛΕΝΗΣ ΜΑΥΡΟΥΔΗ

Δευθύντριας Αναισθησιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπουσα: Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Μπουζιά Αικατερίνη, Επιμελήτρια Α' Αναισθησιολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Λάρισσας
3. Μπαρέκα Μεταξία, Επίκουρος Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Πετσίτη Αργυρώ, Διευθύντρια Αναισθησιολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Λάρισσας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The effect of dexmetomidine in patients undergoing thoracic surgery

Στη μνήμη του πατέρα μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Το θέμα της διπλωματικής αυτής εργασίας, μου ανέθεσε η Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κ. Ελένη Αρναούτογλου στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος στην Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα. Της εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου για την ευκαιρία που μου έδωσε και την ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στη συνάδελφο Αναισθησιολόγο κ. Αικατερίνη Μπουζιά, η οποία συνεχώς ήταν δίπλα μου με την ουσιαστική της βοήθεια και το αμέριστο ενδιαφέρον για την ολοκλήρωση της μελέτης.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κ. Μεταξία Μπαρέκα, για τον ενθουσιασμό και το ενδιαφέρον που έδειξε όχι μόνο στην εκπόνηση της διπλωματικής αλλά και σε όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Επιπροσθέτως ευχαριστώ τη συνάδελφο Αναισθησιολόγο κ. Αργυρώ Πετσίτη, για τις πολύτιμες συμβουλές της.

Ευχαριστίες από καρδιάς εκφράζω στο συνάδελφο κ. Νικόλαο Μπαρμπετάκη Διευθυντή της Θωρακοχειρουργικής κλινικής του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, για τη συνεργασία και τη δυνατότητα που μου έδωσε να παρακολουθήσω και να μελετήσω την πορεία των ασθενών που ανήκαν στη Θωρακοχειρουργική κλινική. Πηγή έμπνευσης του θέματος, αποτέλεσε η συνεχής και καθημερινή ενασχόλησή μου με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις.

Ευχαριστώ τους συναδέλφους ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του Αναισθησιολογικού καθώς και του Θωρακοχειρουργικού Τμήματος για την πολύτιμη βοήθεια που μου έδωσαν και τη συμπαράστασή τους σε όλες τις δυσκολίες που παρουσιάστηκαν.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη συνεχή στήριξη, την υπομονή και την κατανόηση που μου έδειξε για να επιτευχθεί η ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Περίληψη

Η επίδραση της δεξμετομιδίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις

Εισαγωγή

Οι μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις αυξάνονται σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες και συμβάλλουν στη διάγνωση και τη θεραπεία όγκων του πνεύμονα και του μεσοθωρακίου καθώς και στην αντιμετώπιση καλοήθων παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος.

Η διενέργεια μιας θωρακοχειρουργικής επέμβασης γίνεται είτε με ανοικτή είτε μέσω θωρακοσκοπικής προσπέλασης με διάνοιξη μιάς ή περισσότερων οπών.

Οι θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου των αρρυθμιών και των αιμοδυναμικών μεταβολών, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο. Η θωρακοτομή είναι από τις πιο επώδυνες επεμβάσεις και φαίνεται ότι η έκβασή της έχει σχέση με τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, επιτρέποντας έτσι την ταχεία κινητοποίηση, τη βελτίωση των αναπνευστικών λειτουργιών και τη μείωση της νοσηρότητας. Ο πόνος μπορεί να είναι οξύς ή να μεταπέσει σε χρόνια εάν δεν αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά.

Η δεξμετομιδίνη είναι ένα αγχολυτικό, κατασταλτικό και αναλγητικό φάρμακο. Είναι αξιολογώτερη η δυνατότητά της να προσφέρει καταστολή και αναλγησία χωρίς τον κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής. Η χρησιμότητα αυτού του φαρμάκου είναι περιορισμένη στην κλινική πράξη λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η υπόταση και η βραδυκαρδία.

Σκοπός και στόχοι

Υπόθεση που πρόκειται να ελεγχθεί:

Η αξιολόγηση της χορήγησης δεξμετομιδίνης στην αναλγησία μετά από μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις μέσω θωρακοσκοπικής ή ανοικτής προσπέλασης. Η αναλγησία εκτιμήθηκε με την κλίμακα VAS. Δευτερευόντως ελέγχθηκε η υπόταση ή η υπέρταση στη διασωλήνωση. Στη μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας ελέγχθηκαν τα παρακάτω: ο αερισμός με μέτρηση του SpO₂, η συχνότητα μετεγχειρητικής διασωλήνωσης και αποδιασωλήνωσης, η νεφρική ανεπάρκεια, επεισόδια κολπικής

μαρμαρυγής ή και άλλων αρρυθμιών, τυχόν εμφάνιση ΑΕΕ, και ο χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο καθώς και η θνητότητα 30 ημερών.

Υλικό και μέθοδος

Μετά την ενημέρωση και την έγγραφη συγκατάθεσή τους, 53 ασθενείς ηλικίας 18-85 ετών υποβλήθηκαν σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία με TIVA, οι οποίοι δεν πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια αποκλεισμού. Τα κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν ως εξής: η άρνηση του ασθενούς να συμμετάσχει στη μελέτη, αλλεργία ή δυσανεξία στη δεξμετομιδίνη, ιστορικό προηγούμενης θωρακοχειρουργικής ή καρδιοχειρουργικής επέμβασης, παρουσία κάποιου συνδρόμου χρόνιου πόνου, ιστορικό κατάθλιψης ή άλλης ψυχιατρικής νόσου, νεφρική ανεπάρκεια ή ιστορικό κατάχρησης ουσιών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, την 1^η ομάδα (ομάδα δεξμετομιδίνης) και την 2^η ομάδα (ομάδα ελέγχου). Τα Pain scores αξιολογήθηκαν στις 6 h, 12 h, 24 h, και 48 h μετά το χειρουργείο με VAS ηρεμίας και βήχα. Άλλες παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν η αιμοδυναμική κατάσταση με μέτρηση της συστολικής, διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας, καθώς και η μέτρηση του BIS και NOL διεγχειρητικά. Έγινε καταμέτρηση των δόσεων τραμαδόλης, πεθιδίνης και άλλων αναλγητικών που χορηγήθηκαν διεγχειρητικά, στη ΜΜΑΦ και στο θάλαμο. Καταγράφηκαν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά το χειρουργείο, και αξιολογήθηκε ο χρόνιος πόνος τρεις μήνες μετά. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσοι όροι \pm τυπικές αποκλίσεις, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές με τη μορφή απολύτων αριθμών και ποσοστών επί του συνόλου. Η σύγκριση συνεχών μεταβλητών μεταξύ της ομάδας του φαρμάκου και της ομάδας ελέγχου έγινε με τη χρήση του κριτηρίου t του Student, ενώ τυχόν διαφορές των ποιοτικών μεταβλητών εξετάστηκαν με τη χρήση του κριτηρίου χ^2 . Για όλες τις δοκιμασίες υιοθετήθηκε ως κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$.

Αποτελέσματα

Η διεγχειρητική χορήγηση δεξμετομιδίνης ελαττώνει τα επίπεδα του πόνου στη μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας (ΜΜΑΦ), δεν φαίνεται όμως να επηρεάζει τα αποτελέσματα τις πρώτες μετεγχειρητικές ώρες. Σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης ο μέγιστος καρδιακός ρυθμός και η συστολική και διαστολική πίεση των ασθενών μειώθηκαν αρχικά σημαντικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς όμως αιμοδυναμική επιβάρυνση.

Συμπέρασμα

Η διεγχειρητική χορήγηση της δεξμετομιδίνης είναι ασφαλής και αποτελεσματική ως κατασταλτικό και αναλγητικό φάρμακο σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις. Η δράση της φαίνεται να είναι προστατευτική στο stress της διασωλήνωσης. Η δεξμετομιδίνη φαίνεται να διατηρεί την αιμοδυναμική σταθερότητα και ηρεμία κατά τις πρώτες ώρες της αφύπνισης. Το φάρμακο δεν φαίνεται να έχει αναλγητική επίδραση τις δύο πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες και δεν επηρέασε το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο. Χρειάζονται μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για ασφαλέστερα συμπεράσματα ως προς την αναλγητική δράση της δεξμετομιδίνης, όταν χρησιμοποιείται ως συνοδό φάρμακο στην πολυπαραγοντική αναισθησία.

Λέξεις- Κλειδιά:

Δεξμετομιδίνη, θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, μετεγχειρητικός πόνος, οξύς πόνος, χρόνιος πόνος

Abstract

The effect of dexmetomidine in patients undergoing thoracic surgery

Background

Major thoracic surgery has increased significantly in recent decades and contributes to the diagnosis and treatment of tumors of the lung and mediastinum as well as to the treatment of benign of the respiratory system. Thoracic surgery is performed either through an open or a thoracoscopic approach with the opening of one or more holes.

Thoracic surgery has been associated with an increased risk of respiratory and cardiovascular complications, including arrhythmias, and hemodynamic changes resulting in increased hospital stay. Thoaracotomy is one of the most painful operations and it seems that its outcome is related to postoperative pain control, thus allowing quick mobilization, improving respiratory functions and reducing morbidity. Pain can be acute or become chronic if not treated effectively.

Dexmetomidine is an anxiolytic, sedative and analgesic drug. Its ability to provide sedation without the risk of respiratory depression is remarkable. The utility of this drug is limited in clinical practice due to its side effects such as hypotension and bradycardia.

Purpose and Objectives

The case is to check the evaluation of the dexmetomidine administration in analgesia after major thoracic surgery via thoracoscopy or open access. The analgesia was estimated with the VAS scale. Hypotension or hypertension was checked during intubation. During postanesthetic care unit stay the following were checked: respiratory effect with spO₂ measurement, the frequency of postoperative intubation and extubation, renal injury, episodes of atrial fibrillation or other arrhythmias, any occurrence of stroke, hospital stay and 30-day mortality.

Material and Method. After informed and written consent, 53 patients aged 18-85 years who did not meet any of the exclusion criteria, underwent thoracic surgery under general anesthesia with TIVA. Exclusion criteria were defined as: patient refusal to participate in the study, allergy or intolerance to dexmetomidine, history of previous cardiac or thoracic surgery, presence of chronic pain syndrome, history of depression or other psychiatric disorders, renal failure, or history of substance abuse.

Patients are randomized into two groups, 1st group (dexmetomidine group) and 2nd group (control group). Pain scores were assessed when patient arrived in PACU, and at 6h, 12h, 24h and 48h after surgery with VAS at rest and cough in the ward. Other parameters evaluated were hemodynamic status by measurement of systolic, diastolic and mean blood pressure and heart rate, measurement of BIS and NOL intraoperatively. Doses of tramadol, pethidine and other analgesic administered intraoperatively, in the PACU, and in the ward were counted.

Any adverse post-op reactions were recorded. Chronic pain was recorded 3 months after surgery. Continuous variables were expressed as means \pm standard deviations, while qualitative variables were expressed as absolute numbers and percentages of the total. Comparison of continuous variables between the drug group and the control group was done using the Student's t test, while any differences in quality variables were examined using the χ^2 test. For all tests $p < 0.005$ was adopted as the criterion of statistical significance.

Results

Intraoperative administration of dexmetomidine reduces pain levels in PACU, but does not appear to affect outcomes in the first postoperative hours. Throughout the operation, the maximum heart rate and the systolic and diastolic pressure of the patients decreased compared to the control group, but without hemodynamic instability.

Conclusion

Intraoperative administration of dexmetomidine is safe and effective as a sedative and analgesic drug in thoracic surgery. Its action appears to be protective against the stress of intubation. Dexmetomidine appears to maintain hemodynamic stability and calmness during the first hours of awakening. The drug does not seem to have an analgesic effect in the two postoperative days and did not affect the length of hospital stay. More research with a larger number of patients is necessary to draw firm conclusions about the analgesic effect of dexmetomidine when used as an adjunctive drug in multimodal anesthesia.

Key words:

Dexmetomidine, thoracic surgery, postoperative pain, acute pain, chronic pain

Πίνακας περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1. Ανατομία-Νευροφυσιολογία του Πόνου.....	1
1.1 Οξύς μετεγχειρητικός πόνος.....	4
1.2 Χρόνιος πόνος	5
1.3 Ανεπιθύμητες δράσεις προκαλούμενες από τον μετεγχειρητικό πόνο.....	7
1.4 Παράγοντες που τροποποιούν τον πόνο.....	8
2. Αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου	9
2.1 Φαρμακευτική αντιμετώπιση του πόνου	12
2.2 Οπιοειδή.....	12
2.3 Απλά Αναλγητικά.....	15
2.4 Επικουρικά/Συνοδά Αναλγητικά Φάρμακα	16
2.5 Κεταμίνη	17
2.6 Alpha-2 αδρενεργικοί αγωνιστές.....	18
2.7 Αντιεπιληπτικά Φάρμακα	18
2.8 Αντικαταθλιπτικά φάρμακα	20
2.9 Κορτικοστεροειδή φάρμακα	21
3. Επεμβατικές τεχνικές αντιμετώπισης του πόνου	21
3.1 Κεντρικοί νευρικοί αποκλεισμοί.....	22
3.2 Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί.....	23
3.3 Διήθηση με τοπικό αναισθητικό.....	24
3.4 Εναλλακτικές επεμβατικές τεχνικές.....	24
3.5 Αντλίες αναλγησίας-PCA	25
4. Εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου.....	26
4.1 Κλίμακες εκτίμησης του πόνου	26

4.2 Αριθμητικές κλίμακες πόνου	27
4.2.1 Η Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analogue Scale, VAS)	27
4.2.2 Αριθμητική κλίμακα (Numeric Rating Scale, NRS).....	28
4.2.3 Λεκτικές κλίμακες πόνου	28
4.2.3.1 Λεκτική/ Περιγραφική Κλίμακα Ταξινόμησης.....	28
4.2.4 Ερωτηματολόγιο McGill	29
4.2.5 Σύντομη Μορφή Ερωτηματολογίου Mc Gill (Short- Form MPQ)	29
4.2.6 Κλίμακα εκτίμησης του πόνου με πρόσωπα των Wong –Baker (WBFPS) ..	30
5. Εκτίμηση του βάθους αναισθησίας, εκτίμηση αλγαισθησίας.....	30
5.1 Bispectral Index (BIS)	30
5.2 Nociception level index (NOL).....	31
6. Δεξμεδετομιδίνη	32
6.1 Εισαγωγή	32
6.2 Φυσικοχημικά Χαρακτηριστικά	32
6.3 Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός.....	33
6.4 Φαρμακοδυναμική	33
6.5 Επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.....	34
6.5.1 Καταστολή.....	34
6.5.2 Αναλγησία.....	35
6.5.3 Νευροπροστασία και άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ	36
6.5.4 Επιδράσεις στο Αναπνευστικό σύστημα.....	36
6.5.5 Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	36
7. Θωρακοχειρουργική επέμβαση	38
7.1 Μετεγχειρητική φροντίδα	39
7.2 Μετεγχειρητική αναλγησία.....	39
7.2.1 Προληπτική αναλγησία κατά τις θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις	40
7.2.2 Επισκληρίδιος αναλγησία	40

7.2.3 Πολυπαραγοντική αναλγησία	41
7.2.4 Θωρακικοί νευρικοί αποκλεισμοί.....	41
7.2.4.1 Αποκλεισμοί μεσοπλεύριων νεύρων	41
7.2.4.2 Θωρακικοί παρασπονδυλικοί αποκλεισμοί	42
7.4.2.3 Νευρικός αποκλεισμός του προσθίου οδοντωτού μυός	43
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	44
8. Μεθοδολογία/Methods.....	44
8.1 Στόχος ανασκόπησης	44
8.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών στη μελέτη και κριτήρια αποκλεισμού	44
8.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων.....	45
Στατιστική ανάλυση	49
Κεφάλαιο 9.....	50
Αποτελέσματα	50
Κεφάλαιο 10.....	76
Συζήτηση	76
Κεφάλαιο 11.....	83
Συμπεράσματα.....	83
Βιβλιογραφία 12	85

1. Ανατομία-Νευροφυσιολογία του Πόνου

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση για τη μελέτη του Πόνου (International Association for the study of Pain, IASP) ο πόνος ορίζεται ως «μία δυσανάλογη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη ή που περιγράφεται με τους όρους μίας τέτοιας βλάβης»¹

Σήμερα πλέον ως ορισμό του πόνου δεχόμαστε ότι «πόνος είναι αυτός που δηλώνει ο ασθενής ότι είναι και υπάρχει όταν αυτός λέει ότι υπάρχει». Επομένως κάθε ασθενής είναι ειδικός στο δικό του πόνο. Ο πόνος είναι μια σωματική και αισθητηριακή εμπειρία, που ονομάζεται αλγαισθησία.

Ως οξύς πόνος θεωρείται «ο πόνος που έχει πρόσφατη έναρξη και μάλλον περιορισμένη διάρκεια, και συνήθως έχει αναγνωρίσιμη χρονική και αιτιολογική συσχέτιση με κάποια ασθένεια ή τραυματισμό»¹. Η ανταπόκριση στον πόνο επηρεάζεται από παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, το κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο, προηγούμενες εμπειρίες, αλλά και από γενετικούς παράγοντες.

Η αίσθηση του πόνου επιτυγχάνεται μέσω περιφερικών αλγοϋποδοχέων (νευρώνας 1^{ης} τάξης), οι οποίοι αποτελούν ελεύθερες νευρικές απολήξεις και βρίσκονται διάσπαρτες σε όλο το σώμα. Οι ίνες αυτές είναι τύπου C (αμύελες, βραδείας αγωγής) ή τύπου Αδ (λεπτές αμύελες).

Τα κυτταρικά σώματα των υποδοχέων που νευρώνουν τα σπλάχνα, τον κορμό και τα άκρα, βρίσκονται στα γάγγλια των οπισθίων ριζών του νωτιαίου μυελού, ενώ τα κυτταρικά σώματα των υποδοχέων που νευρώνουν την κεφαλή και τον τράχηλο βρίσκονται στα γάγγλια του τριδύμου, του γλωσσοφαρυγγικού, του προσωπικού, και του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Διάφορα μηχανικά, θερμικά ή χημικά ερεθίσματα μεταβιβάζονται μέσω των περιφερικών αλγοϋποδοχέων. Η ιστική βλάβη οδηγεί σε μεταβολές που δημιουργούνται σε τοπικό επίπεδο και οι οποίες στη συνέχεια επηρεάζουν τη διαβίβαση των σημάτων του πόνου στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τη φλεγμονώδη απάντηση ακολουθεί η απελευθέρωση διαφόρων νευροπεπτιδίων, όπως νευροκινίνη Α, το πεπτίδιο που συνδέεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης και που στη συνέχεια θα

ενεργοποιήσουν την έκκριση ισταμίνης, σεροτονίνης, βραδυκινίνης, προσταγλανδινών, NO και πολλών άλλων ουσιών στο σημείο της βλάβης (περιφερική ευαισθητοποίηση).

Στη συνέχεια, μέσω των Aδ και C ιών, ακολουθεί η αγωγή του αλγεινού ερεθίσματος στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, όπου διενεργείται η σύναψη με τους νευρώνες 2^{ης} τάξης.

Οι ίνες Aδ είναι υπεύθυνες ως επί το πλείστον για τον οξύ και καλά εντοπισμένο πόνο, ενώ οι ίνες C μεταφέρουν βραδύτερα το ερέθισμα, είναι υπεύθυνες για ένα πόνο αμβλύ, που είναι περισσότερο διάχυτος και υπάρχει ακόμη και όταν δεν υπάρχει ερέθισμα. Στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες νευρώνων 2^{ης} τάξης, οι αλγαισθητικοί νευρώνες, οι οποίοι έχουν ειδικότητα για τα υψηλής έντασης επώδυνα ερεθίσματα και οι νευρώνες ευρέως δυναμικού WDR (wide dynamic range neurons).

Η υπερβολική και συνεχής ενεργοποίηση των WDR νευρώνων μέσω των ιών C από παρατεινόμενα και/ή συνεχόμενα ερεθίσματα, οδηγεί σε ευαισθητοποίησή τους και εκδήλωση του φαινομένου «κουρδίσματος» (wind up).

Μέσω των WDR νευρώνων συνδέεται το φαινόμενο της «αλλοδυνίας», όπου αντιλαμβανόμαστε (ένα μη επώδυνο ερέθισμα, ως επώδυνο) και της «υπεραλγησίας» όπου έχουμε (υπερβολική απάντηση σε επώδυνο ερέθισμα).

Οι νευρώνες των οπισθίων κεράτων αφού χιασθούν διαμέσου των νωτιαίων δεμάτων διέρχονται πρώτα από το θάλαμο και στη συνέχεια καταλήγουν σε κέντρα του εγκεφάλου. Ο σωματοαισθητικός φλοιός είναι υπεύθυνος για την τελική επεξεργασία του ερεθίσματος.

Η αντίληψη του πόνου δεν είναι ανάλογη της φυσιολογικής διαδικασίας της αλγαισθησίας, αλλά μία διαδικασία δυναμική και διάχυτη, που μπορεί να υποβληθεί σε μεταβολές και τροποποιήσεις².

Ως απάντηση στο βλαπτικό ερέθισμα, το χειρουργικό τραύμα αλλά και κάθε ιστική βλάβη, προκαλεί μία σειρά ηλεκτροχημικών φαινομένων. Γίνεται απελευθέρωση ισταμίνης και μεσολαβητών της φλεγμονής (βραδυκινίνη, προσταγλανδίνες, νευροδιαβιστές)³. Μετά την απελευθέρωση των μεσολαβητών γίνεται μετατροπή σε ηλεκτρική δραστηριότητα και μεταβίβαση του ηλεκτρικού ερεθίσματος προς το ΚΝΣ. Η ιστική βλάβη προκαλεί αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα με αποτέλεσμα αύξηση της απελευθέρωσης κατεχολαμινών από τις συμπαθητικές ίνες που μπορεί να ευαισθητοποιήσει περαιτέρω τους περιφερικούς

αλγοϋποδοχείς⁴. Τα αλγεινά ερεθίσματα άγονται μέσω των νευρικών ινών Aδ και C από την περιφέρεια προς τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού.

Η ουσία P, απελευθερώνεται όταν διεγείρονται οι ίνες C, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της φλεγμονώδους απάντησης και την αύξηση της μεταβίβασης του πόνου.

Η σωματική αλγαισθητική ώση μεταβιβάζεται στο NM μέσω των ινών, ο σπλαχνικός πόνος μέσω των προσαγωγών συμπαθητικών ινών. Η μεταβίβαση του ερεθίσματος διευκολύνεται από το γλουταμικό (ένα φυσικό διεγέρτη των NMDA υποδοχέων).

Παρά την γνώση της παθοφυσιολογίας, της φαρμακολογίας των αναλγητικών και την ανάπτυξη αποτελεσματικών τεχνικών ως προς τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, αν και είναι γνωστό ότι η σωστή αντιμετώπιση του πόνου είναι πολύ σημαντική για την καλή έκβαση της πορείας των χειρουργικών ασθενών, φαίνεται ότι πολλοί ασθενείς συνεχίζουν να βιώνουν την εμπειρία του πόνου⁵.

Πολλοί είναι οι λόγοι που υποθεραπεύεται ο πόνος από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, συμπεριλαμβανομένου του φόβου της αναπνευστικής καταστολής και του εθισμού, την έλλειψη γνώσεων όσον αφορά την αποτελεσματική δόση και τη διάρκεια δράσης των οπιοειδών.

Όταν ο πόνος δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά και έγκαιρα, υπάρχει κίνδυνος να μεταπέσει σε χρόνια πόνο.

Η αυξανόμενη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, η γνώση των φαρμάκων και οι νεώτερες τεχνικές αντιμετώπισης του πόνου, κυρίως από τους αναισθησιολόγους, οδήγησε στην βελτίωση της κλινικής αντιμετώπισής του, ωστόσο συνεχίζει να παραμένει μία πρόκληση και υπάρχει μία συνεχής αναζήτηση της αιτιολογικής αντιμετώπισής του.

Οι θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις προκαλούν σοβαρού βαθμού μετεγχειρητικό πόνο, κάτι το οποίο μπορεί να επιφέρει δυσμενείς επιδράσεις στην αναπνευστική λειτουργία, την λειτουργική κατάσταση, την έκβαση και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις απαιτούν ικανοποιητική αναλγησία, με αποτέλεσμα ο ασθενής να είναι ικανός να βήχει, να αναπνέει βαθιά, να μπορεί να κινείται, ώστε να ελαττωθούν σημαντικά οι επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος.

Ο πόνος μπορεί να προκληθεί από το σημείο της χειρουργικής τομής, από τις βλάβες ή την αφαίρεση των πλευρών, από τον τραυματισμό των μεσοπλευρίων νεύρων, από την τομή του πνευμονικού παρεγχύματος ή των πλευρών, καθώς και τον ερεθισμό τον οφειλόμενο στους σωλήνες παροχέτευσης.

Τα μεσοπλεύρια νεύρα μεταφέρουν αλγαισθητικά ερεθίσματα από το θωρακικό τοίχωμα και τις πλευρές, το φρενικό νεύρο μεταφέρει ερεθίσματα από το διάφραγμα και το πνευμονογαστρικό από τους πνεύμονες, το μεσοθωράκιο και τον σπλαχνικό υπεζωκότα^{6,7}.

Γενικά κάθε κίνηση που προκαλεί τάση στην τομή, είναι δυνατό να αυξήσει την ένταση του πόνου. Συνηθέστερες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις είναι η κλασσική θωρακοτομή, η mini θωρακοτομή καθώς και οι θωρακοσκοπικές επεμβάσεις video assisted thoracic surgery (VATS). Οι θωρακοτομές είναι περισσότερο επώδυνες από τις θωρακοσκοπικές επεμβάσεις, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα μελετών, όπου η ένταση του πόνου είναι μεγαλύτερη και απαιτούν μεγαλύτερη κατανάλωση οπιοειδών. Επίσης η παραμονή στο νοσοκομείο είναι μεγαλύτερη⁸.

Η προσπέλαση στα όργανα της θωρακικής κοιλότητας γίνεται μέσω διαφόρων χειρουργικών τομών, όπως η προσθιοπλάγια θωρακοτομή με διατήρηση ή όχι της συνέχειας των μυών, η κάθετη μασχαλιαία θωρακοτομή, η Video-assisted thoracic surgery (VATS), η άμφω οριζόντια θωρακοτομή και η μέση στερνοτομή. Στις ανοιχτές προσπελάσεις οι διαφορές σχετίζονται με το μήκος της τομής, που είναι σαφώς μεγαλύτερο, τη διατήρηση της συνέχειας των μυϊκών ινών, την εκλεκτική πλευροτομή και την περιορισμένη διάταση των πλευρών. Οι διαφορές αυτές έχουν καθοριστικό ρόλο στο μέγεθος του μετεγχειρητικού πόνου.

1.1 Οξύς μετεγχειρητικός πόνος

Οξύς μετεγχειρητικός πόνος είναι το αποτέλεσμα των μηχανικών, θερμικών ή χημικών ερεθισμάτων που προκαλεί η χειρουργική επέμβαση, ή του τραύματος ή της ασθένειας που πιθανόν να προϋπάρχει πριν τη χειρουργική επέμβαση. Οι αναισθησιολόγοι και οι ιατροί άλλων ειδικοτήτων αντιμετωπίζουν καθημερινά τον περιεγχειρητικό πόνο που αφορά το χειρουργικό τραύμα, καθώς και τον πόνο που προέρχεται από πιθανές επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης⁹.

Η ένταση του πόνου έχει σχέση με την έκταση του ιστικού τραύματος, τη θέση της χειρουργικής επέμβασης, είναι μεγαλύτερη τις πρώτες 24-72 ώρες και ελαττώνεται σταδιακά. Οι επεμβάσεις στο θώρακα και την άνω κοιλία είναι περισσότερο επώδυνες από τις επεμβάσεις στην κάτω κοιλία και αυτές με τη σειρά τους είναι πιο επώδυνες από ότι στα κάτω άκρα¹⁰.

Συνήθως ο οξύς πόνος γίνεται εμφανής με συμπτώματα που μπορούν να αναφερθούν και να παρατηρηθούν κλινικά όπως εφίδρωση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού¹¹.

Η μείωση των αλγινών ερεθισμάτων που άγονται στο ΚΝΣ και η βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης της περιεγχειρητικής αναλγησίας, μειώνει τις επιπλοκές και διευκολύνει τη μετεγχειρητική πορεία των ασθενών, τόσο άμεσα μετεγχειρητικά όσο και κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο¹².

Υποστηρίζεται ότι ο μετεγχειρητικός πόνος αυξάνει το άγχος του ασθενούς, επιτείνει την αϋπνία του και οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά επιπλοκών από τα διάφορα συστήματα¹².

Η απάντηση του οργανισμού στο τραύμα και το stress περιλαμβάνει αναπνευστικές και καρδιαγγειακές επιπλοκές, δυσλειτουργία του γαστρεντερικού και νεφρικού συστήματος, διαταραχές της λειτουργίας και του μεταβολισμού των μυών, καθώς και μεταβολές στο ενδοκρινολογικό και μεταβολικό σύστημα⁸.

Στόχοι της μετεγχειρητικής αναλγησίας είναι να ελεγχθεί πλήρως ο πόνος, ο ασθενής να γίνει δραστήριος αμέσως μετά την εγχείρηση και να αρχίσει το δυνατόν συντομότερα η εντερική διατροφή, καθώς και να επανέλθει στο επίπεδο αυτοεξυπηρέτησης και αυτονομίας που είχε προεγχειρητικά. Η ελάττωση των επιπλοκών ελαττώνει την παραμονή στο νοσοκομείο, που συνεπάγεται μείωση των δαπανών.

1.2 Χρόνιος πόνος

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος εάν δεν αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά, μπορεί να μεταπέσει σε χρόνια πόνο, κάτι το οποίο δε μπορεί να προβλεφθεί, λόγω των πολυπαραγοντικών μηχανισμών που επιδρούν^{13,14}. Το ποσοστό εμφάνισης του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου φτάνει το 60%, επιφέροντας δυσμενείς επιπτώσεις στην καθημερινότητα του ασθενούς. Μεγάλος αριθμός μελετών παρουσιάζει μία διακύμανση στο ποσοστό εμφάνισης του χρόνιου πόνου (10-65%) η οποία εξαρτάται κυρίως από τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης¹⁵.

Ως χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος χαρακτηρίζεται «ο πόνος που εμφανίζεται μετά από μία χειρουργική επέμβαση, έχει διάρκεια δύο μήνες ή και περισσότερο και δεν αποδίδεται σε κάποια άλλη αιτία πόνου»^{16,17}.

Οι παράγοντες που φαίνεται να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του αφορούν την ύπαρξη πόνου κατά την προεγχειρητική περίοδο, την ίδια τη χειρουργική επέμβαση, καθώς και τη μετεγχειρητική περίοδο.

Κάποιες επεμβάσεις όπως οι θωρακοχειρουργικές^{18,19}, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η πλαστική αποκατάσταση βουβωνοκήλης^{20,21}, η υστερεκτομή, η καισαρική τομή, μαστεκτομή και αρθροσκόπηση γόνατος²², έχουν αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης του οξέος πόνου σε χρόνια.

Η φλεγμονώδης αντίδραση που δημιουργείται κατά τη χειρουργική επέμβαση, η κεντρική ευαισθητοποίηση καθώς και η διατομή και ο τραυματισμός των νεύρων και των ιστών^{23,24}, αποτελούν άλλους παράγοντες που φαίνεται να συμβάλλουν στην παραμονή του πόνου.

Στους επιβαρυντικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η γενετική προδιάθεση (ινομυαλγία, ημικρανίες), το φύλο (θήλυ), η παχυσαρκία, το κάπνισμα, ο πόνος πριν το χειρουργείο, το άγχος και η κατάθλιψη^{25,26}, καθώς και η ηλικία (νεότερη ηλικία), το επαναλαμβανόμενο χειρουργείο, η ακτινοθεραπεία, η ταυτόχρονη χρήση νευροτοξικών κυτταροστατικών φαρμάκων^{27,14}. Ακόμα και εάν υπάρχουν μικρά επίπεδα υπολειπόμενου πόνου είναι δυνατόν να επιφέρουν μείωση στη φυσική δραστηριότητα αλλά και την κοινωνική, καθώς και μια μείωση στην αντίληψη της υγείας γενικότερα²⁸.

Ο ιατρογενής νευροπαθητικός πόνος είναι ένας από τους κύριους παράγοντες πρόκλησης μετεγχειρητικού πόνου με μεγάλη διάρκεια.

Ωστόσο παραμένει αναπάντητο το ερώτημα εάν η αποτελεσματική αξιολόγηση και αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου ελαττώνει τη συχνότητα εμφάνισης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου²⁹.

Χαρακτηριστικά του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου περιλαμβάνουν την αλλοδυνία (πόνος οφειλόμενος σε ερέθισμα που φυσιολογικά δεν είναι επώδυνο), την υπεραλγησία (αυξημένη απάντηση σε ερέθισμα που φυσιολογικά είναι επώδυνο) και τον αυτόματο πόνο (πόνος που προκαλείται χωρίς να υπάρχει κάποιο περιφερικό ερέθισμα)³⁰.

Ο χρόνιος πόνος προκαλεί αρνητικές επιπτώσεις σε ψυχολογικό, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, που είναι σημαντικές τόσο για το ίδιο το άτομο όσο και για την κοινωνία. Η μεγάλη διάρκεια νοσηλείας και ο αυξημένος ρυθμός εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών οι οποίες σχετίζονται με το χρόνια μετεγχειρητικό πόνο, μεγιστοποιούν το κόστος νοσηλείας των ασθενών. Επιπλέον καθυστερεί η αντιμετώπιση άλλων ασθενών που αναμένουν να αντιμετωπισθούν

χειρουργικά. Το άτομο για να αποφύγει τον πόνο που συνδέεται με τις κινήσεις, περιορίζει την κινητικότητα και τη φυσιολογική του δραστηριότητα, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ψυχολογική του κατάσταση, αφού απομονώνεται στην κατοικία του, χάνοντας ακόμη και την επαφή με την κοινωνία γενικότερα.

1.3 Ανεπιθύμητες δράσεις προκαλούμενες από τον μετεγχειρητικό πόνο

Όταν ο μετεγχειρητικός πόνος δεν αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά δημιουργεί προϋποθέσεις εμφάνισης επιπλοκών από διάφορα συστήματα.

Επεμβάσεις που αφορούν την άνω κοιλία ή το θώρακα προκαλούν αναπνευστική δυσχέρεια ή ανεπάρκεια. Οι πνευμονικές μεταβολές αφορούν τη ζωτική χωρητικότητα, τον αναπνεόμενο όγκο, τον υπολειπόμενο όγκο, τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) και τον ταχέως εκπνεόμενο όγκο σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1). Οι επεμβάσεις που αφορούν την άνω κοιλία, είναι αρκετά επώδυνες με αποτέλεσμα την αντανακλαστική αύξηση του τόνου των μυών του θωρακικού, του κοιλιακού τοιχώματος και του διαφράγματος⁵, καθώς και την ελάττωση της λειτουργίας του διαφράγματος⁵.

Το αποτέλεσμα είναι ελάττωση της πνευμονικής ενδοτικότητας, αδυναμία του αναπνευστικού, ελάττωση του βήχα, και σε ορισμένες περιπτώσεις υποξία, υπερκαπνία, κατακράτηση των εκκρίσεων, ατελεκτασία και πνευμονία. Η αύξηση του μυϊκού τόνου συνδέεται με αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου και παραγωγή γαλακτικών. Η διάταση του εντέρου συνδέεται με μετεγχειρητικό ειλεό, ο πόνος προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή και το βήχα. Συνέπεια αυτών είναι η ελάττωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας που παρατηρείται 16 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης, φθάνει τις ανώτερες τιμές 24-48 ώρες, και διαρκεί συνήθως μία εβδομάδα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ατελεκτασιών και υποξυγοναιμίας και τελικά τον κίνδυνο πνευμονίας⁵.

