



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθύντρια: Ελένη Αρναούτογλου**

**Διδακτορική Διατριβή**

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ PREGABALIN**

**ΣΤΟΝ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΠΟΝΟ**

**ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ**

υπό

**ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ ΑΘ. ΜΠΟΥΖΙΑ**

Ιατρού Αναισθησιολόγου-Εντατικολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2018



© 2018 ΜΠΟΥΖΙΑ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).



Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (17<sup>η</sup>/11.07.2018):

- |   |  |
|---|--|
| <b>1<sup>ος</sup> Εξεταστής<br/>(Επιβλέπων)</b> | <b>Γεώργιος Βρετζάκης</b><br>Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας,<br>Πανεπιστημίου Θεσσαλίας    |
| <b>2<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Νικόλαος Τσιλιμίγκας</b><br>Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας               |
| <b>3<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Ελένη Αρναούτογλου</b><br>Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας                  |
| <b>4<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Βασίλειος Τζώρτζης</b><br>Καθηγητής Ουρολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας                         |
| <b>5<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Γεώργιος Τζοβάρας</b><br>Καθηγητής Χειρουργικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας                        |
| <b>6<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Κωνσταντίνος Φουντάς</b><br>Καθηγητής Νευροχειρουργικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας                |
| <b>7<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | <b>Κυριάκος Σπηλιόπουλος</b><br>Επίκουρος Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής,<br>Πανεπιστημίου Θεσσαλίας |



Στη μητέρα μου Εύα

και

στον αδερφό μου Αστέρι





## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης ήταν αποτέλεσμα μακροχρόνιας και επίπονης προσπάθειας στην οποία καθοριστικό ρόλο έπαιξε η υποστήριξη και βοήθεια των συναδέλφων μου. Πρώτα από όλα θέλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή μου και επιβλέποντα κύριο Γεώργιο Βρετζάκη που πίστεψε σε εμένα και μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω αυτή τη διδακτορική διατριβή και να πραγματοποιήσω με αυτόν τον τρόπο ένα μεγάλο μου όνειρο. Η υποστήριξή του και η βοήθεια που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της διατριβής, αλλά και κατά τη διάρκεια της ειδικότητάς μου ως αναισθησιολόγου, ήταν καθοριστικής σημασίας. Θα ήθελα επίσης να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην Καθηγήτρια κα Ελένη Αρναούτογλου η οποία υποστήριξε θερμά τις προσπάθειές μου για την ολοκλήρωση της παρούσης μελέτης και με ενθάρρυνε να μην την εγκαταλείψω και να μην απογοητευτώ από δυσκολίες που παρουσιάστηκαν στην πορεία. Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τον Καθηγητή της Καρδιοχειρουργικής κύριο Νικόλαο Τσιλιμίγκα που στήριξε τις προσπάθειές μου σε όλη τη διάρκεια της μελέτης και μου έδωσε τη δυνατότητα να υλοποιήσω τη διατριβή παρέχοντάς μου ελεύθερη πρόσβαση στους ασθενείς του καθώς και στους χώρους της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής και της Ανάνηψης Καρδιοχειρουργικών Ασθενών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Χωρίς τη συμβολή του δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσης μελέτης. Από τους συναδέλφους της Αναισθησιολογικής κλινικής που με συνέβαλαν στην εκπόνηση της διατριβής ξεχωρίζει η βοήθεια του Διευθυντή Κύριου Βασίλειου Τασούδη ο οποίος προσέφερε τη βοήθεια του στην στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων που είχαν συλλεχθεί κατά τη διάρκεια όλων αυτών των ετών, καθώς και την καθοδήγησή του κατά τη διαδικασία της δημοσίευσης των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου χωρίς τη στήριξη της οποίας δεν θα μπορούσε να είχε να πραγματοποιηθεί η παρούσα μελέτη. Συγκεκριμένα, στον αδερφό μου Αστέρη Μπουζιά, Διπλωμάτη και Διδάκτορα της Νομικής Σχολής ΑΠΘ, του οποίου η επαγγελματική και επιστημονική πορεία με όλα τα επιτεύγματά του αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης και θαυμασμού για μένα από πολύ νωρίς. Δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τη μητέρα μου η στήριξη της οποίας ήταν συνεχής και ακούραστη σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής, η οποία ήδη από τα πρώτα χρόνια των σπουδών μου στην Ιατρική Σχολή με στήριξε και με ενθάρρυνε να μην εγκαταλείπω τα όνειρά μου παρά τις όποιες δυσκολίες μπορεί να εμφανιστούν στην πορεία. Και τέλος, στον πατέρα μου που πίστεψε σε εμένα και στις επιλογές μου.

Αικατερίνη Αθ. Μπουζιά

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ :

**1999 – 2005 :** Πτυχίο Ιατρικής,

Ιατρική Σχολή,

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (Α.Π.Θ.)

Βαθμός πτυχίου : «*Λίαν Καλώς*»

### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ :

**Αγγλικά :** *Άριστο επίπεδο* ( Certificate of Proficiency in English των University of Cambridge και University of Michigan), επάρκεια και άδεια διδασκαλίας από το Υπουργείο Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων

**Γαλλικά :** *Άριστο επίπεδο* ( D.A.L.F., Diplôme d' Etudes Supérieures), επάρκεια και άδεια διδασκαλίας από το ΥΠ.Ε.Π.Θ.

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:

**12 Ιανουαρίου- 11 Απριλίου 2006:** Υπηρεσία στο Κουτλιμπάνειο και Τριανταφύλλειο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας σε θέση Ιατρού χωρίς ειδικότητα για *τρίμηνη εκπαίδευση*

**12 Απριλίου 2006- 29 Φεβρουαρίου 2007:** Υπηρεσία ως *Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου* στο Κέντρο Υγείας Αγίας του Νομού Λάρισας

**15 Ιανουαρίου 2007- 29 Φεβρουαρίου 2007:** Απόσπαση στην Παιδοχειρουργική Κλινική του Γ. Ν. Λάρισας

**1 Μαρτίου 2007- 12 Ιανουαρίου 2012:** Υπηρεσία στην Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας σε θέση έμμισθου ειδικευόμενου ιατρού για ειδίκευση στην ειδικότητα της **Αναισθησιολογίας**

**25 Ιουνίου 2012 – 23 Οκτωβρίου 2012 :** Υπηρεσία στην Αναισθησιολογική Κλινική του Κουτλιμπάνειου και Τριανταφύλλειου Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας σε θέση Επικουρικού Ιατρού

**24 Οκτωβρίου 2012 – 20 Ιουλίου 2015:** Υπηρεσία στην Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας σε θέση έμμισθου ειδικευμένου ιατρού για εξειδίκευση στην **Εντατικολογία**

**1 Μαρτίου 2016 – 10 Μαΐου 2016 :** Επιστημονικά Υπεύθυνη της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του ιδιωτικού Θεραπευτηρίου Ασκληπιείο Λάρισας και χορήγηση αναισθησίας στο χώρο της κλινικής

**12 Μαΐου 2016- 14 Σεπτεμβρίου 2017:** Υπηρεσία στην Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας σε θέση Επικουρικού Ιατρού. Συμμετοχή και στο Ιατρείο Πόνου

**15 Σεπτεμβρίου 2017:** Διορισμός στην Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας σε θέση Επιμελητή Β

### **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ-ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:**

**2005-2006:** Άμισθη επιστημονική συνεργάτης, διδακτική μονάδα *Ιστορίας Ιατρικής*, Τομέας Ανατομικής και Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

**Νοέμβριος 2010 έως Νοέμβριος 2015 :** Συμμετοχή στο Πρόγραμμα της Παθολογικής και Χειρουργικής *Νοσηλευτικής Ειδικότητας* κατά τα Εκπαιδευτικά έτη 2010-2011, 2011-2012, 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015 και διδασκαλία του μαθήματος «Εξασφάλιση-Προστασία αεραγωγού– Δύσκολος αεραγωγός» στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

**Ακαδημαϊκό έτος 2010-2011:** Συμμετοχή στην εκπαίδευση φοιτητών στο επιλεγόμενο μάθημα της Επείγουσας Ιατρικής, Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**20-07-2011:** Ορισμός Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για Εκπόνηση **Διδακτορικής Διατριβής** με θέμα «*Η επίδραση του Pregabalin στον οξύ και χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις*» από τη γενική συνέλευση Ειδικής Σύθεσης του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας την 7<sup>η</sup>/13-07-2011 συνεδρίασή της

**01-03-2007 έως 30-11-2011:** Συμμετοχή στα Πανθεσσαλικά μαθήματα *αναισθησιολογίας* για ειδικευόμενους που πραγματοποιούνταν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας από την Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική Κλινική

**23-10-2012 έως 20-07-2015 :** Συμμετοχή στα εκπαιδευτικά μαθήματα *Εντατικολογίας* που πραγματοποιούνταν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας από την Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας και στην εκπαίδευση των τεταρτοετών φοιτητών ιατρικής στο μάθημα της Εντατικής Θεραπείας

**Ακαδημαϊκό έτος 2016-2017** : Συμμετοχή στα μετεκπαιδευτικά μαθήματα της Αναισθησιολογικής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας που διενεργούνταν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

**Ακαδημαϊκό έτος 2016-2017:** Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της Αναισθησιολογικής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατά το ακαδημαϊκό έτος 2016-2017 στο κατ' επιλογήν μάθημα «Επείγουσα Ιατρική»

**Ακαδημαϊκό έτος 2017-2018:** Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της Αναισθησιολογικής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατά το ακαδημαϊκό έτος 2017-18 στο υποχρεωτικό μάθημα «Αναισθησιολογία», 7<sup>ο</sup> εξάμηνο

**Ακαδημαϊκό έτος 2017-2018** : Συμμετοχή στα μετεκπαιδευτικά μαθήματα της Αναισθησιολογικής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας που διενεργούνταν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

#### **ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ / ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ :**

- Παρακολούθηση και πιστοποίηση κατόπιν εξετάσεων στα σεμινάρια **BLS** (Basic Life Support), **ALS** (Advanced Life Support), **ATLS student course** και **ATLS instructor course** (Advanced Trauma Life Support), **APLS** (Advanced Pediatric Life Support), **CEEA** (Cycle of six Refresher Courses in Anaesthesiology, by the Committee for the European Education in Anaesthesiology), Εξειδικευμένη διαχείριση αεραγωγού, Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην **Αλγολογία** (Ελληνική Εταιρεία Αλγολογίας, Ελληνικό τμήμα της IASP και της EFIC)
- **Ιανουάριος 2014 έως σήμερα** : Συμμετοχή ως *εκπαιδευτής* στο **ATLS Student Course** στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας σε συνεργασία με το Αμερικανικό Κολλέγιο Χειρουργών (ACS)
- **10 Οκτωβρίου 2015 έως 20 Μαΐου 2017:** Παρακολούθηση του διετούς κύκλου σεμιναρίων **Ιατρικού Βελονισμού** που διοργανώνεται από το Εκπαιδευτικό Ινστιτούτο Βελονισμού Ελλάδος (330 ώρες θεωρητικής και πρακτικής εξάσκησης)
- Παρακολούθηση και συμμετοχή από το 2000 από το πρώτο έτος στην Ιατρική Σχολή του ΑΠΘ έως σήμερα σε άλλα **18 σεμινάρια**, σε **6 διεθνή συνέδρια** και σε **48 ελληνικά συνέδρια**
- Συμμετοχή σε οργανωτικές επιτροπές **5 ελληνικών** και **διεθνών** συνεδρίων

## **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ**

### **ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ:**

- Ιατρικός Σύλλογος Λάρισας (από το 2005)
- Πανελλήνια Εταιρεία Ιστορίας της Ιατρικής (από το 2006)
- Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία (από το 2009)
- Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος (από το 2009)
- ESRA HELLAS (European Society of Regional Anaesthesia)
- ESRA (European Society of Regional Anaesthesia) από το 2017
- Ελληνικής Εταιρείας Αλγολογίας, Ελληνικό τμήμα της IASP και της EFIC από το 2017

### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ/ΟΜΙΛΙΕΣ:**

- 15 ανακοινώσεις/ομιλίες σε ελληνικά συνέδρια
- 2 ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια
- 3 δημοσιεύσεις σε ελληνικά περιοδικά
- 5 δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά

### **ΛΟΙΠΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ:**

- **10-11/04/1995:** Συμμετοχή στις ημερίδες του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου, που διοργανώθηκαν στο Στρασβούργο στο πλαίσιο του Προγράμματος *Euroscola* (επιλογή κατόπιν ειδικού διαγωνισμού)
- **1995-1996:** Αναπληρωματικό μέλος της *Βουλής των Εφήβων* από την εκλογική περιφέρεια του Νομού Λάρισας

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ :**

- 6 χρόνια μαθήματα κλασικής μουσικής, πιάνου, θεωρίας και σολφέζ
- 5 χρόνια μαθήματα μπαλέτου
- 3 χρόνια σπουδών ζωγραφικής

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ PREGABALIN  
ΣΤΟΝ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΠΟΝΟ  
ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ**

**ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΑΘ. ΜΠΟΥΖΙΑ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Γεώργιος Βρετζάκης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (**Επιβλέπων**)
2. **Τσιλιμίγκας Νικόλαος**, Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Αρναούτογλου Ελένη**, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας





## Περίληψη

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, συγκεκριμένα η αορτοστεφανιαία παράκαμψη αλλά και οι επεμβάσεις στις βαλβίδες της καρδιάς, αποτελούν από τις πιο συχνές χειρουργικές επεμβάσεις. Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και η μετάπτωσή του σε χρόνιο πόνο επηρεάζουν σημαντικά την μετέπειτα ζωή ασθενών, έχοντας αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα της καθημερινής τους ζωής. Η παρούσα μελέτη διερευνά την επίδραση της προεγχειρητικής χορήγησης της πρεγκαμπαλίνης (pregabalin) στον οξύ και χρόνιο πόνο μετά από προγραμματισμένες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες οι ασθενείς υποβάλλονται σε μέση στερνοτομή. Πρόκειται για προοπτική διπλή τυφλή μελέτη. Στη μελέτη εντάχθηκαν 93 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας οι οποίοι δεν πληρούν κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού. Οι ασθενείς χωρίστηκαν με τυχαιοποίηση σε τρεις ομάδες: οι ασθενείς της πρώτης ομάδας (ομάδα ελέγχου) έλαβαν placebo, οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας και της 3<sup>ης</sup> ομάδας έλαβαν pregabalin 75mg και 150mg αντίστοιχα. Μελετήθηκαν η κατανάλωση της μορφίνης μετεγχειρητικά, η ένταση του πόνου (VRS score), η κατανάλωση αναλγητικών μετά τη χειρουργική επέμβαση και οι διαταραχές ύπνου. Έγινε καταγραφή των δεδομένων της μελέτης στις 8 ώρες, στις 24 ώρες και τρεις (3) μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει pregabalin είχαν μικρότερες ανάγκες σε μορφίνη (ζητήθηκαν λιγότερα bolus μορφίνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου) και παρουσίασαν μικρότερη ένταση του πόνου στις 8 ώρες και στους 3 μήνες και είχαν μικρότερη κατανάλωση μορφίνης στις 8 ώρες. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν αναλγητικά φάρμακα ή είχαν διαταραχές του ύπνου 3 μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση ήταν μικρότερο στην ομάδα που έλαβε pregabalin, και ακόμη μικρότερο στην ομάδα που έλαβε την μεγαλύτερη δόση pregabalin 150mg. Συμπερασματικά, η λήψη per os pregabalin 75mg ή 150mg προεγχειρητικά, μειώνει τις ανάγκες σε μορφίνη μετεγχειρητικά και τον οξύ και χρόνιο πόνο μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

## **Summary**

Cardiac surgery such as CABG and heart valve surgery are among the most common type of surgery worldwide. Acute post-surgical pain and chronic pain after cardiac surgery affects long-term patient wellness. This study investigates the effect of preoperative pregabalin on acute and chronic pain after elective cardiac surgery with median sternotomy. It is a prospective double blind study. Ninety three (93) patients who underwent cardiac surgery at the University Hospital of Larissa were included in this study. They were randomly assigned into three groups: Group 1 received placebo, Group 2 received oral pregabalin 75mg and Group 3 received oral pregabalin 150mg. Data about morphine consumption, pain scores and sleep disturbances were collected 8 hours, 24 hours and 3 months postoperatively. Patients receiving pregabalin required fewer morphine boluses and had lower pain scores at 8 hours and 3 months and lower morphine consumption at 8 hours and 24 hours. Furthermore, the percentage of patients who experienced sleep disturbances or required analgesics 3 months after the surgery was lower in the pregabalin group, and even lower in the group with the higher pregabalin dose (pregabalin 150mg). In conclusion, preoperative oral administration of pregabalin 75mg or 150mg reduces postoperative morphine requirements as well as acute and chronic pain after cardiac surgery.

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>Περιεχόμενα</b>	
<b>Περίληψη</b> .....	<b>17</b>
<b>Summary</b> .....	<b>18</b>
<b>Συνοτομογραφίες</b> .....	<b>21</b>
<b>Εισαγωγή</b> .....	<b>25</b>
<b>Οξύς Μετεγχειρητικός Πόνος</b> .....	<b>26</b>
<b>Αρνητικές επιπτώσεις του μετεγχειρητικού πόνου</b> .....	<b>29</b>
<b>Χρόνιος Μετεγχειρητικός Πόνος</b> .....	<b>31</b>
<b>Αντιμετώπιση Μετεγχειρητικού πόνου</b> .....	<b>33</b>
Φαρμακευτική αντιμετώπιση του πόνου .....	35
Οπιοειδή.....	35
Απλά Αναλγητικά Φάρμακα.....	39
Επικουρικά Αναλγητικά Φάρμακα.....	43
Κεταμίνη .....	45
Alpha-2 αδρενεργικοί αγωνιστές.....	46
Αντιεπιληπτικά Φάρμακα .....	47
Αντικαταθλιπτικά φάρμακα .....	51
Κορτικοστεροειδή φάρμακα .....	53
Επεμβατικές τεχνικές αντιμετώπισης του πόνου .....	55
Κεντρικοί νευρικοί αποκλεισμοί .....	55
Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί.....	58
Διήθηση με τοπικό αναισθητικό .....	59
Ενναλακτικές επεμβατικές τεχνικές .....	61
<b>Αντλίες αναλγησίας-PCA</b> .....	<b>62</b>
<b>Κλίμακες εκτίμησης του πόνου</b> .....	<b>65</b>
Αριθμητικές κλίμακες πόνου .....	66
Λεκτικές κλίμακες πόνου .....	67
<b>ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ</b> .....	<b>71</b>
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>77</b>
<b>Σκοπός της μελέτης</b> .....	<b>77</b>
<b>ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	<b>81</b>
Υλικό .....	81
Ομάδες μελέτης .....	82
Κόστος μελέτης – διαθεσιμότητα πόρων.....	82
<b>ΜΕΘΟΔΟΙ</b> .....	<b>82</b>
Προεγχειρητική επίσκεψη ασθενή .....	82

Αναισθητική μέθοδος.....	83
Τεχνική χειρουργικής επέμβασης .....	84
Μετεγχειρητική αναλγησία.....	85
Επανεκτίμηση ασθενή.....	86
<b>ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....</b>	<b>86</b>
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>87</b>
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>92</b>
<b>Συμπεράσματα .....</b>	<b>98</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>101</b>

## Συντομογραφίες

<b>IASP :</b>	International Association for the Study of Pain, Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου
<b>WHO:</b>	World Health Organization
<b>ΠΟΥ:</b>	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
<b>APS :</b>	American Pain Society, Αμερικανική Εταιρεία Πόνου
<b>ASA:</b>	American Society of Anesthesiologists, Αμερικανική Εταιρεία Αναισθησιολόγων
<b>NMDA υποδοχείς:</b>	N-μεθυλο-D-ασπαρτικό υποδοχείς, N-methyl-D-aspartate receptors
<b>COX:</b>	Cyclooxygenase, Κυκλοοξυγενάση
<b>COX-1 υποδοχείς:</b>	Υποδοχείς της Κυκλοοξυγενάσης 1
<b>COX-2 υποδοχείς:</b>	Υποδοχείς της Κύκλοοξυγενάσης 2
<b>NAPQI μεταβολίτης:</b>	N-acetyl-p-benzoquinone imine μεταβολίτης
<b>NAC:</b>	N-acetylcysteine, N-ακετυλο-κυστεΐνη
<b>GABA:</b>	γ-aminobutyric acid, γ-αμινοβουτυρικό οξύ
<b>PONV:</b>	Postoperative nausea and vomiting, μετεγχειρητική ναυτία και έμετος
<b>ΚΝΣ:</b>	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
<b>TCAs:</b>	Tricyclic antidepressants, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
<b>SSRIs:</b>	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης
<b>SNRIs:</b>	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης
<b>MAOIs:</b>	Monoamine oxidase inhibitors, αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης
<b>TENS:</b>	Transcutaneous electric nerve stimulation, Διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός
<b>PCA:</b>	Patient Control Analgesia, Αναλγησία ελεγχόμενη από τον ασθενή
<b>VAS:</b>	Visual Analogue Scale, Οπτική αναλογική κλίμακα
<b>NRS:</b>	Numerical Rating Scale, Αριθμητική Κλίμακα εκτίμησης
<b>VRS:</b>	Verbal Rating Scale, Περιγραφική Κλίμακα εκτίμησης του πόνου
<b>VNRS:</b>	Verbal Numeric Rating Scale, Περιγραφική Αριθμητική Κλίμακας εκτίμησης
<b>MPQ:</b>	McGill Pain Questionnaire, ερωτηματολόγιο πόνου McGill
<b>WBFPs:</b>	Wong-Baker Faces Pain Rating Scale, κλίμακα εκτίμησης του πόνου με πρόσωπα των Wong-Baker
<b>CABG:</b>	Coronary Artery Bypass Graft surgery, αορτοστεφανιαία παράκαμψη

<b>PCPS:</b>	Post CABG Pain Syndrome, πόνος μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη
<b>FEV1:</b>	Forced expiratory volume at the end of the first second of forced expiration
<b>BIS:</b>	Bispectral index, διφασματικός δείκτης ελέγχου βάθους αναισθησίας
<b>MAC:</b>	Minimum alveolar concentration, ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση ενός αερίου
<b>SD:</b>	Standard Deviation, σταθερή απόκλιση
<b>Mean:</b>	Μέση τιμή
<b>BMI:</b>	Body Mass Index
<b>ANOVA:</b>	Analysis of Variance
<b>SPSS:</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>OPCAB:</b>	Off-pump coronary artery bypass
<b>ASA PS:</b>	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification system
<b>ΑΚΑ:</b>	Ανάληψη Καρδιοχειρουργικών ασθενών
<b>ΗΚΓ:</b>	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
<b>ΑΠ:</b>	Αρτηριακή Πίεση
<b>ΜΣΑΦ:</b>	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
<b>ΜΕΘ:</b>	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





## Εισαγωγή

Πόνος είναι μια δυσάρεστη αισθητική και συγκινησιακή εμπειρία που έχει σχέση με πραγματική ή δυνητική ιστική καταστροφή ή που περιγράφεται σαν τέτοια. Ο χρόνιος καλοήθης πόνος είναι, σύμφωνα με τον ορισμό της IASP (International Association for the Study of Pain), ο πόνος που δεν οφείλεται σε κακοήθη πάθηση και εξακολουθεί να υπάρχει ακόμη και μετά από τον αναμενόμενο χρόνο αποδρομής της νόσου που τον προκάλεσε, πολλές φορές για μήνες ή ακόμη και χρόνια. Πολλές φορές η διάκριση του πόνου σε οξύ ή χρόνια από τους ιατρούς δεν είναι πάντα ξεκάθαρη, γιατί η μετάπτωση από την οξεία φάση στη χρονιότητα μπορεί να γίνει χωρίς καμιά εμφανή αλλαγή στην ένταση, την ποιότητα ή την εντόπιση. Το είδος του πόνου επίσης μπορεί να διαφέρει, καθώς ο πόνος μπορεί να είναι αλγαισθητικός (σωματικός ή σπλαγχνικός), νευροπαθητικός (κεντρικός ή περιφερικός), ιδιοπαθής και ψυχογενής. Άλλη διάκριση του πόνου μπορεί να γίνει σε φυσιολογικό πόνο και σε παθολογικό πόνο.

Ο φυσιολογικός πόνος αναφέρεται στο σύνολο των αισθήσεων που αντιλαμβάνεται το άτομο μετά από ένα ερέθισμα, το οποίο μπορεί να είναι θερμικό, χημικό ή μηχανικό, ικανό να προκαλέσει τραύμα ή ιστική βλάβη μικρής έκτασης. Το ερέθισμα αυτό όταν περάσει έναν συγκεκριμένο ουδό, γίνεται αντιληπτό ως πόνος. Ουδός πόνου είναι η ένταση που πρέπει να έχει ένα ερέθισμα ώστε να γίνει αντιληπτό από τον οργανισμό ως επώδυνο. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), προτιμότερος ορισμός για τον ουδό δεν είναι η ένταση αλλά η εμπειρία του ασθενή όπως αυτός την αντιλαμβάνεται, ενώ η ένταση είναι εξωτερική παράμετρος.

Ωστόσο, ο πόνος συχνά μπορεί να είναι παθολογικός, και μπορεί να εμφανισθεί μετά από ιστικό τραύμα που συνοδεύεται από φλεγμονή ή κάκωση του νευρικού συστήματος. Στον παθολογικό πόνο υπάρχει γενικά αναντιστοιχία ανάμεσα στο ερέθισμα και την απάντηση που προκαλεί στον ασθενή. Διάφοροι ορισμοί έχουν καθιερωθεί ώστε να περιγράψουν τις διάφορες παθολογικές μορφές του πόνου, και να βοηθήσουν μέσα από την ταξινόμηση αυτή τους επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με την τη θεραπεία του πόνου, να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικότερα αυτές τις καταστάσεις.

Κατά αυτόν τον τρόπο, έχει καθιερωθεί ο όρος υπεραλγησία για να περιγράψει την υπερβολική αντίδραση του ασθενούς σε ένα επώδυνο ερέθισμα. Αλλοδυνία, είναι ο πόνος που αντιλαμβάνεται ο ασθενής μετά από ένα ερέθισμα το οποίο φυσιολογικά δεν είναι επώδυνο. Ο νευροπαθητικός πόνος είναι ο πόνος που οφείλεται σε κάκωση ή

ασθένεια του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος. Διακρίνεται σε κεντρικό ή περιφερικό νευροπαθητικό πόνο ανάλογα με την προσβεβλημένη περιοχή. Δηλαδή αν η κάκωση ή ασθένεια αφορούν στο κεντρικό ή περιφερικό νευρικό σύστημα (1).

Ενώ ο πόνος αποτελεί μια φυσιολογική απάντηση σε ένα βλαπτικό ερέθισμα και συμβάλλει στον φυσιολογικό προστατευτικό μηχανισμό του ανθρώπινου οργανισμού, προκαλώντας την απομάκρυνση από το επώδυνο, επικίνδυνο ερέθισμα, σε πολλές περιπτώσεις επεκτείνεται πέρα από τα φυσιολογικά όρια είτε σε ένταση είτε σε διάρκεια. Αυτές οι αποκλίσεις, έχουν πολλαπλές δυσάρεστες επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο πόνος ο οποίος δεν έχει αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά και έγκαιρα, παρουσιάζει μεγάλη πιθανότητα να μεταπέσει σε χρόνια πόνο, με όλες τις συνεπακόλουθες συνέπειες στην καθημερινή ζωή και στην ψυχική υγεία του ατόμου.

### **Οξύς Μετεγχειρητικός Πόνος**

Η διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινής επαγγελματικής ζωής του αναισθησιολόγου. Πρόκειται για οξύ πόνο, ο οποίος είναι αποτέλεσμα της χειρουργικής επέμβασης στην οποία υποβλήθηκε ο ασθενής, ή και του τραύματος ή της ασθένειας που πιθανόν να προϋπήρχε πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Για το λόγο αυτό ο όρος περιεγχειρητικός πόνος ίσως είναι καταλληλότερος για να περιγράψει το σύνολο των επιπτώσεων του μετεγχειρητικού πόνου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Ο περιεγχειρητικός πόνος περιλαμβάνει τον πόνο που οφείλεται στο ιστικό τραύμα που προκλήθηκε από την επέμβαση καθώς και τον πόνο που μπορεί να προκληθεί από πιθανές επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης. Τα χαρακτηριστικά αυτού του πόνου είναι η ταχεία έναρξη, η συνήθως μικρή διάρκεια η οποία μπορεί να ποικίλει από μερικές ημέρες έως και μερικές εβδομάδες και η ποικίλη ένταση η οποία εξαρτάται τόσο από την εντόπιση όσο και από την έκταση του χειρουργικού τραύματος. Καθώς το τραύμα επουλώνεται με το πέρασμα του χρόνου αναμένεται να μειωθεί και η ένταση του πόνου (2).

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του περιεγχειρητικού πόνου αποτελεί πρόκληση για τον αναισθησιολόγο, καθώς είναι πολυάριθμοι οι παράγοντες που υπεισέρχονται στη δημιουργία του. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες μελέτες της Αμερικανικής εταιρείας για την αντιμετώπιση του πόνου (American Pain Society, APS) και της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολόγων (American Society of Anesthesiologists ASA),

περίπου 80% των ασθενών που υποβάλλονται σε κάποια χειρουργική επέμβαση βιώνουν οξύ μετεγχειρητικό πόνο. Από αυτούς, το 75% χαρακτηρίζουν τον μετεγχειρητικό πόνο από μέτριο έως σοβαρό ή και αφόρητο! Επιπρόσθετα, μόλις το 50% των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αναφέρουν ότι είχαν επαρκή αντιμετώπιση του πόνου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο (3). Δηλαδή οι μισοί ή και περισσότεροι από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε κάποια χειρουργική επέμβαση υποφέρουν (4).

Οι επιπτώσεις του οξέος μετεγχειρητικού πόνου είναι πολλές και σημαντικές και για το λόγο αυτό είναι σημαντικός ο επαρκής έλεγχος του πόνου αυτού. Πόνος ο οποίος δεν έχει αντιμετωπιστεί έγκαιρα και επαρκώς θα επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα ζωής του ασθενή, τη λειτουργικότητα, την ανάκτηση των λειτουργικών ικανοτήτων του, την ψυχολογία του, τον χρόνο αποθεραπείας, ενώ αυξάνεται παράλληλα ο κίνδυνος για εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών και επίμονου μετεγχειρητικού πόνου (persistent postsurgical pain). Όλα τα παραπάνω θα οδηγήσουν αναπόφευκτα στην παρατεταμένη νοσηλεία του ασθενούς, με όλους τους κινδύνους που αυτό συνεπάγεται, όπως αυξημένο κίνδυνο ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, αυξημένο κόστος νοσηλείας, καθυστερημένη επανένταξη του ασθενή στην καθημερινή του ζωή, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μειωμένης φυσικής δραστηριότητας ή και αναπηρίας και μετάπτωση του οξέος πόνου σε χρόνια ανθεκτικό πόνο (5).

Η εμφάνιση του μετεγχειρητικού πόνου εξαρτάται από πολλούς και ποικίλους παράγοντες οι οποίοι μπορεί να αφορούν στον ίδιο τον ασθενή, όπως την ψυχολογική κατάσταση του πριν από τη χειρουργική επέμβαση, την ηλικία, τη φυσική κατάσταση, την λήψη αναλγητικών φαρμάκων σε χρόνια βάση πριν από τη χειρουργική επέμβαση (2). Άλλοι παράγοντες αφορούν την ίδια τη χειρουργική επέμβαση, το είδος και το μέγεθος της τομής που θα πραγματοποιηθεί, τον χειρουργό που θα πραγματοποιήσει την επέμβαση, τη διάρκεια της επέμβασης, τη παρουσία και τη θέση ενός ή περισσότερων παροχετεύσεων στο θωρακικό ή κοιλιακό τοίχωμα (6).

Σπουδαίο ρόλο διαδραματίζει και η περιεγχειρητική διαχείριση και ενημέρωση του ασθενούς που πρόκειται να χειρουργηθεί, κάτι στο οποίο συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό το νοσοκομείο στο οποίο πραγματοποιείται η χειρουργική επέμβαση. Μικρότερες πιθανότητες για εμφάνιση μη ελεγχόμενου μετεγχειρητικού πόνου υπάρχουν αν η επέμβαση πραγματοποιηθεί σε υγειονομικούς χώρους όπου υπάρχει οργανωμένη ομάδα περιεγχειρητικής διαχείρισης πόνου η οποία θα εκτιμήσει προεγχειρητικά τον α-

σθενή (7), συζητήσει μαζί του σχετικά με πιθανές επιλογές αναλγησίας, θα τον ενημερώσει για αναμενόμενες επιπλοκές και ανεπιθύμητες ενέργειες από τις διαφορετικές στρατηγικές ελέγχου του πόνου, θα προσφέρει αγχολυτική αγωγή προεγχειρητικά εφόσον κριθεί σκόπιμο (8). Η ίδια ομάδα θα μπορεί να επισκεφθεί τον ασθενή μετεγχειρητικά ώστε να ελέγξει την αποτελεσματικότητα της επιλεγμένης μεθόδου αναλγησίας και να την προσαρμόσει εφόσον χρειάζεται στις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή (9). Για να μπορέσει να υλοποιηθεί ένα ολοκληρωμένο σχέδιο περιεγχειρητικής αντιμετώπισης του πόνου συμπεριλαμβάνοντας και τις ψυχολογικές και κοινωνικές διαστάσεις του, είναι λογικό ότι απαιτείται επάρκεια ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, κατάλληλα εκπαιδευμένου στη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου το οποίο θα είναι διαθέσιμο για τον ασθενή όλο το 24ώρο (10).

Κατά συνέπεια, σε νοσοκομεία και κλινικές με περιορισμένο ιατρικό προσωπικό, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης μετεγχειρητικού πόνου ο οποίος πιθανόν να μην μπορέσει να αντιμετωπιστεί επαρκώς, καθώς οι διαθέσιμοι αναισθησιολόγοι θα περιορίζονται στη παροχή αναισθησίας κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και λιγότερο στην μετεγχειρητική παρακολούθηση του ασθενούς. Το ίδιο θα ισχύει και για τους ιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό των χειρουργικών κλινικών οι οποίες συνήθως είναι υποστελεχωμένες. Αν ο αριθμός τους συγκριτικά με τους νοσηλευόμενους ασθενείς υστερεί, δεν θα είναι δυνατή η αποτελεσματική παρακολούθηση και αντιμετώπιση προβλημάτων που σχετίζονται με την αναλγησία (11).

Το πρόβλημα αυτό επιτείνεται ακόμη περισσότερο από την ελλιπή εκπαίδευση σε θέματα αναλγησίας, τόσο του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, όσο και του ίδιου του ασθενή και του οικογενειακού περιβάλλοντός του. Ο αναισθησιολόγος που δεν θα είναι ενημερωμένος με τις νεότερες μεθόδους περιεγχειρητικής αναλγησίας, θα αδυνατεί ή και θα αποφεύγει να τις εφαρμόσει. Επιπρόσθετα, η έλλειψη εμπειρίας στην εφαρμογή τους θα έχει αρνητική επίπτωση στην αποτελεσματικότητα της αναλγητικής μεθόδου καθώς και στη διαχείριση των πιθανών επιπλοκών ή και παρενεργειών. Επίσης, η αποτυχία έγκαιρης ενημέρωσης του ασθενή για την αναλγητική μέθοδο που θα χρησιμοποιηθεί αλλά και για τις πιθανές παρενέργειές της, μπορεί να οδηγήσουν στην απότομη διακοπή της με κίνδυνο να μείνει ο ασθενής με ελάχιστη ή χωρίς καθόλου αναλγησία μετεγχειρητικά (12). Στο ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να οδηγηθεί ο ασθενής ακόμη και αν φοβηθούν ή οι είναι προκατειλημμένοι αρνητικά ενάντια σε μια φαρμακευτική ή επεμβατική θεραπεία πόνου, οι συγγενείς του ή οι συνοδοί του.

## Αρνητικές επιπτώσεις του μετεγχειρητικού πόνου

Οι επιπτώσεις του πόνου, ειδικά όταν αυτός δεν μπορεί να ελεγχθεί ικανοποιητικά στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, είναι πολυάριθμες και επηρεάζουν πολλές πτυχές της ζωής του ασθενή μετά το χειρουργείο. Πόνος μέτριας έως σοβαρής έντασης έχει άμεση επίπτωση στη νοσηρότητα του ασθενή εξαιτίας της επίδρασής του στα διάφορα συστήματα. Το stress που δημιουργείται στον οργανισμό από το χειρουργικό τραύμα (stress απάντησης), χαρακτηρίζεται από έναν καταρράκτη αντιδράσεων που περιλαμβάνει την αυξημένη έκκριση κυτοκινών και νευροενδοκρινών ορμονών (13).

Στο καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες αφού ο πόνος διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα προκαλώντας έτσι αύξηση στην έκκριση των κατεχολαμινών η οποία οδηγεί στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας, αύξηση στην καρδιακή παροχή και αυξημένη κατανάλωση O<sub>2</sub> στο μυοκάρδιο. Όλες αυτές οι μεταβολές είναι ικανές να οδηγήσουν σε ισχαιμία των στεφανιαίων αγγείων ή ακόμη και σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου (14).

Στο αναπνευστικό σύστημα, επιδρά άμεσα στη λειτουργική ικανότητα των πνευμόνων. Ειδικά όταν πρόκειται για χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα ή στη θωρακική κοιλότητα, ο επίμονος πόνος στην περιοχή του χειρουργικού τραύματος οδηγεί στη σταδιακή μείωση του αναπνεόμενου όγκου, καθώς ο ασθενής, για να αποφύγει τον πόνο, αποφεύγει τη βαθιά εισπνοή και τον βήχα, ενώ ταυτόχρονα διατηρείται ένας σχεδόν συνεχής σπασμός των τοιχωμάτων του κοιλιακού τοιχώματος επηρεάζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη φυσιολογική εκπνοή. Η απουσία του βήχα και του μειωμένου εύρους της αναπνοής οδηγούν στη δημιουργία ατελεκτατικών περιοχών του πνεύμονα, στον υποαερισμό και στην ελάττωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας. Αυτές οι μεταβολές σε συνδυασμό με την καθυστερημένη κινητοποίηση του ασθενή εξαιτίας του πόνου ή και του είδους του χειρουργείου οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικών λοιμώξεων, άρα σε παρατεταμένη νοσηλεία η οποία οδηγεί σε αυξημένο κόστος και σε αύξηση της νοσηρότητας (15).

Όσον αφορά στο γαστρεντερικό σύστημα, η παρουσία μετεγχειρητικού ειλεού φαίνεται να επιδεινώνεται από την παρουσία του πόνου, ο οποίος αν δεν ελεγχθεί σύντομα και αποτελεσματικά θα οδηγήσει σε διαταραχές της σίτισης του ασθενή και σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Ο πόνος επιδεινώνει επίσης τη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικού έμετου και ναυτίας, η οποία εσφαλμένα συνήθως αποδίδεται στη

χρήση οπιοειδών αναλγητικών. Επιπρόσθετα, στο ουροποιητικό σύστημα μετεγχειρητικά εμφανίζεται σε συνδυασμό με τον πόνο, αυξημένος τόνος των σφιγκτήρων, ολιγουρία και κατακράτηση των ούρων (16).

Σημαντικές επιδράσεις εμφανίζονται και σε άλλα συστήματα. Η λειτουργία του πηκτικού μηχανισμού διαταράσσεται στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, παρουσιάζοντας μια τάση για υπερπηκτικότητα, η οποία επιδεινώνεται πιθανόν από την ύπαρξη του stress και του πόνου. Επιπρόσθετα, η παρατεταμένη ακινητοποίηση εξαιτίας του πόνου έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ειδικά στις ομάδες υψηλού κινδύνου όπως καρκινικοί ασθενείς, παχύσαρκοι ασθενείς, ασθενείς με κατάγματα μακρών οστών κ.ά. (17).

Γενικά, ο παρατεταμένος και επίμονος μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να οδηγήσει ακόμη σε σοβαρές διαταραχές στην ψυχική υγεία του ασθενή. Επηρεάζεται αρνητικά η ψυχολογική διάθεση του ασθενή από τον διαταραγμένο ύπνο εξαιτίας του μη καλά ελεγχόμενου πόνου, από την καθυστερημένη κινητοποίηση του είτε εξαιτίας του πόνου είτε εξαιτίας του είδους της χειρουργικής επέμβασης, καθώς και από την παρατεταμένη νοσηλεία του. Εάν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα αυτές οι επιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και στην εμφάνιση κατάθλιψης καθώς και στην διαταραχή των σχέσεων του ασθενούς με το άμεσο συγγενικό αλλά και το ευρύτερο περιβάλλον του (18).

Σημαντικές επιπτώσεις, φαίνεται να έχει ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος στην ποιότητα της ζωής του ατόμου, στη λειτουργικότητά του, στον χρόνο ανάρρωσης και στην επανένταξή του στις καθημερινές δραστηριότητές του. Στην μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών διαπιστώνεται σύμφωνα με πολυάριθμες μελέτες, ότι οι χειρουργικοί ασθενείς με μη αποτελεσματική αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, παρουσίασαν μεγαλύτερο χρόνο ανάρρωσης και επιστροφής στην καθημερινή τους ζωή. Επιπρόσθετα, η δραστηριότητα τους ήταν περιορισμένη συγκριτικά με αυτή που είχαν πριν από το χειρουργείο, ενώ στις μεγαλύτερες ηλικίες, εκτός από την αρνητικά επηρεασμένη φυσική και σωματική δραστηριότητα, ήταν επιβαρυνμένη και η πνευματική και η νοητική τους λειτουργία (19).

## Χρόνιος Μετεγχειρητικός Πόνος

Πέρα όμως από τις επιδράσεις του πόνου στα διάφορα συστήματα, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος παρατεταμένης διάρκειας του οξύ πόνου πέρα από τα φυσιολογικά για την κάθε περίπτωση χρονικά όρια, και μετάπτωσής του σε χρόνια ανθεκτικό πόνο. Αν και ο ακριβής μηχανισμός μετατροπής του οξέος μετεγχειρητικού πόνου σε χρόνια μετεγχειρητικό πόνο (20) και σε χρόνια νευροπαθητικό (21) πόνο δεν είναι ακριβής (22), αναφέρεται ποσοστό εμφάνισής του στους χειρουργικούς ασθενείς που αγγίζει και το 60%, με καταστροφικές συνέπειες στην καθημερινή ζωή του ασθενούς. Υπάρχει μεγάλη διχογνωμία σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου, από 10% έως 60%, το οποίο εν μέρει οφείλεται στο ότι δεν υπάρχει ακριβής, επίσημος ορισμός του πόνου αυτού (23) (24). Ωστόσο, ένας γενικά αποδεκτός ορισμός είναι ότι ο χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος (chronic postsurgical pain CPSP) είναι ο ανθεκτικός πόνος ο οποίος δεν έχει άλλη εμφανή αιτία πέρα από την χειρουργική επέμβαση, και επιμένει για πάνω από δύο μήνες από το χειρουργείο ή από την αναμενόμενη περίοδο επούλωσης (25).

Διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια έχουν αναδείξει παράγοντες οι οποίοι φαίνεται να εμπλέκονται στην πιθανότητα εμφάνισης του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου (26). Οι παράγοντες αυτοί αφορούν τόσο την ίδια τη χειρουργική επέμβαση όσο και την προεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο. Ορισμένες κατηγορίες χειρουργικών επεμβάσεων φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης του οξύ πόνου σε χρόνια, όπως θωρακοτομές, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, πλαστική αποκατάσταση βουβωνοκήλης, υστερεκτομές και καισαρικές τομές, χειρουργικές επεμβάσεις σε καρκίνο του μαστού και αρθροσκοπήσεις γόνατος (27). Άλλοι παράγοντες που φαίνεται να υπεισέρχονται στην παραμονή του πόνου είναι η φλεγμονώδης αντίδραση που δημιουργείται κατά τη χειρουργική επέμβαση, η διατομή και ο τραυματισμός των ιστών και των νεύρων (28) καθώς και η κεντρική ευαισθητοποίηση (29). Ιδιαίτερα επιβαρυντικοί φαίνεται να είναι παράγοντες που αφορούν τον ίδιο τον ασθενή όπως το φύλο (θήλυ), το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η νεαρή ηλικία, η γενετική προδιάθεση, η παρουσία πόνου πριν το χειρουργείο καθώς και η κακή ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς όπως άγχος και κατάθλιψη (30).

Άλλη αξιοσημείωτη συνέπεια της μη αποτελεσματικής αντιμετώπισης του πόνου στην οξεία μετεγχειρητική περίοδο, έχει σχέση με την κατανάλωση αναλγητικών

φαρμάκων και ιδιαίτερα οπιοειδών φαρμάκων για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Φυσιολογικά, ακόμη και μετά από εκτεταμένες και επώδυνες χειρουργικές επεμβάσεις δεν θα πρέπει να υπάρχει συστηματική κατανάλωση παυσίπων πέρα από τους 6 μήνες μετεγχειρητικά. Ωστόσο, δεν είναι ασήμαντος ο αριθμός ασθενών που συνεχίζουν να λαμβάνουν σε καθημερινή βάση φάρμακα για την αντιμετώπιση του πόνου που παρέμεινε μετά την χειρουργική επέμβαση στην οποία υποβλήθηκαν ακόμη για ένα χρόνο μετά. Ειδικά οι ασθενείς που λάμβαναν οπιοειδή αναλγητικά, επιβαρύνονταν σε μικρότερο ή σε μεγαλύτερο βαθμό από τις παρενέργειες των φαρμάκων όπως καταστολή, υπνηλία, δυσκοιλιότητα, ναυτία ακόμη και εθισμό. Όσοι λάμβαναν και άλλες κατηγορίες παυσίπων όπως παρακεταμόλη και ΜΣΑΦ έθεταν σε κίνδυνο τη νεφρική και την ηπατική τους λειτουργία, είχαν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από το γαστρεντερικό σύστημα, καθώς και εμφάνιση ή επιδείνωση αρτηριακή υπέρτασης (31).

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί, ότι ο χρόνιος πόνος επιφέρει σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις σε κοινωνικό και σε οικονομικό επίπεδο, τόσο για το ίδιο το άτομο όσο και για την κοινωνία. Η παρατεταμένη νοσηλεία και οι η αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών οι οποίες σχετίζονται με τον χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο αυξάνουν σημαντικά το κόστος νοσηλείας ενός ασθενή, ενώ παράλληλα επιβαρύνουν ακόμη περισσότερο την καθυστερημένη αντιμετώπιση άλλων ασθενών που βρίσκονται σε αναμονή για χειρουργική αντιμετώπιση προβλημάτων υγείας τους. Η καθυστέρηση επίσης της επιστροφής του ασθενή στην καθημερινότητά του και στην εργασία επηρεάζει την οικονομική κατάσταση του ασθενή και της οικογένειάς του, και κατ' επέκταση το κοινωνικό σύνολο. Ο περιορισμός της κινητικότητας και της φυσιολογικής δραστηριότητας του ατόμου, ώστε να αποφύγει τον πόνο που συνδέεται με την κίνηση επηρεάζει την ψυχολογική του κατάσταση, αφού αυτοπεριορίζεται στην κατοικία του και χάνει και τις κοινωνικές επαφές με το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο. Όλη αυτή η ένταση και η αρνητική ψυχολογία μεταφέρεται αργά ή γρήγορα στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον το οποίο επιβαρύνεται με την περίθαλψη και την υποστήριξη του ασθενή μέχρι να επανακτήσει την δυνατότητα να αυτοεξυπηρετείται και να εργάζεται ώστε να είναι και οικονομικά ανεξάρτητο. Όταν όμως οι καταστάσεις αυτές διαρκούν μήνες ή και έτη, διαταράσσονται οι σχέσεις μέσα στην οικογένεια, απομακρύνονται τα μέλη οικογένειας μεταξύ τους και επέρχεται έως και ρήξη.



## Αντιμετώπιση Μετεγχειρητικού πόνου

Όλες οι παραπάνω δραματικές επιπτώσεις του οξέος μετεγχειρητικού πόνου και του χρόνιου πόνου στο άτομο και στην κοινωνία καθιστούν επιτακτική την ανάγκη για άμεση, έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου. Με την πρόοδο της τεχνολογίας και τη βελτίωση και εξέλιξη των φαρμάκων δίνονται πολλές δυνατότητες αντιμετώπισης του πόνου. Είναι εξάλλου πια γενικά αποδεκτό, ότι η διαχείριση τόσο του οξέος όσο και του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου έχει βέλτιστα αποτελέσματα όταν συνδυάζονται περισσότερες από μία τεχνικές αναλγησίας. Ο όρος πολυπαραγοντική αναλγησία (multimodal analgesia) (32) καθιερώθηκε ήδη από τον 20<sup>ο</sup> αιώνα και αναφέρεται στον συνδυασμό διαφορετικών αναλγητικών τεχνικών και διαφορετικών κατηγοριών φαρμάκων με αναλγητική δράση που δρουν σε διαφορετικές περιοχές και λειτουργίες του οργανισμού, αλλά έχουν συνεργική δράση μεταξύ τους, επιτυγχάνοντας έτσι το μέγιστο αναλγητικό αποτέλεσμα. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιώντας περισσότερες διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων, επιτυγχάνεται καλύτερη αναλγησία με μικρότερες δόσεις από την κάθε κατηγορία, ελαχιστοποιώντας ή και αποφεύγοντας έτσι τις ανεπιθύμητες δράσεις των διαφόρων παυσίπονων.

Η πολυπαραγοντική αναλγησία (33) μπορεί να περιλαμβάνει δύο ή περισσότερους από τους παρακάτω αναλγητικούς παράγοντες:

- Φάρμακα τα οποία μπορεί να είναι οπιοειδή ή μη οπιοειδή, παρακεταμόλη, ΜΣΑΦ, αντιεπιληπτικά, αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά, A<sub>2</sub> αγωνιστές, κεταμίνη, ταπενταδόλη.
- Επεμβατικές τεχνικές, περιοχική αναισθησία ή και αναλγησία, όπως επισκληρίδιος, υπαραχνοειδής ή περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς.
- Διήθηση τοπικά της θέσης της χειρουργικής τομής προεγχειρητικά ή και μετεγχειρητικά με τοπικά αναισθητικά.
- Συμπληρωματικές ή και εναλλακτικές τεχνικές όπως ο βελονισμός, η εφαρμογή TENS, ύπνωση, μουσικοθεραπεία.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολόγων (34) (American Society of Anesthesiologists ASA) για την αποτελεσματική διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου προτείνεται, εφόσον υπάρχει η δυνατότητα, ο συνδυασμός τουλάχιστον δύο τεχνικών αναλγησίας (7), μίας περιοχικής τεχνικής κεντρικού ή περιφερικού αποκλεισμού με τοπικό αναισθητικό και η συστηματική χορήγηση

αναλγητικών φαρμάκων όπως παρακεταμόλη και/ή ΜΣΑΦ. Τονίζεται φυσικά η ανάγκη για εξατομίκευση ως προς το είδος του φαρμάκου, τη δοσολογία, την οδό χορήγησης και τη διάρκεια της θεραπείας ανάλογα με τις ιδιαιτερότητα και τις ανάγκες του κάθε ασθενή (ηλικία, συνοδά νοσήματα, είδος χειρουργικής επέμβασης).

Επιπρόσθετα, στην πολυπαραγοντική αναλγησία, μεγάλη σημασία έχει και η προληπτική αναλγησία (preemptive analgesia, preventive analgesia) (35) στον καλύτερο έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου. Η έννοια της προληπτικής αναλγησίας δεν είναι καινούρια καθώς οι πρώτες θεωρίες γύρω από αυτήν διατυπώθηκαν σχεδόν έναν αιώνα πριν, και αφορούσαν τη σχέση ανάμεσα στη βλάβη των ιστών και των νεύρων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και την εξέλιξη του μετεγχειρητικού πόνου σε χρόνιο πόνο μέσω του μηχανισμού της κεντρικής ευαισθητοποίησης (36). Η προληπτική αναλγησία πρωταρχικά αναφερόταν στη χρήση μεθόδων που εφαρμόζονταν προεγχειρητικά, είτε αφορούσαν φαρμακευτικές παρεμβάσεις είτε επεμβατικές τεχνικές. Οι τεχνικές αυτές θα είχαν στόχο να εμποδίσουν ή να περιορίσουν τις τραυματικές μεταβολές στο νευρικό σύστημα που δημιουργούνται στο χειρουργείο, οι οποίες με τη σειρά τους θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη χρόνιου και νευροπαθητικού πόνου. Έχει βρεθεί ότι εάν οι ίδιες αναλγητικές τεχνικές εφαρμοστούν άμεσα μετεγχειρητικά αντί προληπτικά στον ασθενή έχουν μικρότερο αποτέλεσμα στην ανακούφιση του πόνου, απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκων, χρειάζεται μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας και υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος να μεταπέσει σε χρόνιο (37).

Το ιδανικό αποτέλεσμα φαίνεται να επιτυγχάνεται εφόσον συνδυαστούν προεγχειρητικά διαφορετικές τεχνικές αναλγησίας τόσο φαρμακευτικές όσο και επεμβατικές, με σκοπό να επιτευχθεί μια πιο ολοκληρωμένη και πολυπαραγοντική περιεγχειρητική αντιμετώπιση του πόνου. Τεχνικές που έχουν δοκιμαστεί προεγχειρητικά προκειμένου να ελαττώσουν την περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση και την εμφάνιση υπεραλγησίας περιλαμβάνουν φαρμακευτικούς παράγοντες και επεμβατικές τεχνικές, καθώς και συνδυασμό δύο ή περισσότερων. Στους φαρμακευτικούς παράγοντες περιλαμβάνονται τα οπιοειδή, τα ΜΣΑΦ, οι NMDA υποδοχείς και άλλα επικουρικά φάρμακα, ενώ παραδείγματα επεμβατικών τεχνικών είναι οι περιφερικοί και οι κεντρικοί νευρικοί αποκλεισμοί, καθώς και η διήθηση της χειρουργικής τομής με τοπικό αναισθητικό.

## Φαρμακευτική αντιμετώπιση του πόνου

Η έρευνα και η εξέλιξη των νεότερων φαρμάκων έχει συμβάλλει στην χρησιμοποίηση ποικίλων κατηγοριών φαρμάκων στην αντιμετώπιση του άλγους, συμπεριλαμβανομένων ακόμη και φαρμάκων όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τους Alpha-2 αδρενεργικούς αγωνιστές, των οποίων η κύρια ένδειξη δεν έχει άμεση σχέση με τον πόνο (38). Επίσης ορισμένα από τα φάρμακα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο μετεγχειρητικά όσο και προεγχειρητικά για την καλύτερη προετοιμασία του ασθενούς. Η συνηθέστερη οδός χορήγησης είναι η ενδοφλέβια, γίνεται ωστόσο πολλές φορές συνδυασμός και με άλλες οδούς χορήγησης, όπως, η ενδομυϊκή, η υπαραχνοειδής, η επισκληρίδιος ή per os.

## Οπιοειδή

Τη μερίδα του λέοντος στην περιεγχειρητική διαχείριση του πόνου κατέχουν αδιαμφισβήτητα τα οπιοειδή φάρμακα, η χρήση των οποίων έχει ξεκινήσει ήδη από τους προηγούμενους αιώνες. Η παραγωγή της μορφίνης ήταν γνωστή ήδη από το 1803, και η χορήγηση της σαν αναλγητικό μέσο ήταν ευρεία ήδη από τα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα. Αναφορές για τις δράσεις αποξηραμένου χυμού φυτών που μοιάζουν με αυτές των οπιοειδών υπάρχουν σε ιατρικά κείμενα αρχαίων πολιτισμών, μεταξύ των οποίων στους αρχαίους Έλληνες, τους Αιγύπτιους και τους Σουμέριους.

Πρόκειται για τα αποτελεσματικότερα φάρμακα για την αντιμετώπιση μέτριου έως ισχυρού πόνου και γι' αυτό αποτελούν την πρώτη επιλογή για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου. Ο μηχανισμός δράσης αφορά τη σύνδεση των οπιοειδών με ειδικούς υποδοχείς (μ, κ, δ) που κατανομούνται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο νωτιαίο μυελό, αλλά και στην περιφέρεια (39). Η χρήση τους έχει επεκταθεί και στον χρόνιο πόνο λόγω των ελκυστικών ιδιοτήτων τους (40). Είναι εύκολα στη χορήγησή τους, είτε αυτή γίνει παρεντερικά είτε από του στόματος, έχουν άμεση και ισχυρή δράση, έχουν χαμηλό κόστος και ουσιαστικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση κάθε είδους πόνου. Μπορούν να χορηγηθούν από διαφορετικές οδούς με εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα, όπως υπαραχνοειδώς, επισκληριδίως, ενδοαρθρικά, υπογλώσσια, per os, διαδερμικά, ενδοφλέβια, υποδόρια και ενδομυϊκά (41). Η διάρκεια δράσης του οπιοειδούς ποικίλλει ανάλογα με την οδό χορήγησης, το είδος του

οπιοειδούς, ενώ η δοσολογία χρειάζεται εξατομίκευση ανάλογα με την ηλικία, τα συνοδά προβλήματα υγείας, τη βαρύτητα και το είδος του χειρουργείου, ακόμη και την προσωπικότητα του ασθενή.

Η χορήγησή τους επιβάλλεται να γίνεται υπό παρακολούθηση από το ιατρικό και το νοσηλευτικό προσωπικό εξαιτίας των πιθανών παρενεργειών οι οποίες συνήθως είναι δοσοεξαρτώμενες. Ειδικά στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο και σε ηλικιωμένους ασθενείς μπορούν να προκαλέσουν αναπνευστική καταστολή, καταστολή του επιπέδου συνείδησης, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα, ειλεό, επίσχεση ούρων ή κνησμό. Επιπρόσθετα σε παρατεταμένη χορήγηση είναι δυνατόν να εμφανιστούν φαινόμενα εθισμού, εξάρτησης, ανοχής ή υπεραλγησίας. Τα οπιοειδή διακρίνονται ανάλογα με τη δράση τους σε ισχυρά και ασθενή οπιοειδή, ενώ ανάλογα με το είδος της σύνδεσης, το βαθμό συγγένειας και την επίδραση στους ειδικούς υποδοχείς, ταξινομούνται σε αγωνιστές, μερικούς αγωνιστές και σε αγωνιστές –ανταγωνιστές.

Στα ισχυρά οπιοειδή συγκαταλέγονται η μορφίνη, η φαιντανύλη και η βουπρενορφίνη. Η μορφίνη είναι ο κύριος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας και βρίσκει εφαρμογή στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο, στον χρόνιο καρκινικό πόνο και στον χρόνιο πόνο καλοήθους αιτιολογίας ο οποίος δεν ελέγχεται αποτελεσματικά με μη οπιοειδή αναλγητικά, σύμφωνα και με την αναλγητική κλίμακα του Π.Ο.Υ. (Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, WHO, World Health Organization). Η χορήγησή της, ανάλογα με την κάθε περίπτωση μπορεί να γίνει από του στόματος, παρεντερικά, ενδομυϊκά, υπα-ραχνοειδώς, σε εφάπαξ δόσεις ή σε συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση, για μικρότερα ή μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Αποτελεί μία από τις παλαιότερες και οικονομικότερες επιλογές στην αντιμετώπιση του μέτριου έως ισχυρού πόνου (42). Θα πρέπει όμως να λαμβάνεται υπόψη ότι η τιτλοποίηση της δόσης καθώς και η σταδιακή διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου, ώστε να αποφευχθεί η δοσοεξαρτώμενη εμφάνιση των πιθανών παρενεργειών. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος εθισμού και εμφάνισης στερητικού συνδρόμου. Για όλα τα παραπάνω θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν τη χορήγηση η ηλικία, τα προβλήματα υγείας και η προσωπικότητα του κάθε ασθενή.

Η φαιντανύλη είναι ένα ακόμη δημοφιλές και ευρέως χρησιμοποιούμενο οπιοειδές με ισχυρή δράση. Είναι συνθετικό παράγωγο της φενυλπιπεριδίνης και η δράση της είναι 75 έως 125 φορές ισχυρότερη από αυτή της μορφίνης. Έχει ταχεία έναρξη δράσης και μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, γεγονός που το καθιστά ελκυστικό φάρμακο για χορήγηση τόσο διεγχειρητικά όσο και άμεσα μετεγχειρητικά, για τον άμεσο και

αποτελεσματικό έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου. Επιπρόσθετα, επειδή είναι εξαιρετικά λιπόφιλο και έχει μικρό μοριακό βάρος μπορεί να χορηγηθεί και διαδερμικά (43), ιδιότητα η οποία είναι εξαιρετικά χρήσιμη στην χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια πόνο (44). Όσον αφορά στη δοσολογία, όπως ήδη αναφέρθηκε για την μορφίνη, και στην περίπτωση της φεντανύλης, υπάρχει η ανάγκη για τιτλοποίηση κατά την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου και προσαρμογή ανάλογα με την ηλικία και τα συνοδά νοσήματα του ασθενή, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας, για την αποφυγή παρατεταμένης δράσης και εμφάνισης των παρενεργειών των οπιοειδών.

Ισχυρή δράση εμφανίζει επίσης και η βουπρενορφίνη (45), η οποία δρα μερικώς ως αγωνιστής των μ-υποδοχέων και ως ανταγωνιστής των κ-υποδοχέων. Η ταχύτητα έναρξης δράσης είναι σχετικά αργή αλλά παρέχει αναλγησία μακράς διάρκειας, με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων παρενεργειών των οπιοειδών, όπως η αναπνευστική καταστολή, ο εθισμός, η δυσκοιλιότητα, ενώ η διάρκεια δράσης της και η απέκκρισή της δεν επηρεάζονται από τη νεφρική λειτουργία. Επομένως, μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς σε όλα τα στάδια νεφρικής δυσλειτουργίας. Όσον αφορά στη χρόνια χορήγησή της, η δυνατότητα διαδερμικής απορρόφησης (46) το καθιστά εύχρηστο από όλες τις ηλικίες των ασθενών μέσω ειδικών επιθεμάτων διαφόρων δόσεων (Buprenorphine transdermal patch 35, 52,5 75 micrograms/h). Παρέχει ικανοποιητική αναλγησία στον χρόνια καρκινικό πόνο, στον χρόνια νευροπαθητικό πόνο, και η χορήγησή της θεωρείται ασφαλής και σε ηλικιωμένους ασθενείς(47).

Και τα λιγότερο ισχυρά οπιοειδή, όπως η τραμαδόλη, η κωδεΐνη και η ταπενταδόλη, χρησιμοποιούνται ευρέως με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση τόσο του οξέος μετεγχειρητικού πόνου όσο και του χρόνιου πόνου. Τα ασθενή αυτά οπιοειδή θεωρούνται ιδανική επιλογή για πόνο ήπιας έως μέτριας έντασης και μπορούν να χορηγηθούν μόνα τους ή σε συνδυασμό με παρακεταμόλη (48). Κυκλοφορούν σε σκευάσματα που περιέχουν οπιοειδές και παρακεταμόλη, διευκολύνοντας έτσι την ταυτόχρονη λήψη δύο διαφορετικών κατηγοριών αναλγητικών φαρμάκων από τους ασθενείς. Μπορούν να προκαλέσουν τις ίδιες ή παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτές των ισχυρών οπιοειδών, σε μικρότερο όμως βαθμό.

Η κωδεΐνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του ήπιου έως μέτριου πόνου γιατί έχει μικρότερη αναλγητική δράση από αυτή της μορφίνης (49). Υπάρχει μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης αναπνευστικής καταστολής και η διάρκεια δράσης της είναι σχετικά μικρή καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 2 έως 4 ώρες. Οι

χρησιμοποιούμενες δόσεις δεν μπορούν να υπερβούν το 1,5 mg/kg, προκειμένου να αυξηθεί το αναλγητικό αποτέλεσμα γιατί αυξάνεται έτσι η πιθανότητα να εμφανιστούν επικίνδυνες παρενέργειες συμπεριλαμβανομένης και της διέγερσης.

Ένα άλλο ασθενές οπιοειδές το οποίο έχει γίνει πολύ δημοφιλές στην αντιμετώπιση του πόνου τόσο στην οξεία μετεγχειρητική φάση όσο και στον χρόνιο πόνο, είναι η τραμαδόλη. Πρόκειται για συνθετικό παράγωγο της κωδεΐνης με κεντρική δράση. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι ένας από τους μεταβολίτες της φαίνεται να είναι υπεύθυνος για την αναλγητική της δράση εξαιτίας της συγγενειάς του με τους μ-υποδοχείς. Για το λόγο αυτό χρειάζεται προσοχή στη χορήγησή της σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία και προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος αναλόγως. Προκαλεί παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μορφίνη αλλά σε μικρότερο βαθμό (50). Είναι ιδιαίτερα εύχρηστο, καθώς μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως, per os σε μορφή δισκίων, καψουλών ή σταγόνων, γεγονός που επιτρέπει την εύκολη τιτλοποίηση της δοσολογίας, ενδομυϊκά και από το ορθό σε μορφή υπόθετου. Είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση πόνου μέτριας έντασης μετά από διάφορες κατηγορίες χειρουργικών επεμβάσεων όπως ορθοπεδικών, ουρολογικών, αλλά και στην αντιμετώπιση χρόνιου νευροπαθητικού πόνου (51) σε συνδυασμό με άλλα αναλγητικά φάρμακα (52).

Στα ασθενή οπιοειδή συγκαταλέγεται και η ταπενταδόλη η οποία έχει κεντρική δράση, είναι αγωνιστής των μ-υποδοχέων των οπιοειδών, ενώ αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης και σε υψηλές συγκεντρώσεις αναστέλλει και την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης (53). Έχει ικανοποιητικό αναλγητικό αποτέλεσμα στον οξύ πόνο με μικρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με άλλα οπιοειδή σε ισοαναλγητικές δόσεις, όπως η μορφίνη και η τραμαδόλη. Μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, δείχνουν ότι η ταπενταδόλη ανακουφίζει τον οξύ πόνο μετά από ποικίλες χειρουργικές επεμβάσεις, τον χρόνιο πόνο που σχετίζεται με οσφυαλγία, οστεοαρθρίτιδα, τον μυοσκελετικό πόνο αλλά και τον νευροπαθητικό πόνο (54). Πολλοί ασθενείς υποφέρουν από μικτό πόνο, νευροπαθητικό και μυοσκελετικό, ή δεν πληρούν ακριβώς τα κριτήρια του νευροπαθητικού πόνου, γεγονός που καθιστά την ταπενταδόλη ιδανική επιλογή για την πολυπαραγοντική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών (55). Η χορήγησή του γίνεται per os υπό μορφή δισκίων και έχει πάρει έγκριση για χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς (56).

## Απλά Αναλγητικά Φάρμακα

Εκτός όμως από τα οπιοειδή φάρμακα, στην αποτελεσματική διαχείριση του πόνου σημαντική θέση κατέχουν τα μη οπιοειδή φάρμακα. Πρόκειται για απλά αναλγητικά φάρμακα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε μόνα τους, σε ήπιο πόνο μικρής σχετικά διάρκειας, είτε σε συνδυασμό με οπιοειδή φάρμακα για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση πόνου μέτριας ή ισχυρής έντασης. Κυρίαρχα αναλγητικά φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η παρακεταμόλη (ακεταμινοφαίνη), τα ΜΣΑΦ και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη). Όλα τα παραπάνω φάρμακα είναι εύχρηστα από όλες τις κατηγορίες των ασθενών, χρησιμοποιούνται εδώ και πολλές δεκαετίες για την αντιμετώπιση του πόνου, της φλεγμονής και του εμπύρετου, δεν απαιτούν ειδική συνταγογράφηση όπως τα οπιοειδή καθώς δεν ενέχουν τον κίνδυνο εθισμού, αλλά και άλλες επικίνδυνες παρενέργειες όπως αναπνευστική καταστολή και καταστολή του επιπέδου συνείδησης. Μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλεβίως, ενδομυϊκά, per os και από το ορθό σε μορφή υπόθετου σε όλες τις ηλικίες. Είναι αποτελεσματικά ακόμη και μια μόνο εφάπαξ χορήγηση στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο (57), ενώ στον χρόνια πόνο καλοήθους αιτιολογίας (μυοσκελετικό, οσφυοϊσχιαλγία, οστεοαρθρίτιδα κ.ά.) και στον καρκινικό πόνο, ιδιαίτερα στον πόνο που οφείλεται στις οστικές μεταστάσεις.