Ο πόνος προκαλεί ερεθισμό των συμπαθητικών νεύρων, αύξηση του τόνου του συμπαθητικού συστήματος και της έκκρισης κατεχολαμινών και στη συνέχεια ταχυκαρδία, αύξηση του καρδιακού έργου, του όγκου παλμού και της κατανάλωσης οξυγόνου του μυοκαρδίου. Πιθανό να αυξηθεί ο κίνδυνος ισχαιμίας του μυοκαρδίου ή εμφράγματος ιδιαίτερα σε στεφανιαίους ασθενείς. Αυξάνεται ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης, όταν υπάρχει ο φόβος του πόνου με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η φυσική δραστηριότητα, να προκαλείται φλεβική στάση και συσσώρευση αιμοπεταλίων με πιθανό αποτέλεσμα πνευμονική εμβολή³¹. Επιπλέον η πρώρα

εμφανιζόμενη ισχαιμία φαίνεται ότι έχει μεγαλύτερη συσχέτιση με τη θνητότητα από καρδιαγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υφίστανται καρδιαγγειακές επεμβάσεις.

Μετεγχειρητικά μπορεί να εμφανισθεί ειλεός, ναυτία και έμετος που παρατείνουν την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία. Ο πόνος προκαλεί υποκινησία της ουρήθρας και της κύστης με αποτέλεσμα δυσκολία ούρησης⁵.

Το χειρουργικό τραύμα προκαλεί διαταραχές στην ομοίωση των φυσιολογικών διαδικασιών του οργανισμού. Προκύπτει αύξηση του συμπαθητικού τόνου, διέγερση του υποθαλάμου, αύξηση κατεχολαμινών, και έκκριση ορμονών καταβολισμού (κορτιζόλη, ACTH, GH, cAMP, ρενίνη, αλδοστερόνη, αγγειοτενσίνη II) και ελάττωση της έκκρισης των ορμονών (ινσουλίνη, τεστοστερόνη)⁵. Προκαλείται κατακράτηση ύδατος, αύξηση της γλυκόζης, των λιπαρών οξέων, των κετονικών σωμάτων και του γαλακτικού. Αυξάνεται ο μεταβολισμός και η κατανάλωση οξυγόνου. Στη συνέχεια έχουμε μια υπερκαταβολική κατάσταση και ένα αρνητικό ισοζύγιο αζώτου³².

Ο μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να είναι μία πηγή φόβου και άγχους για το νοσηλευόμενο ασθενή. Όταν παρατείνεται μπορεί να οδηγήσει σε θυμό, μνησικακία, και μια αρνητική σχέση με το γιατρό και το νοσηλευτή που αδυνατούν να αντιμετωπίσουν τον πόνο. Ο πόνος και ο φόβος οδηγούν σε διαταραχές του ύπνου και αϋπνία που επιφέρουν την επιδείνωση του κάθε συμπτώματος και μεγαλύτερη δυσκολία στην ανάρρωση του ασθενούς³³.

1.4 Παράγοντες που τροποποιούν τον πόνο

Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων μπορεί να επηρεάσει την ένταση, την ποιότητα και τη διάρκεια του μετεγχειρητικού πόνου.

Τα πιο σημαντικά από αυτά είναι 1) το σημείο, η φύση και η διάρκεια της επέμβασης, 2) το είδος και η έκταση της τομής και του χειρουργικού τραύματος, 3) το φυσικό και ψυχολογικό υπόστρωμα του ασθενούς, 4) η προεγχειρητική, ψυχολογική, φυσιολογική και φαρμακολογική προετοιμασία του ασθενούς, 5) η παρουσία επιπλοκών που συνδέονται με την επέμβαση, 6) η αναισθησιολογική διαχείριση πριν, κατά και μετά την διάρκεια της επέμβασης και 7) η ποιότητα της μετεγχειρητικής φροντίδας. Η καλή έκβαση εξαρτάται από την διάθεση να δοθεί η απαραίτητη προσοχή στους εξατομικευμένους παράγοντες του κάθε ασθενούς.

2. Αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου

Η έγκαρη, άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου είναι επιτακτική, ώστε να αποφευχθούν όλες οι αρνητικές επιπτώσεις του οξέος μετεγχειρητικού πόνου και του χρόνιου πόνου που αναφέρθηκαν παραπάνω. Σήμερα με την χρήση νέων φαρμάκων και με την πρόοδο της τεχνολογίας βελτιώνονται οι δυνατότητες αντιμετώπισης του πόνου.

Ο συνδυασμός διαφορετικών αναλγητικών τεχνικών, πολλών κατηγοριών φαρμάκων με αναλγητική δράση τα οποία δρουν σε διαφορετικές περιοχές και λειτουργίες του οργανισμού, χαρακτηρίζεται ως πολυπαραγοντική αναλγησία (multimodal analgesia)³⁴ και επικράτησε από τον 20^ο αιώνα. Τα φάρμακα ή οι τεχνικές έχουν συνεργική δράση επιτυγχάνοντας αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του πόνου με μικρότερες δόσεις κάθε κατηγορίας φαρμάκου, αποφεύγοντας ή και ελαχιστοποιώντας έτσι τις ανεπιθύμητες ενέργειες των διαφόρων αναλγητικών.

Η πολυπαραγοντική αναλγησία συμπεριλαμβάνει δύο ή παραπάνω³⁵ από τους αναλγητικούς παράγοντες που αναφέρονται παρακάτω:

- Οπιοειδή ή μη οπιοειδή φάρμακα (παρακεταμόλη, ΜΣΑΦ), ή άλλα συνοδά φάρμακα (οξυκοδόνη, ταπενταδόλη, κεταμίνη, αντιεπιληπτικά, α2- αγωνιστές αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά)
- Επεμβατικές τεχνικές, που παρέχουν περιοχική αναισθησία ή και αναλγησία, όπως κεντρικούς (υπαραχνοειδής, επισκληρίδιος), ή περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς.
- Διήθηση με τοπικά αναισθητικά στη θέση του χειρουργικού τραύματος που γίνεται προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά.
- Εναλλακτικές τεχνικές όπως ο βελονισμός, η εφαρμογή TENS, η μουσικοθεραπεία και η ύπνωση.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολόγων³⁶ (American Society of Anesthesiologists ASA) για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου προτείνεται, ο συνδυασμός τουλάχιστον δύο τεχνικών αναλγησίας³⁷, μίας περιοχικής τεχνικής κεντρικού ή περιφερικού αποκλεισμού με τοπικό αναισθητικό και η συστηματική χορήγηση αναλγητικών φαρμάκων όπως παρακεταμόλη και/ή ΜΣΑΦ, εφόσον βέβαια υπάρχει τέτοια δυνατότητα. Έχουν προταθεί κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του περιεγχειρητικού πόνου.

Υπάρχουν όμως συγκεκριμένες οδηγίες για κάθε κατηγορία επέμβασης όπως ορθοπεδικές, θωρακοτομές, ή ενδοκοιλιακές, διότι η αποτελεσματικότητα των γενικών κατευθυντήριων οδηγιών αντιμετώπισης του περιεγχειρητικού πόνου, δεν είναι ίδια σε όλους τους ασθενείς.

Εκτός από την πολυπαραγοντική αναλγησία, στον καλύτερο έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου έχει μεγάλη σημασία και η προληπτική αναλγησία (preemptive analgesia)³⁸.

Η προληπτική αναλγησία αρχικά αφορούσε μεθόδους που εφαρμόζονταν προεγχειρητικά, είτε χορηγώντας φάρμακα είτε χρησιμοποιώντας επεμβατικές τεχνικές. Ο στόχος αυτών των τεχνικών ήταν να περιορίσουν ή να παρεμποδίσουν τις τραυματικές μεταβολές στην επεξεργασία των νευρικών ερεθισμάτων που λαμβάνουν μέρος στο χειρουργείο, οι οποίες θα μπορούσαν να καταλήξουν στην ανάπτυξη χρόνιου σωματοαισθητικού και νευροπαθητικού πόνου. Όταν οι ίδιες αναλγητικές τεχνικές εφαρμοστούν άμεσα μετεγχειρητικά αντί προληπτικά, βρέθηκε να είναι λιγότερο αποτελεσματικές στην ανακούφιση του πόνου, απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκων και χρειάζεται μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας, αυξάνοντας τον κίνδυνο μετάπτωσης σε χρόνιο πόνο³⁹.

Πλήθος φαρμάκων και τεχνικών έχουν χρησιμοποιηθεί για την μελέτη της προληπτικής αναλγησίας. Με τη χρήση του ευρύτερου ορισμού της "προφυλακτικής" (preventive) αναλγησίας που περιλαμβάνει τόσο τις τραυματικές C διεγχειρητικές, όσο και τις φλεγμονώδεις (μετεγχειρητικές) βλάβες πειραματικά αλλά και κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η προφυλακτική αναλγησία έχει κλινική σημασία. Το μέγιστο κλινικό όφελος παρατηρείται όταν υπάρχει πλήρης αποκλεισμός των αλγεινών ερεθισμάτων με παράταση αυτού του αποκλεισμού και κατά τη μετεγχειρητική περίοδο⁴⁰.

Η επιλογή της αναλγητικής μεθόδου, της οδού χορήγησης και του φαρμάκου, γίνεται αφού μελετηθούν τα χαρακτηριστικά του πόνου, καθώς και η εντόπιση του πόνου. Η φυσικοθεραπεία του αναπνευστικού, η κινητοποίηση του ασθενούς, ο βήχας, και η περιποίηση του τραύματος επιτείνουν το μετεγχειρητικό πόνο.

Η ολοκληρωμένη αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου περιλαμβάνει φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές θεραπείες.

Υπάρχουν τέσσερις ομάδες φαρμάκων, μη οπιοειδή, οπιοειδή, τοπικά αναισθητικά, και συνοδά αναλγητικά.

Στις μη φαρμακευτικές θεραπείες περιλαμβάνονται διάφορες τεχνικές νευροτροποποίησης, όπως διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση, βελονισμός,

χειρομαλάξεις, φυσικοθεραπεία και τεχνικές ενίσχυσης της χαλάρωσης και της απόσπασης της προσοχής από την εμπειρία του πόνου (βαθιές αναπνοές, ύπνωση, μουσική, κ.α.).

Η ψυχολογική υποστήριξη μειώνει τις απαιτήσεις σε αναλγητικά και βελτιώνει την ένταση του πόνου και τη μετεγχειρητική ανάνηψη⁴¹.

Κατά την εφαρμογή των συμβατικών μεθόδων μετεγχειρητικής αναλγησίας, πραγματοποιείται κυρίως διακεκομμένη κατ'επίκληση ή ανά τακτά χρονικά διαστήματα χορήγηση αναλγητικών ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά. Η αναλγησία για να έχει αποτέλεσμα, θα πρέπει να χορηγείται ανελλιπώς και να αποτελείται από μεθόδους που μπορεί να δρουν τόσο περιεγχειρητικά όσο και κεντρικά, προσφέροντας ένα ολιστικό μοντέλο προσέγγισης του πόνου^{42,43}.

Μη επεμβατικές οδοί

Εφόσον είναι εφικτό, προτιμάται η χορήγηση αναλγητικών από το στόμα, υπογλώσσια, διαρρινικά, ή το ορθό, διότι ο ασθενής νοιώθει ανεξάρτητος.

Επεμβατικές οδοί

Διακεκομμένη υποδόρια, ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια ένεση

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις δεν είναι αρκετά αποτελεσματικές, απαιτούν χρόνο, διαθέσιμο νοσηλευτικό προσωπικό και συνήθως ταλαιπωρούν τον ασθενή. Συνήθως συμβαίνει κυκλική εναλλαγή με περιόδους καταστολής, αναλγησίας και ανεπαρκούς αναλγησίας.

Συνεχής ενδοφλέβια έγχυση

Απαιτείται η χρήση ειδικών αντλιών για την εφαρμογή της. Ο ρυθμός έγχυσης τροποποιείται λαμβάνοντας υπ' όψιν τις ανάγκες και την ανταπόκριση του ασθενούς. Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως του κινδύνου της αναπνευστικής καταστολής, είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση των ασθενών⁴⁴.

Διήθηση χειρουργικού τραύματος και χειρουργικού πεδίου

Τοπική διήθηση τραύματος

Η ιδανική μετεγχειρητική τεχνική αναλγησίας πρέπει να είναι ασφαλής, απλή και αποτελεσματική με ελάχιστες παρενέργειες. Η χρήση των οπιοειδών έχει σοβαρούς περιορισμούς⁴⁵.

Η έννοια της ισορροπημένης πολυπαραγοντικής αναλγησίας έχει εξελιχθεί ραγδαίως τα τελευταία χρόνια⁴⁶.

Παρατεταμένη ανακούφιση από τον πόνο μπορεί να επιτευχθεί με την έγχυση τοπικού αναισθητικού απευθείας στη θέση της εγχείρησης, γεγονός που αποδείχθηκε

ότι παρέχει καλύτερη ανακούφιση από τον πόνο, όσον αφορά τον πόνο που συνδυάζεται με κίνηση και τον πόνο που προκαλείται από πίεση στο τραύμα.

Η σύντομη διάρκεια δράσης των τοπικών αναισθητικών είναι ένα μεγάλο πρόβλημα και η διήθηση όλων των τμημάτων του τραύματος μπορεί να είναι τεχνικά δύσκολη. Ένα άλλο πρόβλημα είναι ο κίνδυνος τοξικότητας από την αυξημένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα.

2.1 Φαρμακευτική αντιμετώπιση του πόνου

Στους φαρμακευτικούς παράγοντες που αναφέρονται για την αντιμετώπιση του πόνου περιλαμβάνονται τα οπιοειδή, τα ΜΣΑΦ, οι αγωνιστές NMDA υποδοχείς και για την επιπλέον ενίσχυση της περιεγχειρητικής αναλγησίας, άλλα επικουρικά φάρμακα, όπως οι alpha-2 αδρενεργικοί αγωνιστές και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η κύρια ένδειξη των οποίων δεν σχετίζεται άμεσα με τον πόνο⁴⁷.

Κάποια από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται προεγχειρητικά επιφέροντας καλύτερη προετοιμασία του ασθενούς, ωστόσο χρησιμοποιούνται και μετεγχειρητικά. Συνήθως χορηγούνται ενδοφλεβίως, όμως πολλές φορές μπορούν να συνδυαστούν και με άλλες μεθόδους χορήγησης όπως, η υπαραχοειδής, η επισκληρίδιος, η ενδομυϊκή, ή per os.

2.2 Οπιοειδή

Είναι από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως πρώτη επιλογή στην αντιμετώπιση του μέτριου ή και ισχυρού μετεγχειρητικού πόνου. Η κατηγορία αυτή των φαρμάκων πολλές φορές συνδυάζεται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα⁴⁸.

Ο μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει τη σύνδεση των οπιοειδών με ειδικούς υποδοχείς (μ, κ, δ) που ανευρίσκονται, στο νωτιαίο μυελό, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, και στην περιφέρεια. Είναι αποτελεσματικά και στον καρκινικό πόνο⁴⁹.

Η χορήγησή τους μπορεί να γίνει από διαφορετικές οδούς με πολύ καλά αποτελέσματα, όπως per os, διαδερμικά, ενδοφλέβια, υποδόρια, ενδομυϊκά, υπαραχοειδώς, επισκληρίδιως, ενδοαρθρικά και υπογλώσσια που μπορεί να θεωρηθούν ισάξια⁵⁰.

Η διάρκεια δράσης του οπιοειδούς έχει σχέση με την οδό χορήγησης, το είδος του οπιοειδούς, ενώ θα πρέπει να γίνεται εξατομίκευση της δοσολογίας ανάλογα με

το είδος και τη βαρύτητα της επέμβασης, την ηλικία και τα συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας. Χορηγούνται υπό στενή ιατρική και νοσηλευτική παρακολούθηση λόγω των ανεπιθύνητων ενεργειών, που πιθανόν να εμφανισθούν, οι οποίες συνήθως εξαρτώνται από τη δοσολογία του φαρμάκου. Κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο και ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς, υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης αναπνευστικής καταστολής, καταστολής του επιπέδου συνείδησης, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ειλεός, επίσχεση ούρων ή κνησμός. Δεν πρέπει να ξεχνάμε τα φαινόμενα εθισμού, εξάρτησης, ανοχής ή υπεραλγησίας που αναφέρονται κατά την παρατεταμένη τους χορήγηση.

Ανάλογα με την χημική τους δομή, τα οπιοειδή διακρίνονται σε φυσικά, ημισυνθετικά και συνθετικά. Τα οπιοειδή ανάλογα με την αναλγητική τους ισχύ, διακρίνονται σε ασθενή και ισχυρά οπιοειδή, ενώ η διάκριση σε αγωνιστές, μερικούς αγωνιστές και σε αγωνιστές-ανταγωνιστές γίνεται ανάλογα με το είδος της σύνδεσης, το βαθμό συγγένειας και την επίδραση στους ειδικούς υποδοχείς.

Η μορφίνη, η φαιντανύλη και η βουπρενορφίνη ανήκουν στα ισχυρά οπιοειδή.

Η μορφίνη είναι το φθηνότερο και το παλαιότερο οπιοειδές και αυτό που έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο στην καθημερινή πρακτική⁵¹. Η μορφίνη αντιμετωπίζει τον μέτριο έως ισχυρό πόνο, είναι το οπιοειδές που χρησιμοποιείται στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο, καθώς και στο χρόνια καρκινικό πόνο. Δεν πρέπει να ξεχνάμε τους κινδύνους εθισμού και εμφάνισης στερητικού συνδρόμου. Η επιλογή και οι δόσεις του φαρμάκου θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την ηλικία, τα συνοδά νοσήματα και την ιδιοσυγκρασία του ασθενούς.

Η φεντανύλη είναι ένα λιπόφιλο οπιοειδές με ισχυρή συγγένεια στο μ-υποδοχέα. Είναι συνθετικό παράγωγο της φενυλπιπεριδίνης και έχει ισχυρότερη δράση κατά 75 έως 125 φορές περισσότερο από τη μορφίνη. Η έναρξη δράσης είναι ταχεία και έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, κάτι που είναι χρήσιμο για την αντιμετώπιση του πόνου, τόσο διεγχειρητικά όσο και άμεσα μετεγχειρητικά. Το ότι είναι εξαιρετικά λιπόφιλο και έχει μικρό μοριακό βάρος, της επιτρέπει να χορηγείται διαδερμικά⁵² σε ασθενείς με χρόνια καρκινικό πόνο⁵³. Η σωστή δοσολογία ανευρίσκεται μετά από τιτλοποίηση και προσαρμόζεται στην ηλικία και τα συνυπάρχοντα νοσήματα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας, ώστε να αποφευχθεί η παράταση της δράσης και η εμφάνιση των ανεπιθύνητων ενεργειών των οπιοειδών.

Στα ισχυρά οπιοειδή ανήκει και η βουπρενορφίνη⁵⁴, η οποία είναι παράγωγο της θηβαΐνης δρα μερικώς ως αγωνιστής των μ-υποδοχέων και ως ανταγωνιστής των κ-υποδοχέων, ενώ πιθανολογείται και δράση αγωνιστή στον (ORL-1) υποδοχέα.

Θεωρείται 25-100 φορές πιο ισχυρό οπιοειδές από τη μορφίνη. Έχει έναρξη δράσης σχετικά αργή, παρέχοντας αναλγησία μεγάλης διάρκειας και εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών των οπιοειδών σε μικρότερη συχνότητα. Όσον αφορά τη χρόνια χορήγησή της, η δυνατότητα διαδερμικής απορρόφησης μέσω ειδικών επιθεμάτων διαφόρων δόσεων⁵⁵ το καθιστά εύχρηστο, σε όλες τις ηλικίες των ασθενών.

Η τραμαδόλη, η κωδεΐνη και η ταπενταδόλη, ανήκουν στα λιγότερο ισχυρά οπιοειδή. Έχουν τη δυνατότητα να αντιμετωπίσουν τόσο τον οξύ μετεγχειρητικό όσο και τον χρόνιο πόνο. Μπορούν να χορηγηθούν μόνα τους ή σε συνδυασμό με παρακεταμόλη, για πόνο ήπιας έως μέτριας έντασης⁵⁶.

Η κωδεΐνη έχει μικρότερη αναλγητική δράση από αυτή της μορφίνης⁵⁷ στην αντιμετώπιση του ήπιου έως μέτριου πόνου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κωδεΐνης είναι 3 ώρες και έχει νεφρική απέκκριση. Η κωδεΐνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 και υπόκειται σε αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα όπως τα αντικαταθλιπτικά, τα αντισταμινικά και τη δεξαμεθαζόνη.

Ένα άλλο ασθενές οπιοειδές που χρησιμοποιείται συχνά στην αντιμετώπιση του πόνου, είναι η τραμαδόλη. Είναι ένα συνθετικό παράγωγο της κωδεΐνης με κεντρική δράση που δρα ως μη εκλεκτικός αγωνιστής των μ , δ και κ υποδοχέων των οπιοειδών (με υψηλότερη συγγένεια στους μ) και σαν αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική αλλά και νεφρική λειτουργία. Προκαλεί παρόμοιες αλλά μικρότερου βαθμού ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μορφίνη⁵⁸. Χορηγείται στην αντιμετώπιση πόνου μέτριας έντασης σε επεμβάσεις όπως ορθοπεδικές, ουρολογικές, καθώς επίσης και στο χρόνιο νευροπαθητικό πόνο⁵⁹ σε συνδυασμό με άλλα αναλγητικά φάρμακα⁶⁰. Σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs ως αντικαταθλιπτικά, η χορήγηση τραμαδόλης μπορεί να προκαλέσει το σεροτονινεργικό σύνδρομο και απαιτείται μεγάλη προσοχή κατά την συγχορήγησή τους⁶¹.

Η ταπενταδόλη έχει κεντρική δράση, με διπλό μηχανισμό δράσης, είναι αγωνιστής των μ -υποδοχέων των οπιοειδών, αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης και σε υψηλές συγκεντρώσεις αναστέλλει και την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης⁶². Η αναλγητική της δράση είναι ικανοποιητική στον οξύ πόνο, ενώ σε ισοαναλγητικές δόσεις, έχει μικρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με άλλα οπιοειδή. Χορηγείται υπό μορφή δισκίων per os και μπορεί να χορηγηθεί σε ενήλικες ασθενείς⁶³.

Η οξυκωδόνη ένα ημισυνθετικό παράγωγο του αλκαλοειδούς θηβαΐνη, με δράση στους μ -υποδοχείς, μεταβολίζεται μέσω του ήπατος σε ανενεργούς μεταβολίτες και

αποβάλλεται από τη νεφρική οδό. Είναι 1,5-2 φορές πιο ισχυρή από τη μορφίνη, χρησιμοποιήθηκε για την ανακούφιση του πόνου σε οσφυαλγία, κεφαλαλγία και μετεγχειρητικό πόνο. Ευθύνεται για την κρίση οπιοειδών που ξέσπασε στις Η.Π.Α. την προηγούμενη 20ετία και αναφέρεται ως η συχνότερη αιτία θανάτου από αναπνευστική καταστολή στα ΤΕΠ των Αμερικάνικων νοσοκομείων⁶³.

Η ταυτόχρονη χορήγηση οπιοειδών και απλών αναλγητικών μειώνει την απαιτούμενη δόση των οπιοειδών και έτσι προφυλάσσει τον ασθενή από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών⁶⁴.

2.3 Απλά Αναλγητικά

Τα απλά αναλγητικά φάρμακα χρησιμοποιούνται μόνα τους, για την αντιμετώπιση πόνου ήπιας ή μικρής έντασης, της φλεγμονής και του εμπύρετου, αλλά και σε συνδυασμό με οπιοειδή φάρμακα για την αντιμετώπιση πόνου μέτριας ή ισχυρής έντασης. Στην κατηγορία αυτών των φαρμάκων ανήκουν η παρακεταμόλη, τα ΜΣΑΦ και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ⁶⁵.

Η παρακεταμόλη, είναι ένα μη οπιοειδές αναλγητικό φάρμακο με πολύ ασφαλές προφίλ, που χρησιμοποιείται εδώ και πολλές δεκαετίες. Παρόλο που ανακαλύφθηκε στα τέλη του 19ου αιώνα, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της, δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Προκαλεί ασθενή αναστολή των κυκλοοξυγενασών (COX) και αναστολή της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου. Αντιμετωπίζει το εμπύρετο, τον οξύ πόνο και ιδιαίτερα την κεφαλαλγία⁶⁶. Έχει ήπια αντιφλεγμονώδη δράση και δεν εντάσσεται στην κατηγορία των ΜΣΑΦ.

Μεταβολίζεται κατά 90% στο ήπαρ. “Όταν χορηγείται σε αυξημένες δόσεις δημιουργείται κίνδυνος πρόκλησης ηπατικής βλάβης (ακόμη και κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας), λόγω εξάντλησης των αποθεμάτων της γλουταθειόνης. Μετά από υπερδοσολογία, χρειάζεται πλύση στομάχου για άμεση απομάκρυνση του φαρμάκου και χορήγηση του Ν-ακετυλο-κυστεΐνη (NAC) ως αντίδοτο⁶⁷.

Ενώ η ασφαλής ανώτατη ημερήσια δόση στους ασθενείς της τρίτης ηλικίας, θεωρούνταν τα 4gr, σήμερα η σύσταση των εταιρειών αλγολογίας είναι τα 3gr. Η ανωτέρω δοσολογία της ανώτατης ημερήσιας δόσης θα πρέπει να συνυπολογίζεται και όταν λαμβάνονται σκευάσματα οπιοειδών τα οποία συμπεριλαμβάνουν παρακεταμόλη, με αυτά που χορηγούνται με την παρακεταμόλη μόνη της. Σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία απαιτείται ανάλογη προσαρμογή της δόσης.

Τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), ανήκουν στην κατηγορία των μη οπιοειδών αναλγητικών φαρμάκων και αντιμετωπίζουν ικανοποιητικά τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο, το χρόνιο καλοήγη πόνο αλλά και τον καρκινικό πόνο. Έχουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική δράση. Η ασπιρίνη αποτελεί το πρώτο αντιφλεγμονώδες φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε ευρέως. Στην πορεία ανακαλύφθηκαν τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ και στη συνέχεια οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2. Ο μηχανισμός δράσης όλων των ΜΣΑΦ είναι παρόμοιος. Αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών μέσω της αναστολής του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης (COX). Η αναστολή της COX-1 πρωτεΐνης, προκαλεί μειωμένη παραγωγή προσταγλανδινών με αποτέλεσμα τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ. Τα νεότερα ΜΣΑΦ, οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 ή κοξίμπες έχουν ικανοποιητικές αντιφλεγμονώδεις, αντιπυρετικές και αναλγητικές ιδιότητες με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες⁶⁸.

Τα αντιφλεγμονώδη αντιμετωπίζουν τον πόνο φλεγμονώδους αιτιολογίας, όπως τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο, τον φλεγμονώδη πόνο χρόνιων παθήσεων όπως η οστεοαρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ημικρανία, η δυσμηνόρροια, καθώς και τον καρκινικό πόνο μετά από οστικές μεταστάσεις⁶⁹. Ο συνδυασμός των ΜΣΑΦ με οπιοειδή, μειώνει την ανάγκη χορήγησης οπιοειδών και κατά συνέπεια την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Η συγχορήγησή τους με την παρακεταμόλη αυξάνει την αναλγητική τους δράση, συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο των ΜΣΑΦ⁷⁰.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ, ελαττώνονται με τα νεότερα φάρμακα. Τα ΜΣΑΦ στο γαστρεντερικό σύστημα προκαλούν βλάβες με εμφάνιση γαστρικού έλκους και αιμορραγίας⁷¹. Πρέπει να χορηγούνται με επιφύλαξη σε ασθενείς με προβλήματα του γαστρεντερικού και ταυτόχρονα να χορηγείται γαστροπροστασία⁷².

2.4 Επικουρικά/Συνοδά Αναλγητικά Φάρμακα

Στα επικουρικά ή συνοδά αναλγητικά υπάγονται φάρμακα των οποίων η κύρια ένδειξη χορήγησής τους δεν αφορά τον πόνο. Τα φάρμακα αυτά δεν περιέχουν αναλγητικά στοιχεία ή η κύρια ένδειξή τους αφορά τη θεραπεία άλλων νοσημάτων⁷³. Κάποια από αυτά, συγχχορηγώντας τα με άλλα αναλγητικά, ενισχύουν την αναλγησία, ενώ παράλληλα ελαττώνουν τις χορηγούμενες δόσεις άλλων συγχχορηγούμενων αναλγητικών, ελαττώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αναλγητικών. Τέτοιου είδους δράσεις εμφανίζουν, οι NMDA ανταγωνιστές, alpha-2 αγωνιστές, αντιεπιληπτικά και κάποια

αντικαταθλιπτικά φάρμακα, κορτικοστεροειδή, αντισταμινικά, αντιυπερτασικά και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται καθημερινά πλέον στην αντιμετώπιση τόσο του οξέος όσο και του χρόνιου πόνου⁷⁴.

Η αξία της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του πόνου υποστηρίζεται μέσα από μελέτες όλο και περισσότερο⁷⁵.

2.5 Κεταμίνη

Η Κεταμίνη είναι μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, ο οποίος χρησιμοποιείται εδώ και δεκαετίες στην καθημερινή αναισθησιολογική πρακτική. Προκαλεί τη διαχωριστική αναισθησία και χρησιμοποιείται τόσο στη γενική αναισθησία όσο και για τοπική αναισθησία. Εισήλθε στην κλινική πράξη το 1965 σαν πολλά υποσχόμενο αναισθητικό. Βρίσκεται ως ισομερές με μορφή S(+) και R(-) κεταμίνη. Όταν χρησιμοποιείται περιεγχειρητικά ακόμη και σε μικρές δόσεις (0,1mg/kg) φαίνεται ότι ελαττώνει την ανάγκη χορήγησης οπιοειδών τόσο διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά, ελαττώνοντας έμμεσα τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών⁷⁶. Η S(+) κεταμίνη φαίνεται να έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τους NMDA υποδοχείς. Στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού εντοπίζονται οι NMDA υποδοχείς, οι οποίοι συμμετέχουν στο μηχανισμό της κεντρικής ευαισθητοποίησης και της ανάπτυξης του μετεγχειρητικού πόνου⁷⁷ και του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Ιδιαίτερα αποτελεσματική φαίνεται η κεταμίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις στο θώρακα, σε ορθοπεδικές επεμβάσεις και σε μεγάλες επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα⁷⁸. Η κεταμίνη εκτός από αυτή την αναλγητική δράση, διαθέτει και αντιφλεγμονώδη και αντιυπεραλγησιακή δράση. Σε μελέτες που έγιναν από τον Dale et al η χορήγησή της περιεγχειρητικά ελαττώνει την παραγωγή της (IL-6) σε διάφορες επεμβάσεις όπως άνω κοιλίας, καρδιακές και θωρακικές επεμβάσεις⁷⁹.

Η χρήση της περιεγχειρητικά, απαιτεί προσοχή εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες είναι δόσοεξαρτώμενες⁸⁰. Σε δόσεις άνω των 2mg/kg, σε ασθενή ο οποίος δε βρίσκεται υπό γενική αναισθησία, είναι πιθανόν να εμφανισθούν ψυχομιμητικές αντιδράσεις όπως παραισθήσεις, αποπροσανατολισμός, διέγερση και εφιάλτες. Οι παρενέργειες αυτές είναι λιγότερες όταν μαζί με την κεταμίνη χορηγηθεί και βενζοδιαζεπίνη. Σε μεγαλύτερες δόσεις κεταμίνης μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές της όρασης, ζάλη και καταστολή.

2.6 Alpha-2 αδρενεργικοί αγωνιστές

Οι α2 αδρενεργικοί αγωνιστές χρησιμοποιούνται στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας με πολύ καλά αποτελέσματα. Η κλονιδίνη δρα διεγείροντας τους α2 υποδοχείς, χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως αντιυπερτασικό φάρμακο και είναι ο κύριος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας. Όταν χορηγείται ενδοφλεβίως μετεγχειρητικά βελτιώνει το αναλγητικό αποτέλεσμα, αυξάνει τη δράση των οπιοειδών, ενώ στη χορήγησή της υπαραχνοειδώς παρατείνει τη διάρκεια της αναισθησίας ενισχύοντας τη δράση του τοπικού αναισθητικού.

Η δεξμετομιδίνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των α2 αδρενεργικών υποδοχέων με κατασταλτικές, αναλγητικές και αγχολυτικές ιδιότητες. Χρησιμοποιείται για καταστολή αλλά και για αναλγησία τόσο άμεσα μετεγχειρητικά όσο και στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) έχοντας το πλεονέκτημα ελάττωσης του κινδύνου της αναπνευστικής καταστολής. Προκαλεί ήπια καταστολή με εύκολη αφύπνιση, δικαιολογώντας έτσι την ευρεία χρήση του στο χειρουργείο σαν συμπληρωματική αναλγησία σε χειρουργικές επεμβάσεις υπό τοπική ή περιοχική αναισθησία, αλλά και στη ΜΕΘ σαν γέφυρα για τη σταδιακή αφύπνιση και αποδιασωλήνωση του ασθενή.

Η κλονιδίνη⁸¹ και η δεξμετομιδίνη⁸² δρουν στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, και ελαττώνουν την εμφάνιση του μετεγχειρητικού νευροπαθητικού πόνου. Αυξάνουν την αναλγησία και μειώνουν την κατανάλωση των οπιοειδών όταν συγχρησιμοποιούνται με άλλες κατηγορίες φαρμάκων. Φαίνεται ότι η δεξμετομιδίνη παρατείνει τη δράση των τοπικών αναισθητικών, ενώ μειώνει τις ανάγκες σε αναλγησία⁸³. Για την δεξμετομιδίνη θα γίνει εκτενής αναφορά σε επόμενο κεφάλαιο.

Οι α2 αδρενεργικοί αγωνιστές χορηγούνται ενδοφλεβίως, υπαραχνοειδώς, επισκληριδίως, ενδομυϊκά και διαδερμικά. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται όταν χορηγούνται σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και αιμοδυναμική αστάθεια καθώς μπορεί να προκαλέσουν υπόταση, βραδυκαρδία και αντιδραστική υπέρταση (φαινόμενο rebound).

2.7 Αντιεπιληπτικά Φάρμακα

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι χρήσιμα στην αποτελεσματική αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου.

Η καρβαμαζεπίνη χορηγείται στην αντιμετώπιση της νευραλγίας του τριδύμου, στη μεθερπητική νευραλγία και τη διαβητική νευροπάθεια. Η χρήση της απαιτεί

συνεχή παρακολούθηση τυχόν αιματολογικών ή ηπατικών διαταραχών. Η οξυκαρβαμαζεπίνη έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν χορηγηθεί σε πολυνευροπάθειες, στη διαβητική νευροπάθεια και στη νευραλγία τριδύμου. Το βαλπροϊκό νάτριο και η φαινυτοΐνη χρησιμοποιούνται λιγότερο στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου.

Στα νεότερα αντιεπιληπτικά περιλαμβάνονται η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη, τα οποία αποδείχθηκαν αποτελεσματικότερα στην αντιμετώπιση των διαφόρων μορφών νευροπαθητικού πόνου^{84, 85}.

Η γκαμπαπεντίνη συνδέεται στην $\alpha 2 - \delta$ υποομάδα των διαύλων ασβεστίου, με αποτέλεσμα την αναστολή της απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών. Έχει αγχολυτικές και αναλγητικές δράσεις με πολύ καλά αποτελέσματα⁸⁶, στη μεθερπητική νευραλγία, στη διαβητική νευροπάθεια, στη νευραλγία τριδύμου, αλλά και στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο που προκαλείται μετά τη χημειοθεραπεία ή οφείλεται σε οστικές μεταστάσεις⁸⁷.

Έχει αποδειχθεί από μελέτες ότι όταν η γκαμπαπεντίνη χορηγηθεί περιεγχειρητικά, βελτιώνει την μετεγχειρητική αναλγησία σε αμυγδαλεκτομές, υστερεκτομές^{88,89} καθώς και σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις της σπονδυλικής στήλης⁹⁰. Η περιεγχειρητική χορήγηση γκαμπαπεντίνης, μειώνει την κατανάλωση των οπιοειδών μετεγχειρητικά, καθώς και την εμφάνιση μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου⁹¹.

Σε επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη ή σε επέμβαση όπου πιθανόν να προκληθεί τραυματισμός νεύρου⁹², η γκαμπαπεντίνη μπορεί να μετριάσει την ένταση του πόνου ή να ελαττώσει το βαθμό του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Όταν χορηγηθεί περιεγχειρητικά μετά από ακρωτηριασμούς των άκρων, ελαττώνει την εμφάνιση του πόνου μέλους φάντασμα ή βοηθά στην καλύτερη αντιμετώπισή του, όταν ο πόνος έχει ήδη εγκατασταθεί⁹³. Είναι απαραίτητη η τιτλοποίηση της δόσης κατά την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η καταστολή, η αταξία, η ζάλη, το περιφερικό οίδημα και η υπνηλία.

Η πρεγκαμπαλίνη είναι αντιεπιληπτικό φάρμακο νεότερης γενιάς και ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι ξεκάθαρος⁹⁴. Συνδέεται στην $\alpha 2 - \delta$ υποομάδα των διαύλων ασβεστίου στο ΚΝΣ και αναστέλλει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη, σεροτονίνη, ουσία P και γλουταμινικό). Η πρεγκαμπαλίνη είναι ισχυρότερη από τη γκαμπαπεντίνη, έχει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, απορροφάται ταχύτατα, λαμβάνεται από το στόμα, και αύξηση της δοσολογίας της συνδέεται με αύξηση του θεραπευτικού της αποτελέσματος. Είναι

καλά ανεκτό φάρμακο, μεταβολίζεται ελάχιστα μέσω του ήπατος και αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς⁹⁴.

Εκτός από την αντιεπιληπτική της δράση, η πρεγκαμπαλίνη ενδείκνυται στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Έχει αναλγητικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις μεθερπητικής νευραλγίας, διαβητικής νευροπάθειας⁹⁵, στον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο και στην ινομυαλγία⁹⁶. Συμβάλλει στον καλύτερο έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, βελτιώνοντας το αναλγητικό αποτέλεσμα^{97,98,99}.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ, περιλαμβάνουν τις διαταραχές της όρασης, τη ζάλη, την υπνηλία, την καταστολή και την αδυναμία συγκέντρωσης^{100, 101}. Μπορούν να αποφευχθούν με έναρξη χορήγησης της πρεγκαμπαλίνης σε χαμηλή δόση και σταδιακή τιτλοποίηση. Η διακοπή της όταν συνιστάται, θα πρέπει να γίνεται βαθμιαία.

2.8 Αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Ορισμένες κατηγορίες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων εκτός από την αντικαταθλιπτική τους δράση, βρέθηκαν να έχουν και αναλγητικές ιδιότητες, έτσι άρχισαν να χορηγούνται και ως συμπληρωματικά ή βοηθητικά φάρμακα στο χρόνιο πόνο¹⁰².

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν ισχυρή ένδειξη για τη θεραπεία νευροπαθητικού πόνου¹⁰³. Θεραπεύουν τον πόνο στον έρπητα ζωστήρα και στη μεθερπητική νευραλγία, και ελαττώνουν την πιθανότητα μετάπτωσης σε χρόνιο πόνο, στην ινομυαλγία και στη χρόνια κεφαλαλγία¹⁰⁴. Η αναλγητική τους δράση στον οξύ περιεγχειρητικό πόνο δεν έχει ισχυρές αποδείξεις¹⁰⁵.

Έχουν γρήγορη απορρόφηση και ο μεταβολισμός τους γίνεται στο ήπαρ. Η χορήγησή τους συνοδεύεται από διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁰⁶. Ιδιαίτερα τα παλαιότερης γενιάς τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, παρουσιάζουν έντονες αντιχολινεργικές επιδράσεις. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες¹⁰⁷.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), δρουν μέσω της αναστολής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης επιφέροντας μικρό αναλγητικό αποτέλεσμα στο νευροπαθητικό πόνο¹⁰⁸.

Η ντουλοξετίνη¹⁰⁹, κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας των αναστολέων της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs), έχει καθιερωθεί διεθνώς

ως φάρμακο πρώτης γραμμής στον πόνο της οστεοαρθρίτιδας¹¹⁰ και της χρόνιας οσφυαλγίας¹¹¹.

2.9 Κορτικοστεροειδή φάρμακα

Τα κορτικοστεροειδή δρουν ως αντιφλεγμονώδη καθώς αναστέλλουν το σχηματισμό των προσταγλανδινών, αλλά και άλλων ορμονών της φλεγμονώδους αντίδρασης που δημιουργείται μετά το ιστικό τραύμα σε μια χειρουργική επέμβαση. Η αναλγητική τους δράση επιτυγχάνεται μέσω του περιορισμού της φλεγμονής, η οποία εμπλέκεται στο μηχανισμό διέγερσης των αλγούποδοχέων και πρόκλησης πόνου, που επιδεινώνεται από το οίδημα στην περιοχή του χειρουργικού τραύματος. Η χορήγηση στεροειδών και κυρίως η δεξαμεθαζόνη, όταν χορηγείται περιεγχειρητικά, ελαττώνει το μετεγχειρητικό πόνο, την κατανάλωση οπιοειδών και αυξάνει το βαθμό ικανοποίησης του ασθενούς¹¹² κυρίως σε ορθοπεδικές επεμβάσεις αλλά και σε επεμβάσεις τραχήλου και κοιλιακές επεμβάσεις. Η περιεγχειρητική χορήγηση της δεξαμεθαζόνης οδηγεί στη μείωση της εμφάνισης της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου (PONV)¹¹³, ενώ ανακουφίζει τον πονόλαιμο και την αναπνευστική τραχύτητα που εμφανίζουν οι ασθενείς εξαιτίας του ενδοτραχειακού σωλήνα¹¹⁴. Είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του χρόνιου καρκινικού πόνου που προκαλείται από φλεγμονή, οίδημα ή συμπίεσεις νεύρων, όπως σε περιπτώσεις όγκων εγκεφάλου¹¹⁵.

Σε κάποιες επεμβάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας¹¹⁶. Πολλές φορές παρατηρείται υπέρταση και αύξηση της όρεξης με αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους. Προκαλούν βλάβη στο γαστρεντερικό βλεννογόνο, και προφυλακτικά θα πρέπει να συγχρηγείται κατάλληλη γαστροπροστασία.

Έχει αποδειχθεί ότι τα συνοδά αναλγητικά είναι αποτελεσματικά στην ανακούφιση του οξέος και του χρόνιου πόνου. Άλλες κατηγορίες φαρμάκων τα οποία δρουν ως βοηθητικά στην αποτελεσματικότερη διαχείριση του πόνου είναι τα αντιισταμινικά, τα μυοχαλαρωτικά που δρουν κεντρικά, τα κανναβινοειδή, τα αγχολυτικά και διάφορα άλλα¹¹⁷.

3. Επεμβατικές τεχνικές αντιμετώπισης του πόνου

Στις επεμβατικές τεχνικές αντιμετώπισης του πόνου περιλαμβάνονται η υπαραχοειδής και η επισκληρίδιος αναλγησία, οι περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί,

η τοπική διήθηση της θέσης της χειρουργικής τομής και άλλες τεχνικές όπως ο βελονισμός, ο ηλεκτροβελονισμός και η εφαρμογή TENS.

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία ή και σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές ή και με φάρμακα ώστε να έχουμε ένα καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα.

3.1 Κεντρικοί νευρικοί αποκλεισμοί

Αποτελούν την περισσότερο χρησιμοποιούμενη επεμβατική μέθοδο αναλγησίας στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο και στο χρόνιο νευροπαθητικό πόνο. Στους κεντρικούς αποκλεισμούς περιλαμβάνονται η υπαραχνοειδής και η επισκληρίδιος αναλγησία¹¹⁸. Κατά την διενέργεια των κεντρικών αποκλεισμών γίνεται τοποθέτηση κατάλληλου καθετήρα ο οποίος εισέρχεται στον υπαραχνοειδή ή τον επισκληρίδιο χώρο αντίστοιχα. Ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης και το επιθυμητό επίπεδο αναισθησίας ή αναλγησίας, καθορίζεται το ύψος της σπονδυλικής στήλης στο οποίο θα εισαχθεί ο καθετήρας.

Μέσω του επισκληριδίου καθετήρα μπορούν να χορηγηθούν οπιοειδή ή τοπικά αναισθητικά, μεμονωμένα ή και σε συνδυασμό. Από μελέτες φαίνεται ότι ο συνδυασμός αυτών των δύο κατηγοριών φαρμάκων επισκληριδίου, ελαττώνει την απάντηση stress του χειρουργικού τραύματος σε ορισμένες κατηγορίες χειρουργικών επεμβάσεων¹¹⁹. Συχνότερα χρησιμοποιείται η μορφίνη, μπορεί όμως να χορηγηθούν και άλλα φάρμακα όπως η κλονιδίνη, η κεταμίνη, η μιδαζολάμη, η νεοστιγμίνη και το μαγνήσιο, ενισχύοντας ή παρατείνοντας τη δράση των τοπικών αναισθητικών.

Χρησιμοποιείται στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του πόνου και μπορεί να προσφέρει πολλαπλά οφέλη στον ασθενή¹²⁰. Όταν συνδυάζεται με τη γενική αναισθησία, μειώνονται οι ανάγκες σε αναισθητικά και οπιοειδή φάρμακα, τόσο διεγχειρητικά όσο και άμεσα μετεγχειρητικά, με αποτέλεσμα τη σημαντική ελάττωση της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών των οπιοειδών φαρμάκων όπως υπνηλία, ναυτία, έμετος, και καταστολή¹²¹. Ειδικότερα προσφέρει υψηλό επίπεδο αναλγησίας μετεγχειρητικά, σε επεμβάσεις που αφορούν στην κοιλιακή χώρα, κάτι το οποίο διευκολύνει την αναπνευστική λειτουργία και την ταχύτερη κινητοποίηση και αποκατάσταση του ασθενή¹²². Σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις φαίνεται να σχετίζεται επίσης με ταχύτερους χρόνους αποδιασωλήνωσης και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ καθώς και μικρότερη εμφάνιση επιπλοκών από το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό¹²³. Εφαρμόζεται με πολύ καλά αποτελέσματα σε

θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, σε επεμβάσεις της κοιλιακής χώρας, σε ορθοπεδικές επεμβάσεις, σε επεμβάσεις μεγάλων αγγείων της κοιλιάς¹²³ και των κάτω άκρων¹²⁴.

Χρησιμοποιείται αποτελεσματικά και στο χρόνιο πόνο όπως στη χρόνια οσφυαλγία και στη χρόνια οσφυοϊσχιαλγία. Η επισκληρίδιος αναλγησία εάν μπορεί να εφαρμοστεί, προκαλεί ανακούφιση και στο χρόνιο καρκινικό πόνο, ανάλογα πάντα με την εντόπιση του πόνου¹²⁵.

Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αναπνευστική καταστολή και η καταστολή του επιπέδου συνείδησης σε υψηλές συγκεντρώσεις των χορηγούμενων οπιοειδών^{126,127}, αιμοδυναμική αστάθεια περισσότερο εμφανιζόμενη σε υποογκαιμικούς ασθενείς¹²⁸, επιμόλυνση του καθετήρα και δημιουργία αποστήματος¹²⁹. Σε περιπτώσεις χορήγησης τοπικού αναισθητικού, και σε υπερδοσολογία μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα τοξικότητας από το τοπικό αναισθητικό.^{130,131}

3.2 Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί

Αφορούν τον εκλεκτικό αποκλεισμό των περιφερικών νεύρων (block), με τοπική διήθηση με αραιό διάλυμα τοπικού αναισθητικού, προκειμένου να επιτευχθεί αναισθητικό ή και αναλγητικό αποτέλεσμα. Ανάλογα με τη θέση της χειρουργικής επέμβασης διενεργείται αποκλεισμός του νεύρου ή του πλέγματος που νευρώνει τη συγκεκριμένη περιοχή, παρέχοντας χειρουργική αναισθησία και μετεγχειρητική αναλγησία διάρκειας πολλών ωρών. Έτσι, μπορεί να διενεργηθεί αποκλεισμός του ισχιακού νεύρου, του θυρεοειδούς νεύρου, του μηριαίου νεύρου¹³², αποκλεισμός άλλων ομάδων νεύρων για επεμβάσεις στα άνω και κάτω άκρα και αποκλεισμοί νεύρων του κοιλιακού τοιχώματος¹³³.

Επιπλέον ο αποκλεισμός νεύρων έχει χρησιμοποιηθεί στο χρόνιο καλοήθη και στο χρόνιο καρκινικό πόνο, με πολύ καλά αποτελέσματα. Η χρήση των νευρικών αποκλεισμών, περιορίζει την περιεγχειρητική χορήγηση οπιοειδών φαρμάκων, ελαττώνοντας έτσι και τις ανεπιθύμητες ενέργειες¹³⁴.

Απαιτείται εμπειρία και ειδική εκπαίδευση για την διενέργειά τους, καθώς και η συνεργασία του ασθενούς. Υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης αιματώματος ή και κάκωσης νεύρου.

3.3 Διήθηση με τοπικό αναισθητικό

Η διήθηση με τοπικό αναισθητικό, αποτελεί μία σχετικά απλή τεχνική, μπορεί να συνδυαστεί με τη γενική αναισθησία για την πραγματοποίηση μιας χειρουργικής επέμβασης. Η τεχνική αυτή προτείνεται σαν συμπληρωματική αναλγητική μέθοδος στα πλαίσια μιας πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου. Ο ίδιος ο χειρουργός διηθεί την περιοχή του τραύματος με διάλυμα τοπικού αναισθητικού, είτε πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης είτε κατά το κλείσιμο της χειρουργικής τομής¹³⁵. Φαίνεται να είναι προτιμότερη η προεγχειρητική της μετεγχειρητικής διήθησης, διότι προσφέρει καλύτερη μετεγχειρητική αναλγησία.

Έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην ινομυαλγία¹³⁶, χρόνια αυχεναλγία και τη χρόνια οσφυοϊσχιαλγία.

3.4 Εναλλακτικές επεμβατικές τεχνικές

Είναι αποδεκτό ότι ο πόνος χρειάζεται μια πολυπαραγοντική αντιμετώπιση. Ο βελονισμός και ο ηλεκτροβελονισμός, μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά με τη φαρμακευτική αγωγή ή και άλλες επεμβατικές τεχνικές με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Κατά το βελονισμό πολύ λεπτές ειδικές βελόνες εισέρχονται σε συγκεκριμένα σημεία του σώματος. Η είσοδος της βελόνας στα ειδικά αυτά σημεία του σώματος, θεωρείται ότι έχει επίδραση στην κεντρική και περιφερική ευαισθητοποίηση και στην εξέλιξη του πόνου, προκαλώντας έκκριση ενδορφινών. Μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση του βελονισμού στην αντιμετώπιση του πόνου στην οξεία φάση, βελτιώνοντας την αναλγησία, με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα¹³⁷.

Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που η φαρμακευτική παρέμβαση δε βοηθάει εφαρμόζεται ο ηλεκτροβελονισμός με τη χρήση επιπολής ή εν τω βάθει ηλεκτροδίων, τόσο στον οξύ όσο και στο χρόνιο πόνο. Χρησιμοποιείται στο μετεγχειρητικό πόνο με καλά σχετικά αποτελέσματα¹³⁸. Δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με εμφυτευμένες συσκευές όπως βηματοδότες, μόνιμα εμφυτευμένα ακουστικά, clips αγγείων-ανευρυσμάτων, μόνιμες αντλίες συνεχούς έγχυσης φαρμάκων, με αρρυθμίες καθώς και με επιληψία.

Ο διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός (TENS) επιφέρει ανάλογα αναλγητικά αποτελέσματα. Όπως και ο βελονισμός μπορεί να επιφέρει ανακούφιση σε χρόνια σύνδρομα πόνου¹³⁹. Τα αποτελέσματα από τη χρήση του TENS στον περιεγχειρητικό πόνο είναι αντικρουόμενα¹⁴⁰.

3.5 Αντλίες αναλγησίας-PCA

Αναλγησία ελεγχόμενη από τον ασθενή (PCA: Patient Controlled analgesia) σημαίνει κατ'επίκλυση, μη συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών κάτω από τον έλεγχο του ασθενούς.

Η μέθοδος χρησιμοποιεί μια αντλία, που χορηγεί το οπιοειδές που έχει επιλεγεί για το συγκεκριμένο ασθενή, σε συνεχή χορήγηση ή όταν ο ασθενής πατήσει ένα κουμπί. Βασίζεται στην αρχή της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης μεταξύ του πόνου και της ανάγκης για αναλγησία.

Το οπιοειδές που αποτελεί επιλογή για την ενδοφλέβια και την ενδοφλέβια κατ'επίκλυση αναλγησία είναι η μορφίνη.

Η χρήση ειδικών συσκευών παροχής διαλυμάτων αναλγητικών φαρμάκων βοήθησε σημαντικά στην αποτελεσματικότερη χορήγηση των φαρμάκων στον ασθενή. Η χρήση τους καθιερώθηκε δίνοντας τη δυνατότητα να επιτευχθεί μια σταθερή και επιτυχημένη αναλγησία στον ασθενή, χωρίς να υπάρχει εξάρτηση από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό¹⁴¹.

Το διάλυμα αναλγητικού φαρμάκου το οποίο περιέχει η αντλία συνήθως χορηγείται ενδοφλεβίως και μπορεί να είναι μορφίνη, φεντανύλη, ρεμιφεντανύλη, τραμαδόλη.

Ο ασθενής μπορεί να το επαναλάβει όσες φορές χρειάζεται και να ρυθμίσει μόνος του το επιθυμητό επίπεδο αναλγησίας^{142,143}. Συγκριτικά με τις συμβατικές μεθόδους αναλγησίας η χρήση αυτών των αντλιών προσφέρει καλύτερο επίπεδο αναλγησίας και μεγαλύτερο βαθμό ικανοποίησης του ασθενή. Για λόγους ασφαλείας, για να αποφευχθεί η χορήγηση υπερβολικής ποσότητας του αναλγητικού φαρμάκου, υπάρχει η δυνατότητα ρύθμισης στη συσκευή χρονικών διαστημάτων ασφαλείας (lock out interval), κατά τη διάρκεια των οποίων επαναλαμβανόμενο πάτημα του κουμπιού από τον ασθενή, δεν θα οδηγήσει στην χορήγηση πολλαπλών επαναλαμβανόμενων δόσεων του φαρμάκου, με κίνδυνο την υπερδοσολογία που μπορεί να οδηγήσει σε φαινόμενα καταστολής ή τοξικότητας¹⁴⁴.

Για μεγαλύτερη ασφάλεια, υπάρχει η δυνατότητα ρύθμισης της αναλγητικής αντλίας χωρίς συνεχή ροή του φαρμάκου, ώστε ο ασθενής να επιλέγει και να λαμβάνει μόνο τις εφάπαξ δόσεις¹⁴³.

Σύνδεση αντλιών μπορεί να γίνει σε επισκληρίδιους καθετήρες με διάλυμα τοπικού αναισθητικού ή σε συνδυασμό με οπιοειδές, καθώς επίσης και σε ειδικούς καθετήρες που έχουν τοποθετηθεί υποδόρια κατά μήκος της χειρουργικής τομής ή σε θέσεις αποκλεισμών των περιφερικών νεύρων με χορήγηση τοπικών αναισθητικών¹⁴⁵.

Οι αντλίες αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανακούφιση του χρόνιου πόνου¹⁴⁶ και του καρκινικού πόνου¹⁴⁷.

4. Εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου

Η Αμερικάνικη Εταιρεία Πόνου (American Pain Society) κατά το έτος 2006, για την εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου, συνιστά η εκτίμηση να γίνεται από τον ίδιο τον ασθενή (εάν ο ασθενής δεν επικοινωνεί, τότε χρησιμοποιούνται μέθοδοι εκτίμησης της συμπεριφοράς ή κάποιες φυσιολογικές παράμετροι), η εκτίμηση του πόνου πρέπει να γίνεται κατά την ηρεμία και κατά την κίνηση, σε τακτά χρονικά διαστήματα, ανάλογα με την ένταση του πόνου. Επανεκτίμηση του πόνου πρέπει γίνεται μετά από κάθε θεραπευτική παρέμβαση και σε κάθε νέα αναφορά. Πρέπει να υπάρχει διάγραμμα όπου να αναγράφεται η εκτίμηση, ιδιαίτερα στις ομάδες ατόμων με ειδικές ανάγκες, ειδικότερα σε ηλικιωμένους και παιδιά, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή.

4.1 Κλίμακες εκτίμησης του πόνου

Ο πόνος είναι ένα πολύπλοκο και πολυδιάστατο φαινόμενο που μπορεί να εκφρασθεί με διαφορετικό τρόπο ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του χαρακτήρα και την προσωπικότητα του ατόμου ή ανάλογα με τις προσωπικές του εμπειρίες. Η ένταση του πόνου μπορεί να υποεκτιμηθεί ή να υπερεκτιμηθεί, λόγω των πολλαπλών μορφών έκφρασης του πόνου από κάθε ασθενή. Επιπλέον ο ιατρός αδυνατεί να κατανοήσει το είδος και την πιθανή αιτία του πόνου. Πολλές φορές συμβαίνει ο ασθενής να μη λαμβάνει την κατάλληλη αναλγητική θεραπεία που απαιτείται, ή να γίνεται υπερδοσολογία στη χορήγηση των οπιοειδών και άλλων αναλγητικών, αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η χρήση συστηματοποιημένων μεθόδων εκτίμησης του πόνου με τη χρήση κλιμάκων, βοηθά στη σωστή αξιολόγησή του και στην επιλογή της κατάλληλης αγωγής. Οι κλίμακες είναι απλές στη χρήση τόσο από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό όσο και από τον ίδιο τον ασθενή¹⁴⁸. Τέτοιες κλίμακες είναι οι αριθμητικές κλίμακες πόνου, οι λεκτικές κλίμακες, οι περιγραφικές κλίμακες και τα ερωτηματολόγια για μια καλύτερη διερεύνηση του πόνου¹⁴⁹. Εκτός από την εκτίμηση του πόνου χρησιμοποιώντας τις αναφερόμενες κλίμακες είναι δυνατή και η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που δίδεται στον κάθε ασθενή.

Σε ειδικές κατηγορίες ασθενών χρησιμοποιούνται τροποποιημένες κλίμακες ανάλογα με την ηλικία, τα νοσήματα που συνυπάρχουν, το επίπεδο συνείδησης, το μορφωτικό επίπεδο και το δείκτη νοημοσύνης. Επιπλέον, με τη χρήση τους πληροφορούμαστε τη συναισθηματική κατάσταση του ασθενή. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η περιοδική επανεκτίμηση του πόνου¹⁵⁰.

4.2 Αριθμητικές κλίμακες πόνου

4.2.1 Η Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analogue Scale) (VAS)

Η Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analogue Scale) (VAS), είναι απλή και εύχρηστη μέθοδος για την εκτίμηση της έντασης του πόνου και χρησιμοποιείται ευρέως. Αποτελείται από μία οριζόντια ή κάθετη γραμμή μήκους 10 εκατοστών, στα άκρα της οποίας υπάρχει το 0 και το 10, όπου ο ασθενής σημειώνει το σημείο που αντιστοιχεί στην ένταση του πόνου που αισθάνεται εκείνη τη στιγμή. Το 0 αντιστοιχεί στην απουσία πόνου ενώ το 10 στο χειρότερο πόνο που μπορεί να αισθανθεί κάποιος.



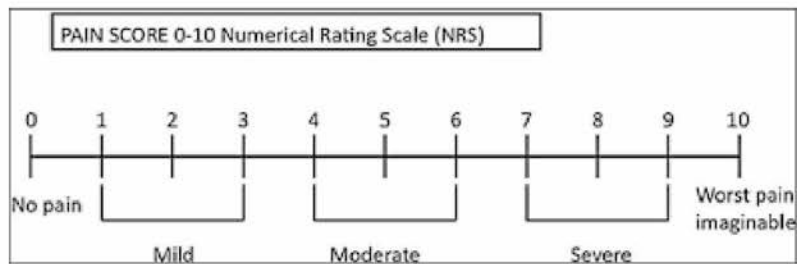
Εικόνα 1: Οπτική Αναλογική Κλίμακα Εκτίμησης Πόνου

Η χρήση της είναι εύκολα κατανοητή ακόμη και από τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Χρησιμοποιείται ως μέθοδος αξιολόγησης της έντασης του πόνου τόσο σε οξείες όσο και σε χρόνιες καταστάσεις¹⁵¹. Η VAS έχει υψηλό βαθμό ευαισθησίας γιατί έχει την δυνατότητα να εντοπίσει μικρές αλλαγές στην ένταση του πόνου. Δεν παρέχει καθόλου πληροφορίες για την ποιότητα του πόνου και αυτό είναι το μειονέκτημά της. Χρησιμοποιείται με δυσκολία σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της όρασης, ηλικιωμένους με άνοια ή ψυχιατρικούς ασθενείς. Είναι χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση μεταβολών της έντασης του πόνου, όταν πρέπει να γίνει επανεκτίμηση του ασθενή μετά την χορήγηση αναλγησίας, κάτι που την καθιστά εύχρηστη στους χειρουργικούς ασθενείς για την αξιολόγηση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου.

4.2.2 Αριθμητική κλίμακα (Numeric Rating Scale, NRS)

Η αριθμητική κλίμακα (Numeric Rating Scale, NRS) είναι επίσης απλή και εύχρηστη. Η κλίμακα είναι αριθμημένη από το 0 έως το 10. Το 0 αντιστοιχεί σε απουσία πόνου και το 10 αντιστοιχεί στο χειρότερο δυνατό πόνο. Ο ασθενής θα πρέπει να επιλέξει στην κλίμακα τον αριθμό που τον εκφράζει¹⁵². Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της έντασης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου καθώς και του χρόνιου πόνου¹⁵³.



Εικόνα 2 : Αριθμητική κλίμακα εκτίμησης πόνου (Numeric Rating Scale, NRS)

4.2.3 Λεκτικές κλίμακες πόνου

Με τις λεκτικές κλίμακες εκτίμησης του πόνου έχουμε τη δυνατότητα να συλλέξουμε πληροφορίες όχι μόνο για την ένταση του πόνου, αλλά πολύ περισσότερες. Οι κλίμακες αυτές περιλαμβάνουν προφορική συνομιλία ή συζήτηση με τον ασθενή που βασίζεται σε συγκεκριμένες λέξεις όπως καθορίζονται από τις κλίμακες ή ειδικά ερωτηματολόγια. Τέτοιες μέθοδοι εκτίμησης του πόνου αποτελούν η Περιγραφική Κλίμακα (VRS), η Περιγραφική Αριθμητική Κλίμακα (VNRS), και το ερωτηματολόγιο McGill.

4.2.3.1 Λεκτική/ Περιγραφική Κλίμακα Ταξινόμησης

Οι VRS, VDS και Απλή Περιγραφική Κλίμακα (SDS) είναι εναλλακτικοί όροι για μια ομάδα απλών στη χρήση και εύκολα κατανοητών εργαλείων έντασης πόνου. Υπάρχουν τέσσερα έως έξη επίθετα για να περιγράψουν τα επίπεδα έντασης του πόνου καθώς αυξάνονται (καθόλου πόνος, ελαφρύς, ενοχλητικός, βασανιστικός, φοβερός ή αβάστακτος πόνος).

Η κλίμακα VRS δεν είναι τόσο ευαίσθητη όσο η NRS σε αλλαγές της θεραπείας. Είναι εύχρηστη και απλή μέθοδος εκτίμησης του πόνου και εφαρμόζεται σε όλες τις ηλικίες ακόμη και στους ηλικιωμένους. Με τη χρήση της αξιολογείται ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος αλλά και ο χρόνιου πόνος¹⁵³. Λόγω της απλότητάς της

χρησιμοποιείται από ασθενείς με διαφορετικό μορφωτικό επίπεδο και όταν υπάρχουν διαταραχές της όρασης δεν επηρεάζεται η χρήση της αφού δεν απαιτεί οπτική επαφή με τον ασθενή. Η μέθοδος αυτή είναι εύκολα κατανοητή από άτομα χωρίς γνωσιακά προβλήματα και εκτελείται ταχύτατα, είναι όμως λιγότερο αξιόπιστη.

4.2.4 Ερωτηματολόγιο McGill

Εκτός από τις προαναφερθείσες κλίμακες για την εκτίμηση του πόνου, υπάρχουν εξειδικευμένα ερωτηματολόγια η χρήση των οποίων μπορεί να συλλέξει περισσότερες πληροφορίες από τον ασθενή που σχετίζονται με τον πόνο. Σε πιο πολύπλοκα σύνδρομα πόνου η αποτελεσματική αντιμετώπισή του απαιτεί περισσότερες πληροφορίες. Το ερωτηματολόγιο πόνου McGill (McGill Pain Questionnaire) (MPQ) δημιουργήθηκε από τους Melzack και Torgerson και επιτρέπει την αξιολόγηση της ποιότητας του πόνου¹⁵⁴. Αποτελείται από τέσσερα κύρια μέρη. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει σχέδια του σώματος όπου σημειώνεται η εντόπιση και η κατανομή του πόνου. Στο δεύτερο μέρος χρησιμοποιούνται εβδομήντα οκτώ (78) περιγραφές που αξιολογούν τις αισθητικές, συγκινησιακές και γνωστικές διαστάσεις του πόνου. Αυτές κατανέμονται σε 20 ομάδες. Η αισθητική ομάδα περιλαμβάνει 10 υποομάδες, η συναισθηματική 5, η γνωστική 1 και η ποικίλη ομάδα περιλαμβάνει 4 υποομάδες¹⁵⁵.

Δίνει την εικόνα του πόνου σαν σύνολο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση τόσο του οξέος όσο και του χρόνιου πόνου. Ο χρόνος που απαιτείται για να συμπληρωθεί από τον ασθενή είναι 5 έως 15 λεπτά και ο ασθενής θα πρέπει να έχει ένα ικανοποιητικό μορφωτικό επίπεδο για να το συμπληρώσει. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς συνήθως έχουν δυσκολία για να το συμπληρώσουν, ωστόσο χρησιμοποιούν απλοποιημένες παραλλαγές του.

4.2.5 Σύντομη Μορφή Ερωτηματολογίου Mc Os (Short- Form MPQ)

Αποτελείται από 11 αισθητικές και 4 συναισθηματικές λεκτικές περιγραφές. Ο ασθενής καλείται να ταξινομήσει την ένταση κάθε περιγραφής σε μία κλίμακα από 0 έως 3. Υπολογίζονται τρία αποτελέσματα πόνου: η αισθητική συνιστώσα, η συναισθηματική και ο ολικός δείκτης πόνου Pain Rating Index PRI – Total¹⁵⁶. Επίσης, περιλαμβάνει ταξινόμηση της έντασης του παρόντος πόνου σε μία κλίμακα από 0 έως 5 (δείκτης PPI) και μία VAS.

4.2.6 Κλίμακα εκτίμησης του πόνου με πρόσωπα των Wong –Baker (WBFPS)

Η κλίμακα εκτίμησης του πόνου με πρόσωπα των Wong-Baker (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale, WBFPS) είναι μία κλίμακα ιδανική για άτομα με μειωμένο διανοητικό ή μορφωτικό επίπεδο. Αποτελείται από μία κλίμακα στην οποία απεικονίζονται έξι διαφορετικές εκφράσεις προσώπου που αντιστοιχούν σε αυξανόμενα επίπεδα έντασης του πόνου. Τα πρόσωπα αντιπροσωπεύουν καταστάσεις καθόλου πόνου έως αφόρητου πόνου, που απεικονίζονται από τα αριστερά προς τα δεξιά. Ζητάμε από τους ασθενείς να επιλέξουν το πρόσωπο που αντιπροσωπεύει τον πόνο που αισθάνονται. Παρόλο που αρχικά η κλίμακα σχεδιάστηκε για τον παιδιατρικό πληθυσμό¹⁵⁷, υπάρχουν μελέτες όπου φάνηκε χρήσιμη στην εκτίμηση του πόνου ενηλίκων με ψυχικά νοσήματα ή ηλικιωμένων με άνοια¹⁵⁸.



Εικόνα 3. Κλίμακα εκτίμησης του πόνου με πρόσωπα των Wong-Baker

5. Εκτίμηση του βάθους αναισθησίας, εκτίμηση αλγαισθησίας

5.1 Bispectral Index (BIS)

Η εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια πόνου ή επώδυνου ερεθίσματος υπό γενική αναισθησία, που συμβαίνει σε διαφορετικές περιοχές του φλοιού, μπορεί να μετρηθεί με μια ειδική τεχνική που ονομάζεται Bispectral Index (BIS). Αποτελεί μη επεμβατική εκτίμηση του βάθους αναισθησίας μέσω αισθητήρων δέρματος που τοποθετούνται μετωποκροταφικά και διαθέτουν τέσσερις απαγωγές. Το βάθος αναισθησίας μετράται με μια τιμή που κυμαίνεται από 0 (καθόλου φλοιϊκή δραστηριότητα) όπως συμβαίνει κατά την πολύ βαθιά καταστολή και ύπνωση του ασθενή (ισοηλεκτρική γραμμή στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα), έως 100 (εντελώς ξύπνιος)¹⁵⁹. Ο δείκτης BIS εκφράζεται από ένα καθαρό αριθμό και δεν μετράται με συγκεκριμένες μονάδες.

Η χρήση του BIS για την αξιολόγηση του πόνου έχει μελετηθεί στα χειρουργεία και στη ΜΕΘ. Σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς διαπιστώθηκε μια αύξηση της τιμής του BIS κατά τη διάρκεια επώδυνων διαδικασιών όπως η αναρρόφηση από τον

ενδοτραχειακό σωλήνα και η κινητοποίηση, που μπορεί να αναστραφεί με χορήγηση οπιοειδών, NMBA και κατασταλτικών φαρμάκων^{160,161}. Η παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας επηρεάζει την τιτλοποίηση της καταστολής κατά τη διάρκεια της διαδικασίας έγχυσης προποφόλης.

Είναι απλή στη χρήση και οι μετρήσεις φαίνεται να είναι ακριβείς.

5.2 Nociception level index (NOL)

Είναι μη επεμβατική συσκευή παρακολούθησης πόνου, μετρά πάνω από δύο παραμέτρους NOL (nociception level) index (Medasense, Ramat Gan, Israel). Μέχρι τώρα το NOL (nociception level) μπορεί να είναι το μόνο διαθέσιμο στο εμπόριο αληθώς πολυπαραμετρικό monitor για την αναλγησία. Όλοι οι αισθητήρες είναι ενσωματωμένοι σε ένα clip δαχτύλου παρόμοιου με το παλμικό οξύμετρο και είναι εύχρηστο.

Το NOL χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει διεγχειρητικά επώδυνα ερεθίσματα σε ασθενή υπό γενική αναισθησία και παρουσιάζει πιο γρήγορη αντίδραση σε σχέση με την καρδιακή συχνότητα ή την μέση αρτηριακή πίεση. Η αρχή μέτρησης στηρίζεται σε τέσσερις παραμέτρους: γαλβανική απόκριση δέρματος (συμπαθητικός τόνος), πληθυσμογραφικό κύμα παλμού (συμπαθητικός αγγειακός τόνος), θερμοκρασία και επιταχυνσιόμετρο (ασαφής συσχέτιση με την αλγαισθησία). Δεν είναι ξεκάθαρο εάν και πώς η θερμοκρασία και τα δεδομένα του επιταχυνσιόμετρου χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό του τελικού σκορ. Η κλίμακα μέτρησης έχει εύρος από 0 έως 100. Κατά την διάρκεια γενικής αναισθησίας το NOL ιδανικά πρέπει να διατηρείται μεταξύ 10 – 25.

Πρόσφατες κλινικές δοκιμές αναφέρουν ότι ο δείκτης NOL φαίνεται να έχει υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα από τον καρδιακό ρυθμό και τη μέση αρτηριακή πίεση για την ανίχνευση επώδυνων διεγέρσεων όπως η διασωλήνωση, η τομή και οι τετανικές διεγέρσεις σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία. Περιορισμοί της μεθόδου είναι η υπόταση, η λήψη αγγειοσυσπαστικών και οι διαταραχές του ρυθμού, όπως σε περίπτωση κοιλικής μαρμαρυγής. Ωστόσο λόγω έλλειψης πλήρως ανεξάρτητων μελετών, δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτό αποτελεί κλινικό όφελος¹⁶².