Ξεκινώντας από την *παρακεταμόλη*, είναι αδιαμφισβήτητα το συχνότερα χρησιμοποιούμενο μη οπιοειδές αναλγητικό φάρμακο εδώ και πάρα πολλές δεκαετίες. Η ανακάλυψη και παρασκευή της έλαβε χώρα στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα. Η παρακεταμόλη ή ακεταμινοφαίνη (Paracetamol το ευρέως γνωστό όνομά της στην Ευρώπη, ενώ στην Αμερική είναι ευρύτερα γνωστή με την επωνυμία Acetaminophen) είναι N-ακετυλο-παρα-αμινοφαινόλη (N-acetyl-para-aminophenol). Η δράση της είναι κεντρική, είναι ασθενής αναστολέας της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος ο ακριβής μηχανισμός δράσης της, πάντως προκαλεί ασθενή αναστολή των κυκλοοξυγενασών (COX) και αναστολή της σύνθεσης του νιτρικού οξειδίου. Μέσω αυτής της δράσης της είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του εμπύρετου, του οξύ πόνου με κύρια ένδειξη την κεφαλαλγία, και τη φλεγμονή σε μικρότερο βαθμό (58). Αν και έχει ήπια αντιφλεγμονώδη δράση, στερείται αντιφλεγμονώδους συστατικού στη σύνθεσή της και για το λόγο αυτό δεν υπάγεται στην κατηγορία των ΜΣΑΦ.

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται σε ποσοστό έως και 90% στο ήπαρ, κυρίως σε ανενεργούς μεταβολίτες οι οποίοι απεκκρίνονται στα ούρα. Ένα μικρό ποσοστό όμως

του φαρμάκου, περίπου 5% υποβάλλεται σε N-υδροξυλίωση στο ήπαρ με τη συμμετοχή του κυτοχρώματος P450 και καταλήγει στο σχηματισμό ενός τοξικού μεταβολίτη του N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), ο οποίος εξουδετερώνεται σχετικά γρήγορα από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται με τα ούρα ως μερκαπτουρικό οξύ. Σε σοβαρές υπερδοσολογίες της παρακεταμόλης υπάρχει ο κίνδυνος πρόκλησης σημαντικής ηπατικής βλάβης, εξαιτίας της εξάντλησης της γλουταθειόνης. Κατά αυτόν τον τρόπο, παραμένει ελεύθερος ο ενεργός τοξικός μεταβολίτης της παρακεταμόλης ο οποίος είναι σε θέση να προκαλέσει δομικές και μεταβολικές βλάβες στο ήπαρ, έως και εμφάνιση οξείας ηπατικής νέκρωσης μέσα σε ένα μόλις 24ωρο μετά την υπερδοσολογία (π.χ. 7-15gr/24h). Για το λόγο αυτό μετά από υπερδοσολογία χρειάζεται άμεση απομάκρυνση του φαρμάκου π.χ. με πλύση στομάχου και χορήγηση του ειδικού αντιδότη N-ακετυλο-κυστεΐνη (NAC) (59).

Προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν σε χρόνια βάση φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση της παρακεταμόλης, φάρμακα τα οποία είναι ηπατοτοξικά, καθώς και σε ασθενείς με χρόνια και αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ή υποσιτισμένους. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν την χολεστυραμίνη, την μετοκλοπραμίδη, αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως τη φαινυτοΐνη, τη φαινοβαρβιτάλη, αντικαταθλιπτικά φάρμακα, βαρβιτουρικά φάρμακα, αντιπηκτικά φάρμακα, τη ριφαμπικίνη, την καρβαμαζεπίνη. Τα φάρμακα σε συνδυασμό με υψηλές και χρόνιες δόσεις παρακεταμόλης θεωρείται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατικής βλάβης. Καθώς οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τέτοιες κατηγορίες φαρμάκων στην εποχή μας αυξάνουν όλο και περισσότερο, ειδικά οι ασθενείς της τρίτης ηλικίας, υπάρχει η τάση για μείωση της ασφαλούς ανώτατης ημερήσιας δόσης, η οποία ενώ μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν τα 4gr (σε δόσεις 1gr επί 4 την ημέρα), η σύσταση από τις εταιρείες αλγολογίας είναι πλέον τα 3gr. Θα πρέπει βέβαια να ληφθεί υπόψη ότι εάν ο ασθενής, ιδιαίτερα ο ασθενής του ιατρείου χρόνιου πόνου, λαμβάνει σε καθημερινή βάση σκευάσματα οπιοειδών τα οποία συμπεριλαμβάνουν παρακεταμόλη, θα πρέπει να συνυπολογίζεται στον υπολογισμό της ασφαλούς ημερήσιας δόσης εάν δοθεί οδηγία να λαμβάνει επιπλέον και παρακεταμόλη σε ξεχωριστό σκεύασμα (60). Επίσης, όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με ΜΣΑΦ φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών από το γαστρεντερικό σύστημα (γαστρορραγία, γαστρικό έλκος). Επιπλέον προσαρμογή της δόσης απαιτείται και σε ασθενείς με γνωστή επηρεασμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία.



Πρόκειται για ένα φάρμακο που παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως μονοθεραπεία (49) σε ορισμένα είδη πόνου ήπιας έως μέτριας έντασης όταν χορηγηθεί σε θεραπευτική δόση, δηλαδή επαναλαμβανόμενες δόσεις του 1gr ενός γραμμαρίου (61) (62). Έχει ευρύ θεραπευτικό φάσμα και είναι καλά ανεκτό από τις περισσότερες κατηγορίες ασθενών διαφόρων ηλικιών, ακόμη και από τα παιδιά, είναι φθηνό φάρμακο, ασφαλές όταν λαμβάνεται σε χαμηλές δόσεις, και όταν χορηγείται με άλλα φάρμακα, για παράδειγμα οπιοειδή, φαίνεται να μειώνει την απαιτούμενη δόση χορήγησης αυτού του φαρμάκου (63). Είναι εντυπωσιακό ότι η παρακεταμόλη είναι παρούσα σε όλα τα σκαλοπάτια της αναλγητικής κλίμακας του Π.Ο.Υ. (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας). Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή στην χορήγηση του με άλλα φάρμακα που μπορεί να λαμβάνουν οι ασθενείς, καθώς και στην τήρηση των ορίων ασφαλούς δόσης, καθώς οι σοβαρές παρενέργειες που αφορούν την ηπατική βλάβη είναι δοσοεξαρτώμενες (64).

Μια άλλη σημαντική κατηγορία μη οπιοειδών αναλγητικών φαρμάκων είναι τα *Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα* (ΜΣΑΦ). Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου αλλά είναι εξίσου αποτελεσματικά στον χρόνιο καλοήγη πόνο και στον καρκινικό πόνο. Έχουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, όπως υποδηλώνει και η ονομασία τους, και είναι αποτελεσματικά αναλγητικά και αντιπυρετικά φάρμακα. Ιστορικά, το πρώτο και ευρύτερα χρησιμοποιούμενο αντιφλεγμονώδες φάρμακο ήταν η ασπιρίνη η ανακάλυψη της οποίας έλαβε χώρα έναν αιώνα περίπου πριν. Στην πορεία, οι έρευνες επικεντρώθηκαν στην ανεύρεση φαρμάκων με τις ευεργετικές δράσεις της ασπιρίνης αλλά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ και οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2. Όλα τα ΜΣΑΦ έχουν παρόμοιο μηχανισμό δράσης ο οποίος είναι η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μέσω της αναστολής του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης (COX). Οι προσταγλανδίνες, μεταξύ άλλων λειτουργιών στον οργανισμό, διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ευαισθητοποίηση αλγαισθητικών υποδοχέων που βρίσκονται στην περιφέρεια και στην διευκόλυνση νευρωνικών δραστηριοτήτων στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Από τις ισομορφές του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης COX-1 και COX-2, η τελευταία φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη της φλεγμονής και του πόνου, ενώ η COX-1 φαίνεται να σχετίζεται με λιγότερο βλαβερές διεργασίες που πιθανόν να συμβάλλουν στην φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Η COX-1 φαίνεται να είναι μία δομική πρωτεΐνη υπεύθυνη για τη παραγωγή των προσταγλανδινών που επηρεάζουν τη φυσιολογία του βλεννογόνου του στομάχου, τη λειτουργία των

νεφρών και των αιμοπεταλίων. Έτσι, η αναστολή της COX-1 προκαλεί μειωμένη παραγωγή προσταγλανδινών στα παραπάνω όργανα που έχει ως αποτέλεσμα τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ. Τα νεότερα ΜΣΑΦ ή αλλιώς εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 ή κοξίμπες στοχεύουν στην αναστολή μόνο των βλαβερών αλυσιδωτών αντιδράσεων της κυκλοοξεγενάσης και έχουν βρεθεί να έχουν ικανοποιητικές αντιφλεγμονώδεις, αντιπυρετικές και αναλγητικές ιδιότητες με λιγότερες παρενέργειες (65).

Όλα τα παραπάνω αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχουν ένδειξη για την αντιμετώπιση του πόνου που σχετίζεται με φλεγμονή όπως είναι ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος, ο έντονος φλεγμονώδης πόνος σε χρόνιες παθήσεις όπως η οστεοαρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, στη δυσμηνόρροια, στην ημικρανία καθώς και στον καρκινικό πόνο που οφείλεται σε οστικές μεταστάσεις (66). Η χρήση τους από του στόματος είναι εύκολη, έχουν εύκολη απορρόφηση, παρουσιάζουν υψηλού βαθμού βιοδιαθεσιμότητα, ταχεία έναρξη δράσης και μεγάλη διάρκεια του αναλγητικού ή αντιπυρετικού αποτελέσματος. Μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλέβια, ενδομυϊκά, per os και από το ορθό με εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την θεραπεία του καρκινικού πόνου, τα ΜΣΑΦ βρίσκονται σε όλες τις βαθμίδες της αναλγητικής κλίμακας σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες φαρμάκων όπως τα οπιοειδή και η παρακεταμόλη. Συστήνεται βέβαια, η χορήγηση των νεότερων εκλεκτικών ΜΣΑΦ, αλλά ο συνδυασμός είτε των μη εκλεκτικών είτε των νεότερων, με οπιοειδή έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τις ανάγκες σε οπιοειδή αναλγητικά μετεγχειρητικά, ελαττώνοντας κατ' επέκταση και την εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών όπως η ναυτία και ο έμετος. Όταν συγχορηγούνται με την παρακεταμόλη ενισχύεται το αναλγητικό αποτέλεσμα συγκριτικά με το αν χορηγούνταν στον ασθενή μόνο ΜΣΑΦ ή μόνο παρακεταμόλη. Αν και υπάρχουν μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι παρέχουν ικανοποιητική αναλγησία και ως μονοθεραπεία σε διάφορες καταστάσεις πόνου και μετά από ποικίλες χειρουργικές επεμβάσεις, το αναλγητικό αποτέλεσμα είναι βέλτιστο όταν συγχορηγούνται με άλλα φάρμακα όπως τα οπιοειδή και η παρακεταμόλη (67) (68).

Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ, αυτές ελαττώνονται από γενιά σε γενιά φαρμάκων. Η ασπιρίνη, έχει ισχυρή δράση στα αιμοπετάλια, αναστέλλοντας με μη αναστρέψιμο τρόπο τη συγκολλητική τους ικανότητα. Τα Μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ επιδρούν σε μικρότερο βαθμό στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, και οι κοξίμπες καθόλου, αυξάνουν όμως τον κίνδυνο αιμορραγίας, διαταράσσοντας τον πηκτικό

μηχανισμό, κυρίως μέσω της επίδρασής τους στην COX-1. Η διάρκεια αυτής της διαταραχής στο μηχανισμό της πήξης και στη συγκολλητική ικανότητα των αιμοπεταλίων είναι μικρότερης διάρκειας συγκριτικά με αυτή της ασπιρίνης, και σχετίζεται και με τη χρόνια λήψη ΜΣΑΦ καθώς επίσης και με τη δοσολογία.

Σημαντικές είναι επίσης οι βλαβερές επιδράσεις των ΜΣΑΦ στο γαστρεντερικό σύστημα, καθώς ενοχοποιούνται για την εμφάνιση γαστρικού έλκους και αιμορραγίας (69). Η συχνότητα και η βαρύτητα αυτών των βλαβών είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση της ασπιρίνης, ενώ για τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ αναφέρονται σε μικρότερο βαθμό και για τις κοξίμπες ακόμη σπανιότερα (70). Είναι πάντως αδιαμφισβήτητη η βλαπτική επίδραση όλων των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στον γαστρικό βλεννογόνο, ιδιαίτερα σε χρόνια χρήση, και γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται η λήψη τους από ασθενείς με νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος, ή να συνοδεύεται από την ταυτόχρονη χορήγηση κατάλληλης γαστροπροστασίας (71).

Άλλες αρνητικές επιδράσεις των ΜΣΑΦ αφορούν στη νεφρική, στην ηπατική και στην καρδιαγγειακή λειτουργία. Η δράση των ΜΣΑΦ όλων των γενεών μπορεί να αποβεί καταστροφική σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη ή ανεπάρκεια ακόμη και μετά από μικρής διάρκειας χορήγηση, εξαιτίας της προκαλούμενης απουσίας των προσταγλανδινών στο νεφρό. Ο κίνδυνος είναι πολύ μικρότερος έως αμελητέος σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το ίδιο ισχύει και την ηπατική και καρδιαγγειακή λειτουργία. Άτομα χωρίς προβλήματα υγείας που να σχετίζονται με το ήπαρ ή την καρδιά θα παρουσιάσουν μικρές ή αμελητέες παρενέργειες από τα ΜΣΑΦ, ειδικά σε βραχυπρόθεσμη λήψη. Αντίθετα, ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν επιβάρυνση της υπέρτασης ή ακόμη και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (72). Επομένως, η χορήγηση των ΜΣΑΦ, παρά τις ευεργετικές τους επιδράσεις στον πόνο και την φλεγμονή, χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή και συστηματική παρακολούθηση κατά τη χορήγησή τους σε ευαίσθητες ομάδες πληθυσμού (73).

### **Επικουρικά Αναλγητικά Φάρμακα**

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται ουσιαστικά όλα εκείνα τα φάρμακα των οποίων η βασική ή πρωταρχική ένδειξη χορήγησής τους δεν έχει σχέση με τον πόνο. Σκευάσματα, δηλαδή τα οποία δεν περιέχουν αναλγητικά στοιχεία ή που η κύρια ένδειξή τους αφορά στη θεραπεία άλλων νοσημάτων. Ωστόσο, στην πορεία της χρήσης

τους ανακαλύφθηκε ότι η χορήγηση τους έχει ευεργετικά αποτελέσματα στον καλύτερο έλεγχο του πόνου, είτε χορηγηθούν μόνα τους είτε σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες παραδοσιακά αναλγητικών ουσιών. Κάποια επίσης από αυτά, ανακουφίζουν έμμεσα τον ασθενή, καθώς ελαττώνουν τις χορηγούμενες δόσεις άλλων συγχορηγούμενων αναλγητικών, ελαττώνοντας έτσι και την εμφάνιση παρενεργειών αυτών των αναλγητικών. Τέτοιες ευεργετικές δράσεις εμφανίζουν, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, ορισμένα αντικαταθλιπτικά και αντιεπιληπτικά φάρμακα, αντισταμινικά, NMDA ανταγωνιστές, στεροειδή, αντιυπερτασικά, Alpha-2 αγωνιστές και άλλα φάρμακα, με αποτέλεσμα τα φάρμακα αυτά να αποτελούν τώρα πια καθημερινή πρακτική στην αντιμετώπιση του πόνου σε οξεία ή χρόνια βάση, ανάλογα με τη βαρύτητα και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πόνου (74).

Ανατρέχοντας στις θεωρίες που έχουν αναπτυχθεί σχετικά με τον πολύπλοκο μηχανισμό ανάπτυξης του μετεγχειρητικού πόνου και τη μετάπτωσή του σε επίμονο χρόνιο πόνο (36), διαπιστώνουμε ότι αυτές περιλαμβάνουν την θεωρία της περιφερικής ευαισθητοποίησης, μέσω της δημιουργίας φλεγμονής μετά την χειρουργική τομή, τις νευροπλαστικές μεταβολές στον εγκέφαλο, τη νωτιαία ευαισθητοποίηση καθώς και την κεντρική ευαισθητοποίηση. Αν και πολλά από τα πειράματα και τις μελέτες έχουν γίνει κυρίως σε πειραματόζωα, και υπάρχουν και αρκετές δυσκολίες στο να μεταφερθούν κατάλληλα τα αποτελέσματα αυτών των μελετών στο ανθρώπινο μοντέλο, και να ερμηνευθούν με ακρίβεια, έχουν προκύψει πολλά συμπεράσματα γύρω από τον μετεγχειρητικό πόνο και την ανάπτυξη της υπεραλγησία και έχουν συνεισφέρει στην καλύτερη κατανόηση και διαχείριση του πόνου. Αυτό που φαίνεται να υποστηρίζεται όλο και περισσότερο μέσα από τις μελέτες αυτές, είναι η αξία της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του πόνου (75).

Είναι πλέον κατανοητό πόσο σημαντικό ρόλο παίζει η κεντρική ευαισθητοποίηση στην ανάπτυξη του μετεγχειρητικού πόνου, ακόμη και αν πρόκειται για πόνο μικρής διάρκειας και έντασης. Για να μετριαστεί ή και αποφευχθεί τελείως, εφόσον είναι δυνατόν, η ευαισθητοποίηση αυτή, έχει καθιερωθεί η συστηματική χρήση φαρμάκων τα οποία επιδρούν σε αυτό το τμήμα του μηχανισμού ανάπτυξης του πόνου. Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα φάρμακα αυτά δεν έπαιζαν πάντα βασικό ρόλο στην διαχείριση του πόνου, και πρόκειται για τους ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων με κύριο εκπρόσωπο την κεταμίνη, τους Alpha-2 αδρενεργικούς αγωνιστές κλονιδίνη και δεξμετομιδίνη, τα αντιεπιληπτικά νεότερης γενιάς (alpha-2-delta ligands) γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη.

## Κεταμίνη

Η Κεταμίνη είναι ένας μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, ο οποίος χρησιμοποιείται εδώ και δεκαετίες στην καθημερινή αναισθησιολογική πρακτική, τόσο στη γενική αναισθησία όσο και σε χειρουργικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται με τοπική αναισθησία, προκαλώντας τη διαχωριστική αναισθησία. Γενικά, η χρήση της περιεγχειρητικά ακόμη και σε χαμηλές δόσεις (0,1mg/kg) βρέθηκε ότι ελαττώνει την ανάγκη χορήγησης οπιοειδών τόσο κατά τη διάρκεια του χειρουργείου όσο και στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ελαττώνοντας έμμεσα τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών όπως ναυτία και έμετο (76). Οι NMDA υποδοχείς, οι οποίοι εντοπίζονται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, φαίνεται ότι εμπλέκονται στο μηχανισμό της κεντρικής ευαισθητοποίησης και της ανάπτυξης του μετεγχειρητικού πόνου (77) αλλά και του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου (78). Αναστέλλοντας την ευαισθητοποίηση επομένως αυτών των υποδοχέων η κεταμίνη μειώνει την ανάπτυξη του πόνου μετεγχειρητικά (79).

Μελέτες έδειξαν επίσης ότι ελαττώνει μέσω της δράσης της αυτής, την ανάπτυξη υπεραλγησίας μετεγχειρητικά, ειδικά μετά από πολύωρες εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις στις χορηγήθηκαν σημαντικές ποσότητες ρεμφεντανύλης. Ιδιαίτερα αποτελεσματική μάλιστα φαίνεται να είναι η χορήγησή της σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε επεμβάσεις που συνοδεύονται από έντονο πόνο μετεγχειρητικά, όπως συμβαίνει σε μεγάλες ορθοπεδικές επεμβάσεις, μεγάλες επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα και επεμβάσεις στον θώρακα (80). Η χρήση της περιεγχειρητικά, παρόλο που συνοδεύεται από τα παραπάνω οφέλη, απαιτεί προσοχή στη χορήγησή της εξαιτίας των ανεπιθύμητων παρενεργειών που μπορεί να παρουσιαστούν, η εμφάνιση των οποίων είναι δόσοεξαρτώμενη (81). Συγκεκριμένα, σε δόσεις πάνω από 2mg/kg, σε ασθενή ο οποίος δεν βρίσκεται υπό γενική αναισθησία είναι δυνατόν να εμφανισθούν έντονες ψυχομμητικές αντιδράσεις όπως παραισθήσεις, διέγερση, εφιάλτες. Η ένταση αυτών των φαινομένων μετριάζεται αν μαζί με την κεταμίνη χορηγηθεί στον ασθενή και βενζοδιαζεπίνη. Άλλες παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη χορήγηση μεγάλων δόσεων κεταμίνης, είναι η καταστολή, οι διαταραχές της όρασης και η ζάλη (82).

## Alpha-2 αδρενεργικοί αγωνιστές

Μέσα στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας χρησιμοποιούνται επίσης και οι α2 αδρενεργικοί αγωνιστές με πολύ καλά αποτελέσματα. Η κλονιδίνη, κύριος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας, μέσω της δράσης της στους α2 υποδοχείς χρησιμοποιήθηκε αρχικά σαν αντιυπερτασικό φάρμακο. Στην πορεία, όμως, βρέθηκε ότι όταν χορηγείται ενδοφλεβίως περιεγχειρητικά ενισχύει τη δράση των οπιοειδών φαρμάκων, βελτιώνει το αναλγητικό αποτέλεσμα, ενώ στην περιοχή αναισθησία όταν χορηγείται υπαραχνοειδώς μαζί με τοπικό αναισθητικό ενισχύει τη δράση του παρατείνοντας το χρόνο διάρκειας της αναισθησίας. Έτσι, η κλονιδίνη χρησιμοποιείται όχι μόνο για τον καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, αλλά και για την βελτίωση του αναλγητικού και αναισθητικού αποτελέσματος.

Η δεξμετομιδίνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των α2 αδρενεργικών υποδοχέων με κατασταλτικές, αναλγητικές και αγχολυτικές ιδιότητες. Παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι στερείται του κινδύνου ανάπτυξης αναπνευστικής καταστολής και έχει χρησιμοποιηθεί για καταστολή αλλά και για αναλγησία στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο τόσο στο χειρουργείο όσο και στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Προκαλεί ήπια καταστολή από την οποία ο ασθενής μπορεί να αφυπνισθεί εύκολα και για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται ευρέως στο περιβάλλον της ΜΕΘ σαν γέφυρα για την σταδιακή αφύπνιση και αποσωλήνωση του ασθενή, αλλά και στο χειρουργείο σαν συμπληρωματική αναλγησία σε χειρουργικές επεμβάσεις υπό τοπική ή περιοχική αναισθησία.

Οι αδρενεργικοί υποδοχείς συμμετέχουν στον πολύπλοκο μηχανισμό της κεντρικής ευαισθητοποίησης, έτσι η κλονιδίνη (83) και η δεξμετομιδίνη (84) με τη δράση τους στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανθεκτικού αλγαισθητικού και νευροπαθητικού πόνου μετεγχειρητικά, αναστέλλοντας την κεντρική ευαισθητοποίηση που προκαλείται διεγχειρητικά από το χειρουργικό τραύμα. Σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες φαρμάκων ενισχύουν το αναλγητικό τους αποτέλεσμα και μειώνουν την κατανάλωση των οπιοειδών αναλγητικών. Μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλεβίως, υπαραχνοειδώς, επισκληριδίως, ενδομυϊκά και διαδερμικά. Προσοχή χρειάζεται κατά τη χορήγησή τους σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς ή σε ασθενείς με νοσήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα καθώς προκαλούν υπόταση, αντιδραστική υπέρταση (φαινόμενο rebound) και βραδυκαρδία.

## Αντιεπιληπτικά Φάρμακα

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων η οποία αποδείχθηκε εξαιρετικά χρήσιμη για την αποτελεσματικότερη διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου σε δύσκολες και ανθεκτικές περιπτώσεις νευροπάθειας και νευραλγίας. Παρά το γεγονός ότι μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν φάρμακα νεότερης γενιάς όπως η πρεγκαμπαλίνη και η γκαμπαπεντίνη, αξίζει να γίνει αναφορά και σε παλαιότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν ως παυσίπονα (85).

Σε αυτήν την κατηγορία συμπεριλαμβάνονται η καρβαμαζεπίνη, η οξυκαρβαμαζεπίνη, το βαλπροϊκό νάτριο και η φαινυτοΐνη. Η δράση τους περιλαμβάνει καταστολή αυτόματων νευρικών εκφορτίσεων που σχετίζονται με το νευροπαθητικό πόνο. Η καρβαμαζεπίνη συγκεκριμένα έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της νευραλγίας του τριδύμου, καθώς επίσης και στην μεθερπητική νευραλγία και τη διαβητική νευροπάθεια. Ωστόσο, επειδή η χρήση της συνδέεται με την εμφάνιση επικίνδυνων ανεπιθύμητων ενεργειών από το κεντρικό νευρικό σύστημα, από το γαστρεντερικό και το αιμοποιητικό, απαιτείται συνεχή παρακολούθηση των ασθενών. Η οξυκαρβαμαζεπίνη έχει παρόμοιες δράσεις αλλά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στη νευραλγία τριδύμου, στη διαβητική νευροπάθεια και σε πολυνευροπάθειες. Τα βαλπροϊκό νάτριο και η φαινυτοΐνη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί, αλλά σε μικρότερο βαθμό στην θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου.

Τα αντιεπιληπτικά που αναπτύχθηκαν μεταγενέστερα αποδείχθηκαν πολύτιμα στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των διαφόρων μορφών νευροπαθητικού πόνου (86). Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει την γκαμπαπεντίνη (Gabapentin) και την πρεγκαμπαλίνη (pregabalin). Πρόκειται για φάρμακα τα οποία αναπτύχθηκαν προκειμένου να ελεγχθούν καλύτερα οι επιληπτικές κρίσεις στον άνθρωπο προκαλώντας λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η χορήγηση τους επεκτάθηκε όμως γρήγορα και σε άλλους τομείς, αποτελώντας πλέον εδώ και πολλά χρόνια βασικά φάρμακα στην πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του οξύ και χρόνιου νευροπαθητικού πόνου (87).

Προηγήθηκε η ανακάλυψη της γκαμπαπεντίνης (Gabapentin) πριν από τέσσερις δεκαετίες περίπου ως ένα νεότερο και ασφαλέστερο αντιεπιληπτικό φάρμακο το οποίο μπορούσε να χορηγηθεί σε ενήλικες άνω των 12 ετών. Αρχικά θεωρήθηκε χημικό ανάλογο του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA γ-aminobutyric acid). Η δράση του επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσης του φαρμάκου στην  $\alpha_2$ -

δ υποομάδα των διαύλων ασβεστίου. Η σύνδεση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών. Πέρα από τις αντιεπιληπτικές δράσεις της, η γκαμπαπεντίνη έχει αγχολυτικές και αναλγητικές δράσεις και έχει παρουσιάσει πολύ καλά αποτελέσματα σε διάφορες μορφές νευροπαθητικού πόνου (88), στη διαβητική νευροπάθεια, στη νευραλγία τριδύμου, στη διαβητική νευροπάθεια, στη μεθερπητική νευραλγία ακόμη και στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο (89). Πριν από την παραγωγή της πρεγκαμπαλίνης, αποτελούσε το συχνότερο συνταγογραφούμενο φάρμακο από τα αντιεπιληπτικά με σκοπό τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Αποτελεσματική είναι επίσης η χορήγηση της σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, σε ασθενείς με σύνδρομο Guillain- Barre, ακόμη και σε εγκυματίες για την ανακούφιση από τον πόνο (90) (91, 92).

Οι μελέτες σχετικά με τις αναλγητικές δράσεις της γκαμπαπεντίνης προχώρησαν περαιτέρω και έχει αποδειχθεί ότι όταν χορηγηθεί περιεγχειρητικά μπορεί να βελτιώσει το αναλγητικό αποτέλεσμα μετεγχειρητικά σε πολυάριθμες χειρουργικές επεμβάσεις όπως σε υστερεκτομές (93) (94), σε αμυγδαλεκτομές (95) και σε χειρουργικές επεμβάσεις στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (96). Η λήψη γκαμπαπεντίνης περιεγχειρητικά φαίνεται ότι οδηγεί σε μείωση της κατανάλωσης των οπιοειδών στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο και συνδέεται και με την μειωμένη εμφάνιση μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου (PONV, Post-Operative Nausea Vomiting) (97). Μπορεί να χορηγηθεί σαν επικουρικό αναλγητικό φάρμακο ακόμη και σε ασθενείς με επισκληρίδιο αντλία για τη θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου, οδηγώντας σε καλύτερα VAS score πόνου και σε μεγαλύτερου βαθμού ικανοποίηση του ασθενή.

Όσον αφορά στον χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο, υπάρχουν αρκετές μελέτες που αποδεικνύουν την αξία του φαρμάκου. Σε επεμβάσεις στην σπονδυλική στήλη (98) αλλά και σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στην οποία πιθανόν να έχει γίνει τραυματισμός νεύρου (99), η γκαμπαπεντίνη οδηγεί σε μικρότερου βαθμού χρόνιο νευροπαθητικού πόνου ή σε πόνο μικρότερης έντασης, καλύτερα ελεγχόμενου (89). Επίσης, μετά από ακρωτηριασμούς των άκρων, ειδικά εάν έχει χορηγηθεί περιεγχειρητικά λειτουργεί αποτρεπτικά στην εμφάνιση του πόνου μέλους φαντάσματος (phantom limb pain) ή αν είναι ήδη εγκατεστημένος βοηθά στην καλύτερη αντιμετώπισή του (100).

Με βάση όλα τα παραπάνω, γίνεται πασιφανές ότι η γκαμπαπεντίνη εμπλέκεται τόσο στον οξύ όσο και στον χρόνιο πόνο, πιθανότατα μέσω και του πολύπλοκου μηχανισμού της κεντρικής ευαισθητοποίησης (97). Δεν στερείται ωστόσο, παρενεργειών και



περιορισμών στη δράση της. Η αύξηση της δοσολογίας στη χορήγησή της δεν συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση του αναλγητικού αποτελέσματος. Ανάμεσα στις κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η καταστολή, ιδιαίτερα στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, η ζάλη, η αταξία, η πρόκληση περιφερικού οιδήματος, η υπνηλία. Η ένταση και η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να ελεγχθεί καλύτερα ένα γίνει τιτλοποίηση της δόσης κατά την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Όσον αφορά στο μεταβολισμό της γκαμπαπεντίνης, δεν σχετίζεται με το ήπαρ, το φάρμακο έχει καλή απορρόφηση κατά τη χορήγησή του από το στόμα και αποβάλλεται αμετάβλητο ουσιαστικά από τα νεφρά. Αυτό περιορίζει τη χρήση του σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια προβλήματα της νεφρικής τους λειτουργίας, και η χορήγησή του απαιτεί προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με την κάθαρση της κρεατινίνης του ασθενή.

Η *πρεγκαμπαλίνη* (pregabalin) είναι αντιεπιληπτικό φάρμακο νεότερης γενιάς, είναι γκαμπαπεπτινοειδές, δομικά πολύ όμοιο με την γκαμπαπεντίνη, συνδέεται επίσης στην  $\alpha 2 - \delta$  υποομάδα των διαύλων ασβεστίου στο ΚΝΣ και προκαλεί αναστολή στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών όπως η νοραδρεναλίνη, η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη, το γλουταμινικό και η ουσία P, που εμπλέκονται στον μηχανισμό της κεντρικής ευαισθητοποίησης και της ανάπτυξης του πόνου. Όπως και στην περίπτωση της γκαμπαπεπτίνης, ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν ξεκάθαρος παρόλο που η παραγωγή της είναι μεταγενέστερη από αυτή της γκαμπαπεπτίνης. Αποτελεί ωστόσο ένα φάρμακο το οποίο δομικά και χημικά έχει πολλές ομοιότητες με αυτήν, αλλά παρουσιάζει ένα πιο ελκυστικό φαρμακολογικό προφίλ (101).

Η πρεγκαμπαλίνη φαίνεται να είναι πιο ισχυρό φάρμακο συγκριτικά με την γκαμπαπεπτίνη, απορροφάται ταχύτατα, λαμβάνεται εύκολα από το στόμα, έχει μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα, καλύτερη από αυτή της γκαμπαπεπτίνης και η αύξηση της δοσολογίας της κατά τη χορήγησή της συνδέεται με αύξηση του θεραπευτικού αποτελέσματος λόγω της πιο γραμμικής φαρμακοκινητικής της πρεγκαμπαλίνης. Είναι καλά ανεκτό φάρμακο από όλες σχεδόν τις ηλικίες των ασθενών και έχει εύκολο δοσολογικό σχήμα. Παρουσιάζει πολύ μικρό μεταβολισμό μέσω του ήπατος, ενώ αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τα νεφρά. Για το λόγο αυτό, όπως και με την γκαμπαπεπτίνη, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται κατάλληλη προσαρμογή της χορηγούμενης δόσης ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενή (101).

Πέρα από τις αντισπασμωδικές της ιδιότητες και τη χορήγησή της σε επιληπτικούς ασθενείς, η πρεγκαμπαλίνη έχει πλέον ως βασική ένδειξη τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Έχει βρεθεί ότι είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στη διαχείριση του

πόνου σε περιπτώσεις διαβητικής νευροπάθειας (102) (103), μεθερπητικής νευραλγίας, στον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο, στην ινομυαλγία και αποτελεί ουσιαστικά το φάρμακο εκλογής στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου (104). Το 2004 η πρεγκαμπαλίνη πήρε έγκριση στην Ευρώπη και την Αμερική για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, ενώ παρουσιάζει και αγχολυτικές ιδιότητες. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στον οξύ και χρόνιο νευροπαθητικό πόνο, έδωσε ώθηση ώστε να διερευνηθεί η συμβολή του και στον καλύτερο έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου. Οι μελέτες που ακολούθησαν μέσα στα επόμενα χρόνια από την καθιέρωσή του και ως αναλγητικό φάρμακο, εστίασαν στην περιεγχειρητική χορήγηση της πρεγκαμπαλίνης. Ο στόχος ήταν να διαπιστωθεί σε ποιο βαθμό και σε ποιες περιπτώσεις η προεγχειρητική ή μετεγχειρητική χορήγησή της βελτίωνε το αναλγητικό αποτέλεσμα.

Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η πρεγκαμπαλίνη όταν χορηγούνταν σαν συμπληρωματική θεραπεία μαζί με άλλα ευρέως καθιερωμένα αναλγητικά φάρμακα (105), βελτίωνε το αναλγητικό αποτέλεσμα μετά τη χειρουργική επέμβαση, οδηγούσε στη μείωση των απαιτούμενων δόσεων των οπιοειδών μετεγχειρητικά, ενώ παρατηρούνταν και μειωμένη εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών των οπιοειδών όπως ναυτία και έμετος (106). Ειδικά σε χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες υπάρχει ο κίνδυνος της κάκωσης νευρών κεντρικά ή περιφερικά (107), η χορήγησή της αποδείχθηκε ευεργετική στον καλύτερο έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου αλλά και σε μείωση του κινδύνου μετάπτωσης σε χρόνιο μετεγχειρητικό και σε χρόνιο νευροπαθητικό πόνο (108). Πολλά αποτελέσματα αφορούν μελέτες που έχουν γίνει σε συγκεκριμένα είδη χειρουργικών επεμβάσεων (υστερεκτομές, χειρουργικές επεμβάσεις στην σπονδυλική στήλη κ.ά.) (109) (110) (111), και δεν είναι δυνατό να γενικευθούν πλήρως στην παρούσα φάση για όλους τους χειρουργικούς ασθενείς. Ωστόσο τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και διενεργούνται συνεχώς μελέτες σχετικά με τη συμβολή της πρεγκαμπαλίνης στην μετεγχειρητική αναλγησία (112).

Δυστυχώς, η πρεγκαμπαλίνη, όπως και η γκαμπαπεπτίνη, δεν στερείται ανεπιθύμητων ενεργειών από διάφορα συστήματα. Κυρίαρχες είναι οι παρενέργειες από το ΚΝΣ που περιλαμβάνουν τη ζάλη, την καταστολή, την υπνηλία, τις διαταραχές της όρασης, την αδυναμία συγκέντρωσης (113). Η καταστολή και η υπνηλία είναι αυξημένες συνήθως στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, όταν η πρεγκαμπαλίνη χορηγείται περιεγχειρητικά (105). Όσον αφορά στη χρόνια χορήγηση του φαρμάκου, οι παρενέργειες αυτές εμφανίζονται συνήθως κατά την έναρξη της θεραπείας. Η εμφάνιση αυτών των παρενεργειών είναι δόσοεξαρτώμενες και παρατηρούνται σε μεγάλες δόσεις του

φαρμάκου. Μπορούν να αποφευχθούν ή να μετριαστούν αν γίνει έναρξη χορήγησης του φαρμάκου από χαμηλή δόση και γίνει αργή και σταδιακή τιτλοποίηση του φαρμάκου, ανάλογα με τις ανάγκες και την ηλικία του κάθε ασθενή. Στη χρόνια χορήγησή του παρατηρείται συνήθως υποχώρηση των παρενεργειών μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας.

Άλλες λιγότερο συχνές παρενέργειες που εμφανίζονται κατά τη χορήγηση του φαρμάκου είναι το περιφερικό οίδημα, η δυσκοιλιότητα, η αύξηση της όρεξης και η ξηροστομία (114). Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση της εμφάνισης του περιφερικού οιδήματος με διαταραχές από το καρδιαγγειακό σύστημα όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υπέρταση, κι έτσι μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς υπό αγωγή για καρδιαγγειακά νοσήματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι και τα δύο φάρμακα αυτής της κατηγορίας, τα γκαμπαπεπτινοειδή (Gabapentin και Pregabalin), περιλαμβάνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της IASP για την αντιμετώπιση του οξύ μετεγχειρητικού πόνου ως συμπληρωματικά, επικουρικά φάρμακα στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής θεραπείας του πόνου (34).

### **Αντικαταθλιπτικά φάρμακα**

Τα φάρμακα αυτά εντάχθηκαν νωρίς στη θεραπεία του πόνου. Αρχικά χορηγούνταν με βάση την πρωταρχική ένδειξή τους, για να θεραπεύσουν την κατάθλιψη που εμφανίζεται στους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια επώδυνα σύνδρομα και να βελτιώσουν έμμεσα την διάθεση και την ποιότητα ζωής τους. Είναι αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι ο πόνος και ακόμη περισσότερο ο χρόνιος μη καλά ελεγχόμενος πόνος, έχει αρνητικές επιδράσεις στην ψυχολογική κατάσταση και τη διάθεση των ασθενών, η οποία επιδεινώνει το σωματικό στρες και έτσι ανατροφοδοτεί τον πόνο, παγιδεύοντας τον ασθενή σ έναν βασανιστικό φαύλο κύκλο.

Πέρα όμως από την αντικαταθλιπτική τους δράση, ορισμένες κατηγορίες αυτών των φαρμάκων βρέθηκαν ότι κατέχουν και αναλγητικές ιδιότητες και άρχισαν να χορηγούνται ως συμπληρωματικά φάρμακα μιας πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του χρόνιου πόνου (115). Στις κατηγορίες αυτές συμπεριλαμβάνονται τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs), οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs).

Από τα παραπάνω φάρμακα, εκείνα που έχουν ισχυρότερη ένδειξη αναλγητικής δράσης και συνταγογραφούνται συχνότερα για τη θεραπεία νευροπαθητικού πόνου είναι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (116) (117). Ο μηχανισμός της δράσης τους οφείλεται στην επίδρασή τους στη συμπεριφορά νευροδιαβιβαστών στο επίπεδο της σύναψης, επηρεάζοντας έτσι την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης. Είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία του πόνου που οφείλεται στον έρπητα ζωστήρα και στη μεθερπητική νευραλγία, μειώνοντας τις πιθανότητες μετάπτωσης σε χρόνιο ανθεκτικό πόνο, στη διαβητική νευροπάθεια, στην ινομυαλγία, στη χρόνια κεφαλαλγία (118) (119). Έχουν γίνει μελέτες γύρω από την αναλγητική δράση τους στον οξύ πόνο περιεγχειρητικά, αλλά δεν έχουν τόσο ισχυρή απόδειξη και δεν αφορούν συγκεκριμένες χειρουργικές επεμβάσεις (120). Πάντως, η χορήγηση τους στην περιεγχειρητική περίοδο φαίνεται να ενισχύει τη διάρκεια αναλγησίας των χορηγούμενων οπιοειδών φαρμάκων.

Έχουν εύκολη και ταχύτατη απορρόφηση κατά τη λήψη τους από το στόμα, συνδέονται με πρωτεΐνες του πλάσματος και ο μεταβολισμός τους επηρεάζεται από την ηπατική λειτουργία. Δυστυχώς, λόγω του μηχανισμού δράσης τους και της σύνδεσής τους με μεγάλο αριθμό υποδοχέων, η χορήγησή τους συνοδεύεται από σημαντικές και ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες (121). Ιδιαίτερα τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά παλαιότερης γενιάς παρουσίαζαν έντονες αντιχολινεργικές επιδράσεις όπως διαταραχές της όρασης, ξηροφθαλμία, ξηροστομία, επίσχεση ούρων, δυσκοιλιότητα, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, διαταραχές από το καρδιαγγειακό σύστημα όπως ορθοστατική υπόταση. Οι παραπάνω ανεπιθύμητες δράσεις εκτός από επιβαρυντικές για τον ασθενή είναι και δυνητικά επικίνδυνες. Άλλες παρενέργειες περιλαμβάνουν εκδηλώσεις από το ΚΝΣ όπως ζάλη, υπνηλία ή αϋπνία, τρόμο, διαταραχές της όρεξης και ανώμαλες διακυμάνσεις του σωματικού βάρους, μέχρι και διαταραχές της σεξουαλικής ζωής του ασθενή εξαιτίας μειωμένης libido. Οι περισσότερες από τις παρενέργειες είναι δοσοεξαρτώμενες (122).

Όσον αφορά στη δράση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), υπάρχουν λιγότερο ισχυρές αποδείξεις για την αναλγητική τους αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Έχουν μικρή αναλγητική δράση στον νευροπαθητικό πόνο μέσω της αναστολής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, ωστόσο παρουσιάζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και επομένως πιο εύκολη λήψη από κάποιες κατηγορίες ασθενών(123). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των SSRIs αφορούν κυρίως συμπτώματα

από το γαστρεντερικό σύστημα όπως διάρροιες, ναυτίες ή κοιλιακό άλγος τα οποία συνήθως υποχωρούν χωρίς κάποια παρέμβαση σε μικρό χρονικό διάστημα μετά την έναρξη χορήγησής τους (124). Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με αναστολείς της MAO (αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης), γιατί ο συνδυασμός των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση του κεντρικού σεροτονινεργικού συνδρόμου το οποίο μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε θάνατο. Τα συμπτώματα του συνδρόμου αυτού περιλαμβάνουν την εμφάνιση εμπύρετου, εκσεσημασμένης υπέρτασης, σπασμών, μυοκλονιών και καρδιοαναπνευστικής ανακοπής. Επομένως, η χορήγησή τους αποτελεί πλήρη αντένδειξη (125).

Τέλος, πιο αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση του πόνου είναι οι αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs). Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας παρέχουν ικανοποιητική αναλγησία στο χρόνιο νευροπαθητικό πόνο, στη διαβητική νευροπάθεια, στην ινομυαλγία (126), στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο, αλλά δεν είναι αποτελεσματικά στη μεθερπητική νευραλγία. Αξιοσημείωτο είναι ότι εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας, η ντουλοξετίνη (duloxetine) (127), έχει καθιερωθεί διεθνώς σαν αναλγητικό φάρμακο πρώτης γραμμής στη θεραπεία του πόνου που προκαλείται από την οστοαρθρίτιδα (128) καθώς επίσης και στην ανακούφιση της χρόνιας οσφυαλγίας (129) (130). Υπάρχουν ενδείξεις επίσης, ότι τα αντικαταθλιπτικά αυτής της κατηγορίας μπορούν να μειώσουν την κατανάλωση οπιοειδών μετεγχειρητικά, όταν χορηγηθούν στην περιεγχειρητική περίοδο, αλλά αυτό προς το παρόν υποστηρίζεται από σχετικά μικρό αριθμό μελετών (120). Πάντως επειδή οι παρενέργειες που προκαλούν είναι λιγότερες συγκριτικά με αυτές των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, είναι καλύτερα ανεκτά από τους ασθενείς, αποτελώντας έτσι μια αποτελεσματική εναλλακτική στη θεραπεία του πόνου (131).

### **Κορτικοστεροειδή φάρμακα**

Μία άλλη κατηγορία φαρμάκων που εμπλέκεται στη θεραπεία του πόνου, χωρίς να είναι αυτή όμως η κυρίαρχη ένδειξη χορήγησής τους είναι τα κορτικοστεροειδή φάρμακα. Όπως είναι γνωστό τα κορτικοστεροειδή έχουν αντιφλεγμονώδη δράση γιατί αναστέλλουν το σχηματισμό των προσταγλανδινών, αλλά και άλλων ορμονών της

φλεγμονώδους αντίδρασης που δημιουργείται μετά το ιστικό τραύμα σε μια χειρουργική επέμβαση, όπως οι λευκοτριένες και οι κυτοκίνες. Κατ' επέκταση, έχουν αναλγητική δράση μέσω του περιορισμού της φλεγμονής η οποία εμπλέκεται στον μηχανισμό διέγερσης των αλγούποδοχέων και πρόκλησης πόνου, που επιδεινώνεται από το οίδημα στην περιοχή του χειρουργικού τραύματος. Έχει αποδειχθεί ότι η περιεγχειρητική χορήγηση στεροειδών, με κύριο εκπρόσωπο την δεξαμεθαζόνη, μειώνει την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου, την κατανάλωση οπιοειδών μετεγχειρητικά και αυξάνει το βαθμό ικανοποίησης του ασθενούς (132). Μέσω αυτών των δράσεών τους, αποφεύγονται μετεγχειρητικές επιπλοκές που σχετίζονται με τον μη ελεγχόμενο μετεγχειρητικό πόνο, συνεισφέροντας έτσι στην ταχύτερη διακίνηση του ασθενή. Αυτή η ευεργετική δράση έχει καταγραφεί σε ποικιλία χειρουργικών επεμβάσεων όπως ορθοπεδικές επεμβάσεις, επεμβάσεις στην περιοχή του τραχήλου και της κοιλιακής χώρας. Η χορήγηση της δεξαμεθαζόνης περιεγχειρητικά έχει καθιερωθεί γιατί οδηγεί στη μείωση της εμφάνισης του μετεγχειρητικού εμέτου και ναυτίας (PONV) (133) (134), ενώ ανακουφίζει τον ενοχλητικό πονόλαιμο και αναπνευστική τραχύτητα που εμφανίζουν οι ασθενείς εξαιτίας του ενδοτραχειακού σωλήνα που χρησιμοποιείται στις χειρουργικές επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία (135) (136). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αναλγητική, αντιεμετική και αποιδηματική δράση της δεξαμεθαζόνης είναι μεγαλύτερη εάν αυτή χορηγηθεί προεγχειρητικά. Αποτελεσματική αναλγησία επιτυγχάνεται όμως και στον χρόνιο καρκινικό πόνο που οφείλεται σε φλεγμονή ή σε οίδημα, όπως σε περιπτώσεις όγκων εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης που προκαλούν πίεση και πόνο (137).

Προβληματισμός υπάρχει σε κάποιο βαθμό για το ισοζύγιο κόστους οφέλους ως προς τη χρήση των στεροειδών φαρμάκων. Η χορήγησή τους περιεγχειρητικά συνοδεύεται με μικρότερου ή μεγαλύτερου βαθμού υπεργλυκαιμία, σε κάποιες επεμβάσεις πιθανόν να αυξάνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας, ενώ λόγω της ανοσοκαταστολής που προκαλεί πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων (138) (139). Επιπρόσθετα, σχετίζεται με την εμφάνιση υπέρτασης και αυξημένης όρεξης η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητη αύξηση του σωματικού βάρους. Τέλος, λόγω της βλάβης που προκαλούν τα στεροειδή στον γαστρεντερικό βλεννογόνο, η χορήγησή τους θα πρέπει να συνοδεύεται με τη συγχορήγηση κατάλληλης γαστροπροστασίας όπως αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστές H<sub>2</sub> ώστε να αποφεύγονται ανεπιθύμητες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα.

Συνοψίζοντας, η χορήγηση των επικουρικών φαρμάκων στα οποία έγινε αναφορά παραπάνω, είτε αυτά χορηγούνται ως συμπλήρωμα στην πολυπαραγοντική θεραπεία του πόνου, είτε ως μονοθεραπεία, μπορεί να αποδειχθεί εξαιρετικά ευεργετική (140) (141) (142). Έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά στην ανακούφιση του πόνου είτε πρόκειται για οξύ μετεγχειρητικό είτε για χρόνιο νευροπαθητικό πόνο. Στα φάρμακα τα οποία μπορούν να δράσουν συνεπικουρικά στην αποτελεσματικότερη διαχείριση του πόνου μπορούν να αναφερθούν πολλές ακόμη κατηγορίες φαρμάκων, όπως για παράδειγμα τα αντιισταμινικά, τα μυοχαλαρωτικά που δρουν κεντρικά, τα κανναβινοειδή, τα αγχολυτικά και διάφορα άλλα φάρμακα (143). Στην παρούσα μελέτη έγινε αναφορά στις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες κατηγορίες για την αντιμετώπιση του πόνου, με τα μεγαλύτερα αναλγητικά αποτελέσματα.

### **Επεμβατικές τεχνικές αντιμετώπισης του πόνου**

Πέρα από το ευρύ φάσμα των φαρμακευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του πόνου, στους σημαντικότερους από τους οποίους έγινε ήδη αναφορά, επιβάλλεται να γίνει αναφορά στις διάφορες επεμβατικές τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με την περίπτωση του κάθε ασθενή. Μερικές από αυτές τις μεθόδους μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ανεξάρτητα από άλλες φαρμακευτικές ή επεμβατικές τεχνικές, ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του πόνου. Ο συνδυασμός τους βέβαια με άλλες τεχνικές ή και με φάρμακα θα οδηγήσει σε ένα ανώτερο αναλγητικό αποτέλεσμα.

Σε αυτές τις τεχνικές αναλγησίας περιλαμβάνονται η υπαραχνοειδής αναλγησία, η επισκληρίδιος αναλγησία, οι περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί, η τοπική διήθηση της θέσης της χειρουργικής τομής και άλλες λιγότερο συμβατικές τεχνικές όπως ο βελονισμός, ο ηλεκτροβελονισμός και η εφαρμογή TENS.

### **Κεντρικοί νευρικοί αποκλεισμοί**

Αποτελούν τη συχνότερη και ευρύτερα χρησιμοποιούμενη επεμβατική μέθοδος αναλγησίας με μεγάλα ποσοστά επιτυχίας στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο αλλά και στον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο. Στους κεντρικούς αποκλεισμούς περιλαμβάνονται η υπαραχνοειδής και η επισκληρίδιος αναλγησία (144). Περιλαμβάνουν την τοποθέτηση από

έμπειρο αναισθησιολόγο υπό άσηπτες συνθήκες κατάλληλου καθετήρα ο οποίος εισέρχεται στον υπαραχνοειδή ή τον επισκληρίδιο χώρο αντίστοιχα. Το ύψος της σπονδυλικής στήλης (θωρακική μοίρα, οσφυϊκή μοίρα) στο οποίο θα γίνει η είσοδος του καθετήρα, καθορίζεται από το είδος της χειρουργικής επέμβασης και το απαιτούμενο επίπεδο αναλγησίας ή αναισθησίας. Μεταξύ των δύο μεθόδων έχει επικρατήσει για επίτευξη αναλγησίας η τοποθέτηση επισκληρίδιου καθετήρα διότι είναι ασφαλέστερη μέθοδος συγκριτικά με την υπαραχνοειδή, έχει μικρότερες πιθανότητες επιμόλυνσης του καθετήρα και μετάδοσης της λοίμωξης στο ΚΝΣ, παρέχει τη δυνατότητα σταδιακής επίτευξης αναλγησίας, προκαλεί μικρότερη αιμοδυναμική αστάθεια στον ασθενή και λιγότερες επιπλοκές όπως κεφαλαλγία και διαταραχές της κινητικότητας των κάτω άκρων.

Μέσω του επισκληριδίου καθετήρα μπορούν να χορηγηθούν φάρμακα με αναλγητικές ιδιότητες όπως τοπικά αναισθητικά και οπιοειδή. Μπορούν να χορηγηθούν μεμονωμένα ή και σε συνδυασμό. Το αναλγητικό αποτέλεσμα θεωρείται ανώτερο όταν συνδυάζονται τα τοπικά αναισθητικά με οπιοειδή όπως μορφίνη και φεντανύλη. Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός αυτών των δύο κατηγοριών φαρμάκων επισκληριδίως μειώνει την απάντηση stress στο χειρουργικό τραύμα σε ορισμένα είδη χειρουργικών επεμβάσεων (145). Έχει μελετηθεί επίσης η χορήγηση επισκληριδίως και άλλων φαρμακευτικών παραγόντων όπως η κεταμίνη, η κλονιδίνη, η νεοστιγμίνη, η μιδαζολάμη και το μαγνήσιο. Η προσθήκη ορισμένων από αυτούς τους παράγοντες στο διάλυμα του τοπικού αναισθητικού (ροπιβακαΐνη, λιδοκαΐνη,) μπορεί να ενισχύσει ή να παρατείνει τη διάρκεια του αναλγητικού αποτελέσματος. Όλα τα παραπάνω φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν και υπαραχνοειδώς είτε σε εφάπαξ δόση είτε σε συνεχή χορήγηση μέσω κατάλληλης αντλίας χορήγησης φαρμάκων, σε χαμηλότερες δόσεις ωστόσο συγκριτικά με τη χορήγησή τους επισκληριδίως.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες των Αναισθησιολογικών Εταιρειών της Αμερικής, της Ευρώπης αλλά και της Αυστραλίας τονίζεται ότι στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του πόνου, η χρήση επισκληριδίας μεθόδου αναλγησίας καλό θα ήταν να χρησιμοποιηθεί, εφόσον υπάρχει η δυνατότητα, γιατί προσφέρει πολλαπλά οφέλη στον ασθενή (146). Μπορεί να συνδυαστεί με τη γενική αναισθησία για την πραγματοποίηση μιας χειρουργικής επέμβασης, μειώνοντας έτσι τις ανάγκες σε αναισθητικά φάρμακα και ενδοφλέβια οπιοειδή, τόσο διεγχειρητικά όσο και στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Κατ' αυτόν τρόπο ελαττώνεται σημαντικά το ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη χρήση των οπιοειδών φαρμάκων όπως



ναυτία, έμετος, καταστολή και υπνηλία (147). Ειδικά σε επεμβάσεις που αφορούν στην κοιλιακή χώρα, προσφέρει υψηλό επίπεδο αναλγησίας μετεγχειρητικά το οποίο διευκολύνει την αναπνευστική λειτουργία και την ταχύτερη κινητοποίηση και αποκατάσταση του ασθενή (148). Σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις φαίνεται να σχετίζεται επίσης με μικρότερη εμφάνιση επιπλοκών από το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό, ταχύτερους χρόνους αποδιασωλήνωσης και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ. (149) (150). Υπάρχει η δυνατότητα εφαρμογής σε ποικίλλα είδη χειρουργικών επεμβάσεων παρέχοντας υψηλή ποιότητα αναλγησίας και μεγαλύτερη ικανοποίηση του ασθενή μετεγχειρητικά. Συγκεκριμένα, μπορεί να εφαρμοστεί με πολύ καλά αποτελέσματα σε ανοιχτές ή λαπαροσκοπικές επεμβάσεις της κοιλιακής χώρας, συμπεριλαμβανομένων και των ουρολογικών και γυναικολογικών επεμβάσεων, σε ορθοπεδικές επεμβάσεις των κάτω άκρων, σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις και σε επεμβάσεις μεγάλων αγγείων της κοιλιάς (149) και των κάτω άκρων (151). Επιπρόσθετα, σε ορισμένες μελέτες φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση της χρήσης επισκληριδίου αναλγησίας και μειωμένης εμφάνισης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (152) (153) (154).

Εκτός όμως από τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο η επισκληριδίου έγχυση φαρμάκων χρησιμοποιείται με ενθαρρυντικά αποτελέσματα και στον χρόνια πόνο. Συγκεκριμένα, στη χρόνια οσφυαλγία και στη χρόνια οσφυοϊσχιαλγία η επισκληριδίου έγχυση διαλύματος τοπικού αναισθητικού σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή φάρμακα, έχει ευεργετικά οφέλη στον χρόνια νευροπαθητικό πόνο. Ανακούφιση μπορεί να προσφέρει επίσης η επισκληριδίου αναλγησία στον χρόνια καρκινικό πόνο στις περιπτώσεις που η επισκληριδίου αναλγησία δύναται να εφαρμοστεί, ανάλογα πάντα με την εντόπιση του πόνου(155).

Περιορισμοί της μεθόδου για την αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί το είδος της χειρουργικής επέμβασης. Προφανώς δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε επεμβάσεις στα άνω άκρα, τον τράχηλο και το κεφάλι. Πρόκειται για μια επεμβατική μέθοδο, πιθανές παρενέργειες της οποίας είναι μεταξύ άλλων, το επισκληριδίου αιμάτωμα και η πρόκληση μόνιμης νευρολογικής βλάβης (156). Για το λόγο αυτό χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές της πήξης του αίματος και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαμοπεταλική ή και αντιπηκτική αγωγή (157). Απαιτείται η συνεργασία του ασθενή για την ασφαλέστερη τοποθέτηση του επισκληριδίου καθετήρα, γεγονός που αποκλείει ορισμένες κατηγορίες ασθενών όπως ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, ασθενείς με ψυχικά νοσήματα. Απαιτεί ειδικό εξοπλισμό ο οποίος μπορεί να μην

είναι διαθέσιμος σε μικρά υγειονομικά κέντρα, απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή για τη διαχείριση του καθετήρα από έμπειρο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που είναι εξοικειωμένο με αυτού του είδους την αναλγητική μέθοδο και είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν και τις πιθανές παρενέργειες.

Κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αποτυχία της μεθόδου (158), που μπορεί να οφείλεται σε κακή τοποθέτηση του καθετήρα ή σε ανεπαρκή δόση του χορηγούμενου φαρμάκου, διαταραχές της κινητικότητας των κάτω άκρων (μούδιασμα, υπαισθησία, αδυναμία) και καθυστέρηση έτσι της κινητοποίησης του ασθενή, καταστολή του επιπέδου συνείδησης ή και αναπνευστική καταστολή σε υψηλές συγκεντρώσεις των χορηγούμενων οπιοειδών, αιμοδυναμική αστάθεια η οποία μπορεί να είναι εκσεσημασμένη σε υπογκαιμικούς ασθενείς (159), επιμόλυνση του καθετήρα και δημιουργία αποστήματος στην περιοχή τοποθέτησής του (160), κατακράτηση ούρων, ναυτία και έμετος (161). Επιπρόσθετα, σε υπερδοσολογία του χορηγούμενου τοπικού αναισθητικού μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα τοξικότητας οφειλόμενης στο τοπικό αναισθητικό (162), τα οποία μπορεί να εξελιχθούν από μεταλλική γεύση στο στόμα, καταστολή του επιπέδου συνείδησης και υπνηλία, σε σπασμούς, υπόταση, αρρυθμία έως και καρδιακή ανακοπή ένα δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα (163) (164). Τέλος, στην περίπτωση που γίνει ατυχηματική τρώση της σκληράς μήνιγγας κατά την τοποθέτηση του επισκληρίδιου καθετήρα και απώλεια ποσότητας εγκεφαλονωτιαίου υγρού, εμφανίζεται έντονος χαρακτηριστικός πονοκέφαλος (post dural puncture headache PDPH) (165), ο οποίος περιορίζει την δραστηριότητα του ασθενή, καθώς υφίεται μόνο κατά την κατάκλιση, μπορεί να διαρκέσει για αρκετές ημέρες και χρειάζεται ενυδάτωση και θεραπεία με παρακεταμόλη, καφεΐνη, ΜΣΑΦ και ανάπαυση (166) (167).

### **Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί**

Αφορούν τον εκλεκτικό αποκλεισμό περιφερικών νεύρων 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. Έτσι, μπορεί να διενεργηθεί αποκλεισμός του ισχιακού νεύρου, του μηριαίου νεύρου, του θυρεοειδούς νεύρου για επεμβάσεις στα κάτω άκρα, συνήθως σε ορθοπεδικές επεμβάσεις(168) , αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος, διασκαληνικός αποκλεισμός

για χειρουργικές επεμβάσεις στα άνω άκρα, αποκλεισμοί νεύρων του κοιλιακού τοιχώματος και αποκλεισμοί άλλων ομάδων νεύρων (169). Ο αποκλεισμός περιφερικών νεύρων έχει χρησιμοποιηθεί με πολύ καλά αποτελέσματα στην ορθοπεδική χειρουργική προσφέροντας υψηλού επιπέδου μετεγχειρητική αναλγησία, ενώ συμβάλλει στην ταχύτερη κινητοποίηση και αποκατάσταση μετά από επεμβάσεις στα κάτω άκρα (170) (171).

Εκτός από την παροχή χειρουργικής αναισθησίας και πολύωρης μετεγχειρητικής αναλγησίας, ο αποκλεισμός νεύρων έχει χρησιμοποιηθεί με πολύ καλά αποτελέσματα στον χρόνιο καλοήγη και στον χρόνιο καρκινικό πόνο. Όπως και στην περίπτωση της επισκληριδίου αναλγησίας, η χρήση των νευρικών αποκλεισμών (block), περιορίζει τη χρήση οπιοειδών φαρμάκων για διεγερτική και μετεγχειρητική αναλγησία, ελαττώνοντας έτσι και τις παρενέργειες από την αυξημένη κατανάλωση οπιοειδών στην περιεγχειρητική περίοδο (172).

Περιορισμοί της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ότι αποτελεί μία σχετικά χρονοβόρα διαδικασία, η οποία απαιτεί ειδικό εξοπλισμό, μπορεί γίνει μόνο σε χώρο εξοπλισμένο με κατάλληλο μονίτοριν και τη δυνατότητα αναζωογόνησης του ασθενή για την περίπτωση εμφάνισης παρενεργειών από τη συστηματική υπερβολική απορρόφηση του τοπικού αναισθητικού που χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό (173). Ο ιατρός που διενεργεί τους αποκλεισμούς πρέπει να είναι έμπειρος και κατάλληλα εκπαιδευμένος (174). Απαιτείται η συνεργασία του ασθενή, εκτός αν προηγηθεί εισαγωγή στη γενική αναισθησία ή χορηγηθεί καταστολή. Η θέση της χειρουργικής επέμβασης καθορίζει αν μπορεί να γίνει κατάλληλος νευρικός αποκλεισμός. Και εδώ υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης αιματώματος ή και κάκωσης νεύρου. Επομένως, απαιτείται να έχει προηγηθεί έλεγχος του μηχανισμού της πήξης του ασθενή και κατάλληλη ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής εάν λαμβάνει.

### **Διήθηση με τοπικό αναισθητικό**

Αποτελεί μια σχετικά απλή αναλγητική τεχνική η οποία μπορεί να συνδυαστεί με γενική αναισθησία για την πραγματοποίηση μιας χειρουργικής επέμβασης. Η τεχνική αυτή προτείνεται σαν συμπληρωματική αναλγητική μέθοδο στα πλαίσια μιας πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του οξύ μετεγχειρητικού πόνου. Γίνεται διήθηση της περιοχής του τραύματος με διάλυμα τοπικού αναισθητικού από τον ίδιο τον χειρουργό

είτε πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης είτε κατά το κλείσιμο της χειρουργικής τομής. Είναι απλή τεχνική, δεν απαιτεί εξειδικευμένη εκπαίδευση, δεν είναι χρονοβόρα και δεν απαιτεί ιδιαίτερο βαθμό συνεργασίας από τον ασθενή γιατί στις περισσότερες περιπτώσεις διενεργείται όταν ο ασθενής βρίσκεται ήδη υπό γενική αναισθησία. Μπορεί να εφαρμοστεί σε διάφορα είδη χειρουργικών επεμβάσεων όπως ορθοπαιδικές επεμβάσεις, επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα κ.ά. παρέχοντας ικανοποιητική μετεγχειρητική αναλγησία, μικρότερη κατανάλωση οπιοειδών αναλγητικών, μικρότερη εμφάνιση μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου και ταχύτερη κινητοποίηση (154) (175). Η προεγχειρητική διήθηση φαίνεται να υπερέχει της μετεγχειρητικής ως προς την επίτευξη καλύτερης μετεγχειρητικής αναλγησίας (171). Αυτό πιθανότερα σχετίζεται με την αποτροπή της περιφερικής ευαισθητοποίησης και της απελευθέρωσης νευροορμονών που παράγονται κατά τη φλεγμονώδη διαδικασία που ακολουθεί το χειρουργικό τραύμα (176). Έχει τη δυνατότητα δηλαδή να ενισχύσει την προσπάθεια επίτευξης προληπτικής/αποτρεπτικής (preventive analgesia) αναλγησίας σε συνδυασμό με άλλους αναλγητικούς παράγοντες (177).

Στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του χρόνιου πόνου η χρήση τοπικού αναισθητικού μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της έντασης του πόνου, στην βελτιωμένη κινητοποίηση του ασθενή που υποφέρει και στην ελάττωση των αναλγητικών φαρμάκων που λαμβάνει σε χρόνια βάση. Συγκεκριμένα, σε έναν αριθμό πολύπλοκων συνδρόμων πόνου όπως η ινομυαλγία (178) (179) μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα, όπως επίσης και στις περιπτώσεις χρόνιας αυχεναλγίας και οσφυοισχιαλγίας, που αποτελούν τις συχνότερες μορφές χρόνιου καλοήθους πόνου. Στις παραπάνω περιπτώσεις συνήθως συνυπάρχουν στους ασθενείς επώδυνα σημεία, σημεία πυροδότησης του πόνου (trigger points), τα οποία περιορίζουν την κινητικότητα των ασθενών εξαιτίας του φόβου να πυροδοτήσουν τον πόνο (180). Η εντόπιση και τοπική διήθηση των σημείων αυτών με τοπικό αναισθητικό οδηγεί στην ανακούφιση των ασθενών είτε παροδικά, ή σε πολλές περιπτώσεις οδηγεί στην πλήρη εξουδετέρωση πολλών σημείων πυροδότησης του πόνου (181). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, τη μείωση της έντασης και της συχνότητας εμφάνισης του χρόνιου πόνου στις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών, στην ελάττωση της κατανάλωσης οπιοειδών και άλλων αναλγητικών φαρμάκων και αποφυγή των πιθανών παρενεργειών τους. Όλα τα παραπάνω έχουν τη δυνατότητα να οδηγήσουν στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που υποφέρουν από σύνδρομα χρόνιου πόνου.

## Ενναλακτικές επεμβατικές τεχνικές

Ο πόνος είναι πλέον αποδεκτό ότι χρειάζεται μια πολυπαραγοντική αντιμετώπιση ώστε να μπορέσει να επιτευχθεί το μέγιστο αναλγητικό αποτέλεσμα. Συμπληρωματικά με τη φαρμακευτική αγωγή ή και άλλες επεμβατικές τεχνικές μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ο βελονισμός και ο ηλεκτροβελονισμός. Ο βελονισμός αποτελεί αρχαία μέθοδος της κινεζικής ιατρικής πρακτικής που εφαρμόζεται είτε για θεραπευτικούς είτε για αναλγητικούς σκοπούς. Κατά το βελονισμό πολύ λεπτές ειδικές βελόνες εισέρχονται σε συγκεκριμένα σημεία του σώματος. Η είσοδος της βελόνας σε ειδικά σημεία του σώματος θεωρείται ότι έχει επίδραση στην κεντρική και περιφερική ευαισθητοποίηση και την εξέλιξη του πόνου. Ο βελονισμός με ή χωρίς ηλεκτρική διέγερση, μεταφέρει τα ερεθίσματα του στα ειδικά όργανα μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου και σε άλλους ιστούς, με αποτέλεσμα να προκληθεί έκκριση ενδορφινών. Από την άποψη της νευροφυσιολογίας ο βελονισμός δρα με αναστολή στο σύστημα των νευρώνων που λαμβάνουν μέρος στην αντίληψη του πόνου, με αποτέλεσμα την αναλγησία. Μπορεί να συνδυαστεί με άλλες αναλγητικές τεχνικές ή φάρμακα για να ενισχύσει το αναλγητικό αποτέλεσμα μετά από ορισμένες χειρουργικές επεμβάσεις (182) (183) (184), στον οξύ καλοήγη μυοσκελετικό πόνο, στον οξύ πόνο μετά από τραύμα ή έγκαιμα, στις κεφαλαλγίες αλλά και στον χρόνια πόνο, σε οσφυαλγίες (185), αυχεναλγίες, ημικρανίες (186), στη δυσμηνόρροια (187), στον νευροπαθητικό πόνο και σε άλλες χρόνιες επώδυνες παθήσεις (188). Οι μελέτες που υπάρχουν σχετικά με τα θετικά αποτελέσματα του βελονισμού στην αντιμετώπιση του πόνου στην οξεία φάση έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα και αναμένεται η ολοκλήρωση και άλλων μελετών που πιθανόν να ενισχύσουν τη θέση του βελονισμού στην αναλγησία (189).

Ο ηλεκτροβελονισμός περιλαμβάνει τη σύνδεση στις βελόνες μέσω ειδικών καλωδίων με ειδικό μηχάνημα παροχής ηλεκτρικών ερεθισμάτων. Η χρήση του ηλεκτροβελονισμού εμφανίζει ορισμένα πλεονεκτήματα σε σχέση με τον απλό βελονισμό. Είναι πιο αποτελεσματικός και σε περιστατικά που δεν αντιδρούν στην απλή θεραπεία με βελονισμό μπορεί να ενισχύσει τη δράση του. Οι ενδείξεις εφαρμογής του περιλαμβάνουν τον οξύ και χρόνια πόνο με τη χρήση επιπολής ή εν τω βάθει ηλεκτροδίων ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που η φαρμακευτική παρέμβαση δε βοηθάει. Χρησιμοποιείται στον μετεγχειρητικό πόνο με καλά σχετικά αποτελέσματα (190) (183). Μπορεί να χρη-

σιμοποιηθεί για τις ίδιες ενδείξεις όπως και ο βελονισμός με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Περιορισμοί στην εφαρμογή του αποτελούν ασθενείς με εμφυτευμένες συσκευές όπως βηματοδότες, μόνιμα εμφυτευμένα ακουστικά, clips αγγείων-ανευρυσμάτων, μόνιμες αντλίες συνεχούς έγχυσης φαρμάκων, με αρρυθμίες, επιληψία καθώς και ασθενείς με μείζονα προβλήματα υγείας.

Ανάλογα αναλγητικά αποτελέσματα μπορούν να επιτευχθούν με το διαδερμικό ηλεκτρικό νευρικό ερεθισμό (TENS). Έχει χρησιμοποιηθεί, ήδη από το 1970, σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους για την ανακούφιση του οξύ πόνου είτε σχετίζεται με χειρουργική επέμβαση είτε όχι. Η διέγερση των αισθητικών οδών που προκαλείται από τις συσκευές TENS γίνεται μέσω ηλεκτροδίων τα οποία είναι αυτοκόλλητα, δεν διαπερνούν το δέρμα σε αντίθεση με τις βελόνες και τοποθετούνται κοντά σε περιφερικά νεύρα ή πλέγματα ή κοντά στην τομή και όχι σε σημεία βελονισμού. Όπως και ο βελονισμός μπορεί να επιφέρει ανακούφιση σε χρόνια σύνδρομα πόνου (191). Τα αποτελέσματα από τη χρήση του TENS στον περιεγχειρητικό πόνο είναι αντικρουόμενα, γενικά χρησιμοποιείται με θετικά αποτελέσματα σαν συμπληρωματικό μέσο στην αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, χρειάζεται ωστόσο να γίνουν πιο εκτενείς μελέτες (192) (193, 194).

### **Αντλίες αναλγησίας-PCA**

Στα προηγούμενα κεφάλαια έγινε εκτενής αναφορά στα φάρμακα και τις τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεμονωμένα ή συνδυασμό προκειμένου να επιφέρουν το βέλτιστο αναλγητικό αποτέλεσμα στους ασθενείς. Μεγάλη ώθηση στην αποτελεσματικότερη χορήγηση των φαρμάκων έδωσε η χρήση ειδικών συσκευών παροχής διαλυμάτων αναλγητικών φαρμάκων στον ασθενή. Η καθιέρωση της χρήσης αντλιών αναλγησίας έδωσε τη δυνατότητα να επιτευχθεί μια σταθερή και επιτυχημένη αναλγησία στον ασθενή, η οποία δεν είχε εξάρτηση αποκλειστικά από τον ανθρώπινο παράγοντα, δηλαδή από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό. Η αντλία εφόσον προετοιμαστεί με το κατάλληλο αναλγητικό διάλυμα συνδέεται απευθείας στον ασθενή και παρέχει μια συνεχόμενη ροή του παυσίπονου δια μέσου της επιλεγμένης οδού χορήγησης (195).

Η συνηθέστερη οδός χορήγησης φαρμάκων σε νοσοκομειακό επίπεδο είναι η ενδοφλέβια οδός. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε κάποια χειρουργική επέμβαση,

η οποία έχει μεγάλες αναλγητικές απαιτήσεις, η αντλία συνδέεται σε περιφερική ή κεντρική φλεβική οδό, πριν την αποχώρηση του ασθενούς από το χώρο του χειρουργείου. Το διάλυμα αναλγητικού φαρμάκου το οποίο περιέχει η αντλία μπορεί να είναι μορφίνη, φεντανύλη, ρεμιφεντανύλη, τραμαδόλη ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες και τις ανάγκες του ασθενή. Εφόσον έχει επιτευχθεί ικανοποιητικό αναλγητικό αποτέλεσμα, ο ασθενής μεταφέρεται στο θάλαμό του μαζί με την αντλία η οποία συνεχίζει την αδιάλειπτη ροή φαρμάκου σύμφωνα με τις προηγηθείς ρυθμίσεις από τον ιατρό, συνήθως τον αναισθησιολόγο.

Αυτό το είδους συνεχούς αναλγησίας αποδείχτηκε πολύ πιο αποτελεσματικό από τη μέθοδο διαλείπουσας αναλγησίας (196). Στην περίπτωση αυτή, ο ασθενής πιθανότατα θα άρχιζε να αισθάνεται έντονο πόνο μέχρι την επόμενη δόση του παυσίπονου, καθώς και μετά τη λήψη του μέχρι να αρχίσει πάλι η επίδρασή του. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υγειονομικών κέντρων και νοσοκομείων τα οποία είναι υποστελεχωμένα, υπάρχει ο κίνδυνος σημαντικής καθυστέρησης ανάμεσα στις δόσεις του αναλγητικού φαρμάκου, με σημαντικά ποσοστά αποτυχίας επίτευξης ικανοποιητικού αναλγητικού αποτελέσματος. Επίσης, σε άτομα με περιορισμένη δυνατότητα επικοινωνίας ή μεγάλης ηλικίας, είναι συχνό φαινόμενο να υποεκτιμάται το επίπεδο του πόνου και να αποφεύγεται η χορήγηση επαναληπτικών δόσεων αναλγητικών φαρμάκων από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό.

Επιπρόσθετα, υπάρχει η δυνατότητα ρύθμισης της αντλίας, ώστε η χορήγηση του φαρμάκου και κατ' επέκταση το επίπεδο της αναλγησίας, να ελέγχεται από τον ίδιο τον ασθενή (Patient Control Analgesia, PCA) (197) (198). Υπάρχουν συγκεκριμένοι τύποι συσκευών που φέρουν πρόσθετο κουμπί στο οποίο έχει πρόσβαση ο ίδιος ο ασθενής και πατώντας το μπορεί να χορηγήσει στον εαυτό του εφάπαξ δόση του φαρμάκου (bolus dose) (199). Μπορεί να το κάνει μόνος του, χωρίς να εξαρτάται από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, μπορεί να το επαναλάβει όσες φορές χρειάζεται και να ρυθμίσει μόνος του το επιθυμητό επίπεδο αναλγησίας (200). Συγκριτικά με τις συμβατικές μεθόδους αναλγησίας η χρήση αυτού του αντλιών προσφέρει καλύτερο επίπεδο αναλγησίας και μεγαλύτερο βαθμό ικανοποίησης του ασθενή (201). Για λόγους ασφαλείας, προκειμένου να αποφευχθεί υπερβολική χορήγηση του αναλγητικού φαρμάκου, υπάρχει η δυνατότητα ρύθμισης στη συσκευή χρονικών διαστημάτων ασφαλείας (lock out time), 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 τοξικότητας (202).

Προκειμένου μάλιστα να ελαχιστοποιηθεί η χορηγούμενη ποσότητα οπιοειδών φαρμάκων και κατ' επέκταση και οι συνδεδόμενες με αυτά παρενέργειες, υπάρχει η δυνατότητα ρύθμισης της αναλγητικής αντλίας χωρίς συνεχή ροή του φαρμάκου, ώστε ο ασθενής να λαμβάνει μόνο τις εφάπαξ δόσεις που επιλέγει ο ίδιος. Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο συνδυασμός της συνεχούς χορήγησης αναλγητικού φαρμάκου σε συνδυασμό με τη δυνατότητα ρύθμισης του επιπέδου αναλγησίας από τον ίδιο τον ασθενή παρέχει υψηλού επιπέδου αναλγησία, με μεγαλύτερο βαθμό ικανοποίησης (200). Η γνώση εξάλλου από τον ίδιο τον ασθενή ότι δεν θα μείνει αβοήθητος να πονάει, αλλά ότι έχει και ακόμη μεγαλύτερο έλεγχο στην αναλγησία του, του δημιουργεί αίσθημα ασφάλειας ως προς το κομμάτι του πόνου, και του δίνει μια αίσθηση ανεξαρτησίας.

Χάρη στα οφέλη που παρέχει η μέθοδος αναλγησίας μέσω εξειδικευμένων αντλιών, η χρήση τους έχει επεκταθεί περαιτέρω. Υπάρχει η δυνατότητα σύνδεσης με ασφαλή τρόπο αντλίας χορήγησης αναλγητικού διαλύματος σε διαφορετικές οδούς χορήγησης (202). Έτσι, αντλίες συνεχούς ροής ή και PCA συνδέονται σε επισκληρίδιους καθετήρες που έχουν τοποθετηθεί στους ασθενείς προεγχειρητικά και παρέχουν συνεχή ροή διαλύματος τοπικού αναισθητικού ή συνδυασμού τοπικού αναισθητικού με οπιοειδές, επιτυγχάνοντας με αυτό τον τρόπο αποτελεσματική συνεχόμενη αναλγησία για τα πρώτα επώδυνα μετεγχειρητικά 24ωρα. Σύνδεση τέτοιων αντλιών μπορεί να γίνει επίσης και σε ειδικούς καθετήρες που έχουν τοποθετηθεί υποδόρια κατά μήκος της χειρουργικής τομής ή σε θέσεις αποκλεισμών των περιφερικών νεύρων, ώστε να διατηρήσουν το αναλγητικό αποτέλεσμα και μετά την αποδρομή της αναισθησίας (203).

Οι αντλίες αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν και εκτός των χειρουργικών ασθενών, για την ανακούφιση του χρόνιου πόνου (204) και του καρκινικού πόνου (205) (206). Σε ασθενείς με χρόνια καλοήγη πόνο, ανθεκτικό στη θεραπεία με άλλα συμβατικά αναλγητικά μέσα έχουν χρησιμοποιηθεί αντλίες παροχής συνεχούς αναλγησίας κατ' οίκον είτε ενδοφλέβια είτε μέσω καθηλωμένων/εμφυτευμένων επισκληριδίων καθετήρων. Οι ασθενείς αυτοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας παραμένουν υπό στενή παρακολούθηση σε τακτά χρονικά διαστήματα προκειμένου να ανανεώνονται τα διαλύματα αναλγητικού φαρμάκου και να ελέγχεται το επίπεδο αναλγησίας καθώς και η εμφάνιση τυχόν παρενεργειών (207). Και σε αυτήν περίπτωση θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα ασφαλείας ώστε να αποφεύγονται ανεπιθύμητα συμβάματα από την



υπερβολική χορήγηση των φαρμάκων. Σε αρκετές περιπτώσεις, σε ασταθείς ή αδύναμους ασθενείς, θα χρειαστεί κατάλληλο μονίτοριν κατά τη διάρκεια παροχής της αναλγησίας. Αποτελεί επίσης μια αποτελεσματική εναλλακτική μέθοδο αναλγησίας σε ασθενείς με καρκινικό πόνο στα τελικά στάδια της νόσου, καθώς οι αντλίες αναλγησίας προσφέρουν ανακούφιση είτε ο ασθενής νοσηλεύεται σε νοσοκομείο είτε βρίσκεται στην οικία του (208).

### **Κλίμακες εκτίμησης του πόνου**

Ο πόνος είναι ένα πολύπλοκο και πολυδιάστατο φαινόμενο στον άνθρωπο και ο κάθε ένας ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του χαρακτήρα και της προσωπικότητάς του ή ακόμη ανάλογα με τις προσωπικές του εμπειρίες, δύναται να εκφράσει τον πόνο με διαφορετικό τρόπο. Αυτή η ποικιλομορφία στην έκφραση του πόνου από τον ασθενή είναι δυνατό να οδηγήσει σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση, της έντασης του πόνου, σε αδυναμία κατανόησης από τον ιατρό ως προς το είδος του πόνου και την πιθανή αιτία του. Όλα τα παραπάνω ενέχουν τον κίνδυνο να μη λάβει ο ασθενής την κατάλληλη αναλγητική θεραπεία που χρειάζεται, ή να χορηγηθούν περιττές ποσότητες οπιοειδών και άλλων παυσίπων, αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Για να αποφευχθούν όλα τα παραπάνω έχει καθιερωθεί η χρήση συστηματοποιημένων μεθόδων εκτίμησης του πόνου (209). Οι κλίμακες αυτές είναι σχετικά απλές στη χρήση τους τόσο από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό όσο και από τον ίδιο τον ασθενή και είναι προσαρμοσμένες στις ιδιαίτερες ανάγκες των διαφόρων κατηγοριών ασθενών (210). Τέτοιες κλίμακες είναι οι αριθμητικές κλίμακες πόνου, οι λεκτικές κλίμακες, οι περιγραφικές κλίμακες και τα ερωτηματολόγια για πιο εκτενή διερεύνηση του πόνου (211). Βασικός στόχος της εφαρμογής αυτών των κλιμάκων εκτίμησης του πόνου είναι η χρησιμοποίηση ενός μέτρου αναφοράς, ώστε να γίνει σωστή εκτίμηση εύκολα και αξιόπιστα τόσο του πόνου όσο και της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής παρέμβασης με αποτέλεσμα την επιλογή του θεραπευτικού σχήματος που είναι κατάλληλο για τον ασθενή (212).

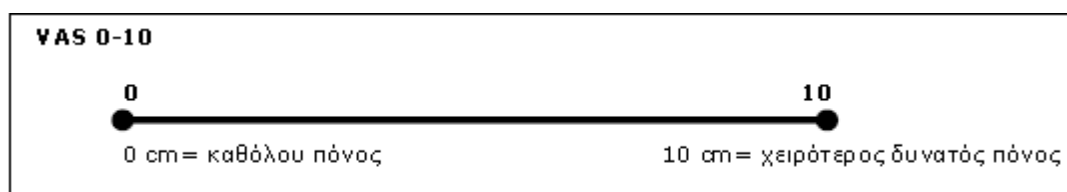
Στη συνέχεια θα γίνει αναφορά στις συχνότερα χρησιμοποιούμενες και απλούστερες κλίμακες εκτίμησης πόνου. Στην καθημερινή ιατρική πράξη έχουν εξελιχθεί και δημιουργηθεί εξειδικευμένες κλίμακες ανάλογα με την ιδιαιτερότητα του πληθυσμού στον οποίο χρησιμοποιείται και ανάλογα με τις παραμέτρους του πόνου που επιθυμεί

να εκτιμήσει το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό σε κάθε περίπτωση. Έτσι, τροποποιημένες κλίμακες χρησιμοποιούνται ανάλογα με την ηλικία, τα συνυπάρχοντα νοσήματα, το επίπεδο συνείδησης, τον δείκτη νοημοσύνης, το μορφωτικό επίπεδο. Επιπρόσθετα, με τη χρήση τους είναι δυνατό να συλλεχθούν επιπλέον πληροφορίες πέρα από την ένταση του πόνου, οι οποίες μπορεί να έχουν σχέση και με την συναισθηματική κατάσταση του ασθενή.

### Αριθμητικές κλίμακες πόνου

Περιλαμβάνουν την Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analogue Scale) (VAS), η οποία αποτελεί μία από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες κλίμακες εκτίμησης του πόνου, την Αριθμητική Κλίμακα (Numerical Rating Scale) (NRS), το θερμομετρο εκτίμησης πόνου (Iowa Pain Thermometer)(IPT), ενώ χρησιμοποιούνται και διάφορες παραλλαγές αυτών (213).

Η **Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analogue Scale) (VAS)**, αποτελεί μια απλή και εύχρηστη μέθοδος επικοινωνίας με τον ασθενή για την εκτίμηση της έντασης του πόνου και έχει καθιερωθεί στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Αποτελείται από μία οριζόντια γραμμή μήκους 10 εκατοστών, στα άκρα της οποίας υπάρχει το 0 και το 10. Το 0 αντιστοιχεί στην απουσία πόνου ενώ το 10 στο χειρότερο δυνατό πόνο. Ο ασθενής καλείται να επιλέξει σε ποιο της κλίμακας βρίσκεται ο πόνος που αισθάνεται.

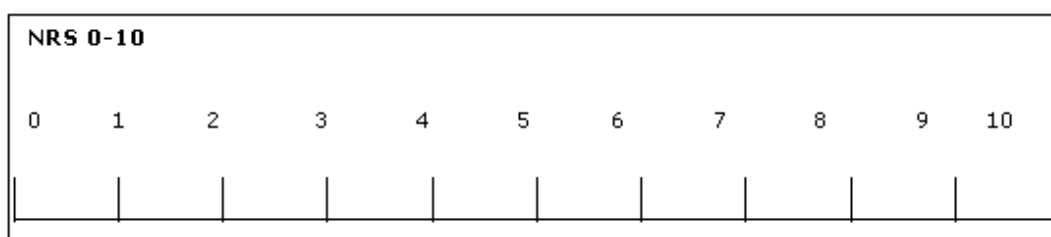


Εικόνα 1: Οπτική Αναλογική Κλίμακα Εκτίμησης Πόνου

Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η αριθμητική ποσοτικοποίηση του πόνου. Η χρήση τους είναι εύκολα κατανοητή ακόμη και από τους ηλικιωμένους ασθενείς. Είναι πρακτική και αποτελεσματική μέθοδος αξιολόγησης της έντασης του πόνου τόσο στην οξεία φάση όσο και στη χρόνια (213). Περιορισμοί της μεθόδου είναι ότι παρέχει πληροφορίες μόνο για την ένταση του πόνου και όχι για την ποιότητα. Είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της όρασης, ηλικιωμένους με ά-

νοια ή ψυχικά διαταραγμένους ασθενείς. Υπάρχουν παραλλαγές της κλίμακας με χρώματα όπως το κόκκινο για μεγαλύτερη διευκόλυνση. Είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση μεταβολών της έντασης του πόνου, για παράδειγμα για την επανεκτίμηση του ασθενή μετά την χορήγηση αναλγησίας (214). Για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται συχνά στους χειρουργικούς ασθενείς για την αξιολόγηση του οξύ μετεγχειρητικού πόνου.

Άλλη κλίμακα εκτίμησης του πόνου είναι η αριθμητική κλίμακα (Numeric Rating Scale, NRS). Είναι εξίσου απλή και εύχρηστη όπως και η Οπτική Αναλογική κλίμακα. Αποτελείται από απλή κλίμακα η οποία είναι αριθμημένη από το 0 έως το 10. Όπως και στην προηγούμενη, το 0 αντιστοιχεί σε απουσία πόνου και το 10 αντιστοιχεί στο χειρότερο δυνατό πόνο. Ο ασθενής καλείται να επιλέξει τον αριθμό στην κλίμακα που τον εκφράζει. Ο επιλεγμένος αριθμός αντιστοιχεί στην ένταση του πόνου που αισθάνεται ο ασθενής τη συγκεκριμένη στιγμή (215). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου αλλά για την αξιολόγηση της έντασης του χρόνιου πόνου (216).



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

### Λεκτικές κλίμακες πόνου

Άλλες κλίμακες εκτίμησης του πόνου δίνουν τη δυνατότητα στον ιατρό να συλλέξει περισσότερες πληροφορίες από τον ασθενή και όχι μόνο την ένταση του πόνου. Αυτές είναι οι Λεκτικές Κλίμακες εκτίμησης του πόνου, οι οποίες περιλαμβάνουν προφορική συνομιλία ή συζήτηση με τον ασθενή βασισμένη σε συγκεκριμένες λέξεις όπως καθορίζονται από τις κλίμακες ή ειδικά ερωτηματολόγια. Παραδείγματα τέτοιων μεθόδων εκτίμησης του πόνου αποτελούν η Περιγραφική Κλίμακα (VRS), η Περιγραφική Αριθμητική Κλίμακα (VNRS), και το ερωτηματολόγιο McGill.

Η **Περιγραφική Κλίμακα εκτίμησης του πόνου** (Verbal Rating Scale, VRS) περιλαμβάνει συζήτηση με τον ασθενή στην οποία περιγράφει την ένταση του πόνου και προσπαθεί να την κατατάξει σε μία από τέσσερις ή πέντε κλίμακες πόνου οι οποίες

ξεκινάνε από το επίπεδο 0 ή καθόλου πόνου και σταδιακά συνεχίζει στα επόμενα επίπεδα του πόνου όπως ήπιος πόνος, μέτριος πόνος έως αφόρητος πόνος. Τα επίπεδα αυτά είναι συνήθως τέσσερα ή πέντε, αλλά μπορεί να γίνει τροποποίηση για διευκόλυνση σε περισσότερα ή λιγότερα επίπεδα. Αποτελεί μια ιδιαίτερα εύχρηστη και απλή μέθοδος εκτίμησης του πόνου η οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις ηλικίες ακόμη και στους ηλικιωμένους. Είναι κατάλληλη για την αξιολόγηση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου αλλά και για την εκτίμηση του χρόνιου πόνου (216). Δεν εξαρτάται από το μορφωτικό επίπεδο του ασθενή λόγω της απλότητάς του και δεν επηρεάζεται από διαταραχές της όρασης γιατί δεν απαιτεί οπτική επαφή με τον ασθενή. Άρα είναι ιδανική για την μετεγχειρητική εκτίμηση του πόνου κατά την οποία ο ασθενής μπορεί να μη φοράει τα γυαλιά του ή να μην είναι σε θέση να διαβάσει ένα ερωτηματολόγιο.

Παρόμοια μέθοδος είναι η **Περιγραφική Αριθμητική Κλίμακας εκτίμησης (Verbal Numeric Rating Scale, VNRS)**. Με αυτήν την κλίμακα ο ασθενής περιγράφει λεκτικά την ένταση του πόνου επιλέγοντας ένα νούμερο για να την περιγράψει από το 0 έως το 10. Όπως και με τις προηγούμενες κλίμακες, το 0 αντιστοιχεί σε καθόλου πόνο, ενώ το 10 αντιστοιχεί στο χειρότερο δυνατό πόνο. Είναι επίσης απλή και εύχρηστη και είναι αντίστοιχη με την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) και την αριθμητική κλίμακα (NRS). Έχει τις ίδιες ενδείξεις χρήσης με τις προηγούμενες κλίμακες εκτίμησης του πόνου και δεν απαιτεί ειδικό εξοπλισμό (215).

### **Ερωτηματολόγιο McGill**

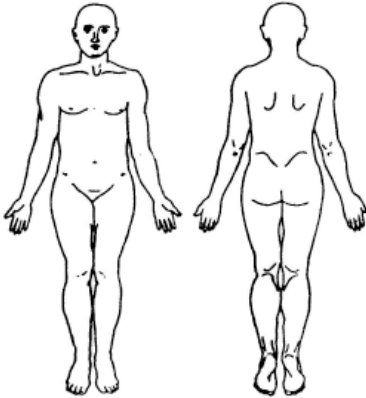
Εκτός από τις προαναφερθείσες κλίμακες για την εκτίμηση του πόνου, υπάρχουν εξειδικευμένα ερωτηματολόγια τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συλλεχθούν περισσότερες πληροφορίες από τον ασθενή σχετικά με τον πόνο. Οι αριθμητικές και λεκτικές κλίμακες που αναφέρθηκαν αν και είναι απλές και εύχρηστες, περιορίζονται ότι εστιάζουν στην αξιολόγηση της έντασης μόνο του πόνου. Σε πιο πολύπλοκα σύνδρομα πόνου για να γίνει αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου του ασθενή χρειάζονται περισσότερες πληροφορίες. Το ερωτηματολόγιο πόνου McGill (McGill Pain Questionnaire) (MPQ) επιτρέπει την αξιολόγηση της ποιότητας του πόνου (214). Αποτελείται από 80 λέξεις που εξετάζουν τη συναισθηματική διάσταση του πόνου, την αισθητική διάσταση και την γνωστική αξιολόγηση (217). Παρέχει μια συνολική εικόνα του πόνου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του οξύ και του χρόνιου πόνου (218) (219). Ωστόσο, χρειάζεται χρόνο, ο ασθενής πρέπει να έχει

ένα ικανό μορφωτικό επίπεδο για να το συμπληρώσει και οι ηλικιωμένοι συνήθως δυσκολεύονται. Για το λόγο αυτό υπάρχουν και απλοποιημένες παραλλαγές του.

### McGill Pain Questionnaire

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_ Time \_\_\_\_\_ am/pm

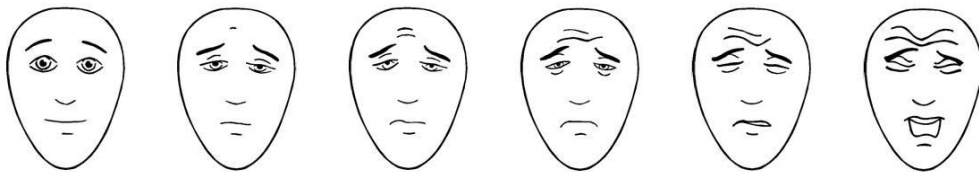
PRI: S \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ PRI(T) \_\_\_\_\_ PPI \_\_\_\_\_  
 (1-10) (11-15) (16) (17-20) (1-20)

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">1 FLICKERING QUIVERING PULSING THROBBING BEATING POUNDING</td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">11 TIRING EXHAUSTING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2 JUMPING FLASHING SHOOTING</td> <td style="padding: 2px;">12 SICKENING SUFFOCATING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3 PRICKING BORING DRILLING STABBING LANCINATING</td> <td style="padding: 2px;">13 FEARFUL FRIGHTFUL TERRIFYING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4 SHARP CUTTING LACERATING</td> <td style="padding: 2px;">14 PUNISHING GRUELLING CRUEL VICIOUS KILLING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5 PINCHING PRESSING GNAWING CRAMPING CRUSHING</td> <td style="padding: 2px;">15 WRETCHED BLINDING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">6 TUGGING PULLING WRENCHING</td> <td style="padding: 2px;">16 ANNOYING TROUBLESOME MISERABLE INTENSE UNBEARABLE</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">7 HOT BURNING SCALDING SEARING</td> <td style="padding: 2px;">17 SPREADING RADIATING PENETRATING PIERCING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">8 TINGLING ITCHY SMARTING STINGING</td> <td style="padding: 2px;">18 TIGHT NUMB DRAWING SQUEEZING TEARING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">9 DULL SORE HURTING ACHING HEAVY</td> <td style="padding: 2px;">19 COOL COLD FREEZING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">10 TENDER TAUT RASPING SPLITTING</td> <td style="padding: 2px;">20 NAGGING NAUSEATING AGONIZING DREADFUL TORTURING</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;">PPI 0 NO PAIN 1 MILD 2 DISCOMFORTING 3 DISTRESSING 4 HORRIBLE 5 EXCRUCIATING</td> </tr> </table>	1 FLICKERING QUIVERING PULSING THROBBING BEATING POUNDING	11 TIRING EXHAUSTING	2 JUMPING FLASHING SHOOTING	12 SICKENING SUFFOCATING	3 PRICKING BORING DRILLING STABBING LANCINATING	13 FEARFUL FRIGHTFUL TERRIFYING	4 SHARP CUTTING LACERATING	14 PUNISHING GRUELLING CRUEL VICIOUS KILLING	5 PINCHING PRESSING GNAWING CRAMPING CRUSHING	15 WRETCHED BLINDING	6 TUGGING PULLING WRENCHING	16 ANNOYING TROUBLESOME MISERABLE INTENSE UNBEARABLE	7 HOT BURNING SCALDING SEARING	17 SPREADING RADIATING PENETRATING PIERCING	8 TINGLING ITCHY SMARTING STINGING	18 TIGHT NUMB DRAWING SQUEEZING TEARING	9 DULL SORE HURTING ACHING HEAVY	19 COOL COLD FREEZING	10 TENDER TAUT RASPING SPLITTING	20 NAGGING NAUSEATING AGONIZING DREADFUL TORTURING		PPI 0 NO PAIN 1 MILD 2 DISCOMFORTING 3 DISTRESSING 4 HORRIBLE 5 EXCRUCIATING	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="padding: 2px;">BRIEF MOMENTARY TRANSIENT</td> <td style="padding: 2px;">RHYTHMIC PERIODIC INTERMITTENT</td> <td style="padding: 2px;">CONTINUOUS STEADY CONSTANT</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  </div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>E = EXTERNAL</td> </tr> <tr> <td>I = INTERNAL</td> </tr> </table> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>COMMENTS:</b></p>    </div>	BRIEF MOMENTARY TRANSIENT	RHYTHMIC PERIODIC INTERMITTENT	CONTINUOUS STEADY CONSTANT	E = EXTERNAL	I = INTERNAL
1 FLICKERING QUIVERING PULSING THROBBING BEATING POUNDING	11 TIRING EXHAUSTING																											
2 JUMPING FLASHING SHOOTING	12 SICKENING SUFFOCATING																											
3 PRICKING BORING DRILLING STABBING LANCINATING	13 FEARFUL FRIGHTFUL TERRIFYING																											
4 SHARP CUTTING LACERATING	14 PUNISHING GRUELLING CRUEL VICIOUS KILLING																											
5 PINCHING PRESSING GNAWING CRAMPING CRUSHING	15 WRETCHED BLINDING																											
6 TUGGING PULLING WRENCHING	16 ANNOYING TROUBLESOME MISERABLE INTENSE UNBEARABLE																											
7 HOT BURNING SCALDING SEARING	17 SPREADING RADIATING PENETRATING PIERCING																											
8 TINGLING ITCHY SMARTING STINGING	18 TIGHT NUMB DRAWING SQUEEZING TEARING																											
9 DULL SORE HURTING ACHING HEAVY	19 COOL COLD FREEZING																											
10 TENDER TAUT RASPING SPLITTING	20 NAGGING NAUSEATING AGONIZING DREADFUL TORTURING																											
	PPI 0 NO PAIN 1 MILD 2 DISCOMFORTING 3 DISTRESSING 4 HORRIBLE 5 EXCRUCIATING																											
BRIEF MOMENTARY TRANSIENT	RHYTHMIC PERIODIC INTERMITTENT	CONTINUOUS STEADY CONSTANT																										
E = EXTERNAL																												
I = INTERNAL																												

Εικόνα 3 Κλίμακα εκτίμησης πόνου McGill

### 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 στα οποία δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι κλίμακες εκτίμησης πόνου που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Αποτελείται από μια κλίμακα στην οποία συνήθως απεικονίζονται έξι (6) διαφορετικά πρόσωπα που αντιστοιχούν σε αυξανόμενα επίπεδα έντασης του πόνου. Η συγκεκριμένη κλίμακα αρχικά χρησιμοποιήθηκε στα παιδιά (220), ωστόσο στην πορεία φάνηκε χρήσιμη στην εκτίμηση του πόνου ασθενών με ψυχικά νοσήματα ή ηλικιωμένους με άνοια (211) (221). Από τα αριστερά προς τα δεξιά τα πρόσωπα αντιπροσωπεύουν καταστάσεις καθόλου πόνου έως αφόρητου πόνου. Οι ασθενείς καλούνται να επιλέξουν το πρόσωπο που αντιπροσωπεύει τον πόνο που αισθάνονται.



Εικόνα 4 Κλίμακα εκτίμησης του πόνου με πρόσωπα των Wong-Baker

## ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Στην ανάπτυξη και εξέλιξη της Καρδιοχειρουργικής στον 20<sup>ο</sup> αιώνα αποτέλεσε η καθιέρωση της εξωσωματικής κυκλοφορίας για την αντιμετώπιση των καρδιακών παθήσεων. Μηχανή εξωσωματικής κυκλοφορίας χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1953 από τον καρδιοχειρουργό Gibbon στην Αμερική κατά τη χειρουργική επέμβαση σύγκλεισης μεσοκοιλιακού ελλείμματος σε ασθενή (222). Το 1955 είχε ήδη αρχίσει να χρησιμοποιείται συστηματικά μηχανή εξωσωματικής κυκλοφορίας για την πραγματοποίηση καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων (223). Από την εποχή εκείνη μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για τη βελτίωση της μηχανής, με κύριο στόχο τη χρησιμοποίηση υλικών με υψηλό βαθμό βιοσυμβατότητας, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές από τη χρήση της.