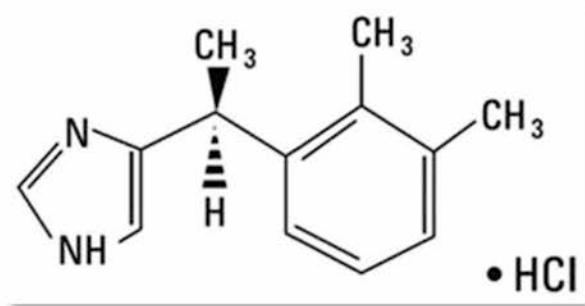
6. Δεξμεδετομιδίνη

6.1 Εισαγωγή

Η δεξμεδετομιδίνη αποτελεί έναν εκλεκτικό α_2 -αδρενεργικό αγωνιστή, με συγγένεια προς τον υποδοχέα 7 με 8 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με την κλονιδίνη (1620:1 και 220:1). Η δεξμεδετομιδίνη είναι μοναδική καθώς παρέχει καταστολή, αγγόλυση, ύπνωση και αναλγησία με περιορισμένη καταστολή του αναπνευστικού συστήματος¹⁶³. Εισήχθη στην κλινική πράξη το 1999 μετά από έγκριση στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) από τον FDA, για χρήση της στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας για βραχεία καταστολή <24 ώρες σε μηχανικά υποστηριζόμενους ασθενείς, καθώς και από το 2008 ως συμπληρωματική καταστολή και αναλγησία στις χειρουργικές επεμβάσεις και διαγνωστικές εξετάσεις. Έκτοτε, έχει καθιερωθεί η χρησιμότητά της στην αντιμετώπιση του στερητικού συνδρόμου και της συμπτωματολογίας του κατά την απεξάρτηση, στο οξύ οργανικό ψυχοσύνδρομο, στην αγγόλυση των παιδιατρικών ασθενών, αλλά και για την παράταση του χρόνου αναλγησίας της υπαραχνοειδούς αναισθησίας και των περιφερικών νευρικών αποκλεισμών. Προτείνεται η χορήγηση δόσης φόρτισης 1μg/kg για 10 λεπτά, που συνήθως ακολουθείται από συνεχή στάγδην έγχυση 0,7μg/kg/h για την επίτευξη καταστολής κατά τη διάρκεια διαφόρων ιατρικών παρεμβάσεων. Πρακτικά η χορηγούμενη δόση¹⁶⁴ τιτλοποιείται μεταξύ 0,2 και 1μg/kg/h ανάλογα με το κλινικό αποτέλεσμα.

6.2 Φυσικοχημικά Χαρακτηριστικά

Η δεξμεδετομιδίνη είναι ένα d-εναντιομερές της μεδετομιδίνης, που χρησιμοποιείται αντίστοιχα στην κτηνιατρική, και ανήκει στην ιμιδαζολική υποκατηγορία των α_2 αγωνιστών. Είναι υδατοδιαλυτή και ο μοριακός τύπος της είναι $C_{13}H_{16}N_2$.



Εικόνα 4. Η χημική δομή της δεξμεδετομιδίνης (Ertler et al., 1999)

6.3 Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός

Η δεξμεδετομιδίνη μετά την ενδοφλέβια χορήγησή της, παρουσιάζει την εξής φαρμακοκινητική ακολουθία: φάση ταχείας κατανομής με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 6 λεπτών, χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής περίπου 2 ώρες, ρυθμό κάθαρσης 39L/hr, και σταθερό όγκο ανακατανομής περίπου 118L. Η φαρμακοκινητική της είναι γραμμική για το εύρος δόσης 0.2 με 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ σε χορήγηση έως 24 ώρες. Η δεξμεδετομιδίνη συνδέεται κατά 94% κατά μέσο όρο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο λόγος συγκέντρωσής της είναι 0.66 σε ασθενείς που δεν έχουν ηπατική δυσλειτουργία¹⁶⁵. Η δεξμεδετομιδίνη υπόκειται ηπατικό μεταβολισμό, μέσω της άμεσης γλυκουρονιδίωσης και μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450. Η απέκκριση της γίνεται από τα ούρα και τα κόπρανα. Η φαρμακοκινητική της φαίνεται να είναι αμετάβλητη με την ηλικία, το βάρος, και τη νεφρική λειτουργία, αλλά σχετίζεται άμεσα με το ύψος.

Η ενδοφλέβια οδός χορήγησή της έχει επίσημη έγκριση, αν και έχουν δοκιμαστεί και άλλες οδοί χορήγησης. Το φάρμακο υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου, με βιοδιαθεσιμότητα να υπολογίζεται γύρω στο 16% κατά τη χορήγηση από το στόμα, ενώ απορροφάται ικανοποιητικά από τους βλεννογόνους της παρειάς και της ρινός, ιδιότητα που το επιτρέπει να χορηγείται σε παιδιατρικούς και μη συνεργάσιμους ασθενείς¹⁶⁴.

6.4 Φαρμακοδυναμική

Οι υπότυποι των α_2 αδρενεργικών υποδοχέων που έχουν περιγραφεί στους ανθρώπους είναι τρεις: οι α_2A , οι α_2B , και οι α_2C . Οι α_2A αδρενεργικοί υποδοχείς, κυρίως εντοπίζονται μετασυναπτικά στις περιφερικές φλέβες και σχετίζονται με την

προσυναπτική αναστολή της επανατροφοδότησης της απελευθέρωσης της νορεπινεφρίνης μειώνοντας την αγγειοσύσπαση, καθώς και με την εμφάνιση υπότασης, την αναλγησία, την καταστολή και την αναστολή των επιληπτικών σπασμών. Οι α2B και οι α2C υποδοχείς εντοπίζονται κυρίως στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Οι α2B υποδοχείς παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του αγγειακού συστήματος του πλακούντα κατά την εμβρυική ανάπτυξη¹⁶⁵. Οι α2C υποδοχείς συμμετέχουν στην αναστολή της επανατροφοδότησης της απελευθέρωσης των κατεχολαμινών από τον μυελό των επινεφριδίων, καθώς και στην αναλγητική δράση της μονοξειδάσης και στην τροποποίηση της συμπεριφοράς. Οι υποδοχείς αυτοί συμμετέχουν στη συμπαθητικόλυση, στην καταστολή και στην αναλγητική επίδραση με τη δράση των α2 αγωνιστών.

6.5 Επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα

6.5.1 Καταστολή

Η δεξμεδετομιδίνη φαίνεται να έχει δύο κύριες δράσεις στους α2 υποδοχείς των νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος¹⁶⁵:

-Αναστολή της απελευθέρωσης της νορεπινεφρίνης στον υπομέλανα τόπο του πλαγιοκοιλιακού προοπτικού πυρήνα, που συνεπάγεται μείωση της διέγερσης του μεσεγκεφάλου, του υποθαλάμου, και του ποντινού διεγερτικού πυρήνα. Μείωση των προβολών, που έχει σαν αποτέλεσμα τη GABAεργική απελευθέρωση και την απελευθέρωση της γαλανίνης στο φυματομαστικό πυρήνα, που οδηγεί σε μείωση της απελευθέρωσης ισταμίνης στις φλοιώδεις και υποφλοιώδεις προβολές, προκαλώντας απώλεια της συνείδησης.

-Αναστολή της αγωγής των ιόντων μέσω των L- και P- τύπου διαύλων ασβεστίου, διευκολύνοντας την αγωγή μέσω των διαύλων καλίου που ενεργοποιούνται από το ασβέστιο και ανοίγουν με το δυναμικό.

Η δεξμεδετομιδίνη προσφέρει καταστολή, που ομοιάζει με τον ύπνο μη ταχείας κίνησης των οφθαλμών, ενώ οι ασθενείς είναι εύκολα αφυπνίσσιμοι, με την δυνατότητα εκτέλεσης εντολών και με ελάχιστη αναπνευστική καταστολή¹⁶³. Σε καταστάσεις στέρησης ύπνου, όπως είναι η νοσηλεία σε ΜΕΘ, φαίνεται να συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας της γνωσιακής και ανοσολογικής λειτουργίας του ΚΝΣ. Φαίνεται ότι η κατασταλτική δράση της δεξμεδετομιδίνης

σχετίζεται με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, με συγκεντρώσεις από 0,2 ως 0,3 ng/ml να επιφέρουν καταστολή σε ικανοποιητικά επίπεδα, η οποία όμως συνοδεύεται από ταχύτατη αφύπνιση. Σε συγκεντρώσεις περισσότερο από 1,9 ng/ml, επιτυγχάνεται εντονότερου βαθμού καταστολή, με δυσκολία όμως στην αφύπνιση¹⁶⁴.

Η αναστροφή των α2 αγωνιστών στην κτηνιατρική είναι εφικτή με τη χρήση α2 ανταγωνιστών, και συγκεκριμένα της ατιπαμεζόλης, η οποία δεν έχει έγκριση για χρήση στον άνθρωπο, καθώς η δράση της συνιστάται σε αθρόα απελευθέρωση ισταμίνης και μεγάλα ποσοστά καρδιαγγειακής κατάρρευσης.

6.5.2 Αναλγησία

Η δεξμεδετομιδίνη έχει αντιφατικά και σύνθετα αποτελέσματα, αλλά διεκδικεί μία θέση στην πολυπαραγοντική αναλγησία. Όπως είναι γνωστό, οι α2 αγωνιστές παρατείνουν τη δράση των τοπικών αναισθητικών στην περιοχική αναισθησία και στους νευρικούς αποκλεισμούς. Η δεξμεδετομιδίνη όταν χρησιμοποιείται υπαραχοειδώς, μειώνει την αρτηριακή πίεση εντός 60 δευτερολέπτων, ενώ επισκληριδίως διαχέεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και η πτώση της αρτηριακής πίεσης εμφανίζεται 5 έως και 20 λεπτά μετά την έγχυση¹⁶⁵. Η συστηματική χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης περιορίζει τις απαιτήσεις σε οπιοειδή, ιδίως στους μετεγχειρητικούς ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ, οι ανάγκες σε συνεχή έγχυση μειώθηκαν έως και 50%.

Δεν είναι ακόμα σαφής ο μηχανισμός που η δεξμετομιδίνη επιτυγχάνει την αναλγητική της δράση. Από διάφορες κλινικές μελέτες φαίνεται ότι ενώ η χορήγησή της σε συνδυασμό με άλλους αναλγητικούς παράγοντες ελαττώνει τις απαιτήσεις σε οπιοειδή, δεν έχει κάποια σημαντική αναλγητική δράση όταν χορηγείται ως μοναδικός αναλγητικός παράγοντας. Ειδικότερα, όταν χορηγείται σε υγιείς εθελοντές ως μοναδικός παράγοντας, σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα έως και 1,23ng/ml, δε φαίνεται να παρέχει επαρκή αναλγησία μετά από έκθεση του ασθενούς σε θερμικό ή ηλεκτρικό ερέθισμα. Επίσης, εάν τη συγκρίνουμε με τη ρεμιφεντανύλη, φαίνεται ότι η δεξμετομιδίνη ακόμα και σε συγκεντρώσεις των 2,4ng/ml στο πλάσμα, δεν παρέχει αναλγησία που να συγκρίνεται με το αναλγητικό αποτέλεσμα της ρεμιφεντανύλης. Γι' αυτό το λόγο, θεωρείται ότι ένα μέρος των αναλγητικών της ιδιοτήτων πιθανόν οφείλεται στην αλλαγή της αντίληψης του πόνου από τον ασθενή, ταυτόχρονα με τη μείωση του άγχους που προκαλεί.¹⁶⁴

6.5.3 Νευροπροστασία και άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ

Η δεξμεδετομιδίνη και οι επιδράσεις της δεν είναι επαρκώς μελετημένες στους ανθρώπους σε αντίθεση με τα ζώα, κυρίως σε μοντέλα βασισμένα σε ποντίκια και σκύλους. Από τα στοιχεία που έχουν συλλεχθεί από τις μελέτες σε ζώα, η δεξμεδετομιδίνη φαίνεται να μειώνει την εγκεφαλική νέκρωση και να βελτιώνει την νευρολογική έκβαση μέσω της μείωσης της παραγωγής κατεχολαμινών σε προκλητές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και ισχαιμία¹⁶⁵. Η νευροπροστασία που ενδεχομένως προσφέρει στα ζωικά μοντέλα, οφείλεται σε παραγωγή προαποπτωτικών και αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών. Στους ανθρώπους, η νευροπροστασία δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων. Ένα άλλο εύρημα, είναι η προεπιληπτογόνος δράση της δεξμεδετομιδίνης στα ποντίκια, που δεν έχει παρατηρηθεί στους ανθρώπους. Η δεξμεδετομιδίνη αμβλύνει τη μνήμη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, καθώς σε δόσεις κλινικής καταστολής διατηρείται η δυνατότητα ανάκλησης καρτών με εικόνες, και η δυνατότητα αυξάνεται με αύξηση της δόσης.

6.5.4 Επιδράσεις στο Αναπνευστικό σύστημα

Η δεξμεδετομιδίνη, σε δόσεις που προκαλεί σημαντική καταστολή, μειώνει τον κατά λεπτό αερισμό χωρίς μεταβολή της καμπύλης ανταπόκρισης στο αυξανόμενο CO₂. Οι μεταβολές που προκαλεί ομοιάζουν αυτές του φυσιολογικού ύπνου, καθώς η αναπνευστική απάντηση στην υπερκαπνία και στην υποξία είναι ανεπηρέαστη.

6.5.5 Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

Οι α2 αγωνιστές επιδρούν στο καρδιαγγειακό σύστημα μειώνοντας τον καρδιακό ρυθμό και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, με έμμεσο αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής παροχής, τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και την αρτηριακή πίεση¹⁶⁵. Σε εφάπαξ χορήγηση δεξμεδετομιδίνης 2μg/kg, η ανταπόκριση είναι διφασική, με μία αρχική παροδική υπέρταση και βραδυκαρδία που λύνονται σε 1 ώρα και 15 λεπτά αντίστοιχα. Αυτή η διφασικότητα είναι δυνατόν να αποφευχθεί με την έγχυση της δεξμεδετομιδίνης σε περισσότερο από 20 λεπτά και την ορθή τιτλοποίησή της βάσει της ανταπόκρισης. Η έγχυση προκαλεί αντιρροπιστική μείωση στο συστηματικό συμπαθητικό τόνο χωρίς μεταβολές της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, με αναμενόμενη υπόταση και βραδυκαρδία, εμφανείς κατά την έγχυση της δόσης φόρτισης.

Από μελέτες με χρήση διοισοφάγειου υπερηχογραφίας, προκύπτει ότι η χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης είναι πιθανό να μειώσει την καρδιακή παροχή, μετά την εφάπαξ χορήγησή της. Αυτό δικαιολογείται από την εκσεσημασμένη βραδυκαρδία που ακολουθεί, ενώ ο όγκος παλμού δε φαίνεται να μεταβάλλεται. Η δόση φόρτισης του φαρμάκου είναι καλύτερα να αποφεύγεται σε ασθενείς με καρδιακή παροχή που είναι εξαρτώμενη από την καρδιακή συχνότητα¹⁶⁴.

Εξαιρετικά ενδιαφέρον εύρημα στα μοντέλα ζώων αποτελεί η επίδραση της δεξμεδετομιδίνης στην επαναιμάτωση των ισχαιμικών ζωνών του μυοκαρδίου, καθώς φαίνεται να μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο και να επανακατανέμει την αιματική ροή προς τις περιοχές με ισχαιμική βλάβη, αλλά και να μειώνει τα επίπεδα των γαλακτικού οξέος στον ορό μετά την ισχαιμία.

Όταν συγχορηγείται με άλλους κατασταλτικούς/ αναλγητικούς παράγοντες, όπως η προποφόλη και η ρεμιφεντανύλη, η πιθανότητα να προκληθεί άπνοια αυξάνεται σημαντικά¹⁶⁴.

Σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, η δεξμεδετομιδίνη εξασθενεί τη φλεγμονώδη αντίδραση και τις βλάβες ισχαιμίας επαναιμάτωσης των νεφρών. Επίσης, έχουν περιγραφεί νευροπροστατευτικές και καρδιοπροστατευτικές δράσεις, οφειλόμενες σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση προαποπτωτικών κινασών, την τροποποίηση οξειδωτικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων και την ενεργοποίηση της συνθάσης του ενδοθηλιακού νιτρικού οξειδίου¹⁶⁴.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δεξμεδετομιδίνης που παρατηρούνται συχνότερα είναι η υπέρταση (15%), η υπόταση (25%), και η βραδυκαρδία (13%). Η υπόταση και η βραδυκαρδία είναι οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται, περίπου στο 1% των ασθενών που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ, ενώ μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου δεν αποκαθίστανται αμέσως. Έτσι εξηγείται γιατί ασθενείς που εμφανίζουν μείωση κατά 30% της καρδιακής τους συχνότητας με τη χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης, βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή και ανθεκτική βραδυκαρδία. Συνήθως η βραδυκαρδία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αρχικής δόσης φόρτισης της δεξμεδετομιδίνης, έτσι συστήνεται να αποφεύγεται η δόση φόρτισης στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, αλλά και σε όσους πιστεύεται ότι είναι καλύτερο να αποφευχθεί μια πιθανή βραδυκαρδία, όπως ασθενείς με σοβαρή καρδιακή νόσο. Επίσης, αναφέρεται η εμφάνιση ξηροστομίας, ναυτίας, εμέτου,

υπεργλυκαιμίας, υπογλυκαιμίας, ισχαιμίας του μυοκαρδίου, ταχυκαρδίας, διέγερσης και υπερθερμίας¹⁶⁶.

Ως συμπέρασμα, η δεξμεδετομιδίνη είναι ένας ασφαλής και αποτελεσματικός κατασταλτικός παράγοντας για διεγχειρητική χορήγηση, για χορήγηση κατά τη διάρκεια παρεμβάσεων επίτευξης μέτριας ως βαθειάς καταστολής, στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας και στη συγχορήγηση με τοπικά αναισθητικά. Επιπλέον σε μακροχρόνια χορήγηση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ, φαίνεται να μειώνει και τη συχνότητα εμφάνισης παραληρήματος της ΜΕΘ¹⁶⁶.

7. Θωρακοχειρουργική επέμβαση

Η χορήγηση αναισθησίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοχειρουργική επέμβαση είναι θέμα που μας απασχολεί πολύ σήμερα. Περιλαμβάνει τη χορήγηση αναισθησίας σε ποικιλία θεραπευτικών και διαγνωστικών επεμβάσεων που αφορούν τους πνεύμονες, την τραχεία, τον οισοφάγο και άλλες ενδοθωρακικές δομές. Δίνεται έμφαση στη μετεγχειρητική φροντίδα, όμως θα πρέπει επίσης να δοθεί προσοχή στην προεγχειρητική εκτίμηση και στη διεγχειρητική διαχείριση. Ειδικότερα οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομές πνευμονικού παρεγχύματος, (resection) ή επέμβαση ελάττωσης πνευμονικού όγκου, συνήθως είναι μεγάλης ηλικίας, πρώην ή νυν βαρείς καπνιστές και υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να πάσχουν από βαρεία πνευμονική νόσο¹⁶⁷. Το είδος των ασθενών που υποβάλλονται σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις συνεχώς αλλάζει καθώς επίσης και το είδος των επεμβάσεων και είναι απαραίτητο οι αναισθησιολογικές τεχνικές να προσαρμόζονται στα καινούργια δεδομένα. Το μεγαλύτερο μέρος των θωρακοχειρουργικών επεμβάσεων που διενεργούνται σήμερα, αφορά κακοήθεις νόσους του πνεύμονα, του οισοφάγου και του μεσοθωρακίου. Οι κύριες αιτίες περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις σχετίζονται με επιπλοκές από το αναπνευστικό¹⁶⁸ και το καρδιαγγειακό σύστημα.

Η εξέλιξη της θωρακοχειρουργικής συνδέεται στενά με την εξέλιξη της αναισθησίας για επεμβάσεις θώρακα καθώς και με εξειδικευμένες αναισθησιολογικές και χειρουργικές τεχνικές, που δίνουν νέες δυνατότητες στην υποστήριξη των ασθενών περιεγχειρητικά ώστε να είναι δυνατή η αντιμετώπιση των προβλημάτων.

7.1 Μετεγχειρητική φροντίδα

Το ιδεώδες είναι οι ασθενείς μετά από θωρακοχειρουργική επέμβαση να αποδιασωληνώνονται αμέσως μετά την εκτομή ώστε να ελαττώνεται η πιθανότητα διαφυγής αέρα και να ελαττωθεί η τάση στους κύριους βρόγχους. Σε ειδικές περιπτώσεις όπου έχουμε μετεγχειρητικό μηχανικό αερισμό σε ασθενείς με σοβαρή οξυαιμία και διαταραχή ανταλλαγής των αερίων, υποθερμίας ή διεγχειρητικής αιμορραγίας, η υποθερμία πρέπει να διορθώνεται διότι ο ασθενής κινδυνεύει από ισχαιμία του μυοκαρδίου¹⁶⁹. Αμέσως μετά την επέμβαση πρέπει να γίνεται ακτινογραφία θώρακα για να επιβεβαιώνεται η έκπτυξη των πνευμόνων, η θέση των παροχετεύσεων και του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και να αποκλείεται η αιμορραγία.

7.2 Μετεγχειρητική αναλγησία

Τη θωρακοχειρουργική επέμβαση ακολουθεί μετεγχειρητικός πόνος που προέρχεται από πολλές αιτίες, από την τομή (του δέρματος, των διαθωρακικών μυών, των πλευρών, του στέρνου), το υπεξάρθρημα των αρθρώσεων του χόνδρου, τις βλάβες των μεσοπλευρίων νεύρων, και τον ερεθισμό των πλευρών από τους σωλήνες παροχέτευσης. Κατά την αναπνοή και το βήχα γίνεται έλξη του χειρουργικού τραύματος και μετακίνηση της πλευράς, με αποτέλεσμα την αύξηση του πόνου. Είναι πολύ σημαντική η καλή μετεγχειρητική αναλγησία, όχι μόνο για να νοιώθει ευχάριστα και άνετα ο ασθενής, αλλά και διευκολύνοντας την αναπνοή και το βήχα να διατηρήσει την αναπνευστική του λειτουργία. Επίσης ελαττώνοντας τον ερεθισμό του συμπαθητικού συστήματος, ελαττώνει την πιθανότητα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και βελτιώνοντας την κινητικότητα του ασθενούς ελαττώνει την πιθανότητα της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής. Τέλος ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης χρόνιου πόνου.

Μία από τις επιπλοκές της θωρακοτομής με συχνότητα που κυμαίνεται από 15 έως 67% είναι το μετά θωρακοτομή επώδυνο σύνδρομο (postthoracotomy pain syndrome) PTPS, ο πόνος όμως είναι έντονος στο 25% των περιστατικών¹⁷⁰.

Ένας μεγάλος αριθμός διαφορετικών τρόπων αναλγησίας είναι διαθέσιμος για τη μετεγχειρητική αναλγησία. Οι θωρακοτομές συνοδεύονται από πόνο, για την αντιμετώπιση του οποίου έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές τεχνικές όπως ενδοφλέβιος χορήγηση οπιοειδών, χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία, αποκλεισμοί μεσοπλευρίων νεύρων,

παρασπονδυλικοί αποκλεισμοί, ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση τοπικών αναισθητικών^{171,172}.

Η συστηματική χορήγηση οπιοειδών μπορεί να ελέγχει αποτελεσματικά τον πόνο, για να τον καλύψουμε όμως κατά την κίνηση ή τον βήχα, θα πρέπει να βρίσκεται σε συγκεντρώσεις, τέτοιες που προκαλούν καταστολή¹⁷³.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη προκαλούν καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα, μειώνοντας ταυτόχρονα την κατανάλωση οπιοειδών¹⁷⁴.

Τα τοπικά αναισθητικά μπορούν να χορηγηθούν επισκληριδίως, παρασπονδυλικά ή για τη διήθηση των μεσοπλευρίων νεύρων.

Σήμερα επικρατεί η άποψη ότι η αντιμετώπιση του πόνου πρέπει να είναι πολυπαραγοντική, καθώς δεν υπάρχει μέθοδος που να είναι αρκετή, ώστε από μόνη της να αντιμετωπίσει τον πόνο μετά από θωρακοτομή ή VATS..

7.2.1 Προληπτική αναλγησία κατά τις θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις

Η προληπτική αναλγησία παραμένει ένα θέμα υπό διερεύνηση με πολλές αντικρουόμενες γνώμες για την αποτελεσματικότητά της. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν πριν τη θωρακοχειρουργική επέμβαση συστηματικά οπιοειδή, διήθηση με τοπικά αναισθητικά, επισκληρίδιο αναλγησία, ΜΣΑΦ, μεσοπλεύριο, παρασπονδυλικό ή ενδοϋπεζωκοτικό αποκλεισμό.

7.2.2 Επισκληρίδιος αναλγησία

Η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία χρησιμοποιείται ευρέως και είναι μια αποτελεσματική τεχνική για τον πόνο μετά θωρακοχειρουργική επέμβαση, ελαττώνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών του αναπνευστικού σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοτομή ή σε θωρακοσκοπήση¹⁷⁵. Ο επισκληρίδιος καθετήρας συνήθως τοποθετείται στο ύψος μεταξύ Θ5 και Θ8 από τον αναισθησιολόγο πριν τη χορήγηση της αναισθησίας.

Χορηγούνται οπιοειδή ή τοπικά αναισθητικά η συνδυασμός τους με bolus δόσεις εάν αυτό κριθεί απαραίτητο.

Όταν τα τοπικά αναισθητικά χρησιμοποιούνται επισκληριδίως προκαλούν αποκλεισμό των νεύρων. Ο αποκλεισμός των θωρακικών και κρανιακών συμπαθητικών νεύρων, προκαλεί υπόταση και βραδυκαρδία ειδικά όταν υπάρχει υποβολαιμία.

7.2.3 Πολυπαραγοντική αναλγησία

Μεγάλη σημασία δίδεται στην πολυπαραγοντική (multimodal) ή ισοζυγισμένη (balanced) αναλγησία στο συνδυασμό δηλαδή φαρμάκων ή και οδών χορήγησης με στόχο την αποτελεσματικότερη αναλγησία και στις επεμβάσεις μετά θωρακοτομή¹⁷⁶.

Η συγχορήγηση διαφορετικών αναλγητικών φαρμάκων, βελτιώνει το αποτέλεσμα, μέσω συνεργικής δράσης, μειώνοντας ταυτόχρονα τις δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁷⁷. Η πολυπαραγοντική αναλγησία έχει το πλεονέκτημα έναντι της συστηματικής χορήγησης μόνο των οπιοειδών, ότι προσφέρει εξαιρετική αναλγησία, ταχύτερη κινητοποίηση του ασθενούς, ελαττώνοντας τις δόσεις των απαιτούμενων οπιοειδών και κατ'επέκταση χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών¹⁷⁸.

7.2.4 Θωρακικοί νευρικοί αποκλεισμοί

Οι περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί της θωρακικής χώρας περιλαμβάνουν τους αποκλεισμούς μεσοπλεύριων νεύρων, παρασπονδυλικούς θωρακικούς αποκλεισμούς και τους αποκλεισμούς της θωρακικής περιτονίας.

Οι ανωτέρω αποκλεισμοί νεύρων χρησιμοποιούνται για διεγχειρητική αναισθησία ή/και για μετεγχειρητική αναλγησία σε διάφορες επεμβάσεις που αφορούν το στήθος και την άνω κοιλία.

7.2.4.1 Αποκλεισμοί μεσοπλεύριων νεύρων

Κάθε μεσοπλεύριος αποκλεισμός νεύρου μπορεί να αποκλεισθεί ξεχωριστά ώστε να επιφέρει αναισθησία και αναλγησία σε διάφορες θωρακικές επεμβάσεις (θωρακοτομές, video-assisted thoracoscopy VATS, τοποθέτηση θωρακικών σωλήνων, επεμβάσεις μαστού, κατάγματα πλευρών, και επεμβάσεις άνω κοιλίας^{179,180}). Κάθε μεσοπλεύριος αποκλεισμός νεύρου, προκαλεί μία ζωνοειδή έκταση αναισθησίας στο επιλεγμένο επίπεδο. Ο αποκλεισμός είναι εύκολο να επιτευχθεί, αν και συχνά απαιτούνται αποκλεισμοί πολλών νεύρων.

Όταν συνηθίζεται να αντιμετωπίζεται ο οξύς πόνος σε πολυτραυματίες με πολλαπλά κατάγματα πλευρών με αποκλεισμούς μεσοπλεύριων νεύρων (intercostals nerve block) φαίνεται να ελαττώνουν τις απαιτήσεις σε οπιοειδή και να βελτιώνουν

τους αναπνευστικούς μηχανισμούς¹⁸⁰⁻¹⁸². Επίσης είναι αποτελεσματικοί στη διαχείριση του πόνου μετά από επέμβαση μαστού ή θώρακα¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Τα τοπικά αναισθητικά όταν χορηγούνται ταχέως μπορούν να ελαττώσουν τη διάρκεια της αναισθησίας και αναλγησίας και να αυξήσουν την πιθανότητα τοξικότητας των τοπικών αναισθητικών. Η επιπρόσθετη χορήγηση επινεφρίνης μπορεί να ελαττώσει την πρόσληψη, επιτρέποντας τη χρήση τοπικών αναισθητικών σε μικρότερη συγκέντρωση, επιτυγχάνοντας με αυτόν τον τρόπο μεγαλύτερη διάρκεια δράσης του block.

Ο κίνδυνος των μεσοπλεύριων αποκλεισμών είναι ο πνευμοθώρακας και υπάρχει μικρότερη πιθανότητα να συμβεί, όταν ο αποκλεισμός γίνεται με τη χρήση υπερήχων. Ο κίνδυνος του ασυμπτωματικού και συμπτωματικού πνευμοθώρακα είναι 0,1% και 0,5% αντίστοιχα¹⁸⁶. Η τοξικότητα από τοπικά αναισθητικά είναι πιθανόν να συμβεί όταν πραγματοποιούνται πολλαπλοί αποκλεισμοί.

7.2.4.2 Θωρακικοί παρασπονδυλικοί αποκλεισμοί

Η επιτυχία του εξαρτάται από το πόση ποσότητα τοπικού αναισθητικού έχει ενεθεί στον παρασπονδυλικό χώρο. Ο αποκλεισμός αυτός αναισθητοποιεί τα νεύρα της σπονδυλικής στήλης που διαπερνούν το παρασπονδυλικό διάστημα.

Προκύπτει σωματικός και συμπαθητικός αποκλεισμός νεύρων, παρόμοιος με αυτόν που επιτυγχάνεται στον επισκληρίδιο αποκλεισμό. Κυρίως χρησιμοποιείται για αναλγησία σε μαστεκτομές, πλαστικές στο στήθος, θωρακικές επεμβάσεις, νεφρεκτομές και κατάγματα πλευρών. Μία έγχυση σε παρασπονδυλικό αποκλεισμό στο διάστημα Θ4 έχει περιγραφεί σαν μία εναλλακτική στη γενική αναισθησία σε επεμβάσεις μαστού^{187,188} και έχει περιγραφεί ως μόνη μέθοδος αναισθησίας σε θωρακοσκοπικές επεμβάσεις (VATS)¹⁸⁹. Πολλές μελέτες αναφέρουν βελτίωση της μετεγχειρητικής έντασης του πόνου και ελάττωση της κατανάλωσης των αναλγητικών μετά από παρασπονδυλικό αποκλεισμό σε επέμβαση μαστού¹⁹⁰. Πολλές μελέτες αλλά όχι όλες έχουν αναφέρει ελάττωση της πιθανότητας και της σοβαρότητας του χρόνιου πόνου μετά από επεμβάσεις στο μαστό^{191,192}. Συγκριτικά με τον επισκληρίδιο αποκλεισμό, ο παρασπονδυλικός (TPVB) προσφέρει μικρότερη πιθανότητα υπότασης, κατακράτηση ούρων, προβλήματα αναπνευστικού και μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου^{193,194}.

7.4.2.3 Νευρικός αποκλεισμός του πρόσθιου οδοντωτού μυός

Ο νευρικός αποκλεισμός του πρόσθιου οδοντωτού μυός (Serratus Anterior Plane block, SAP block) είναι νεότερη τεχνική περιοχικής αναισθησίας του θώρακα και αναφέρεται σε πρόσφατες μελέτες. Παρέχει αναλγησία σε βαθιές δομές στο πρόσθιο, στη μασχάλη καθώς και στο πλάγιο τμήμα της οπίσθιας πλευράς του θωρακικού τοιχώματος ως εναλλακτική λύση έναντι της θωρακικής επισκληριδίου και του παρασπονδυλικού αποκλεισμού. Μπορεί επίσης να προσφέρει αναλγησία σε κατάγματα πλευρών, θωρακοτομές και επεμβάσεις μαστού. Συνήθως ο αισθητικός αποκλεισμός καλύπτει τα δερμοτόμια από Θ2 έως Θ9. Ο αποκλεισμός πραγματοποιείται με χορήγηση μιας δόσης τοπικού αναισθητικού είτε επιφανειακά, είτε εν τω βάθει στον πρόσθιο οδοντωτό μυ. Εναλλακτικά, μπορεί να τοποθετηθεί καθετήρας με συνεχή στάγδην έγχυση τοπικού αναισθητικού. Ωστόσο τα στοιχεία που υπάρχουν για την κλινική σημασία της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής του είναι ακόμα ελλιπή¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

8. Μεθοδολογία/Methods

8.1 Στόχος ανασκόπησης

Η διεξαγωγή αυτής της μελέτης αποφασίσθηκε για να εκτιμηθεί η επίδραση της δεξμετομιδίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις.

Η παρούσα μελέτη έχει εγκριθεί από το επιστημονικό συμβούλιο του Νοσοκομείου Α.Ν.Θ. Θεαγένειο στο οποίο διεξήχθη. (Αριθμ Πρωτ: 9276/3/6/2022). Αρχισε τον Σεπτέμβριο του 2022, συμμετείχαν 53 ασθενείς, ηλικίας 29 – 85 ετών, οι οποίοι εισήχθησαν στην θωρακοχειρουργική κλινική του Θεαγένειου Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης. Μετά από ενημέρωση για το αντικείμενο της μελέτης και την έγγραφη συγκατάθεσή τους, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θωρακοχειρουργική επέμβαση.

Οι ασθενείς για να εισαχθούν στη μελέτη έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού.

8.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών στη μελέτη και κριτήρια αποκλεισμού

Κριτήρια ένταξης ασθενών στη μελέτη

- Η ηλικία ασθενούς 18 έως 85 ετών
- Η γραπτή συναίνεση ασθενούς
- Η κατάταξη κατά ASA-PS 1-3
- Η υποβολή του ασθενούς σε προγραμματισμένη θωρακοχειρουργική επέμβαση

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

- Η άρνηση του ασθενούς να συμμετέχει στη μελέτη
- Η αλλεργία ή δυσανεξία στο dexdor
- Το ιστορικό προηγούμενης καρδιοχειρουργικής ή θωρακοχειρουργικής επέμβασης
- Η παρουσία άλλου συνδρόμου χρόνιου πόνου

- Γνωστό ιστορικό κατάθλιψης ή άλλης ψυχιατρικής νόσου
- Η νεφρική ανεπάρκεια
- Ιστορικό κατάχρησης ουσιών

8.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων

Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, προοπτική, διπλή τυφλή μελέτη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν μετά από τυχαιοποίηση με πρόγραμμα υπολογιστή από ανεξάρτητο ερευνητή σε δύο ομάδες:

- 1η Ομάδα = ομάδα dexdor, στους ασθενείς χορηγήθηκε με ενδοφλέβια αντλία dexmedetomidine 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (έναρξη 20' πριν την εισαγωγή στην αναισθησία), συνεχή έγχυση διεγχειρητικά σε δόση 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ μέχρι 10' πριν τη λήξη του χειρουργείου,
- 2η Ομάδα = ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς έλαβαν placebo

Οι ασθενείς δεν γνώριζαν σε ποια ομάδα ανήκουν, το ίδιο και ο πρωταρχικός ερευνητής, Μια νοσηλεύτρια που δεν συμμετείχε στη μελέτη ήταν υπεύθυνη για την παρασκευή του διαλύματος που θα χρησιμοποιούνταν.

Αρχικά γινόταν λήψη του ιστορικού και καταγραφή των στοιχείων του ασθενούς. Στη συνέχεια γινόταν η ενημέρωση του ασθενούς και η λήψη της ενυπόγραφης συγκατάθεσής του για τη συμμετοχή στη μελέτη.

Κατά την προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών γινόταν :

- Λήψη ατομικού ιστορικού και αντικειμενική εξέταση του ασθενούς
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών
- Ακτινογραφία θώρακα
- Διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς
- Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής με σπιρομέτρηση, που περιελάμβανε μετρήσεις της λειτουργικής ζωτικής ικανότητας (FVC) και του βιαίως εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1) καταγεγραμμένες ως απόλυτες τιμές και ως ποσοστό προβλεπόμενων τιμών (FVC%, FEV1%).
- εργαστηριακές εξετάσεις (γενική αίματος, βιοχημικό έλεγχο και έλεγχο πήκτικότητας του αίματος)

Μετά την άφιξη του ασθενούς στο χώρο του χειρουργείου τοποθετούνταν φλεβικός καθετήρας 16 G, από όπου γινόταν η χορήγηση υγρών καθώς και η αρχική

δόση του διαλύματος που ήταν δεξμετομιδίνη σε δόση 1γ//kg ΒΣ ή Ν/Σ 0,9% στην ίδια δόση.