Ο όρος εξωσωματική κυκλοφορία ή καρδιοπνευμονική παράκαμψη αναφέρεται στην παράκαμψη της λειτουργίας της καρδιάς και των πνευμόνων με τη χρήση ειδικής συσκευής. Η εξωσωματική μηχανή αποτελείται από την αντλία παροχής αρτηριακού αίματος, από τον οξυγονωτή, μία αντλία αναρρόφησης του αίματος από το χειρουργικό πεδίο και την επιστροφή του στον οξυγονωτή, μια αντλία για την αποσυμπίεση της αριστερής κοιλίας, μία αντλία για την χορήγηση καρδιοπληγίας και τέλος από μία συσκευή για τη ρύθμιση της θερμοκρασίας. Με την μηχανή αυτή επιτυγχάνεται η οξυγόνωση του αίματος του ασθενή εκτός του σώματος, ενώ στη συνέχεια αυτό επιστρέφει οξυγονωμένο στο αρτηριακό σύστημα του ασθενή.

Η διέλευση αυτή του αίματος του ασθενή από τη μηχανή εξωσωματικής κυκλοφορίας δημιουργεί μια πολύπλοκη και έντονη αντίδραση στον οργανισμό του. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος ωστόσο μια σειρά από φαινόμενα έχουν μελετηθεί σχετικά.

- Μεταβολή των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, οι οποίες αρχικά πέφτουν και στη συνέχεια παρουσιάζουν σταδιακή αύξηση
- Αύξηση του φλεβικού τόνου
- Μεταβολική οξέωση
- Αντίδραση κατεχολαμινών. Αυξάνονται τα επίπεδα της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης
- Μεταβολές στη σύσταση του σώματος σε υγρά
- Μεταβολές της θερμοκρασίας που μπορεί να φτάσουν και σε βαθιά υποθερμία ανάλογα με τις ανάγκες της χειρουργικής επέμβασης

Όλες αυτές οι μεταβολές μπορούν να έχουν καταστροφικές συνέπειες στον οργανισμό αν δεν ελεγχθούν και αντιμετωπιστούν κατάλληλα . Μετά την εξωσωματική κυκλοφορία είναι δυνατόν να εμφανιστούν παθολογικές διαταραχές του μηχανισμού πήξης που μπορεί να οδηγήσουν σε μη ελεγχόμενη αιμορραγία. Επιπρόσθετα, παρατηρείται γενικευμένη φλεγμονώδης αντίδραση η οποία πιθανότατα οφείλεται στην έκθεση του αίματος του ασθενή στις μη βιολογικές επιφάνειες του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό για τον έλεγχο και την αντιμετώπιση του πόνου, στο μηχανισμό του οποίου εμπλέκονται διάφορες ορμόνες που εκλύονται κατά τη φλεγμονώδη διεργασία (224). Επίσης οδηγεί σε λευκοκυττάρωση και εμφάνιση εμπύρετου.

Κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του αίματος μέσα στο κύκλωμα της μηχανής πραγματοποιείται μηχανικός τραυματισμός των έμμορφων συστατικών του αίματος και μπορεί να παρατηρηθεί αναιμία και αιματουρία. Ο πληθυσμός των αιμοπεταλίων επίσης θα παρουσιάσει σημαντική μείωση του αριθμού του αλλά και της λειτουργικής τους ικανότητας (225).

Επίσης, σε παρατεταμένους χρόνους εξωσωματικής κυκλοφορίας μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές και από άλλα συστήματα. Συχνότερη είναι η εμφάνιση οξείας μετεγχειρητικής νεφρικής ανεπάρκειας (226) εξαιτίας του μεγάλου χρόνου αποκλεισμού της αορτής και της σχετικά χαμηλής πίεσης άρδευσης. Με παρόμοιο μηχανισμό μπορεί να εμφανιστούν και διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Τέλος, εξαιρετικά επικίνδυνες είναι οι πιθανές επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα με συχνότερες τις διαταραχές του προσανατολισμού και της μνήμης, τον βραδυψυχισμό, ψυχολογικές διαταραχές, μετεγχειρητική σύγχυση ή και διέγερση (227) (228).

Συμπερασματικά, οι χειρουργικές επεμβάσεις (αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αντικατάσταση βαλβίδων καρδιάς κ.ά.) που πραγματοποιούνται με τη χρήση μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι εξαιρετικά πολύπλοκες. Αν και η εξωσωματική κυκλοφορία παρέχει στον χειρουργό ιδανικές συνθήκες χειρουργείου, έχει πολυάριθμες και ποικίλες επιδράσεις στον οργανισμό, οι οποίες ακόμη δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες. Οι πιθανές επιπλοκές και ανεπιθύμητες ενέργειες από την χειρουργική επέμβαση είναι επικίνδυνες. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να μην υπάρχουν όσο αυτό είναι εφικτό πρόσθετοι επιβαρυντικοί παράγοντες των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, όπως μη καλά ελεγχόμενος μετεγχειρητικός πόνος οποίος μπορεί να οδηγήσει σε ανησυχία,



διέγερση προκαλώντας σύγχυση στους θεράποντες ιατρούς σχετικά με τα αίτια. Επιπλέον, η υπερβολική χορήγηση αναλγητικών και οπιοειδών φαρμάκων με σκοπό την καλύτερη αναλγησία μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη καταστολή του ασθενή στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Η παρατεταμένη παραμονή σε ΜΕΘ ή ΑΚΑ μετά την χειρουργική επέμβαση, καθώς και η παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας συνδέονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών και αυξημένη νοσηρότητα (229). Επομένως είναι επιτακτικό να χρησιμοποιηθεί πολυπαραγοντικό μοντέλο αναλγησίας, με στόχο το καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα με τις λιγότερες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες (230).



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Σκοπός της μελέτης

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ειδικά η αορτοστεφανιαία παράκαμψη αλλά και οι επεμβάσεις στις βαλβίδες της καρδιάς, αποτελούν από τις πιο συχνές χειρουργικές επεμβάσεις. Σημαντικός αριθμός ασθενών υποβάλλονται καθημερινά σε ολόκληρο τον κόσμο σε καρδιοχειρουργική επέμβαση η οποία περιλαμβάνει στερνοτομή. Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η πιθανότητα να μεταπέσει σε χρόνια πόνο (231) καθώς και οι συνέπειές τους μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην άμεση και στην απώτερη μετεγχειρητική πορεία των ασθενών.

Από τη βιβλιογραφία φαίνεται να υπάρχει ενδιαφέρον για τον μετεγχειρητικό πόνο μετά από στερνοτομή σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ο επίμονος πόνος του θωρακικού τοιχώματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις απασχολεί την επιστημονική κοινότητα τουλάχιστον από τη δεκαετία του 1980. Το 1989 περιεγράφηκε ως Σύνδρομο μετεγχειρητικού πόνου μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (Post CABG Pain Syndrome) (PCPS) (232). Ο πόνος εντοπίζεται συχνότερα κατά μήκος της στερνοτομής και στις θέσεις των παροχετεύσεων (233). Άλλες θέσεις λιγότερο συχνές είναι οι πλευρές, η τομή της σαφηνεκτομής (234) ενώ μπορεί να συνυπάρχει με άλγος στα άνω άκρα, στο λαιμό, στο κεφάλι και στη μεσοπλάτεια χώρα (235).

Η επίδραση του μη καλά ελεγχόμενου μετεγχειρητικού πόνου έχει δυσμενείς επιδράσεις στη μετεγχειρητική κατάσταση και λειτουργική ικανότητα του ασθενή, οι οποίες είναι δυνητικά επικίνδυνες. Συγκεκριμένα, ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος τα δύο πρώτα 24ωρα μετά τη χειρουργική επέμβαση φαίνεται να επηρεάζει την πνευμονική λειτουργία (236) των ασθενών (παρατηρήθηκε χαμηλός FEV1 ακόμη και την 5η μετεγχειρητική ημέρα) και να καθυστερεί την αποδιασώληνσή τους, παρατείνοντας έτσι την παραμονή τους στο νοσοκομείο (237). Παράλληλα, με την παρατεταμένη νοσηλεία, αυξάνεται για τον ασθενή ο κίνδυνος ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων και εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών οι οποίες μπορεί να αποβούν μοιραίες. Όλα τα παραπάνω αυξάνουν επίσης σημαντικά και το κόστος νοσηλείας και αποκατάστασης του ασθενή για μια επέμβαση στην οποία υποβάλλονται καθημερινά σε όλον τον κόσμο πολυάριθμοι ασθενείς. Παρά το γεγονός ότι η υγεία και η ευημερία του ασθενούς αποτελούν το κέντρο ενδιαφέροντος της συγκεκριμένης μελέτης, σε μια εποχή οικονομικής κρίσης η οποία έχει επηρεάσει και την ιατροφαρμακευτική περίθαλψη και φροντίδα

του ανθρώπου, δεν μπορεί να μη γίνει μια στοιχειώδης αναφορά στην οικονομική διάσταση του προβλήματος.

Επιπρόσθετα, ο επίμονος μετεγχειρητικός πόνος επηρεάζει την καθημερινή ζωή (238) των ασθενών ακόμη και ένα χρόνο μετά τη χειρουργική επέμβαση, δηλαδή σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει ο κίνδυνος να μεταπέσει σε χρόνιο πόνο (239). Συγκεκριμένα, περιγράφεται δυσφορία στο στήθος μη καρδιολογικής αιτιολογίας που δεν υπήρχε πριν το χειρουργείο σε ποσοστό 65%. Υπαισθησία ή αλλοδυνία στα άκρα ή και κατά μήκος της χειρουργικής τομής έως και διαταραχές ύπνου, με άμεση επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών και στην ψυχολογική τους διάθεση αναφέρθηκε συνολικά από ένα ποσοστό της τάξης του 72%. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών (56%) που ερωτήθηκαν περιέγραψαν τον πόνο ως μέτριας έντασης ο οποίος ωστόσο επηρέαζε αρνητικά τις καθημερινές τους δραστηριότητες, ενώ 38% ασθενών παραπονέθηκαν για πόνο υψηλής έντασης (234). Το 1/3 όλων των ασθενών που υπέφεραν από χρόνιο πόνο μετά από στερνοτομή, ανεξάρτητα από την έντασή του, ανέφεραν διαταραχές ύπνου εξαιτίας του πόνου αυτού. Σε ασθενείς άνω των 60 ετών συγκεκριμένα έχει καταγραφεί ύπαρξη του πόνου κατά μήκος της στερνοτομής ακόμη και 28 μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση σε ποσοστό 40% (232).

Από ξεχωριστές μελέτες που έχουν γίνει σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, υψηλά ποσοστά γυναικών (239) εξακολούθουσαν να λαμβάνουν αναλγητικά για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού άλγους έως και 12 μήνες μετά το χειρουργείο, ενώ ένα μέρος αυτών απευθύνθηκαν σε ιατρό ή φυσιοθεραπευτή για την αντιμετώπισή του (240). Από τις μελέτες αυτές φαίνεται ότι το ποσοστό των ασθενών που υποφέρουν από μετεγχειρητικό πόνο μετά από στερνοτομή καθώς και οι συνέπειες του δεν είναι αμελητέο (241).

Διάφορες αναλγητικές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να περιοριστεί ο πόνος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Μία επιλογή αναλγητικής μεθόδου αποτελεί η διήθηση του χειρουργικού τραύματος της στερνοτομής καθώς και των τομών των παροχετεύσεων (242). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε διάλυμα λεβοβουπιβακαΐνης 0,25% 60ml, ενώ στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκαν 60ml φυσιολογικού ορού και έγινε καταγραφή των χορηγούμενων οπιοειδών φαρμάκων μετεγχειρητικά στις δύο ομάδες. Στην ομάδα της λεβοβουπιβακαΐνης παρατηρήθηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $<0,05$ ), ελαττωμένη κατανάλωση οπιοειδών μετεγχειρητικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Άλλη μέθοδος που έχει δοκιμαστεί είναι το παραστερνικό μπλοκ (236) σε συνδυασμό με τοπική διήθηση με διάλυμα λεβοβουπιβακαΐνης. Στη συγκριτική μελέτη των ασθενών που ακολούθησε ανάμεσα στις δύο ομάδες, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μπλοκ και σε διήθηση της τομής παρουσίασαν ταχύτερη αποδιασώληωση και μικρότερη κατανάλωση μορφίνης μετεγχειρητικά σε σχέση την ομάδα ελέγχου.

Όσον αφορά στους φαρμακευτικούς παράγοντες, μελετήθηκε σε πιο βαθμό επηρεάζει τη μετεγχειρητική εξέλιξη των ασθενών η χρήση παρακεταμόλης ή και δικλοφενάκης. Στην μία ομάδα χορηγήθηκαν μετεγχειρητικά υπόθετα παρακεταμόλης (243) και δικλοφενάκης (244) ενώ στην άλλη ομάδα υπόθετα placebo. Στην πρώτη ομάδα, παρατηρήθηκε μειωμένη κατανάλωση μορφίνης και ταχύτεροι χρόνοι ανάνηψης συγκριτικά με τη δεύτερη ομάδα.

Με ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχει δοκιμαστεί επίσης η θωρακική επισκληρίδιος (245) αναλγησία σε συνδυασμό με γενική αναισθησία για την αντιμετώπιση του πόνου μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις(246). Συγκεκριμένα, επισκληρίδιος καθετήρας τοποθετείται στο μεσοδιάστημα A7-Θ1 ή Θ1-Θ2 δύο ώρες πριν την χορήγηση της ηπαρίνης και χορηγούνται 3ml λιδοκαΐνης 2% ως δοκιμαστική δόση (test dose). Στη συνέχεια, χορηγούνται 8-10ml βουπιβακαΐνης 2% ως δόση εφόδου και ξεκινάει διεγχειρητικά συνεχής έγχυση διαλύματος βουπιβακαΐνης 0,25% και φεντανύλη 1μg/ml με ροή 5ml/h η οποία συνεχίστηκε μέχρι και την 3η μετεγχειρητική μέρα. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο γενική αναισθησία, οι ασθενείς με επισκληρίδιο αναλγησία (247) παρουσίασαν μικρότερο χρόνο παραμονής στην ΑΚΑ, ταχύτερο χρόνο αποσώληωσης με στατιστικά σημαντική διαφορά καθώς και μικρότερη κατανάλωση μορφίνης (248) μετεγχειρητικά.

Η χρήση ενδοφλέβιας αντλίας ρεμιφεντανύλης (249) σε σύγκριση με την ενδοφλέβια αντλία μορφίνης ελεγχόμενη από τον ασθενή (PCA) (250), δεν φαίνεται να είχε μεγάλες διαφορές όσον αφορά στην ικανοποίηση των ασθενών ή την ανακούφιση από τον πόνο. Η χορήγηση όμως μορφίνης ή ρεμιφεντανύλης μελετήθηκαν για την αποτελεσματικότητά τους και σε συνδυασμό με περιοχική (251) αναλγησία. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της μίας ομάδας λάμβαναν διεγχειρητικά ρεμιφεντανύλη (0,25 έως 1 mcg/kg/h) και μορφίνη (2mg) μέσω ραχιαίου καθετήρα, ενώ η 2η ομάδα λάμβανε φεντανύλη (12mcg/kg σε 3 δόσεις). Στην 1η ομάδα παρατηρήθηκαν ταχύτεροι χρόνοι αποσώληωσης και ανάνηψης, ικανοποιητική αναλγησία και μικρότερος χρόνος νοσηλείας.

Άλλες μελέτες διερεύνησαν κατά πόσο η χορήγηση γκαμπαπεπτινής ή πρεγκαμπαλίνης περιεγχειρητικά μπορεί να έχει επίδραση στον μετεγχειρητικό πόνο. Συγκεκριμένα, αποδείχθηκε ότι η λήψη Gabapentin (252) από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις οδήγησε σε μειωμένη κατανάλωση οπιοειδών στην ομάδα που έλαβε τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά για 2 μέρες Gabapentin (253), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Το Pregabalin (101) είναι ένα φάρμακο χημικά ανάλογο με το Gabapentin. Πρόκειται για έναν αναστολέα του νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Δεσμεύεται στην α-2-δ υποομάδα των διαύλων ασβεστίου ελατώνοντας με αυτόν τον τρόπο την απελευθέρωση αρκετών διεγερτικών νευροδιαβιβαστών που εμπλέκονται στον μηχανισμό του πόνου και εμποδίζει την εμφάνιση υπεραλγησίας και κεντρικής ευαισθητοποίησης (254). Παρουσιάζει αντισπασμωδικές δράσεις και χρησιμοποιήθηκε αρχικά όπως και ο προκάτοχός του στην αντιμετώπιση της επιληψίας και του νευροπαθητικού πόνου (255). Αποτελεί ουσιαστικά τον διάδοχο του Gabapentin, έχει παρόμοιες ιδιότητες αλλά εμφανίζει πιο ελκυστικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά (255), όπως ισχυρότερη δράση, ταχύτερη επίτευξη επιθυμητού θεραπευτικού αποτελέσματος και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται και στην αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού άλγους (256). Σύμφωνα με τις μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με τη χρήση του, φαίνεται να είναι γενικά αποδεκτό ότι η περιεγχειρητική χορήγησή του μειώνει την κατανάλωση οπιοειδών (257) μετεγχειρητικά (ιδιαίτερα το πρώτο 24ωρο) από τους ασθενείς (97). Συγχρόνως, φαίνεται να ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης χρόνιου πόνου (258). Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον σχετικά με την χρήση (259) του για την αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου (105). Ωστόσο πολύ λίγες βιβλιογραφικές αναφορές αφορούν την προεγχειρητική χορήγηση του ειδικά σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Οι μέχρι τώρα μελέτες έχουν γίνει σε πληθυσμούς ασθενών που έχουν υποβληθεί σε άλλα είδη χειρουργικών επεμβάσεων (260).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει την επίπτωση που μπορεί να έχει η προεγχειρητική χορήγηση pregabalin στην κατανάλωση οπιοειδών στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο αλλά και στην μετάπτωση του πόνου μετά από μέση στερνοτομή για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε χρόνιο πόνο. Η πρωτοτυπία αφορά το συγκεκριμένο είδος χειρουργικών επεμβάσεων (αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αντικατάσταση καρδιακών βαλβίδων) το οποίο δεν έχει μελετηθεί ευρέως σε σχέση με τη



λήψη πρεγκαμπαλίνης προεγχειρητικά, καθώς και το γεγονός ότι η χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου πραγματοποιείται μόνο προεγχειρητικά και σε μία μόνο δόση.

Επίσης, από όσα αναφέρθηκαν παραπάνω προκύπτει ότι δεν είναι σαφής η επίδραση της προεγχειρητικής χορήγησης του pregabalin στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο.

Δεν είναι σαφής η επίδραση της προεγχειρητικής χορήγησης του pregabalin στην μετάπτωση σε χρόνιο πόνο.

Η μελέτη έχει την ακόλουθη υπόθεση **H<sub>0</sub>**: Η χορήγηση του pregabalin προεγχειρητικά σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δεν έχει καμία επίδραση στην κατανάλωση οπιοειδών στην μετεγχειρητική περίοδο αλλά και στην μετάπτωση του πόνου σε χρόνιο πόνο.

## **ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

### **Υλικό**

Στη μελέτη εντάχθηκαν 93 ασθενείς ηλικίας 18-75 ετών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας οι οποίοι δεν πληρούν κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού. Η διεξαγωγή της μελέτης έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (αριθμ. 17/6-10-2011) αφού προηγήθηκε η κατάθεση του πρωτοκόλλου της μελέτης και των απαραίτητων δικαιολογητικών. Το πρωτόκολλο της μελέτης ήταν σύμφωνο με τις οδηγίες της συνθήκης του Ελσίνκι (261). Επίσης, έγινε εγγραφή της μελέτης στη βάση δεδομένων καταγραφής κλινικών μελετών ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov identifier: NCT 01701921).

Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν:

- 1) η άρνηση του ασθενούς να συμμετάσχει στη μελέτη
- 2) Αλλεργία ή δυσανεξία στο pregabalin
- 3) Λήψη pregabalin ή gabapentin από τον ασθενή για άλλο σύνδρομο χρόνιου πόνου
- 4) Ιστορικό προηγούμενης καρδιοχειρουργικής ή θωρακοχειρουργικής επέμβασης
- 5) Παρουσία άλλου συνδρόμου χρόνιου πόνου
- 6) Γνωστό ιστορικό κατάθλιψης ή άλλης ψυχιατρικής νόσου
- 7) Νεφρική ανεπάρκεια

## 8) Ιστορικό κατάχρησης ουσιών

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη αποτέλεσαν:

- 1) Ηλικία ασθενούς 18 έως 85 έτη
- 2) Γραπτή συγκατάθεση ασθενούς
- 3) Υποβολή του ασθενούς σε προγραμματισμένη καρδιοχειρουργική επέμβαση η οποία περιλάμβανε μέση στερνοτομή και εξωσωματική κυκλοφορία

### **Ομάδες μελέτης**

Οι ασθενείς χωρίστηκαν με τυχαιοποίηση με πρόγραμμα υπολογιστή (γεννήτρια τυχαίας σειράς) σε τρεις ομάδες:

- 1<sup>η</sup> Ομάδα = ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς έλαβαν placebo
- 2<sup>η</sup> Ομάδα = χαμηλή δόση pregabalin (pregabalin 75mg)
- 3<sup>η</sup> Ομάδα = υψηλή δόση pregabalin (pregabalin 150mg) (Lyrica Pfizer Ltd.)

### **Κόστος μελέτης – διαθεσιμότητα πόρων**

Ο εγκατεστημένος και αναλώσιμος εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη καθώς και τα φάρμακα είναι διαθέσιμα στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας όπου και διενεργήθηκε η μελέτη. Οι αναισθητικές τεχνικές αποτελούν καθημερινές επιλογές στην αναισθησιολογική αντιμετώπιση των ασθενών. Δεν επιβαρύνθηκε ο προϋπολογισμός του Νοσοκομείου. Η παρούσα μελέτη δεν χρηματοδοτήθηκε από τρίτες πηγές.

## **ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **Προεγχειρητική επίσκεψη ασθενή**

Μία ημέρα πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση πραγματοποιούνταν προεγχειρητική επίσκεψη του ασθενή που θα περιλαμβανόταν στη μελέτη. Κατά την επίσκεψη αυτή διενεργούνταν ο καθιερωμένος προεγχειρητικός έλεγχος του ασθενή ο οποίος περιλάμβανε την φυσική εξέταση (ακρόαση αναπνευστικού ψιθυρίσματος, ακρόαση καρδιακού ρυθμού, έλεγχος Mallampati κ.ά.), ερωτήσεις σχετικά με

τυχόν χρόνια νοσήματα για τα οποία λάμβανε φαρμακευτική αγωγή, ύπαρξη αλλεργιών, ιστορικό προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων και συνήθειες (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ ή ουσιών). Εφόσον ο ασθενής πληρούσε τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, γινόταν ενημέρωση για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο και ερώτηση αν επιθυμούσε να συμμετάσχει σε αυτό. Εφόσον δεχόταν, ο ασθενής ενημερωνόταν για τη λήψη φαρμάκου προεγχειρητικά, για τις επισκέψεις του αναισθησιολόγου που θα γινόταν μετεγχειρητικά και τις ερωτήσεις που θα του υποβάλλονταν καθώς και για την επικοινωνία μαζί του σε τρεις μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Στη συνέχεια, υπέγραφε συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη και άδεια χρησιμοποίησης των καταγεγραμμένων δεδομένων. Ο ασθενής δεν γνώριζε σε ποια ομάδα θα υπάγονταν. Το πρωί της χειρουργικής επέμβασης, μια ώρα περίπου πριν τη μεταφορά του στη χειρουργική αίθουσα, λάμβανε από του στόματος μια κάψουλα η οποία μπορεί να ήταν κάψουλα Placebo, cap pregabalin 75mg ή cap pregabalin 150 mg, ανάλογα με το σε ποια ομάδα είχε τυχαιοποιηθεί. Η υπόλοιπη αγωγή των ασθενών συνεχιζόταν κανονικά.

### **Αναισθητική μέθοδος**

Την ημέρα του χειρουργείου αφού ο ασθενής είχε μεταφερθεί μέσα στη χειρουργική αίθουσα, γινόταν κατάλληλη προετοιμασία και εισαγωγή στην αναισθησία με τον ίδιο τρόπο, από αναισθησιολόγο που δε συμμετείχε στη μετεγχειρητική επίσκεψη του ασθενή. Τοποθετούνταν κατάλληλο μόνιτορ παρακολούθησης του ασθενή (5καναλο ΗΚΓ, παλμικό οξύμετρο, περιχειρίδα μέτρησης ΑΠ), εισαγωγή περιφερικού φλεβοκαθετήρα και γινόταν καθετηριασμός της κερκιδικής αρτηρίας υπό τοπική αναισθησία. Πριν την εισαγωγή στην αναισθησία τοποθετούνταν στον ασθενή αισθητήρας BIS (Bispectral index) για τη συνεχή παρακολούθηση διεγχειρητικά του βάθους της αναισθησίας.

Η εισαγωγή στην αναισθησία γινόταν με τη χορήγηση ετομιδάτης σε δόση 0,3mg/kg και φεντανύλης σε δόση 30mcg/kg, ενώ η ενδοτραχειακή διασωλήνωση διευκολυνόταν με τη χορήγηση βεκουρονίου σε δόση 0,1mg/kg. Η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν αρχικά με τη χρήση πτητικού αναισθητικού και συγκεκριμένα Σεβοφλουρανίου σε 1-1,2 MAC ανάλογα με την ηλικία του ασθενή. Στη συνέχεια, τοποθετούνταν υπό άσηπτες συνθήκες θηκάρι στη δεξιά έσω σφαγίτιδα, και μέσω αυτού γινόταν εισαγωγή καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας για τη συνεχή μέτρηση καρδιακής παροχής και μικτής φλεβικής οξύμετρίας. Εφόσον είχε ολοκληρωθεί με ασφάλεια η τοποθέτηση

της κεντρικής φλεβικής γραμμής, διακόπτονταν η χορήγηση του σεβοφλουρανίου και η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση προποφόλης σε δόση 100-200 mcg/kg/min και ρεμιφεντανύλης σε δόση 0,1-0,2 mcg/kg/min, και γινόταν τιτλοποίηση των δόσεων διεγχειρητικά ώστε να επιτυγχάνεται βάθος αναισθησίας BIS εύρους 30 έως 50.

### **Τεχνική χειρουργικής επέμβασης**

Όλες οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο χειρουργό, εφαρμόζοντας την ίδια χειρουργική τεχνική. Υπό γενική αναισθησία εκτελείται αρχικά μέση στερνοτομή και μετά τη διάνοιξη του στέρνου αφαιρείται το περικαρδιακό λίπος. Εάν το είδος της επέμβασης είναι αορτοστεφανιαία παράκαμψη CABG, παρασκευάζονται τα φλεβικά μοσχεύματα από το ένα ή και τα δύο κάτω άκρα, ενώ παράλληλα παρασκευάζεται η αριστερή έσω μαστική αρτηρία και ελέγχεται η ροή της. Ακολουθεί διάνοιξη του περικαρδίου και τοποθέτηση στηρικτικών ραφών. Χορηγείται ηπαρίνη ενδοφλεβίως από τον αναισθησιολόγο. Στη συνέχεια τοποθετούνται οι περιγραφές αορτής για την αορτική κάνουλα και της καρδιοπληγίας, καθώς επίσης και στο ωτίο του δεξιού κόλπου για τη φλεβική κάνουλα. Τοποθετείται η αορτική, η φλεβική κάνουλα και η κάνουλα της καρδιοπληγίας. Ελέγχονται τα μοσχεύματα και γίνεται είσοδος στην εξωσωματική κυκλοφορία, σύγκλειση της αορτής και χορήγηση καρδιοπληγίας από την αορτή. Αφού γίνουν οι περιφερικές αναστομώσεις ή η αντικατάσταση της βαλβίδας ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης. Κατόπιν αφαιρείται η λαβίδα αποκλεισμού της αορτής και γίνονται οι κεντρικές αναστομώσεις των φλεβικών μοσχευμάτων στην αορτή. Ακολουθεί επιμελής αιμόσταση, αναστροφή της ηπαρίνης με χορήγηση θειϊκής πρωταμίνης και έξοδος από την εξωσωματική κυκλοφορία. Αφαιρούνται η φλεβική και η αορτική κάνουλα, τοποθετούνται δύο παροχετεύσεις και τα σύρματα του βηματοδότη της καρδιάς. Γίνεται σύγκλειση του στέρνου με μεμονωμένα σύρματα και συρραφή του χειρουργικού τραύματος κατά στρώματα.

Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορία η ροή της αντλίας ήταν κατά προσέγγιση 2-2,5 L/min.m<sup>2</sup> ώστε να διατηρείται μία πίεση άρδευσης περίπου 50mmHg. Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας η θερμοκρασία του σώ-

ματος του ασθενή (core temperature), διατηρούνταν σε φυσιολογικά επίπεδα στις επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), ενώ στις επεμβάσεις αντικατάστασης βαλβίδας εφαρμοζόταν ήπια υποθερμία.

Μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, ο ασθενής μεταφερόταν διασωληνωμένος υπό καταστολή στη μονάδα καρδιοχειρουργικής ανάνηψης. Εκεί ο ασθενής διατηρούνταν υπό καταστολή με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση προποφόλης και ρεμιφεντανύλης. Ο ασθενής παρέμενε διασωληνωμένος μέχρις ότου να πληροί τα απαραίτητα κριτήρια για ασφαλή αποδιασωλήνωση. Προκειμένου να αποδεσμευτεί ο ασθενής από τον αναπνευστήρα έπρεπε να ήταν αιμοδυναμικά σταθερός, να έχει φυσιολογική θερμοκρασία σώματος, ικανοποιητική διούρηση, φυσιολογική απώλεια αίματος από τις παροχετεύσεις του χειρουργικού τραύματος, αυτόματη αναπνοή < 20 αναπνοές/λεπτό, να είναι συνεργάσιμος και να εκτελεί απλές εντολές.

### **Μετεγχειρητική αναλγησία**

Μετά την αποσωλήνωση του ασθενή κι εφόσον το επίπεδο συνείδησης και επικοινωνίας ήταν ικανοποιητικό, χορηγούνταν εφάπαξ δόση ενδοφλεβίως μορφίνης 5 mg και συνδεόταν ενδοφλέβια αντλία αναλγησίας (PCA Gemstar/Abbott) με διάλυμα μορφίνης 0,5mg/ml. Οι ρυθμίσεις της αντλίας περιλάμβαναν συνεχή ροή του διαλύματος της μορφίνης σε δόση 0,5mg/hour, δυνατότητα χορήγησης κατ' επίκλησης δόσης 0,5mg (bolus dose), ανάλογα με την επιθυμία του ασθενή μέσω ειδικού κομβίου στο όποιο είχε ο ίδιος πρόσβαση, και διάστημα αποκλεισμού για ασφάλεια 30 λεπτά (lockout time).

Συμπληρωματικά, χορηγούνταν από το νοσηλευτικό προσωπικό της μονάδας παρακεταμόλη ενδοφλεβίως σε δόση 1gr κάθε οκτώ ώρες για το πρώτο 24ωρο μετά το χειρουργείο. Επιπρόσθετα, εάν το αναλγητικό αποτέλεσμα δεν ήταν ικανοποιητικό παρά τη χρήση σε μέγιστη δόση της αντλίας αναλγησίας (PCA), είχε δοθεί οδηγία στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της καρδιοχειρουργικής μονάδας να χορηγηθεί επιπλέον δόση μορφίνης (rescue analgesia), σε δόσεις τιτλοποιημένες ανάλογα με τις ανάγκες και την ηλικία του ασθενή. Αυτό γινόταν ώστε να διατηρηθούν χαμηλά σκορ πόνου (VRS) (0 = καθόλου πόνος, 10 = αφόρητος πόνος), δηλαδή σε κατάσταση ηρεμίας να υπάρχει VRS < 4.

Κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ωρου, ένας αναισθησιολόγος θα εκτιμούσε το επίπεδο αναλγησίας του ασθενή στις 8 ώρες και στις 24 ώρες μετά την αποσωλήνωση

του ασθενή, χωρίς να ξέρει σε ποια ομάδα ανήκει ο κάθε ασθενής, αν έχει λάβει δηλαδή placebo ή pregabalin προεγχειρητικά και σε ποια δόση. Ο αναισθησιολόγος αυτός κατέγραφε τα σκορ πόνου (VRS) μετά από μία βαθιά ανάσα που ζητούσε στον ασθενή να πάρει, τα επεισόδια και τη βαρύτητα ναυτίας και έμετου, τα δεδομένα κατανάλωσης μορφίνης από την αντλία αναλγησίας (PCA) και τυχόν άλλες δόσεις αναλγητικών φαρμάκων που χορηγήθηκαν από το προσωπικό της μονάδας.

### **Επανεκτίμηση ασθενή**

Εφόσον ο ασθενής είχε πάρει εξιτήριο από το νοσοκομείο, ένας αναισθησιολόγος ο οποίος επίσης δεν γνώριζε σε ποια ομάδα είχε τυχαιοποιηθεί ο ασθενής, επικοινωνούσε τηλεφωνικά με τον ασθενή 3 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Κατά την επικοινωνία αυτή γινόταν συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με τον αντίκτυπο που είχε η χειρουργική επέμβαση στην ζωή του ασθενή και με το αν υπήρχε μετεγχειρητικός πόνος ο οποίος δεν είχε ακόμη υφεθεί. Εφόσον διαπιστωνόταν παρουσία εμμένουστος μετεγχειρητικού πόνου, γίνονταν επιπλέον ερωτήσεις σχετικά με τη βαρύτητα του πόνου, την επίδραση που είχε στις καθημερινές του δραστηριότητες, εάν επηρέαζε και σε ποιο βαθμό την ποιότητα του ύπνου και αν λάμβανε αναλγητική αγωγή. Σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή καταγράφονταν το είδος των αναλγητικών που ελάμβανε ο ασθενής και η συχνότητα.

### **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Σε πιλοτική μελέτη που προηγήθηκε διενεργήθηκε ανάλυση της ισχύος του δείγματος (power analysis) ώστε να βρεθεί το μέγεθος του δείγματος που απαιτείται για να υπάρξουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Πρωταρχικό αποτέλεσμα (primary outcome) θεωρήθηκε η κατανάλωση μορφίνης στις 24 ώρες, με ελάχιστη κατανάλωση μορφίνης στις 24 ώρες mean = 20 mg, με SD = 5 mg, και ότι διαφορά στην κατανάλωση μορφίνης κατά 4 mg είναι στατιστικά σημαντική διαφορά. Με βάση αυτά τα στοιχεία υπολογίστηκε ότι 26 ασθενείς ανά ομάδα ήταν ικανοποιητικό δείγμα, ισχύς (power) = 0,8 και alpha error = 0,05. Για να προληφθούν τυχόν απώλειες όπως αποχώρηση ασθενών, αδυναμία εντόπισης ασθενών για επανεκτίμηση ή απώλεια δεδομένων αποφασίστηκε να αυξηθεί το δείγμα κατά 20% και μελετήθηκαν 32 ασθενείς ανά ομάδα.

Για την αξιολόγηση της κανονικότητας των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk tests, και τα αποτελέσματα επικυρώθηκαν με normal Q-to-Q plots. Με βάση αυτήν την ανάλυση των δεδομένων για την ηλικία, το βάρος, το ύψος, το BMI, και τους χειρουργικούς χρόνους χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία ανάλυσης ANOVA, ενώ όλες οι υπόλοιπες συνεχείς μεταβλητές (διατάξιμες-ordinal) αναλύθηκαν με το Kruskal-Wallis test. Όταν τα τεστ ANOVA και Kruskal-Wallis έδειχναν στατιστικά σημαντική διαφορά για μια συγκεκριμένη μεταβλητή, το Student's t-test ή το Mann-Whitney test χρησιμοποιήθηκαν για να εξακριβωθεί ποιο ζεύγος των ομάδων παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές.

Η συχνότητα για δυαδικές τιμές (ναι/όχι) μεταβλητών όπως η υπέρταση, η αρρυθμία, ο έμετος το πρώτο 24ωρο, η χρήση αναλγητικών φαρμάκων ή οι διαταραχές ύπνου μετά από 3 μήνες, συγκρίθηκε ανάμεσα στις τρεις ομάδες χρησιμοποιώντας το Chi-square test. Εξαιτίας του μεγάλου αριθμού των συγκρίσεων κατά την ανάλυση των δεδομένων, έγινε προσαρμογή των  $p$  values για σημαντικότητα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Bonferroni (262), διαιρώντας το 0,05 με τον αριθμό των συγκρίσεων. Επομένως, η στατιστικά σημαντική αξία  $p$  value προσαρμόστηκε σε  $0,05/20 = 0,0025$  για τα δημογραφικά στοιχεία και για τη συννοσηρότητα όπως φαίνεται στον πίνακα 1 και σε  $0,05/12 = 0,0042$  για τις μεταβλητές έκβασης όπως φαίνεται στον πίνακα 2, έτσι ώστε μόνο  $p$  values  $<0,0025$  ή  $0,0042$  αντίστοιχα, να θεωρηθούν στατιστικά σημαντικές. Τα Στατιστικό Πακέτο για τις Κοινωνικές Επιστήμες (IBM, SPSS statistics, version 22) χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 108 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου, τελικά 93 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη (36 γυναίκες, 57 άνδρες) στο διάγραμμα της εικόνας 1. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα κλινικά στοιχεία των ασθενών αυτών συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν (mean  $\pm$  SD)  $67.1 \pm 8.3$  έτη, το σωματικό βάρος ήταν  $80.7 \pm 11.9$  Kg, το ύψος ήταν  $168 \pm 7$  cm, και το BMI ήταν  $28.5 \pm 3$ , ενώ η μέση φυσική κατάσταση κατά ASA ήταν 3 (range 3-4). Η συχνότητα της συννοσηρότητας (συνοδές παθήσεις των ασθενών υπό μελέτη) και της φαρμακευτικής τους αγωγής αρχικά φάνηκε να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά για αρκετές μεταβλητές. Ωστόσο, μετά την προσαρμογή του επιπέδου σημαντικότητας σε  $0,05/20$ ,

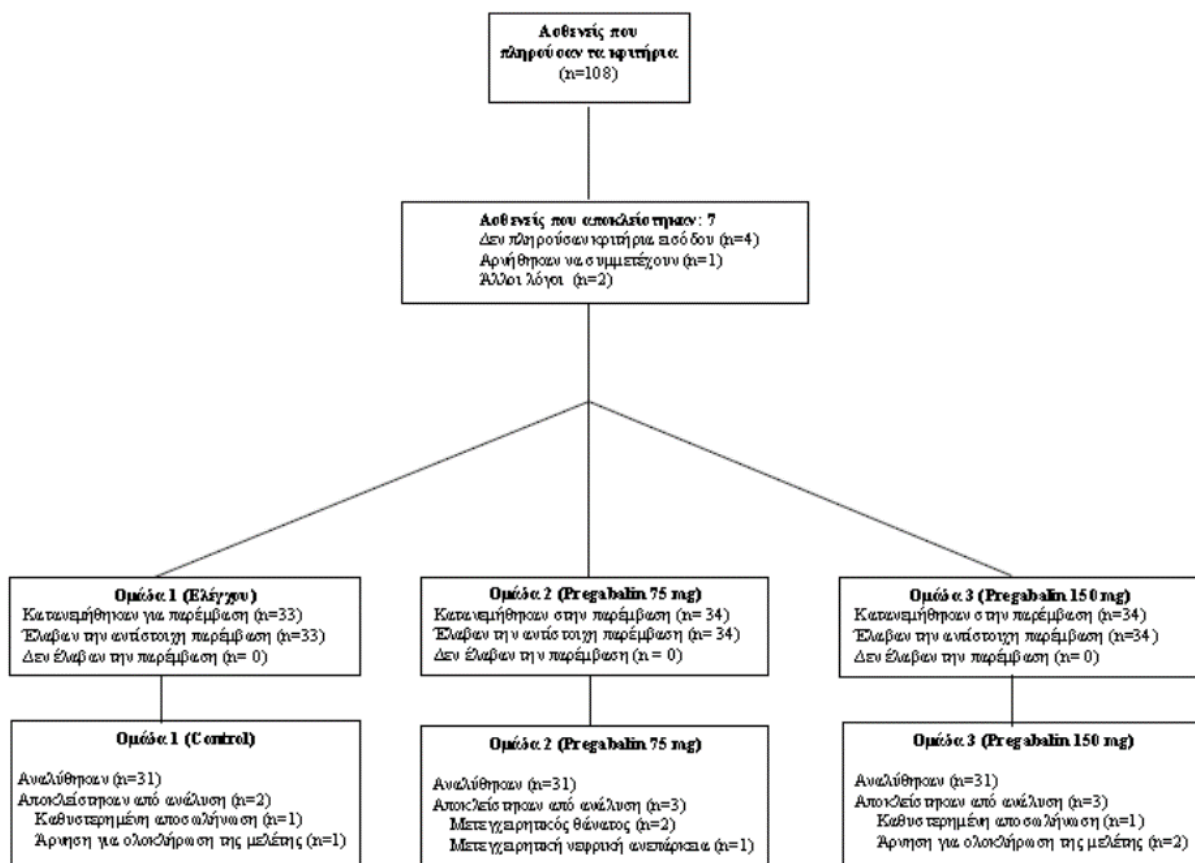
επομένως το  $p < 0.0025$  (Bonferroni correction) (262), μόνο η διάρκεια του χειρουργείου παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά, όντας σημαντικά πιο μικρή στην 3η ομάδα (Group 3) ( $p = 0.002$ ).

**Table 1:** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων της φαρμακευτικής τους αγωγής. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Mean±SD, Median (Range) ως αριθμός ασθενών αντίστοιχα. Η σύγκριση των ομάδων έγινε με τη χρήση του ANOVA, Kruskal-Wallis ή Chi-square test. Για να αποφευχθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα εξαιτίας των πολλαπλών συγκρίσεων, P values προσαρμόστηκαν σύμφωνα με τη μέθοδο Bonferroni σε  $0.05/20 = 0.0025$ .

Variable	Group 1 N = 31	Group 2 N = 31	Group 3 N = 31	P
Ηλικία	66.1±10.2	67.4±7.8	67.8±6.8	0.705
Φύλο (M/F)	21/10	19/12	17/14	0.58
Βάρος	82.2±14.5	80.3±12.0	79.6±8.9	0.665
Ύψος	1.70±0.07	1.68±0.07	1.67±0.07	0.342
BMI	28.6±4.8	28.4±3.9	28.6±3.2	0.973
Χειρουργικός χρόνος	243.2±29.6	244.7±24.2	221.9±27.4	0.002
ASA status	3 (3,4)	3 (3,4)	3 (3,4)	0.109
Υπέρταση	18	23	28	0.015
Σ. Διαβήτης	15	13	9	0.285
Υπερλιπιδαιμία	21	19	22	0.713
Αρρυθμία	3	7	0	0.016
Θυρεοειδοπάθεια	0	3	1	0.161
Στατίνες	24	23	24	0.942
B-blockers	25	16	20	0.030
Ανταγωνιστές διαύλων Ca	8	8	8	1.000
Διουρητικά	9	10	11	0.863
ACE Inhibitors	10	10	7	0.625
ARBs	10	8	9	0.855
Νιτρώδη	6	4	3	0.535
Αντιαμοπεταλιακά	12	19	16	0.204

ANOVA = Analysis of Variance, ARBs = Angiotensin Receptor Blockers, ACE = Angiotensin Converting Enzyme inhibitors, ASA = American Society of Anesthesiologists





Διάγραμμα διαλογής ασθενών από την εγγραφή έως την ολοκλήρωση της μελέτης

Όσον αφορά στα δεδομένα για τη χρήση αναλγητικών φαρμάκων, ανεπιθύμητων ενεργειών, χρόνιου πόνου και διαταραχές ύπνου, αυτά φαίνονται στον πίνακα 2. Η κατανάλωση μορφίνης η οποία καταγράφηκε από την αντλία PCA όπως απεικονίζεται στον πίνακα δεν συμπεριλαμβάνει τη δόση των 5mg που χορηγήθηκε σε όλους τους ασθενείς πριν την αποδιασωλήνωσή τους. Οι *p* values προσαρμόστηκαν, όπως ήδη αναφέρθηκε, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Bonferroni (263), ώστε να αποφευχθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Οι διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες παρέμειναν στατιστικά σημαντικές και μετά την προσαρμογή των τιμών και ήταν στατιστικά σημαντικές για τις εξής μεταβλητές: ο αριθμός των κατ' επίκληση δόσεων (bolus dose requests) μορφίνης που ζητήθηκαν από τον ασθενή, η συνολική δόση μορφίνης στις πρώτες 8 ώρες, και μετά στις πρώτες 24 ώρες, τα σκορ πόνου στις 8 ώρες και μετά από 3 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης διαταραχών ύπνου μετά από 3 μήνες από τη χειρουργική επέμβαση. Για την εκτίμηση της έντασης του πόνου χρησιμοποιήθηκε η Περιγραφική Κλίμακα (Verbal Rating Scale, VRS).

Όταν συνολικά φαινόταν να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες, τότε εφαρμοζόταν δοκιμασία post hoc χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney test, ώστε να εξακριβωθεί ποια ζεύγη ομάδων παρουσίαζαν διαφορά ανάλογα με την κάθε μεταβλητή. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 3. Αυτός ο πίνακας περιλαμβάνει μόνο εκείνες τις μεταβλητές που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

**Table 2:** Μετεγχειρητική χρήση αναλγητικών και ένταση πόνου. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (Minimum, Maximum). P values για συγκριτική μελέτη ανάμεσα στις 3 ομάδες υπολογίστηκαν με βάση το Kruskal-Wallis ή το Chi square test αναλόγων

Μεταβλητή	Group 1 N = 31	Group 2 N = 31	Group 3 N = 31	P
Διεγχειρητικά fentanyl (mcg)	200 (150, 350)	200 (100, 350)	200 (50, 300)	0.689
Διεγχειρητικά remifentanyl (mcg)	420 (380, 600)	420 (360, 480)	400 (360, 500)	0.168
Boluses ζητήθηκαν	12 (4, 74)	6 (0, 27)	4 (1, 26)	0.000
Boluses δόθηκαν	10 (4, 28)	6 (0, 14)	4 (1, 13)	0.000
VRS στις 8 ώρες	4 (2, 6)	3 (3, 4)	3 (0, 6)	0.001
VRS στις 24 ώρες	1 (0, 5)	1 (0, 4)	0 (0, 3)	0.007
VRS στους 3 μήνες	3 (2, 5)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	0.000
Μορφίνη στις πρώτες 8 ώρες (mg)	14 (12, 17)	13 (11, 16)	12 (11, 14)	0.000
Μορφίνη στις πρώτες 24 ώρες (9-24h) (mg)	19.5 (16, 30)	16 (14, 22)	15 (12.5, 18)	0.000
Έμετος στις 24h	6	4	3	0.535
Χρήση αναλγητικών στους 3 μήνες	26	16	10	0.000
Διαταραχές ύπνου στους 3 μήνες	16	5	3	0.000

**Table 3:** Post-hoc συγκρίσεις ανάμεσα στις τρεις ομάδες με βάση το Mann-Whitney test

Ομάδες υπό σύγκριση	Boluses ζητήθηκαν	Boluses δόθηκαν	VRS 8 ώρες	VRS 3 μήνες	Κατανάλωση Μορφίνης στις 8 ώρες	Κατανάλωση Μορφίνης στις 24 ώρες	Αναλγητικά στους 3 μήνες	Διαταραχές ύπνου στους 3 μήνες
(1 vs 2)	0.000	0.000	0.002	0.000	0.01	0.000	0.007	0.003
(1 vs 3)	0.000	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
(2 vs 3)	0.003	0.004	0.465	0.985	0.1	0.005	0.126	0.452

Ομάδα 1 = ομάδα ελέγχου (control), Ομάδα 2 = ομάδα pregabalin 75mg, Ομάδα 3 = pregabalin 150mg

Όσον αφορά τον έμετο, ο οποίος μπορεί να είναι εξαιρετικά ενοχλητικός για τους ασθενείς, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Ωστόσο, περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι η κατανάλωση μορφίνης στις 8 και στις 24 ώρες, καθώς επίσης και τα σκορ πόνου στις 8 και στις 24 ώρες αλλά και στους 3 μήνες ήταν σημαντικά πιο υψηλή στους ασθενείς που παρουσίασαν επεισόδια έμετου, συγκριτικά με αυτούς που δεν παρουσίασαν, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.

**Table 4:** Κατανάλωση Fentanyl και Μορφίνης και scores πόνου στους ασθενείς που έκαναν έμετο vs. των ασθενών που δεν έκαναν. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (Min, Max). Οι ομάδες συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Mann Whitney test.

Έμετος	Yes (n= 13)	No (n = 80)	P
Fentanyl	250 (150, 350)	200 (50, 350)	0.047
Χρήση Μορφίνης τις πρώτες 8 ώρες	14.0 (13.0, 16.0)	13.0 (11.0, 17.0)	0.001
Χρήση Μορφίνης τις πρώτες 24 ώρες	18.5 (15.0, 30.0)	16.5 (12.5, 27.5)	0.003
VRS στις 8 ώρες	4 (4, 6)	3 (0, 6)	0.007
VRS στις 24 ώρες	2 (0, 5)	1 (0, 4)	0.04
VRS στους 3 μήνες	3 (2, 5)	2 (1, 4)	0.005

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης που διενεργήθηκε στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της περιεγχειρητικής χορήγησης πρεγκαμπαλίνης στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο αλλά και στη μετάπτωσή του σε χρόνιο πόνο, φαίνεται ότι μια μόνη δόση πρεγκαμπαλίνης όταν χορηγείται προεγχειρητικά έχει ευεργετική δράση. Συγκεκριμένα, οδηγεί στην ελαττωμένη κατανάλωση οπιοειδών στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, μειωμένη ένταση του πόνου από τη στερνοτομή στην οποία υποβάλλονται διεγχειρητικά, το οποίο διαπιστώνεται από την ελάττωση στην κατανάλωση οπιοειδών αναλγητικών, στη συγκεκριμένη περίπτωση στην κατανάλωση μορφίνης. Επίσης, είναι πολύ πιθανό να οδηγεί σε μείωση του κινδύνου μετάπτωσης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου σε επίμονο χρόνιο πόνο, καθώς οι ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει πρεγκαμπαλίνη είχαν μικρότερα σκορ πόνου στην επικοινωνία τρεις μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση (96), και λιγότερες διαταραχές της ποιότητας του ύπνου. Επομένως, η αποτελεσματική διαχείριση του πόνου κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ωρου μετά από τη χειρουργική επέμβαση, στην οξεία φάση, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην περαιτέρω πορεία και εξέλιξη του πόνου σε χρόνιο ανθεκτικό πόνο, με δυσμενείς επιδράσεις στην καθημερινή ζωή του ασθενούς.

Η χρήση της πρεγκαμπαλίνης περιεγχειρητικά είχε από νωρίς παρουσιάσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον και έχουν ήδη ολοκληρωθεί κλινικές μελέτες που ασχολήθηκαν με την περιεγχειρητική χορήγησή της σε διάφορα είδη χειρουργικών επεμβάσεων. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έχουν δείξει ότι οι ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει πρεγκαμπαλίνη στην περιεγχειρητική περίοδο παρουσίασαν σε μικρότερο βαθμό χρόνιο πόνο (264) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Στα πλαίσια επίσης της προληπτικής αναλγησίας (preventive analgesia) (265), η προεγχειρητική χορήγηση πρεγκαμπαλίνης πιθανόν να οδηγεί σε μικρότερη πιθανότητα μετάπτωσης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου σε χρόνιο πόνο, καθώς αποτελεί μία παρέμβαση η οποία σκοπό έχει να προλάβει, να αποτρέψει την εμφάνιση μιας ανεπιθύμητης επιπλοκής. Ωστόσο, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα γύρω από την χρήση της πρεγκαμπαλίνης σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και την επίδρασή της στον πόνο μετά από στερνοτομή.

Οι Ziyaeifard et al. (266) στη δική τους μελέτη επισημαίνουν ότι μία μόνο δόση πρεγκαμπαλίνης 150mg όταν χορηγούνται προεγχειρητικά σε ασθενείς οι υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένες επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, μείωσε σε σημαντικό βαθμό την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην κατανάλωση μορφίνης. Ένα διαφορετικό δοσολογικό σχήμα ακολουθήθηκε στη μελέτη των Joshi και Jagadesh, (267) στην οποία στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη off pump (OPCAB), χορηγούνταν μία δόση πρεγκαμπαλίνη προεγχειρητικά και μία δόση πρεγκαμπαλίνης την ημέρα για δύο ημέρες μετά την χειρουργική επέμβαση. Σε αυτήν την περίπτωση, παρατηρήθηκαν μειωμένα σκορ πόνου μετεγχειρητικά καθώς και μειωμένη κατανάλωση τραμαδόλης για τις πρώτες 36 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, αλλά δεν φαίνεται να είχε καμία επίδραση στον χρόνιο ανθεκτικό μετεγχειρητικό πόνο. Μια άλλη προοπτική μελέτη που έγινε από τους Pesonen et al., (268) έδειξε ότι η χορήγηση της πρεγκαμπαλίνης περιεγχειρητικά είχε σημαντική επίδραση στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο και οδήγησε στη μειωμένη κατανάλωση οξυκωδόνης και μικρότερη εμφάνιση σύγχυσης και διέγερσης μετεγχειρητικά. Ωστόσο, στους ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί το υπό μελέτη φάρμακο διαπιστώθηκε καθυστέρηση στους χρόνους αποδιασώληνωσης μετά από την καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Η σύγχυση και η διέγερση μετεγχειρητικά είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την ομαλή μετεγχειρητική πορεία των ασθενών. Σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μειωμένη ένταση πόνου, θα μπορούσε να διατυπωθεί η άποψη ότι θα ήταν μειωμένα και τα επεισόδια σύγχυσης ή διέγερσης, διότι επιδεινώνονται από την ύπαρξη μη καλά ελεγχόμενου πόνου. Ανάμεσα στις ανεπιθύμητες ενέργειες της πρεγκαμπαλίνης, είναι η ζάλη και η καταστολή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου. Οι παρενέργειες αυτές είναι συνήθως επιδεινωμένες στους ηλικιωμένους ασθενείς και απαιτείται προσεκτική τιτλοποίηση και σταδιακή χορήγηση του φαρμάκου ώστε να αποφευχθούν δυσάρεστες συνέπειες.

Θα πρέπει να λάβει κανείς υπόψη, ότι οι ασθενείς οι οποίοι οι υποβάλλονται συχνότερα σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ιδιαίτερα σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), είναι άνω των 65 ετών, και στην εποχή μας με τον συνεχώς αυξανόμενο μέσο όρο ηλικίας, πολλοί ασθενείς είναι 75 έως 85 ετών. Με βάση τα δεδομένα αυτά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η δόση της πρεγκαμπαλίνης που θα δοθεί περιεγχειρητικά θα πρέπει να είναι σχετικά χαμηλή ώστε να μην εμφανιστούν ανεπιθύμητα φαινόμενα καταστολής, γιατί σε συνδυασμό με τα αναισθητικά φάρμακα

τα οποία θα λάβουν διεγχειρητικά, καθώς και τα οπιοειδή αναλγητικά τα οποία θα χορηγηθούν μετεγχειρητικά είναι πιθανό να έχουν συνεργική δράση. Εναλλακτικά, αν ο σκοπός είναι να μελετηθεί η επίδραση υψηλότερων δόσεων πρεγκαμπαλίνης, η χορήγησή της θα πρέπει να ξεκινήσει αρκετές ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση και να γίνει σταδιακή αύξηση της χορηγούμενης δόσης μέχρι την ημέρα του χειρουργείου. Πιθανή αναβολή ή καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης η οποία μπορεί να προκύψει για οποιαδήποτε αιτία, στην περίπτωση αυτή θα περιπλέξει την καταμέτρηση της συνολικής δόσης πρεγκαμπαλίνης που θα έχει λάβει ο κάθε ασθενής.

Λαμβάνοντας υπόψη τη μέση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη μας, η οποία ήταν >65 έτη, θεωρήσαμε ότι μία σχετικά χαμηλή δόση πρεγκαμπαλίνης (75mg ή 150mg) ήταν μία ασφαλής επιλογή ώστε να αποφευχθούν τυχόν ανεπιθύμητες παρενέργειες του φαρμάκου όπως ζάλη, καταστολή ή υπνηλία. Ιδιαίτερα καθώς η εκτίμηση της έντασης του πόνου καθώς και η χρήση της αναλγητικής αντλίας μορφίνης (PCA) από τον ίδιο τον ασθενή απαιτούσε ένα ικανοποιητικό επίπεδο συνείδησης. Επιπρόσθετα, η επιβάρυνση του επιπέδου συνείδησης του ασθενή και η ανεπιθύμητη καταστολή, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε καθυστερημένη αποδιασωλήνωση του ασθενή και σε παρατεταμένη περίοδο νοσηλείας στην καρδιοχειρουργική μονάδα ανάνηψης, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις και μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης σύγχυσης (269) μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις κατά τη διάρκεια των οποίων ο ασθενής υποβάλλεται σε εξωσωματική κυκλοφορία (υποάρδευση, μικροεμβολές, ταχεία επαναθέρμανση του ασθενή) είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με άλλα είδη χειρουργικών επεμβάσεων. Για τους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω, επιλέξαμε να μην συμπεριλάβουμε τη μετεγχειρητική σύγχυση στις μετρούμενες μεταβλητές της μελέτης, καθώς δεν θα μπορούσε να αποδοθεί με ασφάλεια και βεβαιότητα σε κάποιον συγκεκριμένο παράγοντα, όπως η χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου ή η παρουσία πόνου για παράδειγμα.

Θέλοντας να έχουμε μία εικόνα της πιθανής διέγερσης του ασθενή μετεγχειρητικά η οποία οφείλεται σε μη καλά ελεγχόμενο πόνο, προτιμήσαμε να μετρήσουμε τον αριθμό των εφάπαξ δόσεων που ζητήθηκαν από τον ασθενή (bolus doses requested), οι οποίες καταγράφονταν στη μνήμη της αντλίας αναλγησίας (PCA). Επίσης, έγινε καταγραφή των εφάπαξ δόσεων που χορηγήθηκαν στον ασθενή από την αντλία (PCA) (bolus doses given) σαν μέτρο εκτίμησης των αναλγητικών αναγκών του στο πρώτο

24ωρο μετά το χειρουργείο. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες των ασθενών. Αν και δεν υπάρχει εμφανής λόγος για την ύπαρξη αυτών των διαφορών, είναι λογική υπόθεση ότι η λήψη πρεγκαμπαλίνης από τους ασθενείς οδηγεί σε μειωμένη εμφάνιση διέγερσης μετεγχειρητικά, ελαττώνει τις απαιτήσεις σε αναλγητικά, στην προκειμένη περίπτωση μορφίνη, και αυτή η επίδραση είναι περισσότερο εμφανής σε υψηλότερες δόσεις του φαρμάκου. Αυτή η υπόθεση φαίνεται να συμφωνεί με τα δεδομένα της μελέτης μας, στην οποία η κατανάλωση μορφίνης στις 8 ώρες και στις 24 ώρες παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες.

Περαιτέρω ανάλυση της εκτίμησης της έντασης του πόνου στις 8 ώρες μετά την αποσωλήνωση του ασθενή, έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες 1 (control group) και 2 (pregabalin 75mg), και ανάμεσα στις ομάδες 1 και 3 (pregabalin 150mg). Η ανάλυση των δεδομένων σχετικά με την ένταση του πόνου στις 24 ώρες δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες 1 και 2, κάτι που πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι η αυξανόμενη δόση της χορηγηθείσας μορφίνης να κάλυψε τυχόν υπάρχουσες διαφορές. Ωστόσο, παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες 1 και 3 στις 24 ώρες. Καμία σημαντική διαφορά δεν φαίνεται να υπάρχει στις 8 ώρες αλλά και στις 24 ώρες ανάμεσα στις ομάδες 2 και 3. Τα παραπάνω ευρήματα υποδεικνύουν, ότι η χορήγηση μεγαλύτερης δόσης πρεγκαμπαλίνης σχετίζεται με μικρότερη ένταση πόνου μετεγχειρητικά.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι παρατηρούμενες διαφορές κατά μέσο όρο στα σκορ πόνου ανάμεσα στις τρεις ομάδες είναι σχετικά μικρές και θα μπορούσε κανείς να αμφισβητήσει την κλινική αξία αυτών των διαφορών. Επίσης, το όφελος από την παρατηρούμενη μειωμένη κατανάλωση μορφίνης στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν πρεγκαμπαλίνη είναι αντίστοιχα μικρό. Παρόλα αυτά, πιστεύουμε ότι τα παρατηρούμενα οφέλη σχετικά με τα μειωμένα σκορ πόνου και με την μειωμένη κατανάλωση μορφίνης έχουν κλινική αξία. Συγκεκριμένα, οι διαφορές στις μέγιστες τιμές των σκορ πόνου είναι εμφανώς μεγαλύτερες. Η μέγιστη ένταση του πόνου που θα βιώσει μετεγχειρητικά ο ασθενής έχει μεγάλη σημασία για τον ίδιο και επηρεάζει και τη συνολική εικόνα που σχηματίζει καθώς και την ικανοποίηση που έχει σχετικά με την εμπειρία της χειρουργικής επέμβασης.

Κατά παρόμοιο τρόπο, οι μέγιστες δόσεις μορφίνης οι οποίες καταναλώθηκαν από τους ασθενείς, είναι χαμηλότερες στις ομάδες οι οποίες έλαβαν πρεγκαμπαλίνη

συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η συνολική ποσότητα της μορφίνης που θα καταναλωθεί μετεγχειρητικά από τον ασθενή έχει μεγάλη σημασία γιατί επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την μετεγχειρητική πορεία του ασθενή και μπορεί να επηρεάσει τη διάρκεια νοσηλείας του, την ανάνηψη του ασθενή και την ταχύτητα αποκατάστασης και επαναφοράς στις καθημερινές του δραστηριότητες.

Γενικά, δεν θα ήταν ρεαλιστικό να αναμένει κανείς δραματικές ή εντυπωσιακές μεταβολές στην ένταση του πόνου και την κατανάλωση οπιοειδών αναλγητικών φαρμάκων μετεγχειρητικά με μια και μόνη παρέμβαση μικρής έκτασης στον καρδιοχειρουργικό ασθενή. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο μηχανισμός εμφάνισης του πόνου μέσω της κεντρικής ευαισθητοποίησης αλλά και μέσω της φλεγμονής που αναπτύσσεται μετά το χειρουργικό τραύμα είναι εξαιρετικά πολύπλοκος. Είναι γενικά αποδεκτό ότι στον μηχανισμό αυτό υπεισέρχονται πολυάριθμοι διαφορετικοί παράγοντες που επηρεάζονται με διαφορετικό τρόπο τόσο από τον ίδιο τον ασθενή όσο και από την χειρουργική επέμβαση. Θα πρέπει να παραδεχτεί κανείς ότι οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία αποτελούν ιδιαίτερη κατηγορία χειρουργικών επεμβάσεων, με πολύπλοκο και πολυπαραγοντικό μηχανισμό πρόκλησης φλεγμονής και απελευθέρωσης διαφόρων ορμονών που εμπλέκονται στο μηχανισμό του πόνου.

Επίσης, η χρονική στιγμή κατά την οποία γίνεται η παρέμβαση παίζει σημαντικό ρόλο. Οι περισσότερες θεωρίες που έχουν διατυπωθεί δείχνουν ότι η προεγχειρητική χορήγηση κάποιων φαρμακευτικών παραγόντων έχει μεγαλύτερη ευεργετική δράση συγκριτικά με το αν χορηγούνταν μετεγχειρητικά. Πάντως, σε τέτοια πολύπλοκα και βαριά περιστατικά, ακόμη και μία μικρής έκτασης ανακούφιση μπορεί να έχει μεγάλο αντίκτυπο στην καλύτερη μετεγχειρητική πορεία του ασθενή αλλά και στην ποιότητα της καθημερινής του ζωής. Στην ομάδα ελέγχου, τρεις μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση σημαντικός αριθμός ασθενών υποφέρει ακόμη από ανθεκτικό μετεγχειρητικό πόνο, καταναλώνει αναλγητικά φάρμακα για ανακουφιστεί από τον πόνο και παρουσιάζει διαταραχές του ύπνου.

Σχετικά με την αξία της πρεγκαμπαλίνης στον οξύ πόνο, αξίζει να σημειωθεί ότι στις κατευθυντήριες οδηγίες μεγάλων αναισθησιολογικών εταιριών διεθνώς κατέχει σημαντική θέση. Συγκεκριμένα, το Κολλέγιο Αναισθησιολόγων και Ιατρών Πόνου της Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας (270), επισημαίνει ότι η πρεγκαμπαλίνη και η γκαμπαπεντίνη συγκαταλέγονται στα φάρμακα τα οποία όταν χορηγηθούν περιεγχειρητικά, οδηγούν σε μειωμένη κατανάλωση οπιοειδών αναλγητικών φαρμάκων και σε



μείωση εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα οπιοειδή φάρμακα. Επίσης, στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2016 από την Αμερικανική Εταιρεία Ανασθησιολόγων (ASA) (34) σε συνεργασία με την Αμερικανική Εταιρεία για την αντιμετώπιση του πόνου το pregabalin περιλαμβάνεται στα φάρμακα που συστήνονται για την πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του πόνου μετά από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG).

**Table 3. Options for Components of Multimodal Therapy for Commonly Performed Surgeries**

TYPE OF SURGERY	LOCAL, INTRA-ARTICULAR OR TOPICAL TECHNIQUES*				NEURAXIAL ANESTHETIC TECHNIQUES**	NONPHARMACOLOGIC TREATMENTS†
	SYSTEMIC PHARMACOLOGIC THERAPY			REGIONAL ANESTHETIC TECHNIQUES**		
Thoracotomy	Opioids‡ NSAIDs§ and/or acetaminophen Gabapentin or pregabalin§ i.v. ketamine¶			Paravertebral block	Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
Open laparotomy	Opioids‡ NSAIDs§ and/or acetaminophen Gabapentin or pregabalin§ i.v. ketamine¶ i.v. lidocaine	Local anesthetic at incision i.v. lidocaine infusion		Transversus abdominis plane block	Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
Total hip replacement	Opioids‡ NSAIDs§ and/or acetaminophen Gabapentin or pregabalin§ i.v. ketamine¶	Intra-articular local anesthetic and/or opioid		Site-specific regional anesthetic technique with local anesthetic	Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
Total knee replacement	Opioids‡ NSAIDs§ and/or acetaminophen Gabapentin or pregabalin§ i.v. ketamine¶	Intra-articular local anesthetic and/or opioid		Site-specific regional anesthetic technique with local anesthetic	Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
Spinal fusion	Opioids‡ Acetaminophen† Gabapentin or pregabalin§ i.v. ketamine¶	Local anesthetic at incision			Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
Cesarean section	Opioids‡ NSAIDs§ and/or acetaminophen	Local anesthetic at incision		Transversus abdominal plane block	Epidural with local anesthetic (with or without opioid), or intrathecal opioid	Cognitive modalities TENS
CABG	Opioids‡ Acetaminophen Gabapentin or pregabalin§ i.v. ketamine¶					Cognitive modalities TENS

Abbreviation: CABG, coronary artery bypass grafting.  
NOTE: Blank cells indicate techniques generally not used for the procedure in question.  
\*Intra-articular, peripheral regional, and neuraxial techniques typically not used together.  
†Use as adjunctive treatments.  
‡Use i.v. PCA when parenteral route needed for more than a few hours and patients have adequate cognitive function to understand the device and safety limitations.  
§May be administered preoperatively.  
¶On the basis of panel consensus, primarily consider for use in opioid-tolerant or otherwise complex patients.

Εικόνα 5: Πίνακας που περιλαμβάνει τα φάρμακα και τις επεμβατικές τεχνικές που συστήνονται από την Αμερικανική Εταιρεία Ανασθησιολόγων για πολυπαραγοντική διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από συνήεις χειρουργικές επεμβάσεις.