Στους ασθενείς της 2^{ης} ομάδας η χορήγηση διαλύματος Ν/Σ 0,9% γινόταν στην ίδια δόση 1 ml/kg ΒΣ. Η τοποθέτηση του φλεβοκαθετήρα γινόταν στο χέρι της αντίθετης πλευράς από την οποία θα χειρουργούνταν.

Με το τέλος της αρχικής δόσης γινόταν η εισαγωγή στην αναισθησία, Η παρακολούθηση γινόταν με βασικό monitoring που περιελάμβανε ΗΚΓμα, μέτρηση έμμεσης ΑΠ, SpO₂, BIS καθώς και μέτρηση NOL. Μετά από καθαρισμό του δέρματος του μετώπου με ένα ταμπόν με οινόπνευμα, και αφού στέγνωσε, τοποθετήθηκαν οι ταινίες αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος διφασικού δείκτη BIS™ Quatro sensor (Medtronic) στο μέτωπο των ασθενών. Το σύνολο των ηλεκτροδίων καταγραφής του διφασικού δείκτη αναλύθηκαν και καταγράφηκαν μέσω του BIS™ OEM module from Medtronic, ώστε να ελεγχθεί το βάθος αναισθησίας. Στο δάκτυλο του ενός χεριού τοποθετούνταν ο υποδοχέας για μέτρηση NOL.

Η εισαγωγή στην αναισθησία γινόταν με χορήγηση προποφόλης σε δόση 1-2 mg/kg, φεντανύλης 1-3γ/kg και η μυοχάλαση που δινόταν ήταν ροκουρόνιο σε δόση 1 mg/kg. Η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με χορήγηση προποφόλης και ρεμιφεντανύλης με αντλία plum A.

Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία η διασωλήνωση του ασθενούς γινόταν με διπλού αυλού σωλήνα αριστερό ή δεξιό, ανάλογα με την πλευρά που ήταν το χειρουργείο. Η επιβεβαίωση της θέσης του σωλήνα διπλού αυλού έγινε με τη χρήση ινοπτικού βρογχοσκοπίου.

Οι καταγραφές των παραμέτρων γινόταν τις χρονικές φάσεις πριν τη χορήγηση αναισθησίας, 0, 5, 10, 30, 60, 120 και στο τέλος του χειρουργείου.

- T προ: πριν την χορήγηση της αναισθησίας
- T 0: κατά την έναρξη της αναισθησίας
- T 5: πέντε λεπτά μετά τη διασωλήνωση
- T 10: δέκα λεπτά μετά τη διασωλήνωση
- T 30: τριάντα λεπτά μετά τη διασωλήνωση
- T 60: εξήντα λεπτά μετά τη διασωλήνωση
- T 120: Εκατόν είκοσι λεπτά μετά τη διασωλήνωση
- T end: τέλος: κατά το τέλος του χειρουργείου

Ο έλεγχος της αναλγησίας διεγχειρητικά γινόταν με τη συνεχή μέτρηση του NOL, προσπαθώντας να διατηρηθεί σε επίπεδα <25 και >10.

Η μέτρηση όλων των άλλων παραμέτρων της ΑΠ, του ΗΚΓματος, του SpO_2 , etCO_2 , της ΚΣ, των αναπνευστικών παραμέτρων έγινε μέσω του μηχανήματος αναισθησίας.

Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία τοποθετήθηκε ενδοβρογχικός σωλήνας διπλού αυλού (Double-lumen endobronchial tube Portex® Blue Line® Smiths Medical 35 -41Fr) ανάλογα με το BSA κάθε ασθενή. Ανάλογα με τη θέση της επέμβασης, (π.χ. δεξιά) τοποθετήθηκε αριστερός σωλήνας διπλού αυλού και αντίστροφα. Στη συνέχεια οι ασθενείς τέθηκαν σε μηχανικό αερισμό ελεγχόμενου όγκου σε συσκευές (Dräger), με αναπνεόμενο όγκο 5ml/Kg και εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης 5cm H₂O, αριθμό αναπνοών για τη διατήρηση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα εντός 35-45 mmHg, λόγο εισπνοής – εκπνοής 1:2, ροή φρέσκων αερίων 2 λίτρα και κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου αρχικά 0,5 σε μείγμα αερίων οξυγόνου/αέρα.

Η διατήρηση της αναισθησίας πραγματοποιήθηκε με προποφόλη και ρεμφαιντανύλη σε συνεχή στάγδην έγχυση. Η συνεχής χορήγηση της δεξμετομιδίνης ή του διαλύματος N/S 0,9 %, διακόπτονταν 10 λεπτά πριν το τέλος της επέμβασης.

Οι ασθενείς στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση (αριστερή ή δεξιά ανάλογα το είδος της επέμβασης). Οι συνθήκες αερισμού των ασθενών κατά τον αερισμό ενός πνεύμονα είχαν ως στόχο ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης του αίματος να βρίσκεται πάνω από 90%, σε μίγμα αέρα/οξυγόνου. Η ενυδάτωση των ασθενών πραγματοποιήθηκε με συνεχή στάγδην έγχυση διαλύματος Ringer's Lactate με και ρυθμό 10ml/kg/h. Η ροή στη χορήγηση της ρεμφεντανύλης μεταβαλλόταν ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή και το είδος της χειρουργικής επέμβασης λαμβάνοντας υπόψιν τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού.

Η εμφάνιση βραδυκαρδίας που ορίστηκε ως καρδιακή συχνότητα μικρότερη από 40 σφύξεις ανά λεπτό αντιμετωπίστηκε με χορήγηση 0,5 mg ατροπίνης. και η εμφάνιση υπότασης η οποία θεωρήθηκε η μέτρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μικρότερη από 90mmHg αντιμετωπίστηκε με χορήγηση bolus δόσεων εφεδρίνης 10-20 μg.

Όλοι οι ασθενείς κατά την έναρξη του χειρουργείου έλαβαν 1g παρακεταμόλης και γρανισετρόνη 3mg, ενώ διεγχειρητικά για την επίτευξη μετεγχειρητικής αναλγησίας στους ασθενείς χορηγήθηκαν 10-20 mg υδροχλωρικής μορφίνης

ενδοφλεβίως. Στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού με Suggamadex σε δόση 4 ml/kg ΒΣ. Οι ασθενείς αφού ανέκτησαν το επίπεδο συνείδησής τους σύμφωνα με τις ενδείξεις του διφασικού δείκτη και πληρούσαν τα κριτήρια της αποσωλήνωσης (αιμοδυναμική σταθερότητα, νορμοθερμία, αυτόματη αναπνοή με ικανοποιητικό αναπνεόμενο όγκο, αποτελεσματικό βήχα) αποδιασωληνώθηκαν με επιτυχία. Όλοι οι ασθενείς ήταν πλήρως προσανατολισμένοι, δεν ανέφεραν πόνο και δεν παρουσίασαν συμπτώματα υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού. Στη συνέχεια μεταφέρθηκαν στο χώρο της ΜΜΑΦ/ανάληψης για άμεση μετεγχειρητική παρακολούθηση όπου και παρέμειναν για όσο διάστημα ήταν απαραίτητο.

Στη ΜΜΑΦ χορηγούνταν στον ασθενή O_2 με μάσκα, γινόταν μέτρηση ΑΠ, ΚΣ, του spO_2 και αξιολόγηση του πόνου με μέτρηση VAS scores και καταγραφή τους στην αρχή και στο τέλος της παραμονής στη ΜΜΑΦ.

Pain scores αξιολογούνταν καθώς έφθανε στη ΜΜΑΦ και στις 6 h, 12 h, 24 h, and 48 h μετά το χειρουργείο (VAS ηρεμίας και βήχα).

Έγινε καταμέτρηση δόσεων τραμαδόλης, πεθιδίνης και άλλων αναλγητικών που χορηγήθηκαν στη ΜΜΑΦ και στο θάλαμο.

Καταγράφηκαν οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, ο χρόνος νοσηλείας καθώς και η ικανοποίηση των ασθενών από την επέμβαση και την αναλγησία.

Τέλος καταγράφηκε και ο χρόνιος πόνος σε διάστημα 3 μηνών.

Οι παράμετροι που μελετήθηκαν είναι οι ακόλουθες:

- η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση
- ο καρδιακός ρυθμός
- οι τιμές του διφασικού δείκτη BIS
- οι τιμές του δείκτη NOL
- η χορηγούμενη δόση μορφίνης
- η χορηγούμενη δόση της ρεμφαιντανύλης
- η χορηγούμενη δόση τραμαδόλης
- η χορηγούμενες δόσεις εφεδρίνης και ατροπίνης και
- ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης.
- το τελοεκπνευστικό CO_2
- το VAS score

Στατιστική ανάλυση

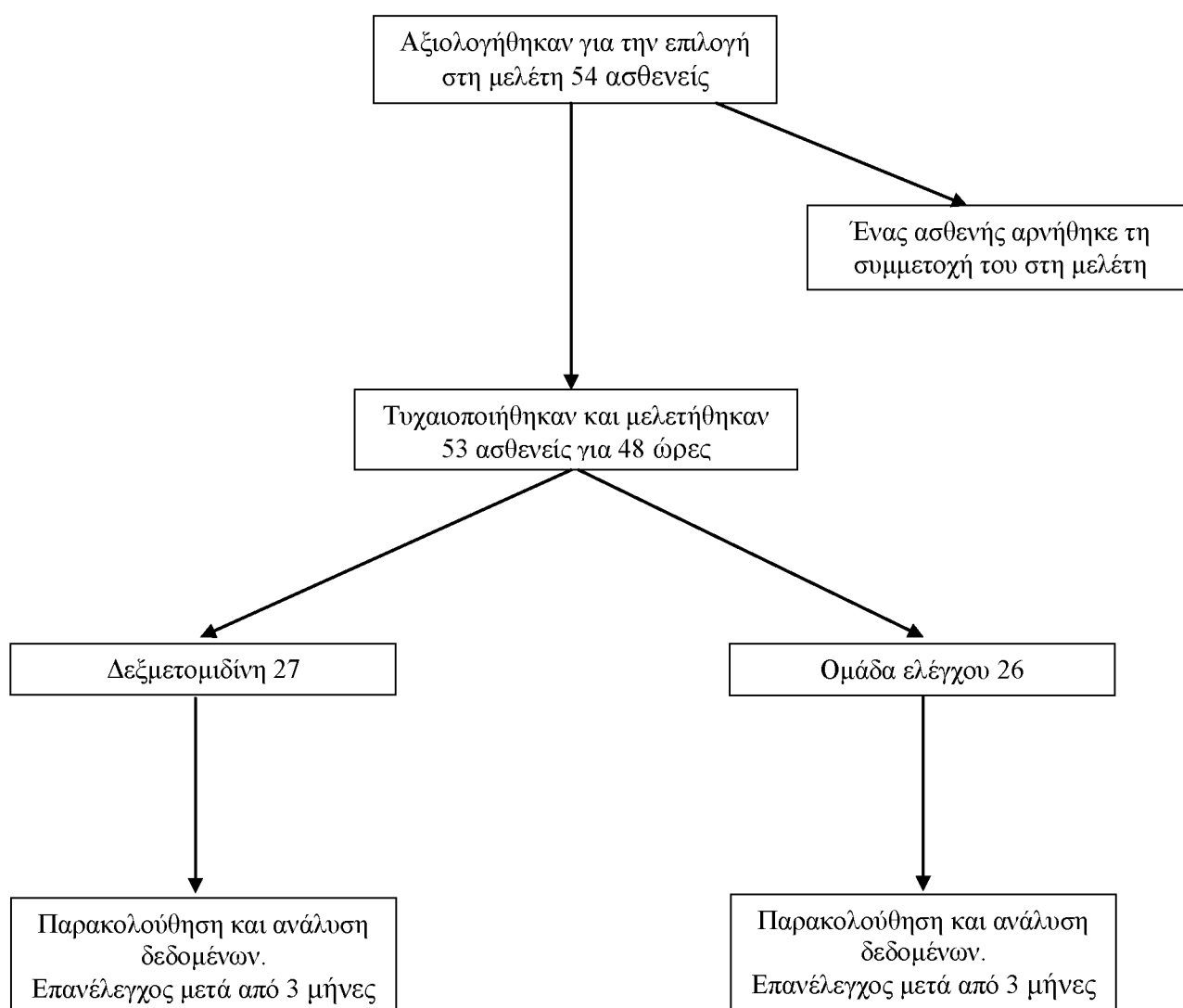
Η κανονικότητα της κατανομής των εξετασθέντων παραμέτρων ελέγχθηκε με βάση το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov. Συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσοι όροι \pm τυπικές αποκλίσεις, ενώ ποιοτικές μεταβλητές με τη μορφή απολύτων αριθμών και ποσοστών επί του συνόλου. Η σύγκριση συνεχών μεταβλητών μεταξύ της ομάδας του φαρμάκου και της ομάδας ελέγχου έγινε με τη χρήση του κριτηρίου t του Student, ενώ τυχόν διαφορές των ποιοτικών μεταβλητών εξετάστηκαν με τη χρήση του κριτηρίου χ^2 . Για όλες τις δοκιμασίες υιοθετήθηκε ως κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS for Windows (version 26).

Κεφάλαιο 9

Αποτελέσματα

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 53, χωρίστηκαν τυχαίοποιαμένα σε δύο ομάδες. Μία ασθενής αποκλείστηκε, επειδή αρνήθηκε να συμμετέχει στη μελέτη. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς τα χαρακτηριστικά των ομάδων, την ηλικία, το ύψος, το βάρος, και τη διάρκεια της επέμβασης. Μετά τη bolus χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου, ένας ασθενής ήταν κατεσταλμένος, σε τέτοιο βαθμό, ώστε να αφυπνίζεται με την ομιλία.

Η διαδικασία την οποία ακολουθήσαμε στη μελέτη φαίνεται στο διάγραμμα :



Εικ. 5. Διάγραμμα ροής των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

Περιγραφή των δημογραφικών δεδομένων γίνεται στον πίνακα 1, όπου αναγράφονται τα προεγχειρητικά στοιχεία των ασθενών, όπως η ηλικία, το γένος, το BMI, η κατάταξη κατά ASA-PS, οι συννοσηρότητες, το μορφωτικό επίπεδο, η διάρκεια του χειρουργείου, η διάρκεια παραμονής στη ΜΜΑΦ, καθώς και η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο.

Πίνακας 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και περιεγχειρητικά κλινικά δεδομένα του υπό μελέτη πληθυσμού

Παράμετροι	DEX N=27	Placebo N=26	P value
Ηλικία	64,26 ± 8,10	63,88 ± 11,25	0,890
Γένος: Θήλυ	12 (27) 44,4%	10(26) 38,5%	0,782
Άρρεν	15 (27) 55,6%	16 (26) 61,5%	0,782
Βάρος	76,43 ± 17,46	76,85 ± 10,53	0,916
Ύψος	166,63 ± 8,37	169,12 ± 11,96	0,383
BMI	27,39 ± 5,20	26,94 ± 3,38	0,711
ASA-SP II/III	10/17	12/14	0,384

Παράμετροι	DEX N=27	Placebo N=26	P value
Συννοσηρότητες			
Αρτηριακή Υπέρταση	11(27) 40,7%	8(26) 30,8%	0,569
Σακχαρώδης διαβήτης	4(27) 14,8%	6 (26) 23,1%	0,501
Δυσλιπιδαιμία	9 (27) 33,3%	9 (26) 34,6%	1,000
Χρόνια κολπική μαρμαρυγή	3 (27) 11,1%	1 (26) 3,8%	0,610
Στεφανιαία Νόσος	4 (27) 14,8%	4 (26) 15,4%	1,000
PTCA	3(27) 11,1%	4 (26) 15,4%	0,704
ΧΑΠ	3 (27) 11,1%	4 (26) 15,4%	0,704
Άσθμα	1 (27) 3,7%	1 (26) 3,8%	1,000
ΑΕΕ	1 (27) 3,7%	3 (26) 11,5%	0,351
Αγχώδης διαταραχή	3 (27) 11,1%	1 (26) 3,8%	0,610
Χαμηλή Εκπαίδευση	10(27) 37%	10 (26) 38,50%	0,563
Μέση Εκπαίδευση	11 (27) 40,7%	13 (26) 50%	0,563
Ακαδημαϊκή Εκπαίδευση	6 (27) 22,2%	3 (26) 11,5%	0,563
Διάρκεια χειρουργείου	86,48±23,28	96,88±25,21	0,213
Διάρκεια παραμονής στη ΜΜΑΦ	55,67±24,17	52,31±13,73	0,535
Διάρκεια παραμονής στο Νοσοκομείο	5,96±0,98	6,77±2,30	0,109

Παρατίθενται στον πίνακα 2 οι επεμβάσεις που διενεργήθηκαν στους ασθενείς που ήταν θωρακοχειρουργικές, ανοικτές θωρακοτομές, mini θωρακοτομές με υποβοήθηση κάμερας, και θωρακοσκοπικές επεμβάσεις, καθώς και το είδος της επέμβασης.

Πίνακας 2. Τρόπος χειρουργικής διάνοιξης και είδος επέμβασης

	Ομάδα Δεξμετομιδίνης	Ομάδα Placebo	P value
Δε/Αρ	20(74,1%)/7(25,9%)	17(65%)/9(34,6%)	0,491
VATS	9(27) 33,3%	10 (26) 38,5%	0,118
Thoracotomy	13 (27) 48,1%	6 (27) 23,1%	0,118
Mini VATS	5(27)18,5%	10 (26) 38,5%	0,118
Πνευμονεκτομή	0(27) 0%	1(27) 3,8%	0,812
Λοβεκτομή	16 (27) 59,3%	15 (26) 57,7%	0,812
Διλοβεκτομή	2 (27) 7,4%	1 (26) 3,8%	0,812
Σφηνοειδής εκτομή	5 (27) 18,5%	6(26) 23,1%	0,812
Λήψη βιοψιών	4 (27) 14,8%	3 (26) 11,5%	0,812

Οι ασθενείς χειρουργήθηκαν για **καλοήθεις** όσο και για **κακοήθεις παθήσεις**. Από τους 53 ασθενείς είχαν κακοήθεια οι 44 ασθενείς, 24 από τους οποίους ανήκαν στην ομάδα της δεξμετομιδίνης.

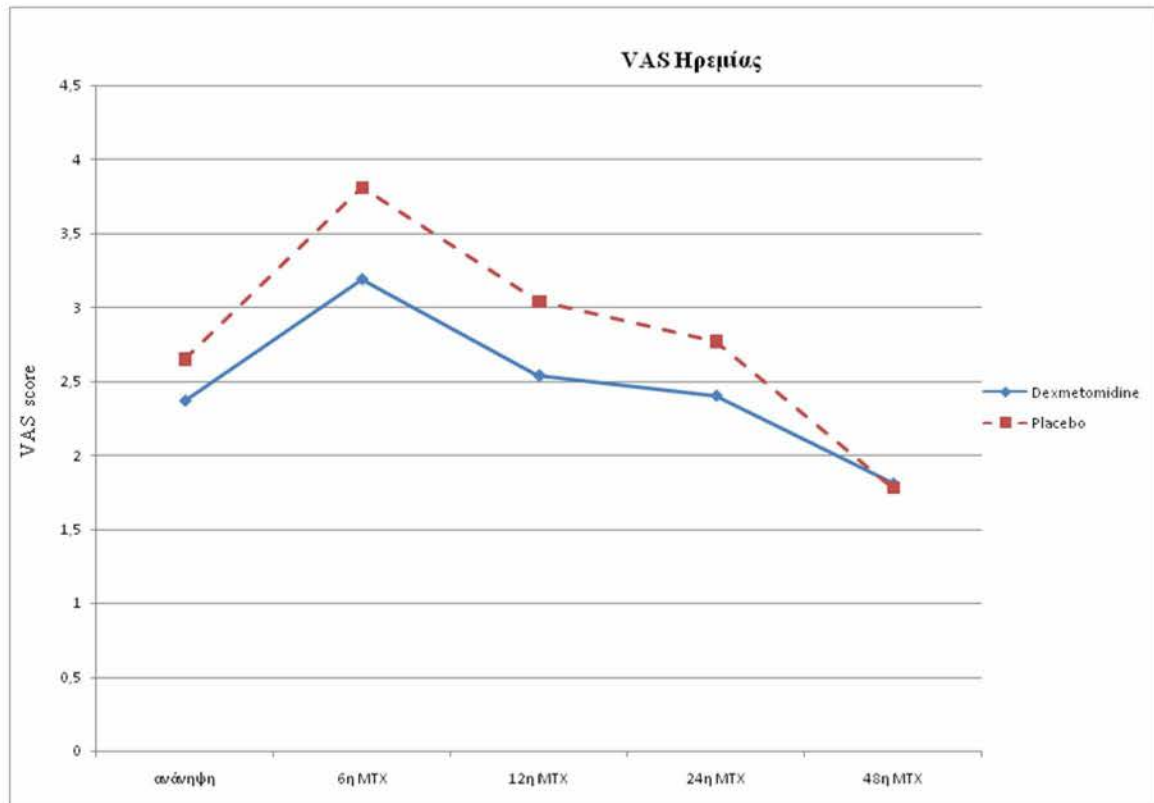
VAS score κατά την διάρκεια ηρεμίας και κατά την διάρκεια βήχα

Η στατιστική ανάλυση και ο έλεγχος σημαντικότητας μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τη μέτρηση του πόνου με την κλίμακα VAS δεν παρουσίασε κάποια διαφορά τόσο στη ΜΜΑΦ, όσο και στους θαλάμους όπου νοσηλεύθηκαν οι ασθενείς σε όλες τις χρονικές στιγμές που έγινε η αξιολόγηση. Στην ομάδα της δεξμετομιδίνης τα VAS scores διατηρήθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα σε όλες τις χρονικές στιγμές μέτρησης

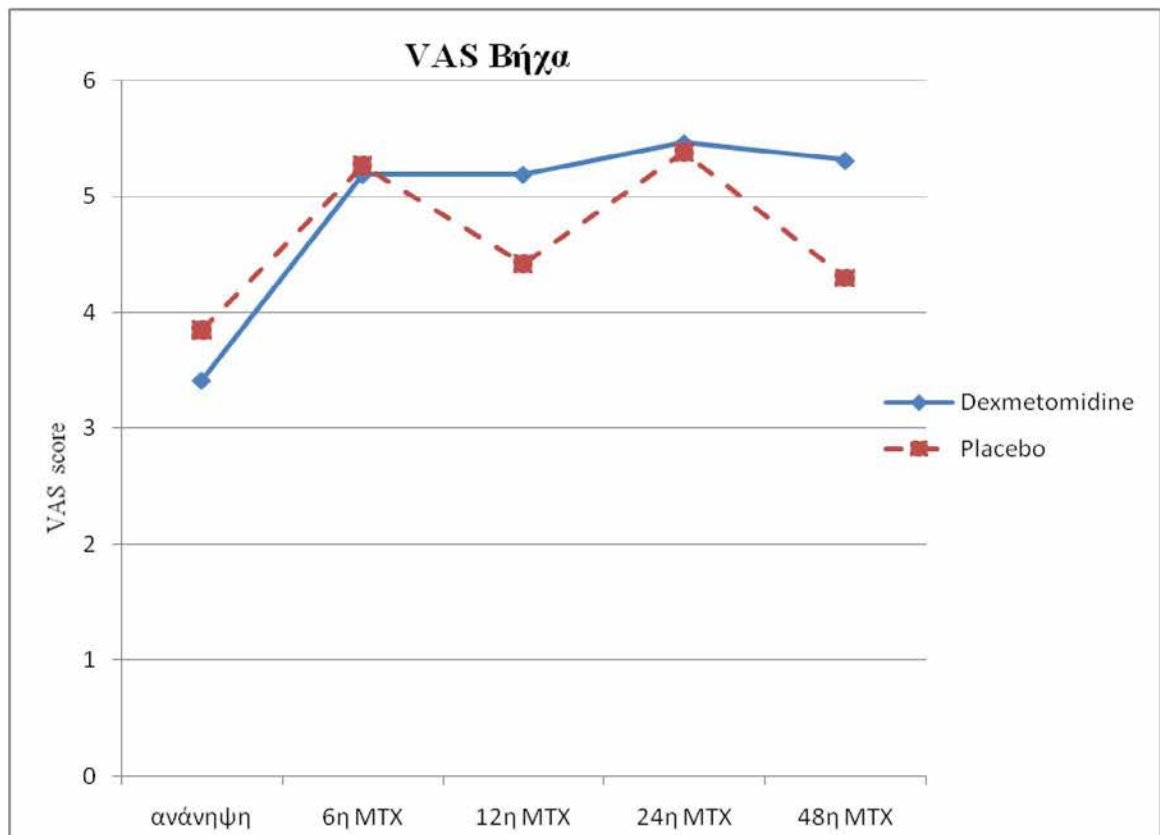
κατά τη διάρκεια ηρεμίας χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Είναι άξιο λόγου να σημειωθεί ότι η ένταση του πόνου στην ομάδα της δεξμετομιδίνης κατά τη διάρκεια του βήχα ή της κίνησης, ενώ ήταν μικρότερη στη ΜΜΑΦ και τις πρώτες έξι ώρες, ήταν ελάχιστα μεγαλύτερη στη μέτρησή της την 12^η, και 48^η μετεγχειρητική ώρα, ενώ κατά τη διάρκεια ηρεμίας οι ασθενείς ανέφεραν λιγότερο πόνο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 3. VAS score στην ηρεμία και κατά τη διάρκεια του βήχα

	Dexmedetomidine	Placebo	P value
VAS Ηρεμίας ΜΜΑΦ	2,37 ± 2,817	2,65 ± 2,925	0,721
VAS Βήχα ΜΜΑΦ	3,41 ± 3,092	3,85 ± 3,319	0,620
VAS Ηρεμίας 6η ΜΤΧ	3,19 ± 3,073	3,81 ± 2,743	0,450
VAS Βήχα 6η ΜΤΧ	5,19 ± 3,020	5,27 ± 2,961	0,925
VAS Ηρεμίας 12η ΜΤΧ	2,54 ± 3,101	3,04 ± 2,600	0,532
VAS Βήχα 12η ΜΤΧ	5,19 ± 2,829	4,42 ± 2,759	0,326
VAS Ηρεμίας 24η ΜΤΧ	2,404 ± 2,750	2,769 ± 3,077	0,654
VAS Βήχα 24η ΜΤΧ	5,462 ± 2,140	5,385 ± 2,927	0,914
VAS Ηρεμίας 48η ΜΤΧ	1,81 ± 2,577	1,78 ± 2,173	0,971
VAS Βήχα 48η ΜΤΧ	5,31 ± 2,413	4,30 ± 2,601	0,168



Γράφημα 1: VAS score κατά τη διάρκεια ηρεμίας στις δύο υπό μελέτη ομάδες

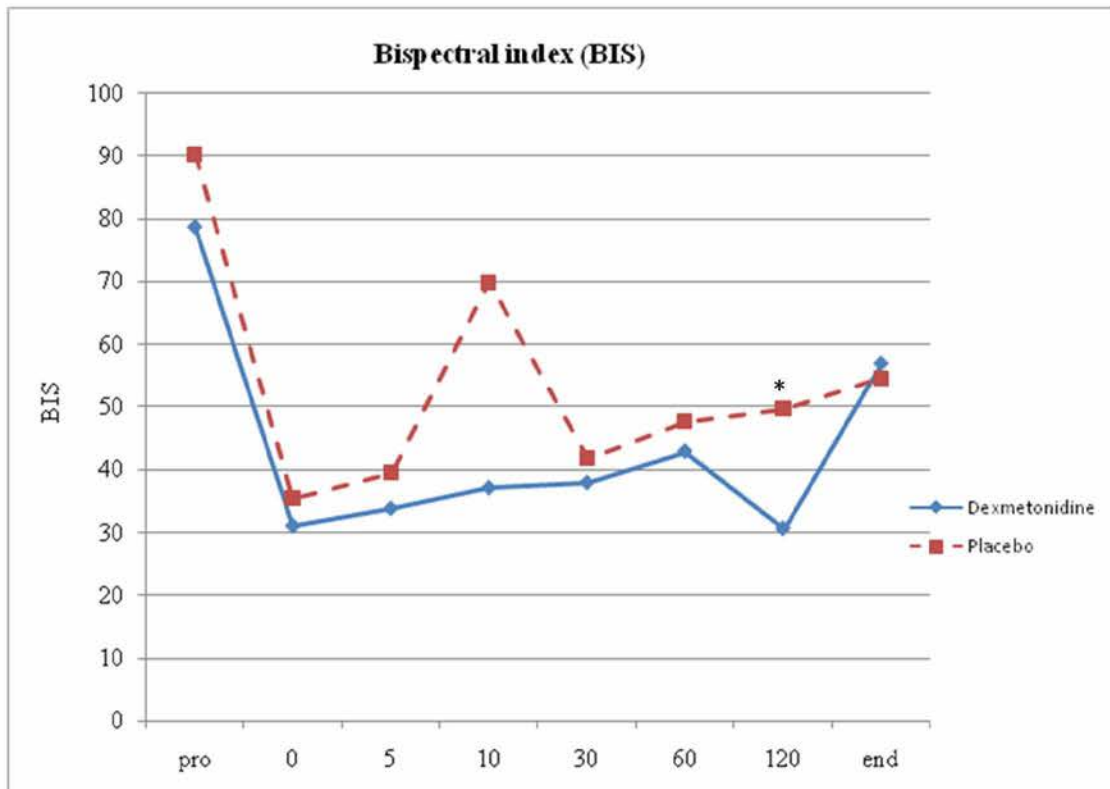


Γράφημα 2: VAS score κατά τη διάρκεια του βήχα στις δύο υπό μελέτη ομάδες.

BIS

Πίνακας 4: BIS

	Dexmedetomidine	Placebo	P value
BIS pro	78,65 ± 25,154	90,13 ± 10,085	0,097
BIS 0	30,96 ± 15,333	35,38 ± 12,179	0,250
BIS 5	33,74 ± 11,356	39,48 ± 13,147	0,100
BIS 10	37,04 ± 9,998	69,77 ± 122,040	0,185
BIS 30	37,85 ± 7,685	41,73 ± 8,748	0,093
BIS 60	42,85 ± 9,933	47,59 ± 7,235	0,060
BIS 120	30,50 ± 0,707	49,67 ± 8,892	0,003
BIS end	56.92 ± 20,770	54,52 ± 14,473	0,661

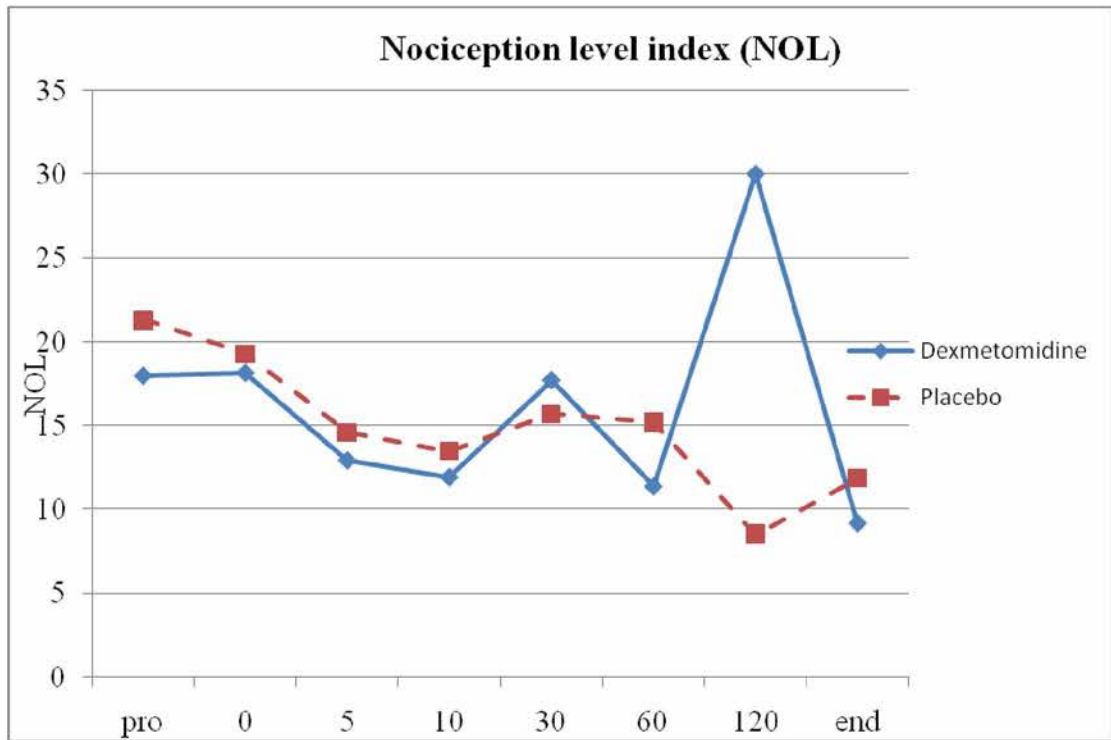


Γράφημα 3: Μετρήσεις στο BIS διεγχειρητικά στις δύο υπό μελέτη ομάδες και στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των δύο ομάδων. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στα 120 λεπτά μέτρησης του BIS

NOL

Πίνακας 5: NOL

	Dexmedetomidine	Placebo	p value
NOL pro	18,00 ± 12,090	21,33 ± 6,925	0,392
NOL 0	18,17 ± 14,960	19,30 ± 10,034	0,760
NOL 5	12,96 ± 10,837	14,60 ± 10,774	0,598
NOL 10	11,96 ± 12,835	13,48 ± 11,420	0,654
NOL 30	17,73 ± 17,492	15,69 ± 10,691	0,614
NOL 60	11,41 ± 9,394	15,22 ± 10,724	0,187
NOL 120	30,00 ± 7,071	8,50 ± 9,439	0,060
NOLend	9,22 ± 7,822	11,86 ± 9,316	0,309

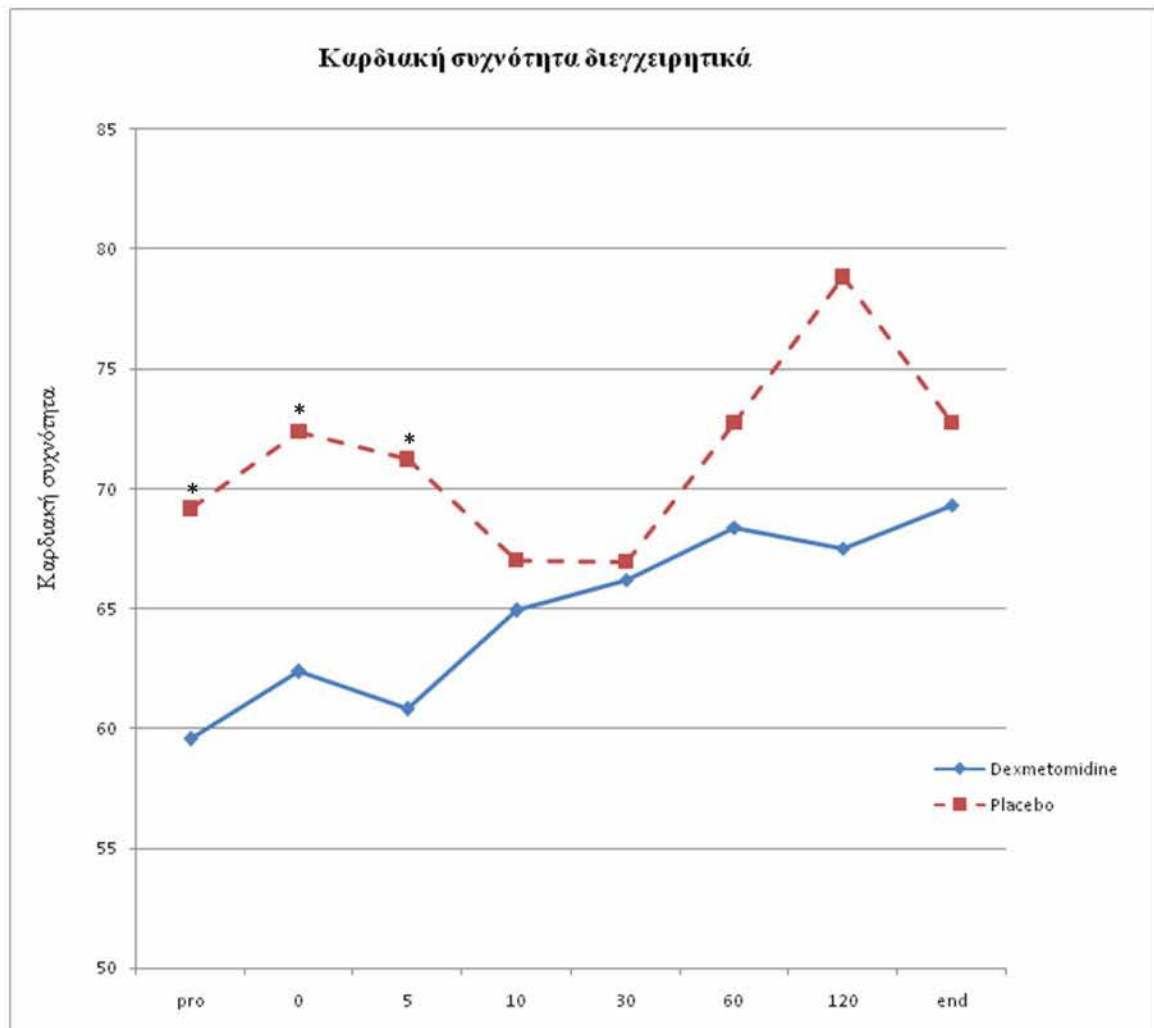


Γράφημα 4. : Μετρήσεις στο NOL διεγχειρητικά στις δύο υπό μελέτη ομάδες και στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των δύο ομάδων.

Αιμοδυναμικές παράμετροι

Πίνακας 6: Καρδιακή συχνότητα

	Dexmedetomidine	Placebo	P value
ΚΣ προ	59,57 ± 10,989	69,18 ± 10,084	0,005
ΚΣ 0	62,37 ± 12,198	72,38 ± 11,907	0,004
ΚΣ 5	60,81 ± 11,270	71,23 ± 11,258	0,001
ΚΣ 10	64,93 ± 13,410	67,04 ± 10,742	0,531
ΚΣ 30	66,19 ± 12,263	66,96 ± 12,800	0,818
ΚΣ 60	68,41 ± 12,311	72,75 ± 11,730	0,205
ΚΣ 120	67,50 ± 6,364	78,83 ± 10,088	0,197
ΚΣ end	69,32 ± 12,168	72,75 ± 12,519	0,336



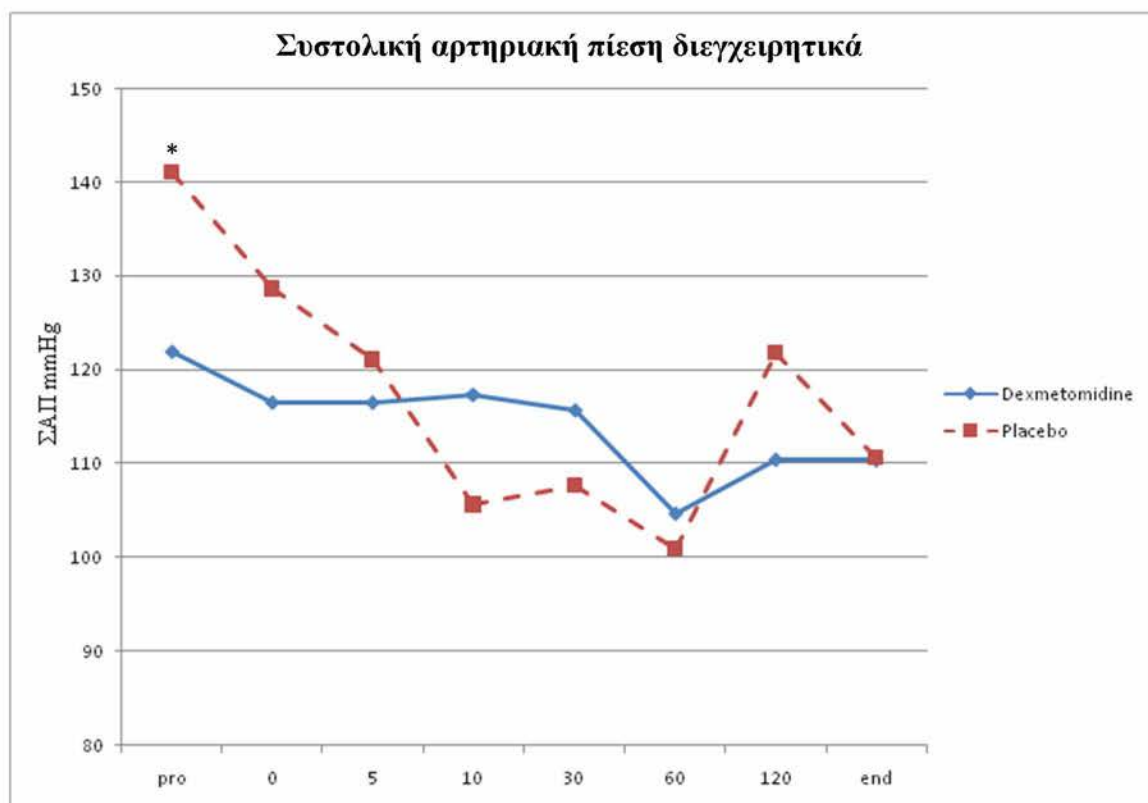
Γράφημα 5: Μεταβολή της καρδιακής συχνότητας στις δύο υπό μελέτη ομάδες και στατιστική σημαντικότητα της κάθε μέτρησης μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0,05$).

Οι ασθενείς της ομάδας της δεξμετομιδίνης παρουσίασαν καρδιακή συχνότητα στατιστικά σημαντική σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, πριν τη χορήγηση της αναισθησίας, κατά την εισαγωγή στην αναισθησία και μετά από 5 λεπτά. Κατά τις επόμενες χρονικές στιγμές δεν παρουσιάστηκε κάποια σημαντική διαφορά ως προς τον καρδιακό ρυθμό μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 7: Συστολική Αρτηριακή πίεση

Υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων πριν την έναρξη της αναισθησίας, αφού είχε χορηγηθεί η αρχική δόση του φαρμάκου της δεξμετομιδίνης. Κατά τις υπόλοιπες μετρήσεις οι δύο ομάδες, δεν παρουσίασαν κάποια σημαντική μεταβολή ως προς την αρτηριακή πίεση.

	Dexmedetomidine	Placebo	P value
ΣΑΠ προ	122,00 ± 24,640	140,95 ± 24,195	0,014
ΣΑΠ 0	116,52 ± 24,882	128,62 ± 26,187	0,091
ΣΑΠ 5	116,50 ± 26,155	121,08 ± 22,425	0,501
ΣΑΠ 10	117,41 ± 23,359	105,62 ± 24,482	0,079
ΣΑΠ30	115,74 ± 19,885	107,73 ± 19,607	0,146
ΣΑΠ 60	104,74 ± 23,116	100,92 ± 16,363	0,504
ΣΑΠ 120	110,50 ± 12,021	121,83 ± 53,581	0,646
ΣΑΠ end	110,36 ± 25,887	110,63 ± 32,633	0,975

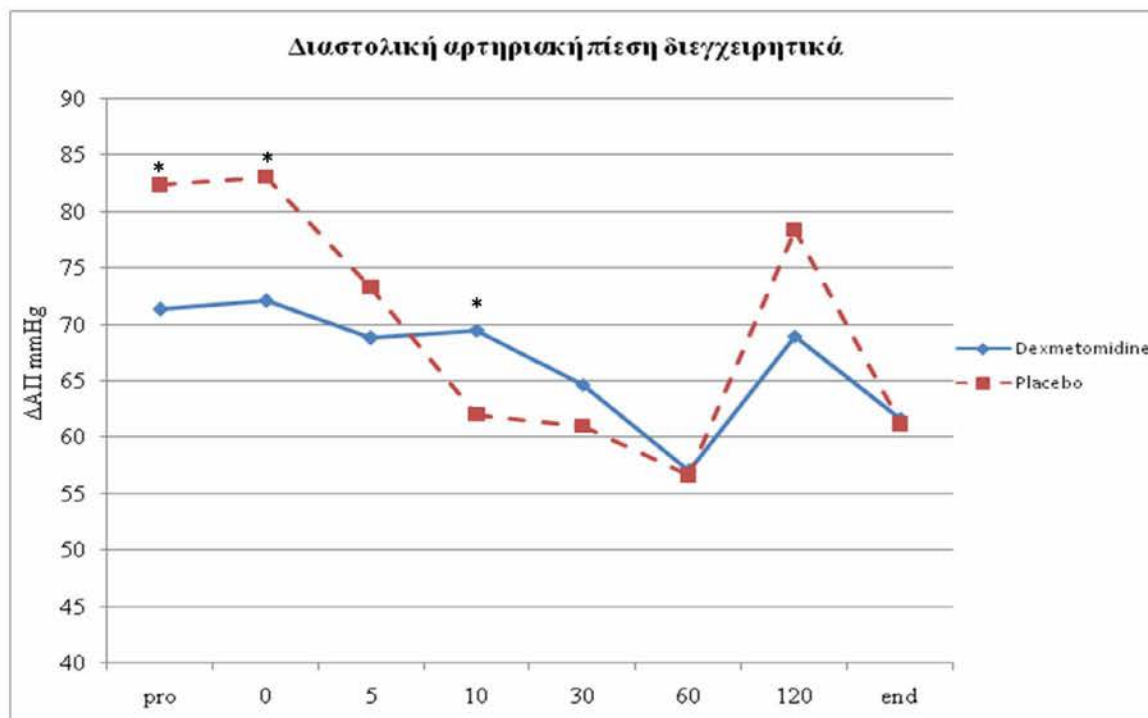


Γράφημα 6. Μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης στις δύο υπό μελέτη ομάδες και στατιστική σημαντικότητα της κάθε μέτρησης μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0,05$)

Πίνακας 8: Διαστολική Αρτηριακή πίεση

Ο έλεγχος σημαντικότητας για την διαστολική αρτηριακή πίεση, ανέδειξε μόνο κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρονικό διάστημα πριν την έναρξη στην αναισθησία, κατά την έναρξη και κατά τα πρώτα δέκα λεπτά. Σε όλες τις υπόλοιπες μετρήσεις η διαστολική αρτηριακή πίεση κυμαίνεται σε επίπεδα περίπου ίσα και στις δύο ομάδες.

	Dexmedetomidine	Placebo	P value
ΔΑΠ προ	71,32 ± 12,635	82,36 ± 11,458	0,004
ΔΑΠ 0	72,07 ± 14,475	83,04 ± 16,993	0,015
ΔΑΠ5	68,77 ± 13,975	73,27 ± 13,307	0,240
ΔΑΠ10	69,44 ± 15,032	61,96 ± 9,938	0,038
ΔΑΠ 30	64,63 ± 12,087	60,96 ± 12,317	0,279
ΔΑΠ60	56,96 ± 13,563	56,58 ± 13,374	0,920
ΔΑΠ 120	69,00 ± 4,243	78,33 ± 25,944	0,908
ΔΑΠ end	61,56 ± 17,078	61,17± 17,524	0,937

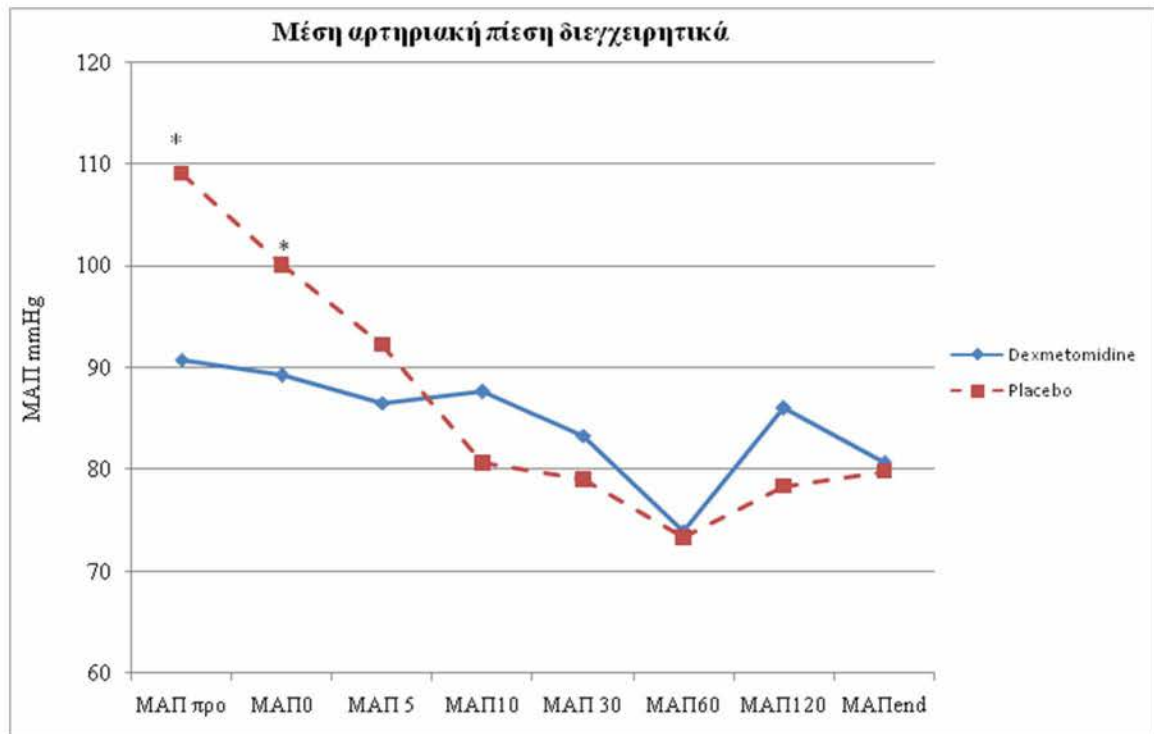


Γράφημα 7. Μεταβολή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις δύο υπό μελέτη ομάδες και στατιστική σημαντικότητα της κάθε μέτρησης μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0,05$)

Πίνακας 9: Μέση αρτηριακή πίεση

Παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων η μέτρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης πριν, και κατά την έναρξη της αναισθησίας.

	Dexmedetomidine	Placebo	P value
ΜΑΠ προ	90,77 ± 16,201	109,05 ± 18,311	0,001
ΜΑΠ0	89,22 ± 18,779	100,00 ± 18,944	0,043
ΜΑΠ 5	86,54 ± 18,359	92,23 ± 17,328	0,256
ΜΑΠ10	87,62 ± 17,729	80,60 ± 13,067	0,114
ΜΑΠ 30	83,30 ± 15,765	79,00 ± 15,957	0,329
ΜΑΠ60	73,96 ± 17,747	73,29 ± 14,704	0,883
ΜΑΠ120	86,00 ± 2,828	78,33 ± 15,319	0,289
ΜΑΠend	80,60 ± 18,826	79,75 ± 23,071	0,889

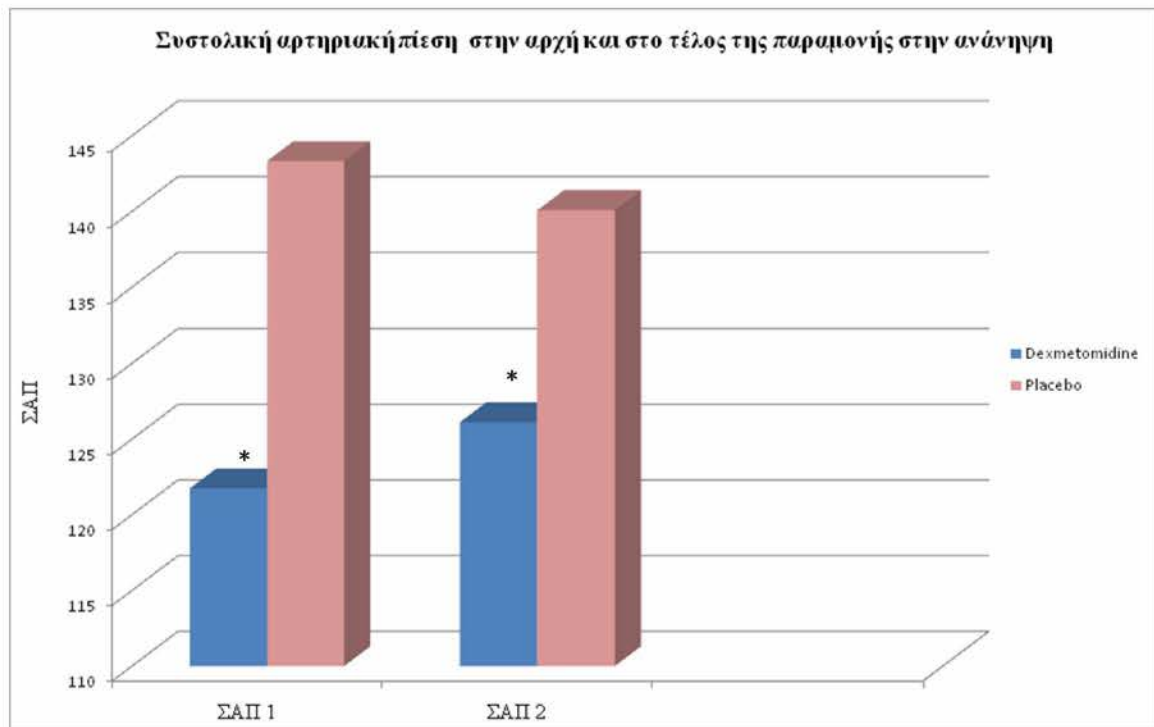


Γράφημα 8. Μεταβολή της μέσης αρτηριακής πίεσης στις δύο υπό μελέτη ομάδες και στατιστική σημαντικότητα της κάθε μέτρησης μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0,05$)

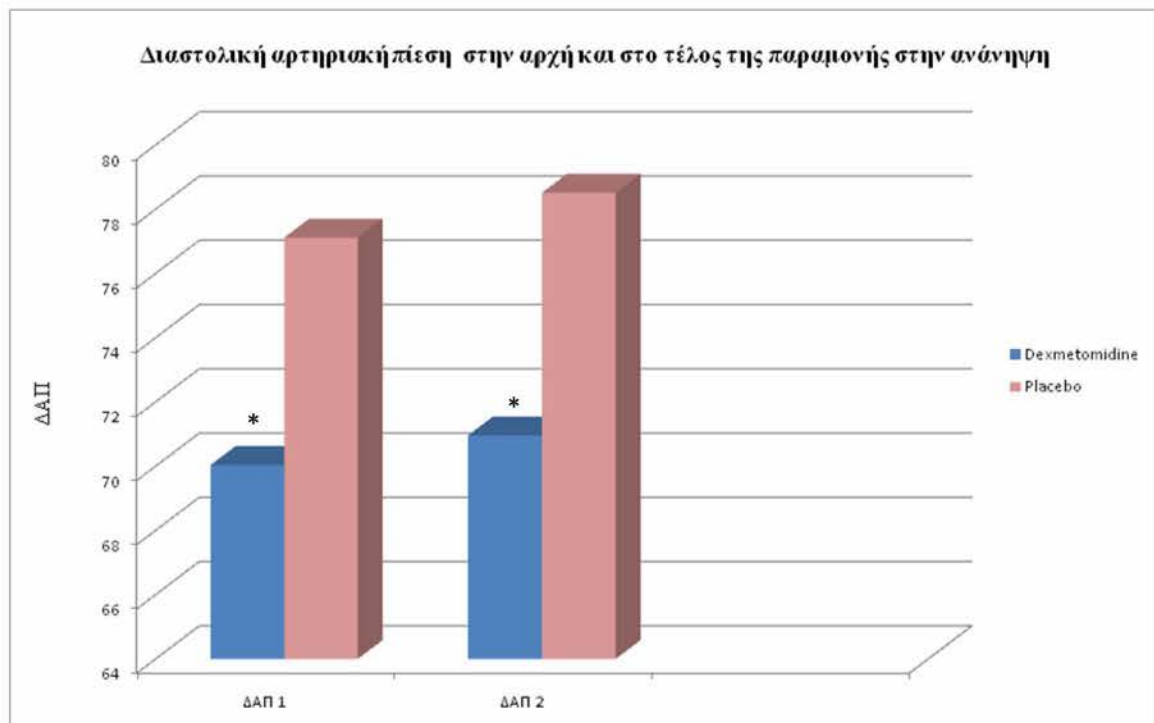
Παράμετροι που μελετήθηκαν στη ΜΜΑΦ ήταν η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, η καρδιακή συχνότητα, ο κορεσμός του οξυγόνου και η ένταση του πόνου. Επίσης έγινε εκτίμηση της συνολικής κλινικής εικόνας του ασθενούς και καταγράφονταν οι ανεπιθύμητες δράσεις.

Πίνακας 10: παράμετροι που μετρήθηκαν στην αρχή και στο τέλος της παραμονής στη ΜΜΑΦ

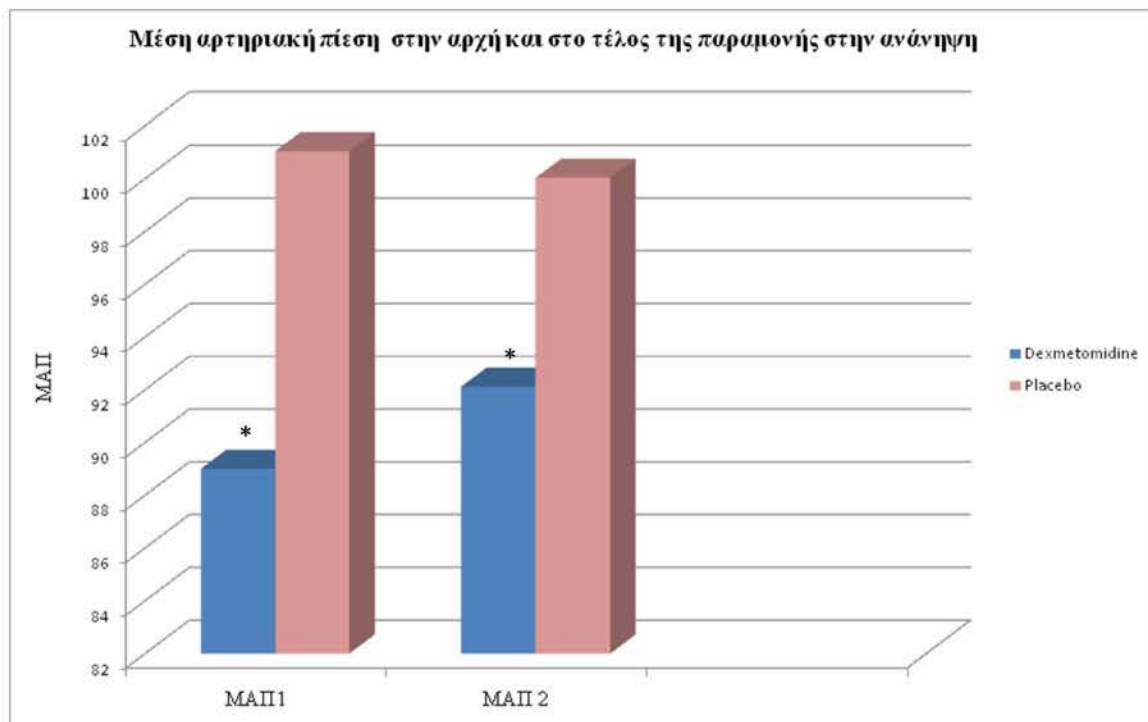
	Dexmedetomidine	Placebo	P value
ΣΑΠ 1	121,74 ± 25,36	143,32 ± 23,50	0,002
ΔΑΠ 1	70,04 ± 15,76	77,12 ± 9,15	0,049
ΜΑΠ1	89,00 ± 20,24	101,04 ± 13,12	0,014
ΚΣ 1	72,04 ± 14,41	78,12 ± 13,60	0,126
SatO ₂ 1	95,00 ± 4,35	98,33 ± 9,31	0,118
ΣΑΠ 2	126,11 ± 19,65	140,09 ± 19,54	0,015
ΔΑΠ 2	70,96 ± 9,93	78,52 ± 13,08	0,029
ΜΑΠ 2	92,11 ± 13,71	100,04 ± 13,65	0,047
ΚΣ 2	64,48 ± 9,72	75,42 ± 13,04	0,002
SatO ₂ 2	99,89 ± 19,52	98,54 ± 1,41	0,382



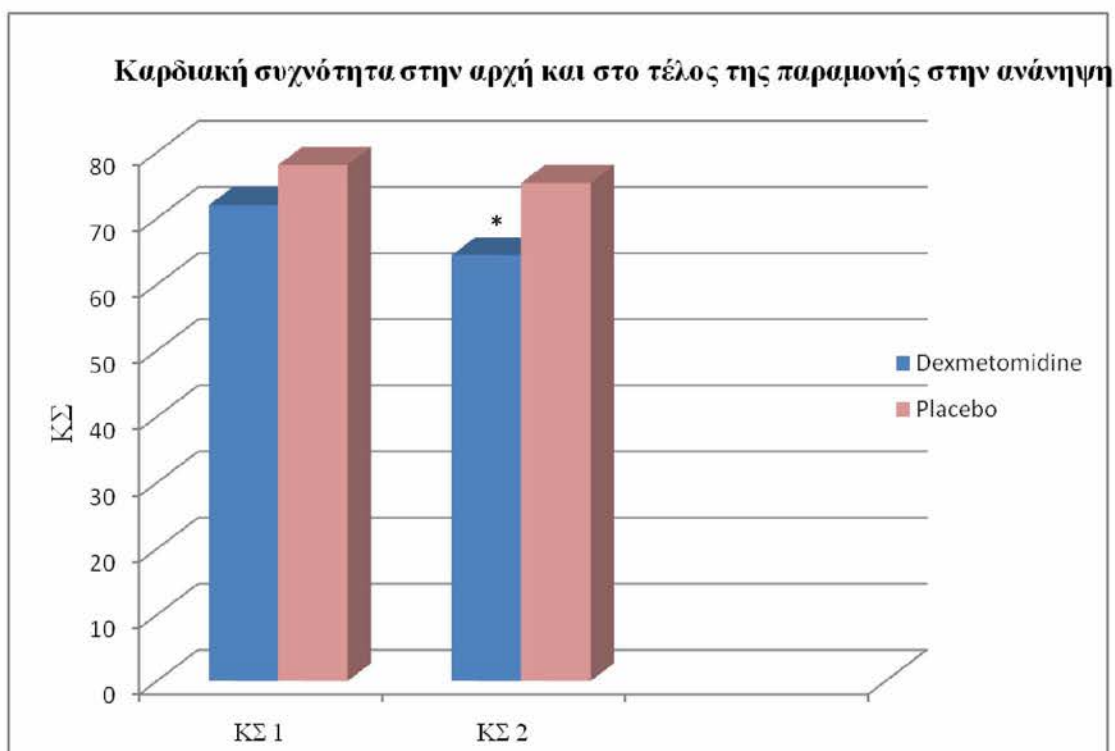
Γράφημα 9. Οι μετρήσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης και στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των δύο ομάδων, κατά την άφιξη στη ΜΜΑΦ και κατά την αποχώρηση των ασθενών.



Γράφημα 10. Οι μετρήσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των δύο ομάδων, κατά την άφιξη στη ΜΜΑΦ και κατά την αποχώρηση των ασθενών.

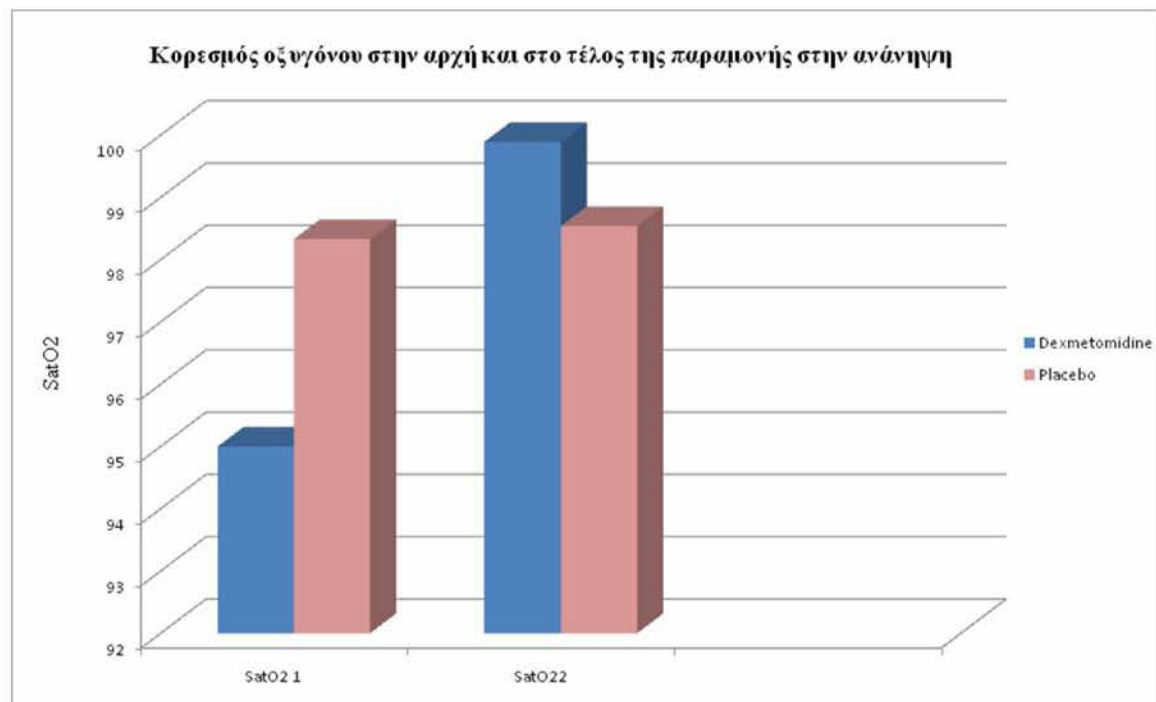


Γράφημα 11. Οι μετρήσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης και στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των δύο ομάδων, κατά την άφιξη στη ΜΜΑΦ και κατά την αποχώρηση των ασθενών.



Γράφημα 12. Οι μετρήσεις της καρδιακής συχνότητας και στατιστική σημαντικότητα

μεταξύ των δύο ομάδων, κατά την άφιξη στη ΜΜΑΦ και κατά την αποχώρηση των ασθενών



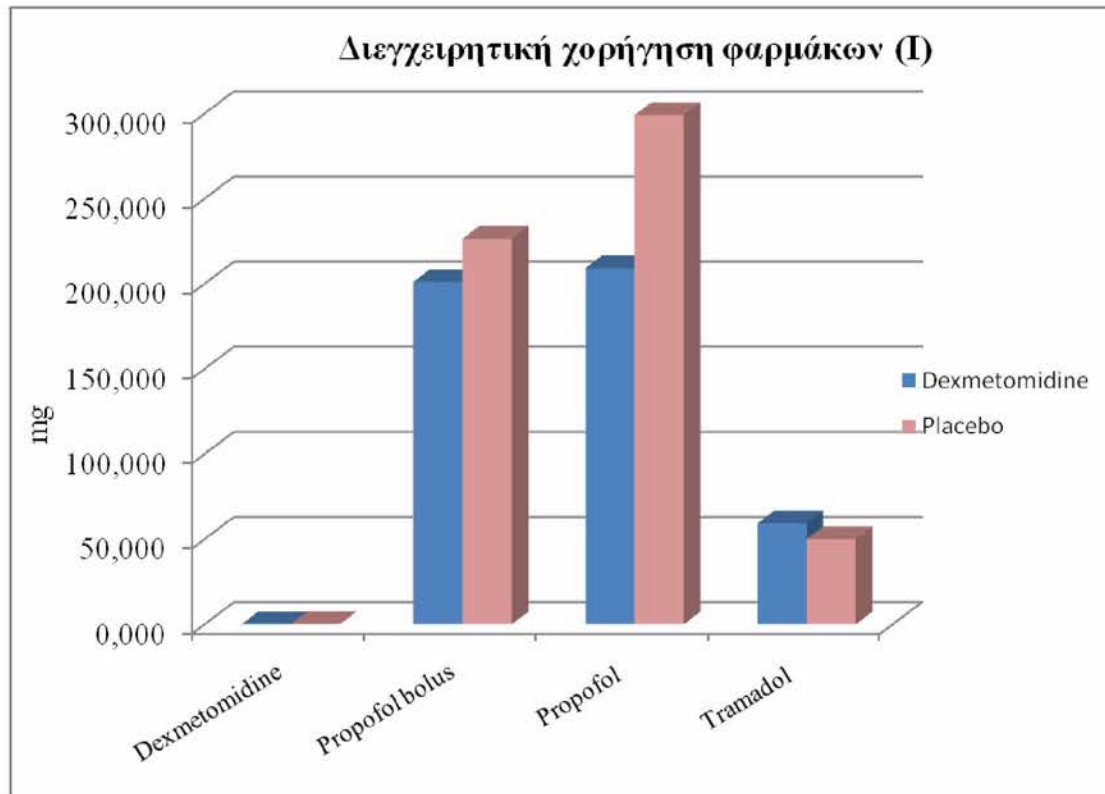
Γράφημα 13. Οι μετρήσεις του κορεσμού σε οξυγόνο SpO₂ και στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των δύο ομάδων, κατά την άφιξη στη ΜΜΑΦ και κατά την αποχώρηση των ασθενών στο θάλαμο

Για την αιμοδυναμική σταθερότητα χρειάστηκε να χορηγηθεί μικρή ποσότητα εφεδρίνης που δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.

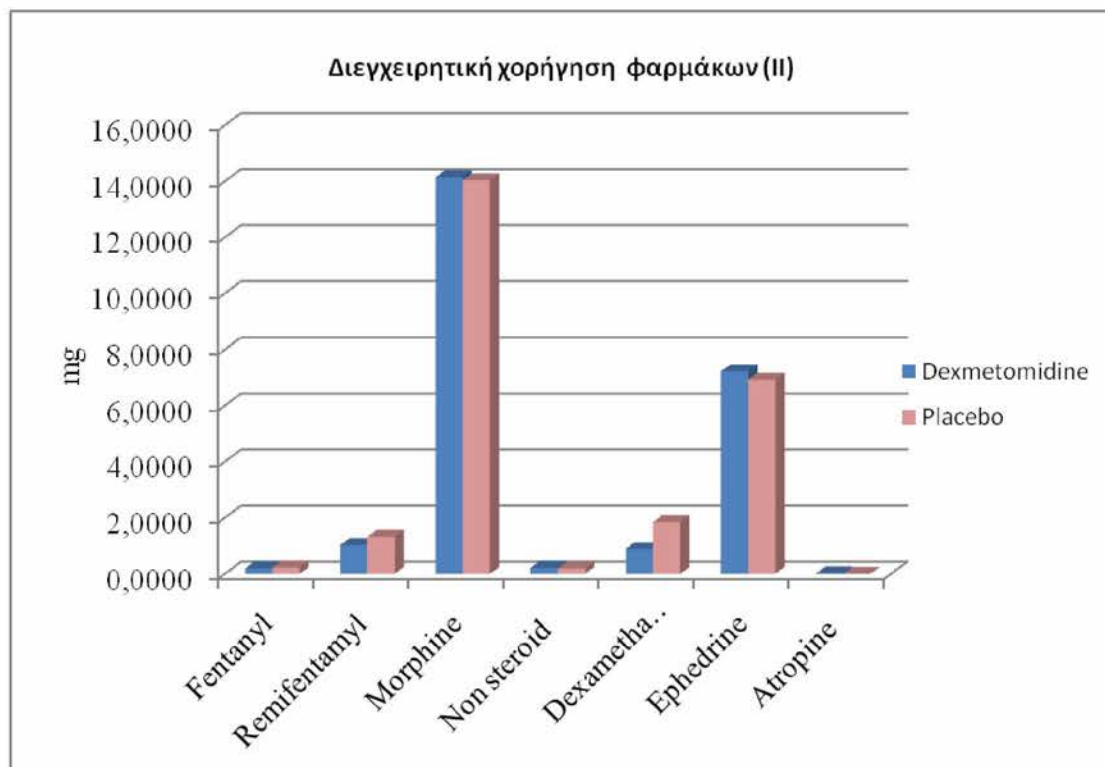
Για την βραδυκαρδία χρειάστηκε να χορηγηθεί ατροπίνη σε έναν ασθενή διεγχειρητικά.

Πίνακας 11. Φάρμακα που χορηγήθηκαν διεγχειρητικά.