Η μελέτη που διενεργήθηκε προκειμένου να διαπιστωθεί η επίδραση του πρεγκαμπαλιν στον οξύ και χρόνιο πόνο μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Ένας από τους περιορισμούς της μελέτης είναι το σχετικά μικρό δείγμα των ασθενών που στρατολογήθηκαν και ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ένας άλλος περιορισμός είναι η ύπαρξη μικρής άλλα στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στις υπό μελέτη ομάδες των ασθενών. Αν και μικρή αυτή η διαφορά πιστεύουμε ότι μεγάλη κλινική αξία, γιατί έχει ευεργετική επίδραση στον ασθενή, και πρόκειται μια θεωρία η οποία υποστηρίζεται ευρύτατα μέσα στην ιατρική κοινότητα

και τη διεθνή βιβλιογραφία και ειδικά από διεθνείς ιατρικές εταιρείες και οργανισμούς που ασχολούνται συστηματικά με την αντιμετώπιση του πόνου. Όσον αφορά τα υπόλοιπα αποτελέσματα της μελέτης η παρατηρούμενη στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια του χειρουργείου ανάμεσα στις ομάδες, δεν φαίνεται να έχει κάποια επίπτωση στον μετεγχειρητικό πόνο ή κάποια άλλη μετρούμενη μεταβλητή και είναι άνευ κλινικής σημασίας.

### **Συμπεράσματα**

Με βάση όλα όσα έχουν αναφερθεί παραπάνω και μετά την ανάλυση των δεδομένων που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της παρούσας μελέτης μπορούν να εξαχθούν τα παρακάτω συμπεράσματα. Η πρεγκαμπαλίνη είναι ένα φάρμακο με σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του πόνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία. Η χορήγηση στους ασθενείς προεγχειρητικά μιας μόνο χαμηλής σχετικά δόσης πρεγκαμπαλίνης (75mg ή 150mg), έχει ως αποτέλεσμα σε μία μικρή αλλά μετρήσιμη και στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά στην ένταση του οξύ πόνου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, σύμφωνα με τις μετρήσεις που έγιναν μέσα στο πρώτο 24ωρο από την χειρουργική επέμβαση. Οδήγησε επίσης σε μικρότερη κατανάλωση μορφίνης στην μετεγχειρητική περίοδο, γεγονός σημαντικό για την ασφαλέστερη μετεγχειρητική πορεία των ασθενών, καθώς είναι γενικά αποδεκτό ότι η αυξημένη κατανάλωση οπιοειδών φαρμάκων σχετίζεται με την εμφάνιση δυσμενών και δυνητικά επικίνδυνων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα παρατηρούμενα στη μελέτη οφέλη σχετικά με τα χαμηλά σκορ πόνου και τη μειωμένη κατανάλωση οπιοειδών αναλγητικών, σχετίζονται μάλλον με τη μειωμένη κεντρική ευαισθητοποίηση μηχανισμών που εμπλέκονται στον πόνο λόγω της χορήγησης της πρεγκαμπαλίνης (271). Αυτή η απουσία κεντρικής ευαισθητοποίησης είναι η αιτία των χαμηλών σκορ πόνου, της μικρότερης πιθανότητας μετάπτωσης του μετεγχειρητικού πόνου σε χρόνια και των λιγότερων διαταραχών του ύπνου τρεις μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Είναι εξάλλου γενικά αποδεκτό ότι υψηλότερα σκορ πόνου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι ενθαρρυντικά, αλλά επειδή διενεργήθηκε σε ένα μόνο σχετικά μικρό κέντρο έρευνας, θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω κλινικές μελέτες που θα συμπεριλάβουν περισσότερα κέντρα μελέτης και διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών και πιθανόν να οδηγήσουν σε περισσότερα και ενδιαφέροντα αποτελέσματα.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Geber C, Baumgartner U, Schwab R, Muller H, Stoeter P, Dieterich M, et al. Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *Am J Med.* 2009;122(10 Suppl):S3-12.
2. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl):S33-40.
3. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287-98.
4. Williams G, Howard RF, Lioffi C. Persistent postsurgical pain in children and young people: prediction, prevention, and management. *Pain Rep.* 2017;2(5):e616.
5. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003;97(2):534-40, table of contents.
6. Neil MJ, Macrae WA. Post Surgical Pain- The Transition from Acute to Chronic Pain. *Rev Pain.* 2009;3(2):6-9.
7. 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.
8. Shipton EA. The transition from acute to chronic post surgical pain. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(5):824-36.
9. Pinto PR, McIntyre T, Ferrero R, Almeida A, Araujo-Soares V. Predictors of acute postsurgical pain and anxiety following primary total hip and knee arthroplasty. *J Pain.* 2013;14(5):502-15.
10. Gordon DB, Watt-Watson J, Hogans BB. Interprofessional pain education-with, from, and about competent, collaborative practice teams to transform pain care. *Pain Rep.* 2018;3(3):e663.
11. Leykin Y, Pellis T, Ambrosio C, Zanette G, Malisano A, Rapotec A, et al. A recovery room-based acute pain service. *Minerva Anesthesiol.* 2007;73(4):201-6.
12. Gupta A, Kaur K, Sharma S, Goyal S, Arora S, Murthy RS. Clinical aspects of acute post-operative pain management & its assessment. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010;1(2):97-108.
13. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109-17.
14. Huang AP, Sakata RK. Pain after sternotomy - review. *Braz J Anesthesiol.* 2016;66(4):395-401.
15. Parbrook GD, Steel DF, Dalrymple DG. Factors predisposing to postoperative pain and pulmonary complications. A study of male patients undergoing elective gastric surgery. *Br J Anaesth.* 1973;45(1):21-33.

16. Nett MP. Postoperative pain management. *Orthopedics*. 2010;33(9 Suppl):23-6.
17. Muñoz-Blanco F, Salmerón J, Santiago J, Marcote C. Complications of postoperative pain. *Pain*. 2001;113(2):194-211 p.
18. Sieberg CB, Taras C, Gomaa A, Nickerson C, Wong C, Ward C, et al. Neuropathic pain drives anxiety behavior in mice, results consistent with anxiety levels in diabetic neuropathy patients. *Pain Rep*. 2018;3(3):e651.
19. Sinatra R. Causes and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Med*. 2010;11(12):1859-71.
20. Lavand'homme P. The progression from acute to chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(5):545-50.
21. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*. 2013;154(1):95-102.
22. Chen J. History of pain theories. *Neurosci Bull*. 2011;27(5):343-50.
23. Werner MU, Kongsgaard UE. I. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br J Anaesth*. 2014;113(1):1-4.
24. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl*. 1986;3:S1-226.
25. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):77-86.
26. Althaus A, Hinrichs-Rocker A, Chapman R, Arranz Becker O, Lefering R, Simanski C, et al. Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain. *Eur J Pain*. 2012;16(6):901-10.
27. Montes A, Roca G, Sabate S, Lao JI, Navarro A, Cantillo J, et al. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology*. 2015;122(5):1123-41.
28. Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain*. 2012;153(7):1478-83.
29. 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.
30. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(10):725-34.
31. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2215-25.

32. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(1):3.
33. Young A, Buvanendran A. Multimodal systemic and intra-articular analgesics. *Int Anesthesiol Clin.* 2011;49(4):117-33.
34. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, 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.
35. Vadivelu N, Mitra S, Schermer E, Kodumudi V, Kaye AD, Urman RD. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth.* 2014;7:17-22.
36. Deumens R, Steyaert A, Forget P, Schubert M, Lavand'homme P, Hermans E, et al. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol.* 2013;104:1-37.
37. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19(5):551-5.
38. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(7):CD008307.
39. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S133-53.
40. Williams J. Basic Opioid Pharmacology. *Rev Pain.* 2008;1(2):2-5.
41. Chen J, Cynkowski T, Guo H, Qin K, Cabral-Lilly D, Walters K, 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.
42. Binning AR, Przesmycki K, Sowinski P, Morrison LM, Smith TW, Marcus 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.
43. Ahn JS, Lin J, Ogawa S, Yuan C, O'Brien T, Le BH, et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res.* 2017;10:1963-72.
44. 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.
45. Khanna IK, Pillarsetti S. Buprenorphine - an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *J Pain Res.* 2015;8:859-70.

46. Desai SN, Badiger SV, Tokur SB, Naik PA. 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.
47. Davis MP. Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. *J Support Oncol.* 2012;10(6):209-19.
48. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(9):Cd006601.
49. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):Cd001547.
50. 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.
51. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD003726.
52. 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.
53. Langford RM, Knaggs R, Farquhar-Smith P, Dickenson AH. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *Br J Pain.* 2016;10(4):217-21.
54. Baron R, Jansen JP, Binder A, Pombo-Suarez M, Kennes L, Muller M, et al. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial. *Pain Pract.* 2016;16(5):600-19.
55. Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, Eichenbaum G, Englberger W, Flores CM, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(10):1437-49.
56. Baron R, Likar R, Martin-Mola E, Blanco FJ, Kennes L, Muller M, et al. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. *Pain Pract.* 2016;16(5):580-99.
57. 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.
58. Oscier CD, Milner QJ. Peri-operative use of paracetamol. *Anaesthesia.* 2009;64(1):65-72.
59. Chiew AL, Glud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:Cd003328.



60. Hung KKC, Graham CA, Lo RSL, Leung YK, Leung LY, Man SY, et al. Oral paracetamol and/or ibuprofen for treating pain after soft tissue injuries: Single centre double-blind, randomised controlled clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192043.
61. Duggan ST, Scott LJ. Intravenous paracetamol (acetaminophen). *Drugs*. 2009;69(1):101-13.
62. Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, Cole P, Phillips T, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:Cd012227.
63. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth*. 2002;88(2):199-214.
64. Munsterhjelm E, Munsterhjelm NM, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Dose-dependent inhibition of platelet function by acetaminophen in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2005;103(4):712-7.
65. Wickerts L, Warren Stomberg M, Brattwall M, Jakobsson J. Coxibs: is there a benefit when compared to traditional non-selective NSAIDs in postoperative pain management? *Minerva Anestesiol*. 2011;77(11):1084-98.
66. 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.
67. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(11):62.
68. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:Cd012498.
69. Goldstein JL. Significant upper gastrointestinal events associated with conventional NSAID versus celecoxib. *J Rheumatol Suppl*. 2000;60:25-8.
70. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(7):1681-90.
71. Rahme E, Bernatsky S. NSAIDs and risk of lower gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 2010;376(9736):146-8.
72. Zhao SZ, Burke TA, Whelton A, von Allmen H, Henderson SC. Cost of heart failure among hypertensive users of nonspecific NSAIDs and COX-2-specific inhibitors. *Am J Manag Care*. 2002;8(15 Suppl):S414-27.
73. Nuutinen LS. Risk/benefit evaluation of NSAIDs in postoperative pain therapy. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1996;47(3):129-33.
74. Buvanendran A, Kroin JS. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(1):31-49.

75. Hussain N, Van den Langenbergh T, Sermer C, Fontes ML, Atrey A, Shaparin N, 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.
76. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(10):1405-28.
77. 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.
78. Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, Belani K, Urman RD, Kaye AD. Role of ketamine for analgesia in adults and children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(3):298-306.
79. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):357-67.
80. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 2011;58(10):911-23.
81. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(2):160-7.
82. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(5):456-66.
83. Jellinge ME, Petersen RH. [Clonidine can reduce opioid medication during post-operative pain]. *Ugeskr Laeger*. 2015;177(49):V05150415.
84. Hwang W, Lee J, Park J, Joo J. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:21.
85. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician*. 2005;71(3):483-90.
86. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11).
87. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, Craigs C, Wright JM, Bennett MI. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. *Palliat Med*. 2018;32(1):276-86.
88. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tolle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007938.

89. Hayashida K, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology*. 2007;106(3):557-62.
90. Rimaz S, Alavi CE, Sedighinejad A, Toluie M, Kavoozi S, Koochakinejad L. Effect of gabapentin on morphine consumption and pain after surgical debridement of burn wounds: a double-blind randomized clinical trial study. *Arch Trauma Res*. 2012;1(1):38-43.
91. Lui TH, Lam CS. Gabapentin for pain control in burn patients for surgical debridement: pharmacokinetic properties consideration. *Arch Trauma Res*. 2012;1(3):137-8.
92. Khan AA, Shamim MS. Gabapentin for pain control after surgical debridement of burn wounds. *Arch Trauma Res*. 2012;1(2):85-6.
93. Alayed N, Alghanaim N, Tan X, Tulandi T. Preemptive use of gabapentin in abdominal hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(6):1221-9.
94. Li XD, Han C, Yu WL. Is gabapentin effective and safe in open hysterectomy? A PRISMA compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical anesthesia*. 2017;41:76-83.
95. Hwang SH, Park IJ, Cho YJ, Jeong YM, Kang JM. The efficacy of gabapentin/pregabalin in improving pain after tonsillectomy: A meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2016;126(2):357-66.
96. Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg*. 2010;110(4):1180-5.
97. Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Carpenedo R, Sabato AF. 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.
98. Han C, Kuang MJ, Ma JX, Ma XL. The Efficacy of Preoperative Gabapentin in Spinal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017;20(7):649-61.
99. Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA. 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.
100. 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.
101. Pregabalin: new drug. Very similar to gabapentin. *Prescrire Int*. 2005;14(80):203-6.
102. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2004;63(11):2104-10.
103. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2451-8.

104. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. 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.
105. Mathiesen O, Jorgensen DG, Hilsted KL, Trolle W, Stjernholm P, Christiansen H, et al. Pregabalin and dexamethasone improves post-operative pain treatment after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(3):297-305.
106. Li S, Guo J, Li F, Yang Z, Wang S, Qin C. Pregabalin can decrease acute pain and morphine consumption in laparoscopic cholecystectomy patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2017;96(21):e6982.
107. Jiang HL, Huang S, Song J, Wang X, Cao ZS. Preoperative use of pregabalin for acute pain in spine surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2017;96(11):e6129.
108. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(1):38-56.
109. Wang YM, Xia M, Shan N, Yuan P, Wang DL, Shao JH, et al. Pregabalin can decrease acute pain and postoperative nausea and vomiting in hysterectomy: A meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(31):e7714.
110. Dong J, Li W, Wang Y. The effect of pregabalin on acute postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2016;34:148-60.
111. Liu B, Liu R, Wang L. A meta-analysis of the preoperative use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following spinal surgery. *Medicine*. 2017;96(37):e8031.
112. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2015;114(1):10-31.
113. Baidya DK, Agarwal A, Khanna P, Arora MK. Pregabalin in acute and chronic pain. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*. 2011;27(3):307-14.
114. 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.
115. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD005454.
116. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*. 1996;68(2-3):217-27.
117. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2483.
118. Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, Bernstein R, Kay C. Tricyclic and Tetracyclic Antidepressants for the Prevention of Frequent Episodic or Chronic Tension-Type Headache in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2017;32(12):1351-8.

119. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3 Suppl):S3-14.
120. Wong K, Phelan R, Kalso E, Galvin I, Goldstein D, Raja S, et al. Antidepressant Drugs for Prevention of Acute and Chronic Postsurgical Pain: Early Evidence and Recommended Future Directions. *Anesthesiology.* 2014;121(3):591-608.
121. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology.* 2007;151(6):737-48.
122. Khalid MM, Waseem M. Toxicity, Tricyclic Antidepressant. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2018.
123. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(5):CD011681.
124. Spina E, Trifiro G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS drugs.* 2012;26(1):39-67.
125. Kaicker J, Bostwick J. Co-ingestion of tricyclic antidepressants with selective norepinephrine reuptake inhibitors: Overdose in the emergency department. *Canadian Family Physician.* 2016;62(6):485-9.
126. Welsch P, Uceyler N, Klose P, Walitt B, Hauser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD010292.
127. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005;116(1-2):109-18.
128. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, 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.
129. Skljarevski V, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(13):E578-85.
130. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, Alaka KJ, Palacios S, Miazgowski T, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain.* 2010;11(12):1282-90.
131. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clinical therapeutics.* 2008;30(7):1206-27.
132. Vyvey M. Steroids as pain relief adjuvants. *Can Fam Physician.* 2010;56(12):1295-7, e415.
133. 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.

134. Ho CM, Wu HL, Ho ST, Wang JJ. Dexamethasone prevents postoperative nausea and vomiting: benefit versus risk. *Acta anaesthesiologica Taiwanica* : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists. 2011;49(3):100-4.
135. 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.
136. Zhao X, Cao X, Li Q. Dexamethasone for the prevention of postoperative sore throat: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical anesthesia*. 2015;27(1):45-50.
137. Haywood A, Good P, Khan S, Leupp A, Jenkins-Marsh S, Rickett K, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(4):CD010756.
138. Merkler AE, Saini V, Kamel H, Stieg PE. Preoperative Steroid Use and the Risk of Infectious Complications After Neurosurgery. *The Neurohospitalist*. 2014;4(2):80-5.
139. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2373-81.
140. Khan MI, Walsh D, Brito-Dellan N. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. *Am J Hosp Palliat Care*. 2011;28(5):378-83.
141. Dunn LK, Durieux ME, Nemergut EC. Non-opioid analgesics: Novel approaches to perioperative analgesia for major spine surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016;30(1):79-89.
142. Elvir-Lazo OL, White PF. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(6):697-703.
143. Zukowski M, Kotfis K. The use of opioid adjuvants in perioperative multimodal analgesia. *Anaesthesiology intensive therapy*. 2012;44(1):42-6.
144. Andreae MH, Andreae DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD007105.
145. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Jr., Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;290(18):2455-63.
146. 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.
147. 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.
148. Khansa I, Koogler A, Richards J, Bryant R, Janis JE. Pain Management in Abdominal Wall Reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2017;5(6):e1400.
149. Guay J, Kopp S. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(1):Cd005059.

150. Cummings KC, III, Zimmerman NM, Maheshwari K, Cooper GS, Cummings LC. Epidural compared with non-epidural analgesia and cardiopulmonary complications after colectomy: A retrospective cohort study of 20,880 patients using a national quality database. *Journal of clinical anesthesia*. 2018;47:12-8.
151. Amini A, Patanwala AE, Maegawa FB, Skrepnek GH, Jie T, Gruessner RW, et al. Effect of epidural analgesia on postoperative complications following pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2012;204(6):1000-4; discussion 4-6.
152. Bottiger BA, Esper SA, Stafford-Smith M. Pain management strategies for thoracotomy and thoracic pain syndromes. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(1):45-56.
153. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, Johnson M, et al. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:Cd007105.
154. Li J, Deng X, Jiang T. Combined femoral and sciatic nerve block versus femoral and local infiltration anesthesia for pain control after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2016;11(1):158.
155. Bouman EA, Theunissen M, Bons SA, van Mook WN, Gramke HF, van Kleef M, et al. Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery. *Pain Pract*. 2014;14(2):E76-84.
156. Bos EME, Hollmann MW, Lirk P. Safety and efficacy of epidural analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(6):736-42.
157. Kang XH, Bao FP, Xiong XX, Li M, Jin TT, Shao J, 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.
158. Barrington MJ, Uda Y, Pattullo SJ, Sites BD. Wrong-site regional anesthesia: review and recommendations for prevention? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(6):670-84.
159. Schulz-Stubner S. The critically ill patient and regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(5):538-44.
160. Hebl JR, Niesen AD. Infectious complications of regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(5):573-80.
161. Greensmith JE, Murray WB. Complications of regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(5):531-7.
162. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, Gitman M, Memtsoudis SG, Morwald EE, et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(2):113-23.
163. El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth*. 2018;11:35-44.

164. 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.
165. Ravn A, Lyckhage LF, Jensen R. [Post-dural puncture headache]. *Ugeskr Laeger.* 2018;180(20).
166. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roque i Figuls M, Munoz L, Bonfill Cosp X. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:Cd009199.
167. Basurto Ona X, Osorio D, Bonfill Cosp X. Drug therapy for treating post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(7):Cd007887.
168. Hebl JR, Dilger JA, Byer DE, Kopp SL, Stevens SR, Pagnano MW, 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.
169. 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.
170. Chan EY, Fransen M, Parker DA, Assam PN, Chua N. Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(5):Cd009941.
171. Berninger MT, Friederichs J, Leidinger W, Augat P, Buhren V, Fulghum C, et al. Effect of local infiltration analgesia, peripheral nerve blocks, general and spinal anesthesia on early functional recovery and pain control in unicompartmental knee arthroplasty. *BMC musculoskeletal disorders.* 2018;19(1):249.
172. Hayek SM, Shah A. Nerve blocks for chronic pain. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25(4):809-17.
173. Neal JM, Barrington MJ, Brull R, Hadzic A, Hebl JR, Horlocker TT, et al. The Second ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications Associated With Regional Anesthesia and Pain Medicine: Executive Summary 2015. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(5):401-30.
174. Mulroy MF, Weller RS, Liguori GA. A checklist for performing regional nerve blocks. *Reg Anesth Pain Med.* 2014;39(3):195-9.
175. Choi GJ, Kang H, Baek CW, Jung YH, Kim DR. Effect of intraperitoneal local anesthetic on pain characteristics after laparoscopic cholecystectomy. *World journal of gastroenterology.* 2015;21(47):13386-95.
176. Fassoulaki A, Chassiakos D, Melemenis A. Intermittent epidural vs continuous wound infusion of ropivacaine for acute and chronic pain control after hysterectomy or myomectomy: a randomized controlled trial. *Pain Med.* 2014;15(9):1603-8.
177. Keijsers R, van Delft R, van den Bekerom MP, de Vries DC, Brohet RM, Nolte PA. Local infiltration analgesia following total knee arthroplasty: effect on post-operative pain and opioid consumption--a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(7):1956-63.



178. Giamberardino MA, Affaitati G, Fabrizio A, Costantini R. Effects of treatment of myofascial trigger points on the pain of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(5):393-9.
179. Ge HY, Wang Y, Danneskiold-Samsoe B, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. 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.
180. Brezinschek HP. [Mechanisms of muscle pain : significance of trigger points and tender points]. *Zeitschrift fur Rheumatologie.* 2008;67(8):653-4, 6-7.
181. Jaeger B. Myofascial trigger point pain. *The Alpha omegan.* 2013;106(1-2):14-22.
182. Taghavi R, Tabasi KT, Mogharabian N, Asadpour A, Golchian A, Mohamadi S, et al. The effect of acupuncture on relieving pain after inguinal surgeries. *The Korean journal of pain.* 2013;26(1):46-50.
183. Wu HC, Liu YC, Ou KL, Chang YH, Hsieh CL, Tsai AH, et al. Effects of acupuncture on post-cesarean section pain. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(15):1743-8.
184. Wu MS, Chen KH, Chen IF, Huang SK, Tzeng PC, Yeh ML, et al. The Efficacy of Acupuncture in Post-Operative Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150367.
185. Lam M, Galvin R, Curry P. Effectiveness of acupuncture for nonspecific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38(24):2124-38.
186. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6):CD001218.
187. Woo HL, Ji HR, Pak YK, Lee H, Heo SJ, Lee JM, et al. The efficacy and safety of acupuncture in women with primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2018;97(23):e11007.
188. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Shin BC, et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD007587.
189. Ju ZY, Wang K, Cui HS, Yao Y, Liu SM, Zhou J, et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD012057.
190. Bosco F, Cidin S, Maceri F, Ghilli M, Roncella M, De Simone L. 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.
191. Carroll D, Moore RA, McQuay HJ, Fairman F, Tramer M, Leijon G. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):Cd003222.
192. Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD011976.

193. Johnson MI, Paley CA, Howe TE, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(6):Cd006142.
194. Hurlow A, Bennett MI, Robb KA, Johnson MI, Simpson KH, Oxberry SG. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(3):Cd006276.
195. Sinha A, Paech M, Ledger R, McDonnell N, Nathan E. A Clinical Evaluation of the GemStar® and the AmbIT® Pumps for Patient-Controlled Epidural Analgesia. *Anesthesiology and Pain Medicine.* 2012;2(2):66-71.
196. Singelyn FJ, Ferrant T, Malisse MF, Joris D. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous femoral nerve sheath block on rehabilitation after unilateral total-hip arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(5):452-7.
197. 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.
198. Ferrer LE, Romero DJ, Vasquez OI, Matute EC, Van de Velde M. Effect of programmed intermittent epidural boluses and continuous epidural infusion on labor analgesia and obstetric outcomes: a randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2017;296(5):915-22.
199. Larson BR, Hatcliff J, Chalin P. Open Source Patient-Controlled Analgesic Pump Requirements Documentation. *International Workshop on Software Engineering in Health Care International Workshop on Software Engineering in Health Care.* 2013:28-34.
200. 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.
201. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):Cd003348.
202. Ohashi K, Dykes P, McIntosh K, Buckley E, Yoon C, Luppi C, 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.
203. Chong MA, Wang Y, Dhir S, Lin C. 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.
204. Wilkes D. Programmable intrathecal pumps for the management of chronic pain: recommendations for improved efficiency. *J Pain Res.* 2014;7:571-7.
205. Brogan SE, Winter NB. Patient-controlled intrathecal analgesia for the management of breakthrough cancer pain: a retrospective review and commentary. *Pain Med.* 2011;12(12):1758-68.

206. 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.
207. Kumar K, Kelly M, Pirlot T. Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of nonmalignant etiology: long-term benefits and efficacy. *Surgical neurology.* 2001;55(2):79-86; discussion -8.
208. Schiessl C, Bidmon J, Sittl R, Griessinger N, Schuttler J. [Patient-controlled analgesia (PCA) in outpatients with cancer pain. Analysis of 1,692 treatment days]. *Schmerz (Berlin, Germany).* 2007;21(1):35-8, 40-2.
209. Benhamou D. [Evaluation of postoperative pain]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation.* 1998;17(6):555-72.
210. Herr KA, Garand L. Assessment and measurement of pain in older adults. *Clinics in geriatric medicine.* 2001;17(3):457-vi.
211. Sirintawat N, Sawang K, Chaiyasamut T, Wongsirichat N. Pain measurement in oral and maxillofacial surgery. *Journal of dental anesthesia and pain medicine.* 2017;17(4):253-63.
212. Hjerstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *Journal of pain and symptom management.* 2011;41(6):1073-93.
213. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of clinical nursing.* 2005;14(7):798-804.
214. Marques AP, Assumpcao A, Matsutani LA, Pereira CA, Lage L. 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.
215. Jensen MP, Tome-Pires C, de la Vega R, Galan S, Sole E, Miro J. 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.
216. Chien CW, Bagraith KS, Khan A, Deen M, Strong J. Comparative responsiveness of verbal and numerical rating scales to measure pain intensity in patients with chronic pain. *J Pain.* 2013;14(12):1653-62.
217. Bruce J, Poobalan AS, Smith WC, Chambers WA. Quantitative assessment of chronic postsurgical pain using the McGill Pain Questionnaire. *The Clinical journal of pain.* 2004;20(2):70-5.
218. Ngamkham S, Vincent C, Finnegan L, Holden JE, Wang ZJ, Wilkie DJ. The McGill Pain Questionnaire as a multidimensional measure in people with cancer: an integrative review. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses.* 2012;13(1):27-51.
219. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Georgaki S, Galanos A, et al. Greek McGill Pain Questionnaire: validation and utility in cancer patients. *Journal of pain and symptom management.* 2002;24(4):379-87.

220. Garra G, Singer AJ, Domingo A, Thode HC, Jr. The Wong-Baker pain FACES scale measures pain, not fear. *Pediatric emergency care*. 2013;29(1):17-20.
221. Herr KA, Mobily PR, Kohout FJ, Wagenaar D. Evaluation of the Faces Pain Scale for use with the elderly. *The Clinical journal of pain*. 1998;14(1):29-38.
222. Hessel EA, 2nd. A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(2):87-100.
223. Passaroni AC, Silva MAdM, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular : órgão oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2015;30(2):235-45.
224. Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015;29(2):113-23.
225. Baufreton C, Corbeau JJ, Pinaud F. [Inflammatory response and haematological disorders in cardiac surgery: toward a more physiological cardiopulmonary bypass]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2006;25(5):510-20.
226. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(3):500-14.
227. Baehner T, Boehm O, Probst C, Poetzsch B, Hoeft A, Baumgarten G, et al. [Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery]. *Der Anaesthesist*. 2012;61(10):846-56.
228. van Harten AE, Scheeren TW, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;67(3):280-93.
229. Raksamani K, Wongkornrat W, Siriboon P, Pantisawat N. Pain management after cardiac surgery: are we underestimating post sternotomy pain? *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2013;96(7):824-8.
230. Mello LC, Rosatti SF, Hortense P. Assessment of pain during rest and during activities in the postoperative period of cardiac surgery. *Revista latino-americana de enfermagem*. 2014;22(1):136-43.
231. Kalso E, Mennander S, Tasmuth T, Nilsson E. Chronic post-sternotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(8):935-9.
232. Carle C, Ashworth A, Roscoe A. A survey of post-sternotomy chronic pain following cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2009;64(12):1387.
233. Guden M, Korkmaz AA, Onan B, Onan IS, Tarakci SI, Fidan F. Subxiphoid versus intercostal chest tubes: comparison of postoperative pain and pulmonary morbidities after coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J*. 2012;39(4):507-12.
234. Bruce J, Drury N, Poobalan AS, Jeffrey RR, Smith WC, Chambers WA. The prevalence of chronic chest and leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. *Pain*. 2003;104(1-2):265-73.

235. van Leersum NJ, van Leersum RL, Verwey HF, Klautz RJ. Pain symptoms accompanying chronic poststernotomy pain: a pilot study. *Pain Med.* 2010;11(11):1628-34.
236. McDonald SB, Jacobsohn E, Kopacz DJ, Desphande S, Helman JD, Salinas F, et al. Parasternal block and local anesthetic infiltration with levobupivacaine after cardiac surgery with desflurane: the effect on postoperative pain, pulmonary function, and tracheal extubation times. *Anesth Analg.* 2005;100(1):25-32.
237. Baumgarten MC, Garcia GK, Frantzeski MH, Giacomazzi CM, Lagni VB, Dias AS, et al. Pain and pulmonary function in patients submitted to heart surgery via sternotomy. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(4):497-505.
238. Eisenberg E, Pultorak Y, Pud D, Bar-El Y. Prevalence and characteristics of post coronary artery bypass graft surgery pain (PCP). *Pain.* 2001;92(1-2):11-7.
239. Routledge FS, Tsuyuki RT, Hervas-Malo M, LeBlanc P, McFetridge-Durdle JA, King KM. The influence of coronary artery bypass graft harvest site on women's pain, functional status, and health services utilization throughout the first post-operative year: a longitudinal study. *Int J Nurs Stud.* 2009;46(8):1054-60.
240. King KM, Parry M, Southern D, Faris P, Tsuyuki RT. Women's Recovery from Sternotomy-Extension (WREST-E) study: examining long-term pain and discomfort following sternotomy and their predictors. *Heart.* 2008;94(4):493-7.
241. Meyerson J, Thelin S, Gordh T, Karlsten R. The incidence of chronic post-sternotomy pain after cardiac surgery--a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(8):940-4.
242. Kocabas S, Yedicocuklu D, Yuksel E, Uysallar E, Askar F. Infiltration of the sternotomy wound and the mediastinal tube sites with 0.25% levobupivacaine as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(10):842-9.
243. Fayaz MK, Abel RJ, Pugh SC, Hall JE, Djaiani G, Mecklenburgh JS. Opioid-sparing effects of diclofenac and paracetamol lead to improved outcomes after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(6):742-7.
244. Dhawan N, Das S, Kiran U, Chauhan S, Bisoi AK, Makhija N. Effect of rectal diclofenac in reducing postoperative pain and rescue analgesia requirement after cardiac surgery. *Pain Pract.* 2009;9(5):385-93.
245. Onan B, Onan IS, Kilickan L, Sanisoglu I. Effects of epidural anesthesia on acute and chronic pain after coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2013;28(3):248-53.
246. Caputo M, Alwair H, Rogers CA, Pike K, Cohen A, Monk C, et al. Thoracic epidural anesthesia improves early outcomes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology.* 2011;114(2):380-90.
247. Sharma M, Mehta Y, Sawhney R, Vats M, Trehan N. Thoracic epidural analgesia in obese patients with body mass index of more than 30 kg/m<sup>2</sup> for off pump coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth.* 2010;13(1):28-33.
248. Mehta Y, Vats M, Sharma M, Arora R, Trehan N. Thoracic epidural analgesia for off-pump coronary artery bypass surgery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Card Anaesth.* 2010;13(3):224-30.

249. Baltali S, Turkoz A, Bozdogan N, Demirturk OS, Baltali M, Turkoz R, et al. The efficacy of intravenous patient-controlled remifentanil versus morphine anesthesia after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(2):170-4.
250. Gurbet A, Goren S, Sahin S, Uckunkaya N, Korfali G. Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanil with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(6):755-8.
251. Bowler I, Djaiani G, Abel R, Pugh S, Dunne J, Hall J. A combination of intrathecal morphine and remifentanil anesthesia for fast-track cardiac anesthesia and surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(6):709-14.
252. Ucak A, Onan B, Sen H, Selcuk I, Turan A, Yilmaz AT. The effects of gabapentin on acute and chronic postoperative pain after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(5):824-9.
253. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31(3):237-47.
254. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011;106(4):454-62.
255. Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: a more "pharmaceutically elegant" gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3(4):274-87.
256. Engelman E, Cateloy F. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(8):927-43.
257. Przesmycki K, Wiater-Kozioł E, Kotarski J, Czuczwar M, Jaskowiak R, Zabek M, et al. [Effect of pre-emptive pregabalin on pain intensity and morphine requirement after hysterectomy]. *Anestezjol Intens Ter.* 2011;43(1):14-7.
258. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg.* 2010;110(1):199-207.
259. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD007076.
260. Kim SY, Song JW, Park B, Park S, An YJ, Shim YH. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(3):290-6.
261. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(7):592-7.
262. Aickin M, Gensler H. Adjusting for multiple testing when reporting research results: the Bonferroni vs Holm methods. *Am J Public Health.* 1996;86(5):726-8.
263. Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ.* 1995;310(6973):170.

264. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115(2):428-42.
265. Cavaliere F, Draisci G. Pre-emptive or preventive analgesia? *Minerva Anesthesiol*. 2013;79(5):482-4.
266. Ziyaeifard M, Mehrabani MJ, Faritus SZ, Khazaei Koochpar M, Ferasatkish R, Hosseinnjad H, et al. Premedication with oral pregabalin for the prevention of acute postsurgical pain in coronary artery bypass surgery. *Anesth Pain Med*. 2015;5(1):e24837.
267. Joshi SS, Jagadeesh AM. Efficacy of perioperative pregabalin in acute and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann Card Anaesth*. 2013;16(3):180-5.
268. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammaren E, Kontinen VK, Raivio P, Tarkkila P, et al. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011;106(6):873-81.
269. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin*. 2008;24(4):789-856, ix.
270. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *Med J Aust*. 2016;204(8):315-7.
271. Buvanendran A, Kroin JS, Kari M, Tuman KJ. Can a single dose of 300 mg of pregabalin reach acute antihyperalgesic levels in the central nervous system? *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(6):535-8.