	Dexmedetomidine	Placebo	P value
Dexmedetomidine µg or N.S 0,9%	37,99 ± 16,34	47,23 ± 15,00	0,037
Fentanyl mg	0,20 ± 0,08	0,23 ± 0,14	0,410
bolus propofol mg	201,15 ± 42,36	226,54 ± 53,14	0,063
Propofol mg	209,230±112,10	299,077±135,15	0,011
Remifentanyl µg	1028,85± 565,93	1323,38±640,83	0,083
Morphine mg	14,15±2,85	14,04±3,24	0,110
Tramadol mg	59,26±50,07	50,00±50,99	0,508
Non steroid mg	0,22±0,42	0,19±0,40	0,793
dexamethazone mg	0,89±2,56	1,85±3,44	0,254
ephedrine mg	7,22±10,41	6,92±20,50	0,947
atropine mg	0,019	0,000	0,110



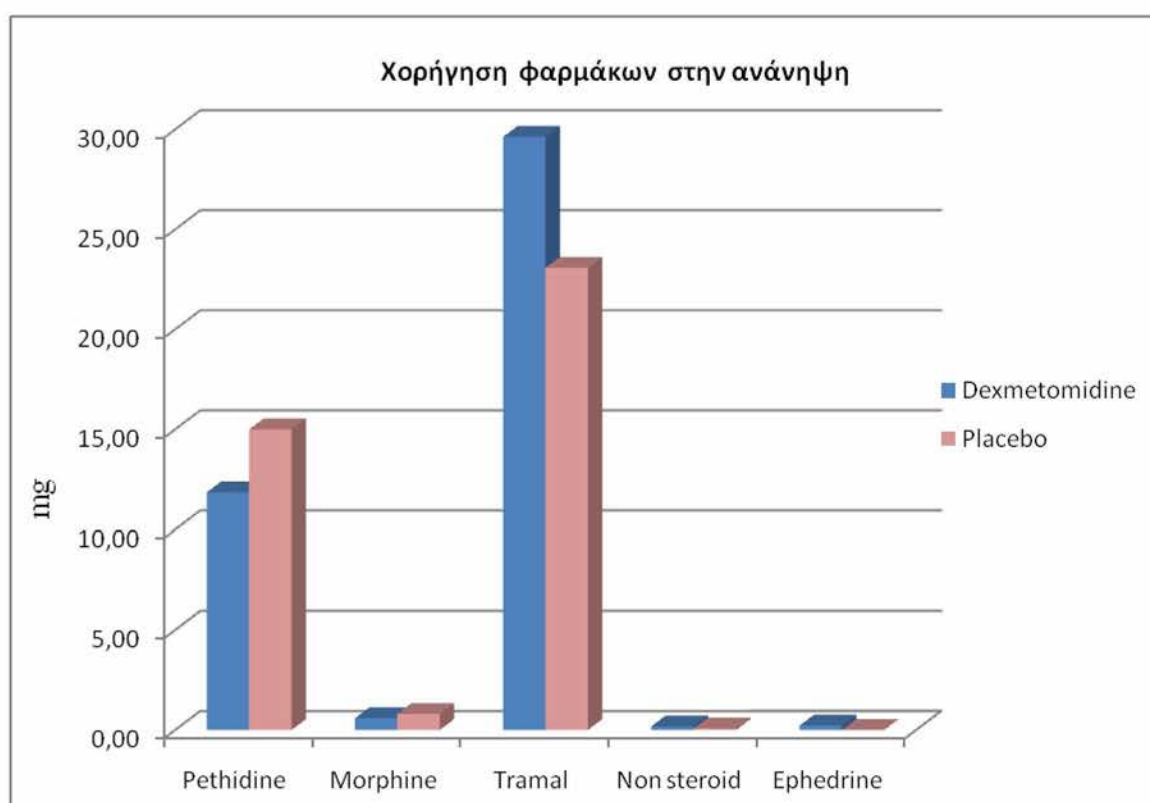
Γράφημα 14: Αντίστοιχα περιγράφονται οι δόσεις των φαρμάκων που χορηγήθηκαν διεγχειρητικά



Γράφημα 15: Αντίστοιχα περιγράφονται οι δόσεις των φαρμάκων που χορηγήθηκαν διεγχειρητικά.

Πίνακας 12. Φάρμακα που χορηγήθηκαν στη ΜΜΑΦ

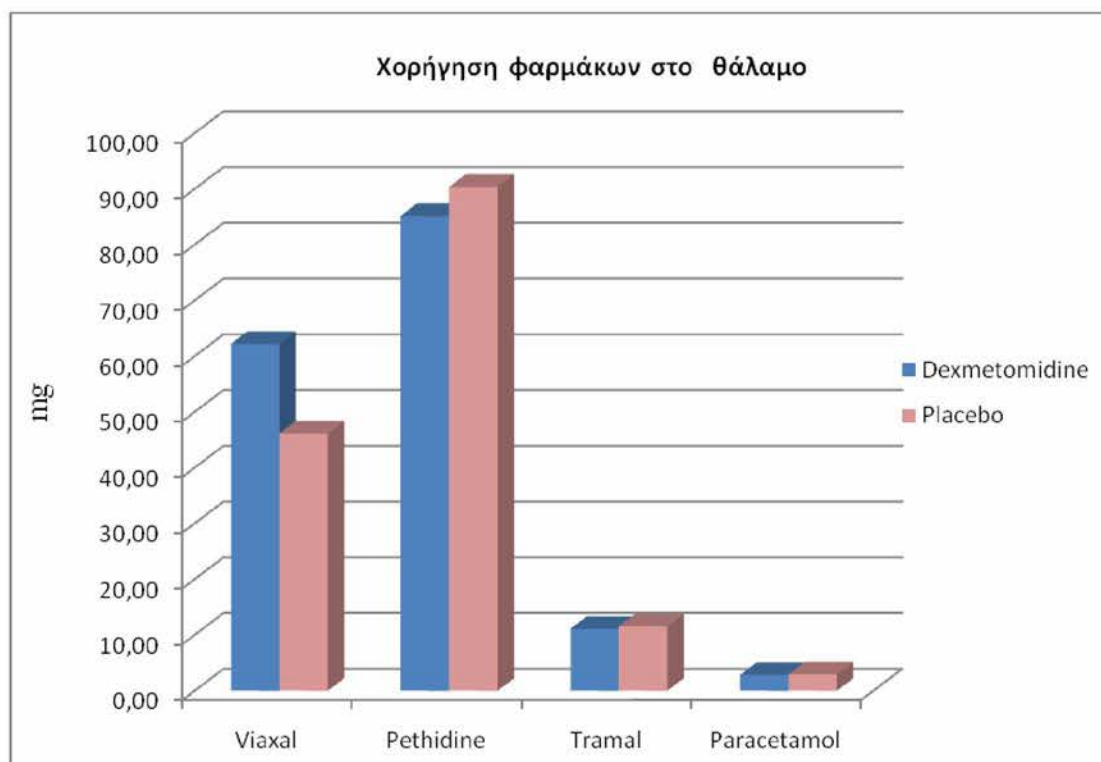
	Dexmedetomidine	Placebo	P value
Pethidine mg	11,85±14,69	15,00±17,72	0,486
Morphine mg	0,59±1,93	0,81±1,77	0,673
Tramadol mg	29,63±46,53	23,08±42,97	0,596
Non steroid	0,19±0,40	0,08±0,27	0,253
Ephedrine	0,22±1,15	0,00±0,00	0,331



Γράφημα 16. Περιγράφονται οι δόσεις των φαρμάκων που χορηγήθηκαν στη ΜΜΑΦ

Πίνακας 13: Φάρμακα που χορηγήθηκαν κατά τη μετεγχειρητική περίοδο στο θάλαμο

	Dexmedetomidine	Placebo	P value
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη	62,22±33,89	46,15±40,31	0,122
Πεθιδίνη	85,19±53,38	90,38±51,03	0,718
Τραμαδόλη	11,11±32,03	11,54±32,58	0,962
Παρακεταμόλη	2,83±0,64	2,94±0,29	0,425

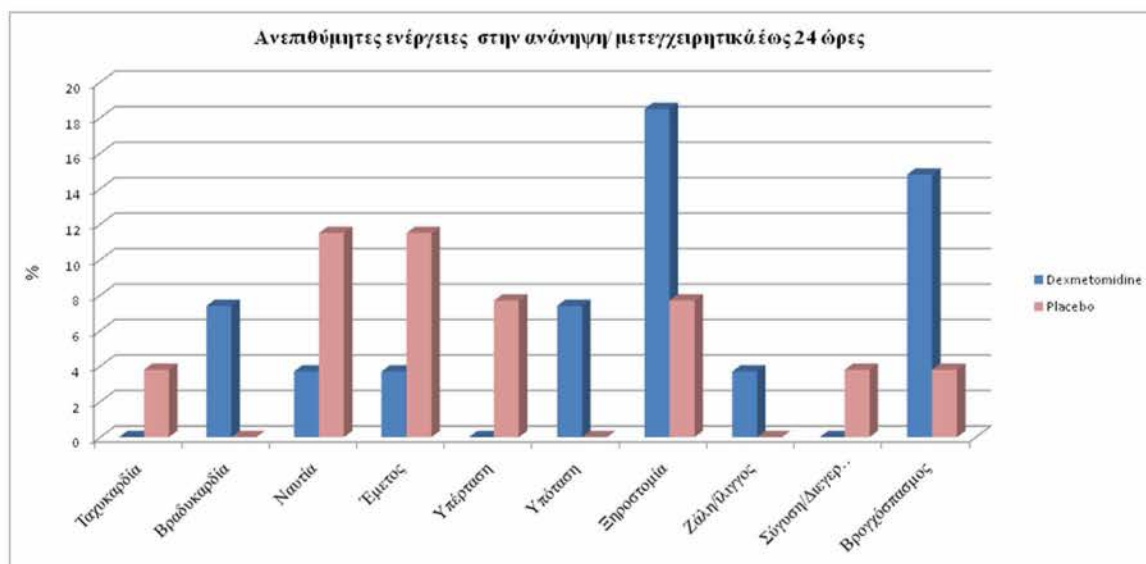


Γράφημα 17: Αντίστοιχα περιγράφονται οι δόσεις των φαρμάκων που χορηγήθηκαν στο θάλαμο.

Φάρμακα αναλγητικά που χορηγήθηκαν κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, ήταν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η παρακεταμόλη, η πεθιδίνη και η τραμαδόλη. Δεν παρουσίασαν κάποια σημαντική μεταβολή οι τιμές της χορήγησης των φαρμάκων.

Πίνακας 14: Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την περίοδο παραμονής στη ΜΜΑΦ και κατά τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά

	Dexmedetomidine	Placebo	P value
Ταχυκαρδία	0 (0%)	1 (3,8)	0,491
Βραδυκαρδία	2 (7,4%)	0 (0%)	0,491
Ναυτία	1 (3,7%)	3 (11,5%)	0,351
Έμετος	1 (3,7%)	3 (11,5%)	0,351
Υπέρταση	0 (0%)	2 (7,7%)	0,236
Υπόταση	2 (7,4%)	0 (0%)	0,491
Ξηροστομία	5 (18,5%)	2 (7,7%)	0,420
Ζάλη/ίλιγγος	1 (3,7%)	0 (0%)	0,491
Σύγνωση/Διεγερτικός	0 (0%)	1(3,8%)	0,491
Βρογχόσπασμος	4 (14,8%)	1 (3,8%)	0,420



Γράφημα 18. Γραφική παράσταση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στις ομάδες δεξμετομιδίνης και placebo στη ΜΜΑΦ και 24 ώρες μετεγχειρητικά

Όλοι οι ασθενείς ήταν προσανατολισμένοι στη ΜΜΑΦ, μόνον ένας ασθενής της ομάδας ελέγχου παρουσίασε σύγχυση και ήταν διεγερτικός τις πρώτες μετεγχειρητικές ώρες, ενώ ένας ασθενής της ομάδας της δεξμετομιδίνης παρουσίασε ζάλη. Στη ΜΜΑΦ 4 ασθενείς παρουσίασαν βρογχόσπασμο στην ομάδα της δεξμετομιδίνης και ένας στην ομάδα ελέγχου. Από την ομάδα της δεξμετομιδίνης δύο ασθενείς παρουσίασαν βραδυκαρδία, ενώ από την ομάδα ελέγχου κανένας.

Πίνακας 15: Εμφάνιση κακοήθειας ή μη, ανάμεσα στις δύο ομάδες

	Δεξμετομιδίνη	Placebo	P value
Κακοήθεις	24(27) 88,9%	20 (26) 76,9%	0,246
Μη κακοήθεις	3(27) 11,1%	6 (26) 23,1%	0,246

Κανείς ασθενής από τις δύο ομάδες δεν χρειάστηκε να διασωληνωθεί μετεγχειρητικά, ούτε παρουσίασε νεφρική ανεπάρκεια ή κάποιο επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής ή ΑΕΕ. Η θνητότητα 30 ημερών ήταν μηδενική και για τις δύο ομάδες.

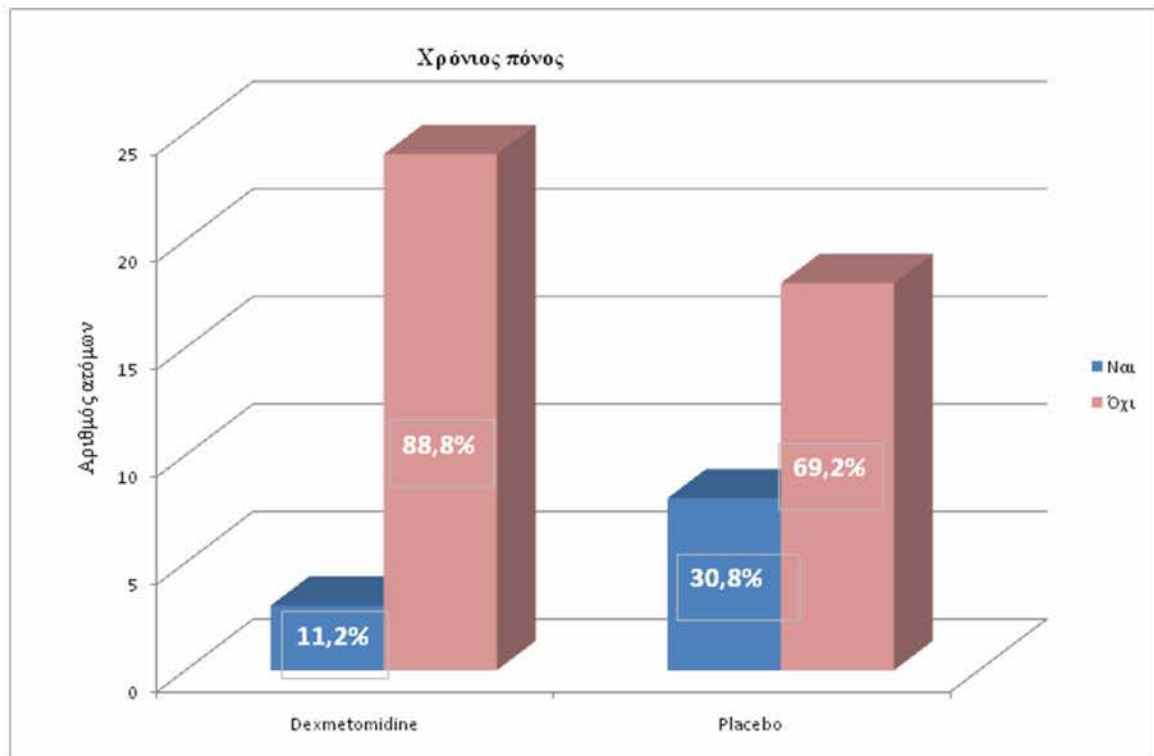
Πίνακας 16: Χημειοθεραπείας ή όχι ανάμεσα στις δύο ομάδες

	Δεξμετομιδίνη	Placebo	P value
Όχι	11(27) 40,7%	11(26) 42,3%	0,908
Ναι	16 (27) 59,3%	15(26) 57,7%	0,908

Χρόνιος πόνος

Πίνακας 17: εμφάνιση χρόνιου πόνου και χαρακτηριστικά τους ανάμεσα στις δύο ομάδες

	Dexmedetomidine	Placebo	P value
Ναι: VAS>4	3 (11,2%)	6 (30,8%)	0,099
Όχι	24 (88,8%)	20(69,2%)	0,099



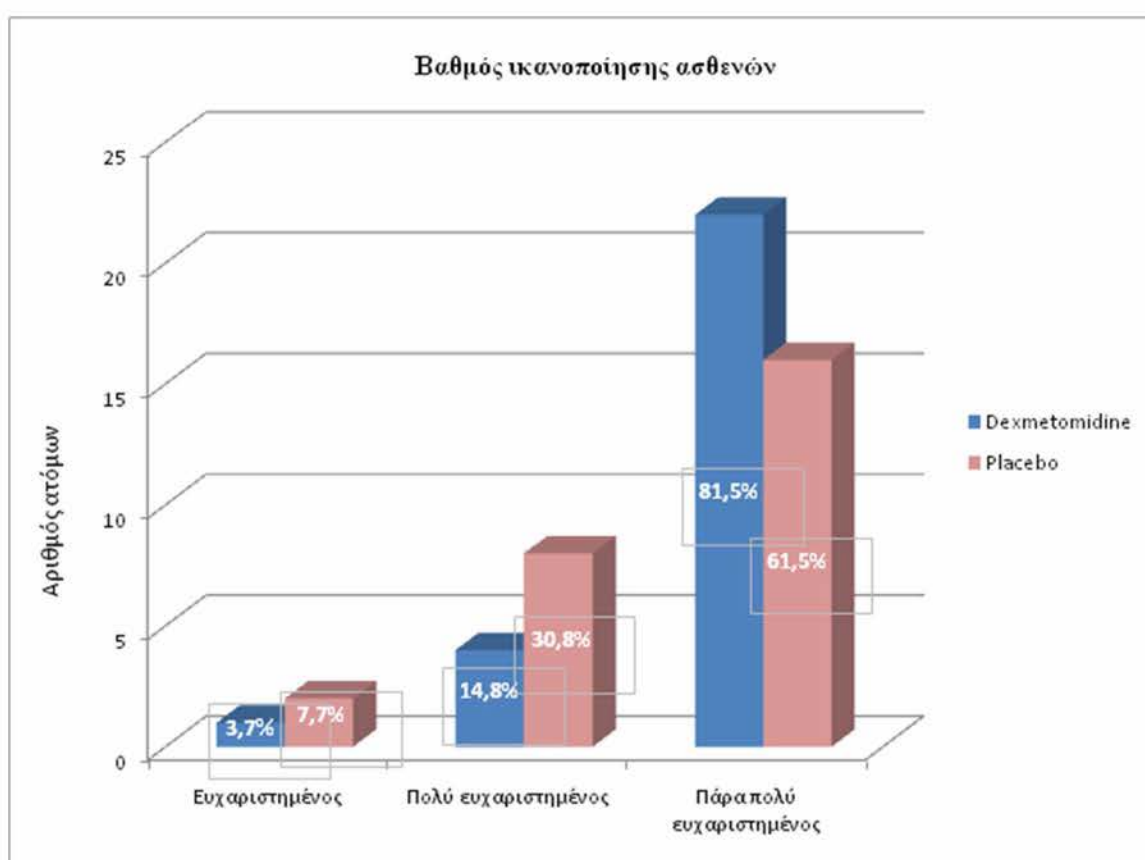
Γράφημα 19: επίπτωσης εμφάνισης χρόνιου πόνου ανάμεσα στις δύο ομάδες

Ικανοποίηση από την επέμβαση και την αναλγησία

- καθόλου ευχαριστημένος
- Ευχαριστημένος
- Πολύ ευχαριστημένος
- Πάρα πολύ ευχαριστημένος

Πίνακας 18: ικανοποίηση ασθενών από την επέμβαση και την αναλγησία

	Dexmedetomidine	Placebo	P value
Ευχαριστημένος	1 (3,70%)	2(7,69%)	0,273
Πολύ ευχαριστημένος	4 (14,81%)	8(30,77%)	0,273
Πάρα πολύ ευχαριστημένος	22(81,48%)	16(61,54%)	0,273



Γράφημα 20: Ικανοποίηση ασθενών στις δύο ομάδες μετεγχειρητικά

Κεφάλαιο 10

Συζήτηση

Το αντικείμενο αυτής της μελέτης είναι να συγκρίνει την αναλγητική δράση και την ασφάλεια της δεξμετομιδίνης όταν αυτή χορηγείται διεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία με TIVA, συγκριτικά με ομάδα ασθενών placebo.

Το κύριο εύρημα αυτής της μελέτης είναι ότι η δεξμετομιδίνη δε φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τα scores του οξέος μετεγχειρητικού πόνου. Επιπλέον επιφέρει μία αιμοδυναμική σταθερότητα και προλαμβάνει τις αιμοδυναμικές μεταβολές κυρίως κατά τη διάρκεια εισαγωγής στην αναισθησία. Επίσης ελαττώνει τις τιμές του BIS και του NOL κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, καθώς και το VAS score αμέσως μετά την αναισθησία, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα ελάττωσης των κατασταλτικών και αναλγητικών φαρμάκων. Η δεξμετομιδίνη συνδέεται με τους διαμεμβρανικούς G αδρενεργικούς υποδοχείς που δεσμεύουν τις πρωτεΐνες στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό με δόσοεξαρτώμενη επιλεκτικότητα που είναι 7 έως 8 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της κλονιδίνης¹⁹⁸. Η διέγερση των α_2 υποτύπων των αδρενεργικών υποδοχέων μεσολαβούν στην ηρεμιστική και αναλγητική δράση (α_2A) και αγγειοσυσπαστική καρδιαγγειακή δράση (α_2B) και ρυθμίζει τη ντοπαμινεργική διαβίβαση, την υποθερμία και ποικιλία συμπεριφορικών επιδράσεων (α_2C). Η αναστολή των επιπέδων διέγερσης στον υπομέλανα τόπο, ελέγχει το άγχος, τη διέγερση, τον ύπνο και τη στέρηση των οπιοειδών¹⁹⁹. Το ευνοϊκό προφίλ της δεξμετομιδίνης έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση ηρεμίας χωρίς αναπνευστική καταστολή συγκριτικά με άλλα κατασταλτικά φάρμακα. Η χρήση της στη γενική χειρουργική δεν είναι συστηματική, ιδιαίτερα στα χειρουργεία μιας ημέρας, λόγω του φόβου διεγχειρητικής αιμοδυναμικής αστάθειας, όπως υπόταση, βραδυκαρδία και καθυστερημένη ανάνηψη. Αντιθέτως σύμφωνα με άλλες μελέτες η δεξμετομιδίνη γίνεται ολοένα και πιο δημοφιλής, ως βοηθητικό φάρμακο στη γενική αναισθησία, αφού διαθέτει το πλεονέκτημα της ελάττωσης της χρήσης αναισθητικών παραγόντων, αιμοδυναμική σταθερότητα και μειώνει την εμφάνιση της ανησυχίας και αναστάτωσης των ασθενών^{200, 201}.

Ο Aantaa ανέφερε ότι η δεξμετομιδίνη σε δόση 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ προκαλεί καταστολή σε 5 λεπτά με μέγιστο αποτέλεσμα στα 15 λεπτά που μοιάζει με τον κανονικό

ύπνο²⁰². Η διασωλήνωση της τραχείας προκαλεί ισχυρή αιμοδυναμική απόκριση και stress, το οποίο πολλοί ασθενείς φαίνεται να ανέχονται. Ωστόσο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία του μυοκαρδίου. Σε αυτούς τους ασθενείς η δεξμετομιδίνη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο στεφανιαίων ισχαιμικών επεισοδίων μειώνοντας το ρυθμό μεταβολής της πίεσης²⁰³. Η δεξμετομιδίνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα, των ασθενών στη ΜΕΘ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δεξμετομιδίνης περιλαμβάνουν υπόταση, βραδυκαρδία, ακόμη και ανακοπή σε υγιείς νεαρούς εθελοντές με υψηλό τόνο του πνευμονογαστρικού, δευτερογενώς, λόγω εξασθένησης απελευθέρωσης κατεχολαμινών στο πλάσμα, ειδικότερα όταν δίνονται μεγάλες δόσεις ή γίνεται ταχεία χορήγηση. Για το λόγο αυτό το φάρμακο δίνεται πάντα τιτλοποιημένο και σε διάλυση²⁰⁴. Κάποιες μελέτες ανέδειξαν μετεγχειρητική αναλγησία στη μονάδα μετανασθητικής φροντίδας, κάτι που συμφωνεί με τη δική μας μελέτη^{205,206}. Η προσθήκη της συνεχούς χορήγησης δεξμετομιδίνης έδειξε ικανοποιητικά αποτελέσματα στη μετεγχειρητική αναλγησία σύμφωνα με τις μετρήσεις στο VAS score, κατά την άφιξη στη ΜΜΑΦ, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας, όσο και στο βήχα. Δεν φάνηκαν όμως σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στα VAS scores στο βήχα και στην ηρεμία κατά τις υπόλοιπες μετρήσεις. Αυτό εξηγείται από τη φαρμακοκινητική της δεξμετομιδίνης η οποία μεταβολίζεται σε περίπου 2 ώρες.

Τα ευρήματά μας σχετικά με τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο έρχονται σε συμφωνία με την τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, κλινική μελέτη των Yu Mao, et al, που υποστήριξαν ότι η δεξμετομιδίνη αδυνατεί να βελτιώσει τη μετεγχειρητική αναλγησία ελαττώνοντας την ποσότητα των οπιοειδών που καταναλώνονται κατά την μετεγχειρητική πορεία των ασθενών που υποβάλλονται σε θωρακοτομή για οισοφαγικό καρκίνο.

Αντίθετα έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα τριών άλλων μελετών^{207,208,209}. Οι μελέτες αυτές αναφέρουν σημαντική επίδραση της μετεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης δεξμετομιδίνης στην ένταση του μετεγχειρητικού πόνου^{208,209}, και ελάττωση της κατανάλωσης των οπιοειδών. Υπάρχουν πολλές μη-θωρακοχειρουργικές μελέτες που ανέδειξαν σημαντική αναλγητική επίδραση της δεξμετομιδίνης σε επεμβάσεις που αφορούν υστερεκτομές^{210,211,212}, επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης²¹³, νευροχειρουργικές²¹⁴, μαστεκτομές²¹⁵, ή ανοικτές γαστρεκτομές²¹⁶.

Επίσης η ομάδα της δεξμετομιδίνης-προποφόλης και η προποφόλη μόνη της έχουν παρόμοια αιμοδυναμική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας όταν χορηγούνται σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις.

Στην εργασία μας η δράση του φαρμάκου όσον αφορά την αιμοδυναμική σταθερότητα, ανέδειξε επίπεδα αρτηριακής πίεσης χαμηλότερα από την ομάδα ελέγχου, κάτι που μπορεί να θεωρηθεί ευεργετικό όσον αφορά την αιμοδυναμική σταθερότητα, οι πιέσεις τόσο η συστολική, όσο και η διαστολική και η μέση πίεση είναι μικρότερες από αυτές της ομάδας ελέγχου σε όλες τις μετρήσεις διεγχειρητικά. Επιπλέον παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά κατά το χρόνο πριν τη χορήγηση της αναισθησίας, κατά τη διάρκεια της διασωλήνωσης και πέντε λεπτά μετά τη διασωλήνωση. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί προστατευτικό για την αιμοδυναμική επιβάρυνση και το stress που μπορεί να παρουσιασθεί κατά τη διασωλήνωση της τραχείας κάτι που συμφωνεί με τη μελέτη του Aantaa. Επίσης δεν παρατηρήσαμε το διφασικό αποτέλεσμα της αυξημένης συγκέντρωσης της δεξμετομιδίνης, πιθανώς λόγω της αργής χορήγησης της αρχικής δόσης (διάρκεια 20 λεπτά)²¹⁷.

Τα αποτελέσματα ως προς την αιμοδυναμική εικόνα, εξηγούνται από τις φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δεξμετομιδίνης που περιγράφηκαν παραπάνω, καθώς και από τον τρόπο χορήγησής της που επιλέχθηκε (αρχική δόση 1 μg/kg για 20 λεπτά και στη συνέχεια συνεχής στάγδην έγχυση με ρυθμό 0,5 μg/kg/h).

Δε φαίνεται να παρουσιάζεται σημαντικό βαθμού βραδυκαρδία στην ομάδα της δεξμετομιδίνης, ούτε κατά την αρχική χορήγηση, αλλά ούτε και κατά τη διεγχειρητική χορήγηση. Οι ασθενείς στην ομάδα της δεξμετομιδίνης είχαν περισσότερο βραδυκαρδία πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, κατά την έναρξη της αναισθησίας και στα πρώτα 5 λεπτά που ήταν στατιστικά σημαντική.

Δεδομένα από τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες που αφορούν επεμβάσεις γενικής χειρουργικής, επεμβάσεις εξαίρεσης όγκων εγκεφάλου ή θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, καταγράφουν παρόμοιες αιμοδυναμικές διακυμάνσεις ως προς την καρδιακή συχνότητα και τη μέση αρτηριακή πίεση με οριακά μείωση των ανωτέρω παραμέτρων στους ασθενείς που έλαβαν δεξμετομιδίνη^{218, 219, 220, 221}.

Ο λόγος για τον οποίο η δεξμετομιδίνη συμβάλλει στην αιμοδυναμική σταθερότητα μπορεί να εξηγηθεί με την εμπλοκή της δεξμετομιδίνης στη συστηματική κυκλοφορία με τρόπο ώστε να επιτυγχάνεται καταστολή και αναλγησία και να καταστέλλεται η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Η αιμοδυναμική σταθερότητα που παρουσίασε η ομάδα της δεξμετομιδίνης, έρχεται σε συμφωνία με τη μελέτη των Hua Li, Ji Liu και Hong Shi, οι οποίοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η δεξμετομιδίνη, όταν χορηγείται περιεγχειρητικά, προσφέρει αιμοδυναμική σταθερότητα, προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα και ελαττώνει την παραμονή στο νοσοκομείο, κατά τη διεγχειρητική χορήγηση σε θωρακοσκοπικές επεμβάσεις²²². Βέβαια στη δική μας μελέτη δε φάνηκε να επηρεάζεται η παραμονή στο νοσοκομείο με την χορήγηση της δεξμετομιδίνης.

Η βραδυκαρδία που προκαλείται από τη δεξμετομιδίνη, φαίνεται ότι είναι δόσοεξαρτώμενη. Σύμφωνα με τον Wang και τους συνεργάτες σε δόση δεξμετομιδίνης 1 γ/kg, η βραδυκαρδία είναι μικρότερη από αυτή της δόσης 0,5 γ/kg όταν χορηγείται μαζί με προποφόλη. Μάλιστα η δόση της ατροπίνης που ήταν απαραίτητη ώστε η καρδιακή συχνότητα να είναι περισσότερο από 50/min ήταν μεγαλύτερη στην πρώτη περίπτωση. Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς στην ομάδα της δεξμετομιδίνης είχαν μικρότερη καρδιακή συχνότητα σε σχέση με αυτήν της ομάδας ελέγχου. Μόνο ένας ασθενής χρειάστηκε να πάρει ατροπίνη στη ΜΜΑΦ²²³.

Η συνολική ποσότητα της προποφόλης που καταναλώθηκε στην ομάδα της δεξμετομιδίνης, φαίνεται ότι είναι μικρότερη από αυτή της ομάδας ελέγχου, κάτι που συμφωνεί με άλλες μελέτες όπου παρατηρείται ελάττωση της χορηγούμενης προποφόλης ή των χορηγούμενων αναισθητικών αερίων^{224, 225}.

Η απαιτούμενη προποφόλη για την επίτευξη ενός ικανοποιητικού βάθους αναισθησίας που εκφράζεται με τον δείκτη BIS φαίνεται να είναι μικρότερη στην ομάδα της δεξμετομιδίνης, κάτι που είναι σύμφωνο με την μελέτη του X Wu²²⁶. Η δεξμετομιδίνη προκαλεί καταστολή και ελαττώνει το BIS όταν χορηγείται, με τέτοιο τρόπο που ελαττώνει την ποσότητα της απαιτούμενης χορήγησης σε προποφόλη^{227, 228, 229}.

Η διατήρηση της βέλτιστης αναλγησίας στους ασθενείς του χειρουργείου είναι μία πρόκληση λόγω της αδυναμίας αυτοαναφοράς πόνου ή εμφάνισης συμπεριφορών που

σχετίζονται με τον πόνο. Για το λόγο αυτό η χρήση νεότερης τεχνολογίας κρίθηκε απαραίτητη στην εργασία μας²³⁰.

Το NOL έχει την τάση να αναδεικνύει τις αντιδράσεις στο χειρουργικό stress και η ένδειξή του κυμαίνεται από 0 έως 100. Βέβαια τιμές από 10-25 υποδεικνύουν αναλγησία. Υψηλότερες τιμές σημαίνουν μεγαλύτερα ερεθίσματα. Στην εργασία μας οι τιμές του NOL στην ομάδα της δεξμετομιδίνης είναι χαμηλότερες από την ομάδα ελέγχου κατά την εισαγωγή στην αναισθησία και σε όλη την διάρκεια της επέμβασης, κάτι που σημαίνει ότι η δεξμετομιδίνη παρέχει ένα αναλγητικό αποτέλεσμα και ελαττώνει την αντίδραση στο stress. Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε η μελέτη Wang YL, et al, όπου η δεξμετομιδίνη ελάττωσε το χειρουργικό stress και το μετεγχειρητικό πόνο σε θωρακοσκοπικές επεμβάσεις όπου έγιναν λοβεκτομές²³¹.

Σε μια άλλη μελέτη φαίνεται η ελάττωση της χορηγούμενης ρεμιφεντανύλης κατά τη συγχρόνησή της με τη δεξμετομιδίνη²³¹.

Τα ευρήματα πολλών μελετών δείχνουν ότι η περιεγχειρητική χρήση δεξμετομιδίνης μείωσε τη διεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών και βελτίωσε τη μετεγχειρητική ποιότητα του ύπνου^{232, 233, 234}

Οι θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις και ιδιαίτερα οι VATS χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, λόγω του ότι είναι ελάχιστα επεμβατικές και μειώνουν αποτελεσματικότερα τον μετεγχειρητικό πόνο σε σχέση με την ανοικτή θωρακοτομή και ελαττώνουν την παραμονή στο νοσοκομείο²³⁵.

Η διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου, κυρίως του οξέος μετεγχειρητικού, παραμένει ένα σημαντικό ζήτημα για τον αναισθησιολόγο.

Η χρήση των οπιοειδών είναι ουσιαστική. Ωστόσο, η ελάττωση της συγκέντρωσης των οπιοειδών είναι σημαντική λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, με αποτέλεσμα καθυστέρηση στην ανάρρωση από τη γενική αναισθησία, ναυτία λόγω των οπιοειδών και αναπνευστική καταστολή²³⁶

Ελαττώνοντας τη δόση των οπιοειδών, βελτιώνεται η μετεγχειρητική ανάρρωση των ασθενών²³⁷. Υπάρχουν μέτριες ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η διεγχειρητική χορήγηση δεξμετομιδίνης κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας βελτιώνει τον πόνο κατά τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά, σε σύγκριση με τη ρεμιφεντανύλη, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες²³⁸.

Η διεγχειρητική χορήγηση δεξμετομιδίνης βελτιώνει τη μετεγχειρητική αναλγησία και συγχωρηγούμενη στη γενική αναισθησία, η δεξμετομιδίνη έχει αναλγητικές, κατασταλτικές, αγγολυτικές δράσεις και αποφεύγονται η αναπνευστική καταστολή και η συμπαθητική διέγερση²³⁹.

Η δεξμετομιδίνη διατηρεί σταθερό καρδιαγγειακό σύστημα και μειώνει την απάντηση στο stress. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η δεξμετομιδίνη έχει ιδιότητες που συντηρούν τα οπιοειδή²⁴⁰, βελτιώνει την ανακούφιση από τον πόνο και μειώνει τις παρενέργειες των αναλγητικών²⁴¹. Στη μελέτη αυτή η δεξμετομιδίνη μείωσε τον πόνο στη μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας και ανέδειξε τάση προς λιγότερη χρήση φεντανύλης^{242,243}.

Ο χρόνιος πόνος παραμένει μία πρόκληση στον έλεγχο του πόνου μετά θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις και η πιθανότητα εμφάνισης χρόνιου πόνου αυξάνει όταν ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος δεν ελέγχεται επαρκώς²⁴⁴. Στην παρούσα μελέτη μας, η συχνότητα εμφάνισης χρόνιου πόνου 11,2% στην ομάδα της δεξμετομιδίνης και 30,8% στην ομάδα ελέγχου παρέμεινε χαμηλή σε σύγκριση με αυτήν που αναφέρεται στη βιβλιογραφία^{245, 246, 247}.

Τα αποτελέσματα μπορεί να αποδοθούν στην πολυπαραγοντική αναλγησία με οπιοειδή, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και παρακεταμόλη.

Περιορισμοί της μελέτης

Οι υπό μελέτη ομάδες ασθενών υποβλήθησαν όχι μόνο σε θωρακοτομές, ή σε mini θωρακοτομές, αλλά και σε θωρακοσκοπήσεις. Επίσης οι περισσότεροι ασθενείς παρόλο που δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς τα δημογραφικά στοιχεία, δεν είχαν όλοι κακοήθεια.

Η πρακτική της διεγχειρητικής χορήγησης ρεμιφεντανύλης για αναλγησία είναι πολυσυζητημένη. Η ρεμιφεντανύλη φαίνεται να σχετίζεται με την ανοχή και την υπεραλγησία κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου, ωστόσο η χρήση της ήταν απαραίτητη ώστε να μας επιτρέψει την πρόιμη αποδιασωλήνωση των ασθενών.

Στη μελέτη μας δεν επιλέχθηκε ως αναλγητική μέθοδος κάποια από τις επεμβατικές τεχνικές όπως η επισκληρίδιος αναλγησία, ο παρασπονδυλικός αποκλεισμός, ούτε η συνεχής διήθηση του τραύματος με τοπικό αναισθητικό, κάτι που φαίνεται να βοηθάει στον έλεγχο του πόνου κυρίως κατά την κίνηση ή το βήχα.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η βέλτιστη δόση, η τιτλοποίηση της δόσης και η συχνότητα της δόσης της δεξμετομιδίνης που επιφέρουν ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στη μετεγχειρητική αναλγησία είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Κεφάλαιο 11

Συμπεράσματα

Η δεξμετομιδίνη αποτελεί ασφαλές και αποτελεσματικό κατασταλτικό παράγοντα που φαίνεται να έχει αναλγητική δράση στον οξύ πόνο, όταν χρησιμοποιείται διεγχειρητικά σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, τουλάχιστον στη δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε στη δική μας μελέτη. Αυτό που δε φαίνεται να διατηρεί είναι η αναλγητική δράση τις πρώτες μετεγχειρητικές ώρες και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον προσδιορισμό της βέλτιστης δόσης της μετεγχειρητικά χορηγούμενης δεξμετομιδίνης.

Μπορεί να ελαττώσει τη διεγχειρητική κατανάλωση των κατασταλτικών και οπιοειδών.

Η δεξμετομιδίνη φαίνεται να διατηρεί την αιμοδυναμική σταθερότητα των ασθενών, προκαλώντας και μεγάλο βαθμό ηρεμία κατά τις πρώτες ώρες της αφύπνισης.

Το αιμοδυναμικό της αποτέλεσμα φαίνεται να είναι προστατευτικό για την διασωλήνωση και πιθανώς αυτό να βοηθήσει ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Χρειάζεται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών να συμπεριληφθούν στη μελέτη ώστε να καταλήξουμε σε ασφαλέστερα συμπεράσματα για το εάν η δεξμετομιδίνη έχει αναλγητική δράση, όταν χρησιμοποιείται ως συνοδό φάρμακο στην πολυπαραγοντική αναισθησία.

Βιβλιογραφία 12

1. NHMRC. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine: Acute Pain Management: Scientific evidence. Second Ed 2015
2. Rainville P. Brain mechanisms of pain effect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12(2) 195-204
3. Julius P, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413(6852):203-10
4. Kidd BL, Urban LA, Mechanisms of inflammatory pain *Br J Anesth* 2001; 87:3
5. Brian Ready. R Miller. Acute postoperative pain^{3rd} Ed sel 2135 ch 69
6. Conacher ID. Pain relief after thoracotomy. *Br J Anaesth* 1990; 65: 806-12
7. Cerver F, Laird JM. Visceral pain. *Lancet* 1999;353:2145-8
8. Tan N, Agnew NM, Scawn ND, et al. Suprascapular nerve block for ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with thoracic epidural analgesia a double blind comparison of 0,5 % bupivacaine and 0,9% saline. *Anesth Analg* 2002;94:199-202
9. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S33-40.
10. Craig A.D. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 2003; 26 : 303-7
11. Apfelbaum J.L., Chen C, Mehta S.S., Gan T.J. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged *Anesth Analg* 2003; 97: 534-40
12. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anesth* 87: 62, 2001

13. Perkins F.M., Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123-33
14. Macrae W.A. Chronic pain after surgery. *Br j Anaesth* 2001; 87: 88-98
15. Werner MU, Kongsgaard UE. I. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br J Anaesth.* 2014;113(1):1-4.
16. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth*, 2001; 87: 88-98
17. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):77-86
18. Dajczman E., Gordon A., Kreisman H., Wolkove N. Long term post-thoracotomy pain. *Chest* 1991; 99:270-4.
19. Katz J., Jackson M., Kavanagh B.P., Sandier AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long term post-thoracotomy pain. *Clinical Journal of Pain* 1996; 12:50-5.
20. Callesen, B., Kehlet H. Prospective study of chronic pain after hernia repair. *British J Surgery* 1999; 86:1528-31.
21. Callesen T., Kehlet H. Postherniorrhaphy pain *Anesthesiology* 1997; 87:1219-30
22. Gehling M., Scheldt C.E., Niebergall H., et al. Persistent pain after elective trauma surgery. *Acute Pain* 1999; 2:110-14
23. Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, et al. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain.* 2012;153(7):1478-83
24. Sahbaie P, Li X, Shi X, Clark JD. Roles of Gr-1+ leukocytes in postincisional nociceptive sensitization and inflammation. *Anesthesiology.* 2012;117(3):602-12
25. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(10):725-34.

26. Courtney CA, Duffy K, Serpel MG, et al. Outcome of patients with severe chronic pain following repair of groin hernia. *Br J Surg* 2002;89: 1310-4
27. Perkins F.M., Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors.. *Anesthesiology* 2000; 93:1123-33.
28. Haythornthwaite J.A., Raja S.N., Fisher B., et al. Pain and quality of life following radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1998; 160:1761-4.
29. Kehlet H, Jensen T.S., Woolf C.J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367(9522):1618-25
30. Taenzer P., Melzack R., Jeans M.E. Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements. *Pain* 1986; 24:331-42
31. Ronsenfeld PA, Beattie C, Christopherson R, et al. *Anesthesiology* 1993; 79: 435-43.
32. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987;147: 1273-8.
33. Mittler MM, Carcadon MA, Czeisler CA, et al. Catastrophes, sleep and public policy. Consensus report. *Sleep* 1988;11: 100-9
34. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(1):3.
35. Young A, Buvanendran A. Multimodal systemic and intra-articular analgesics. *Int Anesthesiol Clin.* 2011;49(4):117-33
36. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016;17(2):131-57.

37. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain M. 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*. 2012;116(2):248-73.
38. Vadivelu N, Mitra S, Schermer E, et al. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth*. 2014;7:17-22.
39. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(5):551-5.
40. Dermot J, Kelly Mahood Ahmad & Sorin J, Brull. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2001; 48: 1092-1101
41. Borsook D, Lebel A, McPeck B. (eds: *Εγχειρίδιο αντιμετώπισης του πόνου. Μετάφραση -Επιμέλεια : Καμβύση Δέα Σ. ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1998.*
42. Zempa M., Kopic J. Pathogenesis of postoperative pain and treatment options. *Lijec Vjesn* 2001;123(7-8): 179-183
43. Johnston M, Vogele C. Benefits of psychological preparation for surgery: a meta analysis. *Ann Behav Med* 1993; 15: 245-256
44. Charles E, Argoff MD. Recent Management Advances in Acute Postoperative Pain *Pain pract*; 2014 Jun;14(5):477-87.
45. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet* 2019;393(10180):1558-1568
46. Tverskoy M, Cozakov C, Ayache M, et al. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990;70:29-35
47. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(7):CD008307.

48. Brennom T. Acute pain management ASA, Annual Refrecher Corse Lectures, 2000; 244: 1-7.
49. Williams J. Basic Opioid Pharmacology. *Rev Pain.* 2008;1(2):2-5.
50. Chen J, Cynkowski T, Guo H, et al. Morphine pharmacokinetics following intra-articular administration of a novel sustained release opioid (CDS-PM-101) for the relief of post-operative orthopaedic pain. *J Control Release.* 2005;101(1-3):359-60.
51. Binning AR, Przesmycki K, Sowinski P, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and side-effect profile (nausea/vomiting/sedation) of morphine-6-glucuronide versus morphine for post-operative pain relief after major abdominal surgery. *Eur J Pain.* 2011;15(4):402-8
52. Ahn JS, Lin J, Ogawa S, Yuan C, O'Brien T, et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res.* 2017;10:1963-72.
53. Roy SD, Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics: pH, anatomical, and subject influences on cutaneous permeability of fentanyl and sufentanil. *Pharm Res.* 1990;7(8):842-7.
54. Khanna IK, Pillarisetti S. Buprenorphine - an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *J Pain Res.* 2015;8:859-70
55. Desai SN, Badiger SV, Tokur SB, et al. Safety and efficacy of transdermal buprenorphine versus oral tramadol for the treatment of post-operative pain following surgery for fracture neck of femur: A prospective, randomised clinical study. *Indian J Anaesth.* 2017;61(3):225-9.
56. Straube C, Derry S, Jackson KC, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(9):Cd006601
57. Moore A, Collins S, Carroll D, et al. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):Cd001547

58. Ali S, Sofi K, Dar AQ. Comparison of Intravenous Infusion of Tramadol Alone with Combination of Tramadol and Paracetamol for Postoperative Pain after Major Abdominal Surgery in Children. *Anesth Essays Res.* 2017;11(2):472-6.
59. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD003726.
60. Dogar SA, Khan FA. Tramadol-Paracetamol Combination for Postoperative Pain Relief in Elective Single-level Microdisectomy Surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017;29(2):157-60.
61. Miller RD. Αναισθησιολογία. Αναισθησία και αντιμετώπιση χρόνιου πόνου. Επιμέλεια Μετάφρασης γ. Γερολουκά Εκδόσεις Πασχαλίδη 2014 σ. 1815
62. Langford RM, Knaggs R, Farquhar-Smith P, et al. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *Br J Pain.* 2016;10(4):217-21.
63. Octavia Amaechi, Miranda McCann Huffman, Kaleigh Featherston. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician.* 2021;104(1): 63-72
64. Schmidt Hansen M, Bennet M. Oxycodone for cancer pain in adult patients. *JAMA* 2015; 314(12): 1282-3
65. Dahl V, Rueder JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1191-203
66. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):Cd001547.
67. Oscier CD, Milner QJ. Peri-operative use of paracetamol. *Anaesthesia.* 2009;64(1):65-72.
68. Chiew AL, Glud C, Brok J, et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:Cd003328.

69. Wickerts L, Warren Stomberg M, Brattwall M, et al. Coxibs: is there a benefit when compared to traditional non-selective NSAIDs in postoperative pain management? *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(11):1084-98.
70. Rasmussen S. NSAIDs are superior to paracetamol for osteoarthritic pain and function in a network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2018;23(1):40-1.
71. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:Cd012498.
72. Sam Harirforoosh, Waheed Asghar, Fakhreddin Jamali. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013;16(5):821-47
73. Rahme E, Bernatsky S. NSAIDs and risk of lower gastrointestinal bleeding. *Lancet.* 2010;376(9736):146-8.
74. Kamibayashi T, Maze M, Clinical use of α_2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 200; 93: 1345-1349
75. Buvanendran A, Kroin JS. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(1):31-49.
76. Hussain N, Van den Langenbergh T, Sermer C, et al. Equivalent analgesic effectiveness between perineural and intravenous dexamethasone as adjuvants for peripheral nerve blockade: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2018;65(2):194-206
77. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute postoperative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(10):1405-28.
78. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(10):1199-213.

79. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 2011;58(10):911-23.
80. Dale O, Somogyi AA, Li Y, et al. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and Analgesis* 2012; 115:934-43.
81. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32(2):160-7.
82. Jellinge ME, Petersen RH. Clonidine can reduce opioid medication during post-operative pain. *Ugeskr Laeger.* 2015;177(49):V05150415.
83. Hwang W, Lee J, Park J, et al. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:21.
84. XiaZang XiaofengBai. New therapeutic uses for an alpha₂ adrenergic receptor agonist-Dexmetomidine in pain management, *Neuroscience Letters* 2014; 561:7-12.
85. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11).
86. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, et al. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. *Palliat Med.* 2018;32(1):276-86.
87. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD007938.
88. Hayashida K, DeGoes S, Curry R, et al. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology.* 2007;106(3):557-62.
89. Kumar AH, Habib AS. The role of gabapentinoids in acute and chronic pain after surgery. *Curr Opin Anesthesiol,* 2019; 5:629-34

90. Alayed N, Alghanaim N, Tan X, et al. Preemptive use of gabapentin in abdominal hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(6):1221-9.
91. Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg*. 2010;110(4):1180-5.
92. Dauri M, Faria S, Gatti A, et al. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets*. 2009;10(8):716-33.
93. Tai Q, Kirshblum S, Chen B, et al. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med*. 2002;25(2):100-5.
94. Backonja MM. Gabapentin monotherapy for the symptomatic treatment of painful neuropathy: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 6:S57-9; discussion S73-4.
95. Pregabalin: new drug. Very similar to gabapentin. *Prescrire Int*. 2005;14(80):203-6.
96. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2004;63(11):2104-10.
97. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005;115(3):254-63.
98. Mathiesen O, Jorgensen DG, Hilsted KL, et al. Pregabalin and dexamethasone improves post-operative pain treatment after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(3):297-305.

99. Li S, Guo J, Li F, Yang Z, et al. Pregabalin can decrease acute pain and morphine consumption in laparoscopic cholecystectomy patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2017;96(21):e6982.
100. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(1):38-56.
101. Baidya DK, Agarwal A, Khanna P, et al. Pregabalin in acute and chronic pain. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*. 2011;27(3):307-14.
102. Bhusal S, Diomampo S, Magrey MN. Clinical utility, safety, and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2016;8:13-23.
103. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD005454.
104. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2483
105. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3 Suppl):S3-14.
106. Wong K, Phelan R, Kalso E, et al. Antidepressant Drugs for Prevention of Acute and Chronic Postsurgical Pain: Early Evidence and Recommended Future Directions. *Anesthesiology*. 2014;121(3):591-608.
107. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*. 2007;151(6):737-48.
108. Khalid MM, Waseem M. Toxicity, Tricyclic Antidepressant. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2018.
109. Spina E, Trifiro G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS drugs*. 2012;26(1):39-67

110. Welsch P, Uceyler N, Klose P, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD010292.
111. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain.* 2009;146(3):253-60.
112. Skljarevski V, Desai D, Liu-Seifert H, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(13):E578-85.
113. Vyvey M. Steroids as pain relief adjuvants. *Can Fam Physician.* 2010;56(12):1295-7, e415.
114. Corcoran TB, Edwards T. A survey of antiemetic dexamethasone administration-frequency of use and perceptions of benefits and risks. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(2):167-74.
115. Sun L, Guo R, Sun L. Dexamethasone for preventing postoperative sore throat: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Irish journal of medical science.* 2014;183(4):593-600.
116. Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):CD010756
117. Merkler AE, Saini V, Kamel H, et al. Preoperative Steroid Use and the Risk of Infectious Complications After Neurosurgery. *The Neurohospitalist.* 2014;4(2):80-5.
118. Zukowski M, Kotfis K. The use of opioid adjuvants in perioperative multimodal analgesia. *Anaesthesiology intensive therapy.* 2012;44(1):42-6.
119. Andrae MH, Andrae DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD007105

120. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;290(18):2455-63
121. Humble SR, Dalton AJ, Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur J Pain*. 2015;19(4):451-65.
122. Guay J, Nishimori M, Kopp S. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:Cd001893.
123. Khansa I, Koogler A, Richards J, et al. Pain Management in Abdominal Wall Reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2017;5(6):e1400.
124. Guay J, Kopp S. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(1):Cd005059
125. Amini A, Patanwala AE, Maegawa FB, S et al. Effect of epidural analgesia on postoperative complications following pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2012;204(6):1000-4; discussion 4-6.
126. Bouman EA, Theunissen M, Bons SA, et al. Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery. *Pain Pract*. 2014;14(2):E76-84.
127. Bos EME, Hollmann MW, Lirk P. Safety and efficacy of epidural analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(6):736-42.
128. Kang XH, Bao FP, Xiong XX, et al. Major complications of epidural anesthesia: a prospective study of 5083 cases at a single hospital. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(7):858-66
129. Schulz-Stubner S. The critically ill patient and regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(5):538-44.
130. Greensmith JE, Murray WB. Complications of regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(5):531-7.

131. Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):150-3.
132. Ravn A, Lyckhage LF, Jensen R. Post-dural puncture headache. *Ugeskr Laeger.* 2018;180(20).
133. Hebl JR, Dilger JA, Byer DE, et al. A pre-emptive multimodal pathway featuring peripheral nerve block improves perioperative outcomes after major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33(6):510-7.
134. Baidya DK, Khanna P, Maitra S. Analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral and epidural analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(5):626-35
135. Hayek SM, Shah A. Nerve blocks for chronic pain. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25(4):809-17.
136. Choi GJ, Kang H, Baek CW, et al. Effect of intraperitoneal local anesthetic on pain characteristics after laparoscopic cholecystectomy. *World journal of gastroenterology.* 2015;21(47):13386-95
137. Ge HY, Wang Y, Danneskiold-Samsoe B, et al. The predetermined sites of examination for tender points in fibromyalgia syndrome are frequently associated with myofascial trigger points. *J Pain.* 2010;11(7):644-51.
138. Ju ZY, Wang K, Cui HS, et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:Cd012057.
139. Bosco F, Cidin S, Maceri F, et al. An integrated approach with homeopathic medicine and electro-acupuncture in anaesthesiology during breast cancer surgery: Case reports. *Journal of pharmacopuncture.* 2018;21(2):126-31.
140. Carroll D, Moore RA, McQuay HJ, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):Cd003222.

141. Hurlow A, Bennett MI, Robb KA, et al. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(3):Cd006276
142. Sinha A, Paech M, Ledger R, et al. A Clinical Evaluation of the GemStar® and the AmbIT® Pumps for Patient-Controlled Epidural Analgesia. *Anesthesiology and Pain Medicine.* 2012;2(2):66-71.
143. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(6):Cd003348
144. Nemati MH. The evaluation of the benefits of pain control by patients using PCA pump compared to medicine injection to ease the pain by nurses. *Journal of medicine and life.* 2015;8(Spec Iss 4):144-9.
145. Ohashi K, Dykes P, McIntosh K, et al. Evaluation of use of electronic patient controlled analgesia pumps to improve patient safety in an academic medical center. *Studies in health technology and informatics.* 2014;201:153-9.
146. Chong MA, Wang Y, Dhir S, et al. Programmed intermittent peripheral nerve local anesthetic bolus compared with continuous infusions for postoperative analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical anesthesia.* 2017;42:69-76.
147. Wilkes D. Programmable intrathecal pumps for the management of chronic pain: recommendations for improved efficiency. *J Pain Res.* 2014;7:571-7
148. Brogan SE, Winter NB, Okifuji A. Prospective Observational Study of Patient-Controlled Intrathecal Analgesia: Impact on Cancer-Associated Symptoms, Breakthrough Pain Control, and Patient Satisfaction. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(4):369-75
149. Herr KA, Garand L. Assessment and measurement of pain in older adults. *Clinics in geriatric medicine.* 2001;17(3):457-vi.
150. Sirintawat N, Sawang K, Chaiyasamut T, et al. Pain measurement in oral and maxillofacial surgery. *Journal of dental anesthesia and pain medicine.* 2017;17(4):253-63.

151. Chariton E. the management of postoperative pain. Update in anesthesia 1997; 7:1-17
152. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. Journal of clinical nursing. 2005;14(7):798-804.
153. Jensen MP, Tome-Pires C, de la Vega R, et al. What Determines Whether a Pain is Rated as Mild, Moderate, or Severe? The Importance of Pain Beliefs and Pain Interference. The Clinical journal of pain. 2017;33(5):414-21.
154. Chien CW, Bagraith KS, Khan A, et al. Comparative responsiveness of verbal and numerical rating scales to measure pain intensity in patients with chronic pain. J Pain. 2013;14(12):1653-62.
155. Marques AP, Assumpcao A, Matsutani LA, et al. Pain in fibromyalgia and discrimination power of the instruments: Visual Analog Scale, Dolorimetry and the McGill Pain Questionnaire. Acta reumatologica portuguesa. 2008;33(3):345-51
156. Bruce J, Poobalan AS, Smith WC, et al. Quantitative assessment of chronic postsurgical pain using the McGill Pain Questionnaire. The Clinical journal of pain. 2004;20(2):70-5.
157. Samuel U Jumbo, Joy C MacDermid, Michael E kalu, et al. Measurement Properties of the brief pain Inventory-Short form (BPI-SF) and revised Short McGill Pain Questionnaire-Version-2 (SF-MPQ) in Pain-related Musculoskeletal Conditions Q A Systematic Review Protocol. Arch Bone Jt Surg. 2020;(2):131-141
158. Garra G, Singer AJ, Domingo A, et al. The Wong-Baker pain FACES scale measures pain, not fear. Pediatric emergency care. 2013;29(1):17-20
159. Herr KA, Mobily PR, Kohout FJ, et al. Evaluation of the Faces Pain Scale for use with the elderly. The Clinical journal of pain. 1998;14(1):29-38.
160. Freire Azevedo-Santos I., Melo DeSantana J. Pain measurement techniques: spotlight on mechanically ventilated patients Journal of Pain Research 2018; 11: 2969-2980

161. Coleman RM, Tousignant-Laflamme Y, Ouellet P, et al The use of the bispectral index in the detection of pain in mechanically ventilated adults in the intensive care unit: a review of the literature. *Pain Res Manag.* 2015; 20(1):e33-e39
162. Gelinas C, Tousignant-Laflamme Y, Tanguay A, et al. Exploring the validity of the bispectral index, the critical-care pain observation tool and vital signs for the detection of pain in sedated and mechanically ventilated critically ill adults: a pilot study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2011; 27(1):46-52
163. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions *Br J Anaesth* 2019; 123(2):e312-e321
164. Barash, Paul G. “Intravenous Anesthetics.” *Clinical Anesthesia*, Wolters Kluwer, Philadelphia Etc., 2017, pp. 1275–1280.
165. Weerink, M. A. S. et al. (2017) ‘Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine’, *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing, 56(8), pp. 893–913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7
166. Miller, Ronald D., et al. “INTRAVENOUS ANESTHETICS.” *Miller's Anesthesia*, Saunders, 2014, pp. 754–760.
167. Gerlach, A. T., Murphy, C. V. and Dasta, J. F. (2009) ‘An updated focused review of dexmedetomidine in adults’, *Annals of Pharmacotherapy*, 43(12), pp. 2064–2074. doi: 10.1345/aph.1M310.
168. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56 : 89 – 108.
169. Slinger P, Campos J. *Anesthesia for Thoracic Surgery* in Miller R. *Miller's Anesthesia*. Eight Edition Elsevier Philadelphia 2015 pp 1942-2006.
170. David Sidebotham, Andrew McKee, Michael Gillham, et al. *Thoracic Surgery. Cardiothoracic critical care*, 2007, pp 188-204.

171. Ochroch EA, Gottschalk A. Impact of acute pain and its management for thoracic surgical patients. *Thorac Surg Clin.* 2005; vol 15(1): 105-121.
172. G De Cosmo, P Aceto, EGualtien, E Congedo. Analgesia in thoracic surgery: review. 2009;75(6):393-400
173. Joyce H Y Yeung, Simon Gates, Babu V Naidu, et al. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy *Cochrane Database Syst Rev*2016; 21;2(2):CD009121
174. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol.* 2018 Apr;73(4):583-595
175. Sharma, S.; Balireddy, R.K.; Vorenkamp, K.E, et al. Beyond Opioid Patient-Controlled Analgesia: A Systematic Review of Analgesia After Major Spine Surgery. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2012, 37, 79–98.
176. Licker M, Spiliopoulos A, Frey JG, et al. Risk factors for early mortality and major complications following pneumonectomy for non-small cell carcinoma of the lung. *Chest.* 2002; 121:1890-1897
177. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, et al. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990; vol 64(4): 518-520.
178. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; vol 77(5): 1048-1056.
179. Møiniche S, Dahl JB, Rosenberg J, et al. Colonic resection with early discharge after combined subarachnoid epidural analgesia, preoperative glucocorticoids and early postoperative mobilization and feeding in a pulmonary high risk patients *Reg Anesth* 1994; vol 19(5): 352-356
180. Thavaneswaran P, Rudkin GE, Cooter RD, et al. Brief reports: paravertebral block for anesthesia: a systematic review. *Anesth Analg* 2010; 110: 1740
181. Karmakar MK, Ho AM. Acute pain management of patients with multiple fractured ribs. *J Trauma* 2003; 54:615

182. Kopacz DJ, Thompson GE. Intercostal blocks for thoracic and abdominal surgery. *Tech Reg Anesth Pain manage* 1998;2:25
183. Nunn JF, Slavin G. Posterior intercostal nerve block for pain relief after cholecystectomy. Anatomical basis and efficacy. *Br j Anesth* 1980; 52:25
184. Kang CM, Kim WJ, Yoon SH, et al. Postoperative pain control by intercostals nerve block after augmentation mammoplasty. *Aesrhetic plast Surg* 2017;41:1031
185. Wurnig PN, Lackner H, Teiner C, et al. Is intercostal block for pain management in thoracic surgery more successful than epidural anesthesia? *Eur j Cardiothorac surg* 2002;21:1115
186. Khall KG, Boutrous L, Irani AD, et al. Operative intercostals nerve blocks with long-acting bupivacaine liposome for pain control after thoracotomy. *Ann Thorac surg* 2015; 100:2013
187. Brown DL. Intercostal block. In: *Atlas of Regional Anesthesia*, 4th ed, Brown DL (Ed), Elsevier, Philadelphia 2010. p221
188. Pusch F, Freitag H, Weinstabl C, et al. single-injection paravertebral block compared to general anesthesia in breast surgery. *Acta anaesthesiol Scand* 1999;43:770
189. Cooter RD, Rudkin GE, Gardiner SE. Day case breast augmentation under paravertebral blockade: a prospective study of 100 consecutive patients. *Aesthetic Plast surg* 2007;31:666
190. Piccioni F, Langer M, Fumagalli L, et al. Thoracic paravertebral anaesthesia for awake video-assisted thoracoscopic surgery daily. *Anaesthesia* 2010;65:1221
191. Woodworth E, Ivie RMJ, Nelson SM, et al. Perioperative breast analgesia: A Qualitative Review of Anatomy and Regional techniques. *Reg Anesth Pain Med* 2017; 42:609

192. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, et al. Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anest Analg* 2006;103:703
193. Karmakar MK, Samy W, Li JW, et al. Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health related quality of life after modified radical mastectomy. *Reg Anesth Pain Med* 2014;39:289
194. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy-a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br j Anaesth* 2006; 96:418
195. Powell Es, Cook D, Pearce AC, et al. A prospective, multicentre, observational cohort study of analgesia and outcome after pneumonectomy. *Br J Anaesth* 2011; 106:364
196. Blanco R, Parras T, McDonnell JG, et al. Serratus plane block: A novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. *Anaesthesia*. 2013;68:1107
197. Tighe SQ, Karmakar MK. Serratus plane block: Do we need to learn another technique for thoracic wall blockade? *Anaesthesia*. 2013;68:1103–6.
198. Khalil AE, Abdallah NM, Bashandy GM, et al. Ultrasound-guided serratus anterior plane block versus thoracic epidural analgesia for thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 pii: S1053-077030359-7.
199. Murthy TVSP, Singh R. Alpha 2 adrenoreceptor agonist-dexmedetomidine role in anaesthesia and intensive care: a clinical review. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2009; 25: 267-72
200. Arcangeli A, D'Alo C, Gaspari R. Dexmetomidine use in general anaesthesia *Curr Drug Targets* 2009; 10: 687-95
201. Wijeysondera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a metaanalysis. *Am J med* 2003;114: 742-52

202. But AK, Ozgul U, Erdil F, et al. The effects of pre-operative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1207-12.
203. Aantaa R. Assessment of the sedative effects of dexmetomidine, an α_2 adrenoreceptor agonist with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol toxicol* 1991; 68:394-8
204. Kulkarni A, Price G, Saxena M, et al. Difficult extubation: calming the sympathetic storm. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 413-6.
205. Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr, Thistlethwaite PA. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology* 2004; 100: 738-9
206. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, et al. Intraoperative infusion of dexmetomidine reduces perioperative dexmedetomidine analgesic requirements. *Can J Anaesth* 2006; 53: 646-52. 28.
207. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, et al. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18: 24-8
208. M.A.E. Ramsay, et al. Dexmetomidine infusion for analgesia up to 48 hours after lung surgery performed by lateral thoracotomy. 2014; 27(1): 3-10
209. C-S- Dong, et al. Effect of dexmetomidine combined with sufentanil for post-thoracotomy intravenous analgesia randomized, controlled clinical study. *BMC Anesthesiology*. 2017. 17(1) 33
210. C. Ren et al. Effect of intraoperative and postoperative infusion of dexmetomidine on the quality of postoperative analgesia in highly nicotine-dependent patients after thoracic surgery: a CONSORT prospective randomized, controlled trial. *Medicine* 2015; 94(32):e1329.
211. C. Ren et al. Effect of intraoperative and postoperative infusion of Dexmetomidine in postoperative analgesia in patients undergoing hysterectomy: a CONSORT prospective randomized, controlled trial. *Medicine* vol 94, no 32, article ID e1348, 2015

212. Gurbet et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Canadian journal of Anesthesia/journal Canadian D; Anesthesie*, vol 53, no 7, pp 646,652, 2006
213. Lin TF, Yeh YC, Lin FS, et al. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*. 2009 Jan;102(1):117-22.
214. Dong CS, Lu Y, Zhang J, et al. The optimal dose of dexmedetomidine added to an sufentanil-based analgesic regimen for postoperative pain control in spine surgery: A probit analysis study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(39):e4776.
215. Su S, Ren C, Zhang H, et al. The Opioid-Sparing Effect of Perioperative Dexmedetomidine Plus Sufentanil Infusion during Neurosurgery: A Retrospective Study. *Front Pharmacol*. 2016;7:407
216. Fan W, Xue H, Sun Y, et al. Dexmedetomidine Improves Postoperative Patient-Controlled Analgesia following Radical Mastectomy. *Front Pharmacol*. 2017;8:250.
217. Kim NY, Kwon TD, Bai SJ, et al. Effects of dexmedetomidine in combination with fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia on pain attenuation after open gastrectomy in comparison with conventional thoracic epidural and fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia. *Int J Med Sci*. 2017;14(10):951-960.
218. Snapir A, Posti J, Kentala E, et al. Effects of low and high plasma concentrations of dexmedetomidine on myocardial perfusion and cardiac function in healthy male subjects. *Anesthesiology*. 2006;105(5):902-10;
219. Li Y et al. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and perioperative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Experimental and Therapeutic medicine*. 2015; 10(5): 1635-1642
220. Luo X Zheng, and Huang H. protective effects of dexmedetomidine on brain function of glioma patients undergoing craniotomy resection and its

- underlying mechanism. *Clinical neurology and Neurosurgery*. Elsevier B V. 2016; 146: 105-108
221. Wang L, Shen J, Ge L, et al. Dexmedetomidine for craniotomy under general anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Anesth*. 2019 May;54:114-125
222. Li Y, Wang C, Bi M, et al. Effect of dexmedetomidine on brain function and hemodynamics in patients undergoing lung cancer resection. *Oncol Lett*. 2020 Aug;20(2):1077-1082
223. Hua Li, Ji Liu kai Hong Shi. Effect of Dexmetomidine on Perioperative Hemodynamics and Myocardial Protection in Thoracic-assisted Thoracic Surgery. *Clinical Research Med Sci Monit*, 2021;27: e929949
224. Wang T, Ge S, Xiong W et al. Effects of different loading doses of dexmetomidine on bispectral index under stepwise propofol target-controlled infusion. *Pharmacology* 2013; 91: 1-6.
225. Kang WS, Kim SY, Son JH, et al. The effect of dexmedetomidine on the adjuvant propofol requirement and intraoperative hemodynamics during remifentanyl-based anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2012; 62: 113-8. 23.
226. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, et al. Effect of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. I: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999; 83: 372-80. 24
227. X Wu, L H Hang, Y F Chen, et al. Remifentanyl requirements for preventing motor response to skin incision in healthy women anesthetized with combinations of propofol and dexmetomidine titrated to similar Bispectral index (BIS) values. 2014;
228. Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. the alpha2-adrenoceptor agonist dexmetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98: 428-436.
229. Kasaya Y, Govinda R, Rauch S, et al. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmetomidine and propofol. *Anesth Analg* 2009; 109: 1811-1815.

230. Chen ZH Shao DH. Effects of dexmetomidine on performance of bispectral index as an indicator of loss of consciousness during propofol administration. *Swiss med Wkly* 2013;143:w13762
231. Shahiri TS, Richebé P, Richard-Lalonde M, et al. Description of the validity of the Analgesia Nociception Index (ANI) and Nociception Level Index (NOL) for nociception assessment in anesthetized patients undergoing surgery: a systematized review. *J Clin Monit Comput*. 2022 Jun;36(3):623-635
232. Wang YL, Kong XQ, Ji FH. Effect of dexmedetomidine on intraoperative Surgical Pleth Index in patients undergoing video-assisted thoracoscopic lung lobectomy. *J Cardiothorac Surg*. 2020 Oct 2;15(1):296.
233. Coeckelenbergh S, Doria S, Patricio D, et al. Effect of dexmedetomidine on Nociception Level Index-guided remifentanil antinociception: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2021 May 1;38(5):524-533.
234. Mao Y, Sun X, Si L, et al. Perioperative Dexmedetomidine Fails to Improve Postoperative Analgesic Consumption and Postoperative Recovery in Patients Undergoing Lateral Thoracotomy for Thoracic Esophageal Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pain Res Manag*. 2020 May 6;2020:4145893.
235. Wu XH, Cui F, Zhang C, et al. Low-dose Dexmedetomidine Improves Sleep Quality Pattern in Elderly Patients after Noncardiac Surgery in the Intensive Care Unit: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2016 Nov;125(5):979-991.
236. Steinhorsdottir KJ, Wildgaard L, Hansen HJ, et al. Regional analgesia for video-assisted thoracic surgery: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Jun;45(6):959-66.
237. Clarke H, Soneji N, Ko DT, et al. Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: population based cohort study. *BMJ*. 2014;348:g1251
238. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, et al. Intra-operative analgesia with remifentanil vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2019 ;74(6):793-800.

239. Beder El Baz MM, Farahat TEM. Intraperitoneal Levobupivacaine Alone or with Dexmedetomidine for Postoperative Analgesia after Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Essays Res.* 2018;12(2):355-358.
240. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(4):457-61
241. Shorrock P, Heaton T, Cochrane N, et al. The effects of dexmedetomidine on postoperative pain. *Anaesthesia.* 2015;70(3):372
242. Peng K, Liu HY, Wu SR, et al. Effects of Combining Dexmedetomidine and Opioids for Postoperative Intravenous Patient-controlled Analgesia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain.* 2015;31(12):1097-104.
243. Ran J, Bai X, Wang R, et al. Role of Dexmedetomidine in Early POCD in Patients Undergoing Thoracic Surgery. *Biomed Res Int.* 2021 23;2021:8652028
244. Li H, Liu J, Shi H. Effect of Dexmedetomidine on Perioperative Hemodynamics and Myocardial Protection in Thoracoscopic-Assisted Thoracic Surgery. *Med Sci Monit.* 2021 Aug 3;27:e929949. D
245. Gerner P. Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiol Clin.* 2008 Jun;26(2):355-67. Jain G, Bansal P, Ahmad B, Singh DK, Yadav G. Effect of the perioperative infusion of dexmedetomidine on chronic pain after breast surgery. *Indian J Palliat Care.* 2012 Jain G, Bansal P, Ahmad B, Singh DK, Yadav G. Effect of the perioperative infusion of dexmedetomidine on chronic pain after breast surgery. *Indian J Palliat Care.* 2012
246. Bayman EO, Brennan TJ. Incidence and severity of chronic pain at 3 and 6 months after thoracotomy: meta-analysis. *J Pain.* 2014;15(9):887-97
247. Wang HT, Liu W, Luo AL, et al. Prevalence and risk factors of chronic post-thoracotomy pain in Chinese patients from Peking Union Medical College Hospital. *Chin Med J (Engl).* 2012 Sep;125(17):3033-8.
248. Fiorelli S, Cioffi L, Menna C, et al. Chronic Pain After Lung Resection: Risk Factors, Neuropathic Pain, and Quality of Life. *J Pain Symptom Manage.* 2020;60(2):326-335.