



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α΄ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΕΝΤΡΟ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Αλγολογία
Αντιμετώπιση του Πόνου
Διάγνωση και Θεραπεία
Φαρμακευτικές, Παρεμβατικές και άλλες Τεχνικές

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ, ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ, ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

ΤΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ ΡΕΚΑΤΣΙΝΑ ΜΑΡΤΙΝΑΣ

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΛΙΔΟΚΑΪΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΞΜΕΔΕΤΟΜΙΔΙΝΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ.
ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

ΣΤΑΙΚΟΥ Χ., Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Α΄ Αναισθησιολογική
Κλινική, Κέντρο Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Μέλη τριμελούς επιτροπής:

ΘΕΟΔΩΡΑΚΗ Κ., Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Α΄
Αναισθησιολογική Κλινική, Κέντρο Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής, Αρεταίειο
Νοσοκομείο

ΤΣΑΡΟΥΧΑ Α., Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Α΄ Αναισθησιολογική
Κλινική, Κέντρο Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Διευθύντρια Προγράμματος: ΣΙΑΦΑΚΑ ΙΩΑΝΝΑ, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας,
Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής, Α΄ Αναισθησιολογική Κλινική, Κέντρο
Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Ευχαριστίες

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε από τη φοιτήτρια Ρεκατσίνα Μαρτίνα στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ, ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ, ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ».

Η διεκπεραίωση του προγράμματος υποστηρίχτηκε πλήρως από την υποτροφία που μου χορηγήθηκε από το «**Ίδρυμα Ωνάση**».

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην επιβλέπουσα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Στάικου Χρυσούλα, στα μέλη της τριμελούς επιτροπής, Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Τσαρουχά Αθανασία και Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Θεοδωράκη Κασσιανή για το υποστηρικτικό τους έργο, καθώς επίσης και στη Διευθύντρια του προγράμματος και Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής της Α' Αναισθησιολογικής Κλινικής, Κέντρου Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής, Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου, κ. Σιαφάκα Ιωάννα για την καθοδήγηση της καθ' όλη τη διάρκεια του προγράμματος.

Περιεχόμενα

1. Περίληψη (σελ. 3)
2. Abstract (σελ. 5)
3. Γενικό μέρος (σελ. 6)
 - a. Εισαγωγή(σελ. 6)
 - b. Παθοφυσιολογία οξέος πόνου (σελ. 6)
 - c. Φυσιολογία και Ανατομία του Πόνου μετά από Υστερεκτομή-Ινομυωματεκτομή (σελ. 8)
 - d. Ορισμός Χρόνιου Μετεγχειρητικού Πόνου (σελ. 9)
 - e. Μηχανισμοί νευρικής ευαισθητοποίησης και μετάπτωσης σε χρόνια πόνο (σελ. 9)
 - f. Ποσοστά χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου που καταγράφονται σε μελέτες (σελ. 11)
 - g. Σημασία συνύπαρξης νευροπαθητικών στοιχείων (σελ. 12)
 - h. Παράγοντες Κινδύνου Ανάπτυξης ΧΜΠ σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (σελ. 12)
 - i. Ποσοστά εμφάνισης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου μετά από γυναικολογική επέμβαση σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (σελ. 16)
 - j. Ποσοστά εμφάνισης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου μετά από υστερεκτομή σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (σελ. 16)
 - k. Πρόληψη και περιορισμός μετάπτωσης οξέος μετεγχειρητικού πόνου σε χρόνια (σελ. 17)
 - l. Προτεινόμενοι τρόποι από τη βιβλιογραφία για την πρόληψη και τον περιορισμό της μετάπτωσης σε χρόνια πόνο (σελ. 18)
 - m. Ψυχολογικές στρατηγικές (σελ. 20)
 - n. Πολυπαραγοντικές φαρμακολογικές στρατηγικές (σελ. 20)
 - o. Τοπική αναισθησία/αναλγησία (σελ. 21)
 - p. Enhanced postoperative recovery programs (σελ.21)
 - q. Πρόληψη και Διαχείριση (σελ. 21)
 - r. Μελετώμενα Φάρμακα
 - i. Λιδοκαΐνη (σελ. 22)
 - ii. Δεξμεδετομιδίνη (σελ. 23)
 - s. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) των φαρμάκων:
 - i. ΑΕ Λιδοκαΐνης (σελ. 24)
 - ii. ΑΕ Δεξμεδετομιδίνης (σελ. 25)
4. Ειδικό μέρος (σελ. 26)
 - a. Ερευνητικά ερωτήματα/ υποθέσεις εργασίας (σελ. 26)
 - b. Μεθοδολογία (σελ. 27)
 - c. Μετρήσεις (σελ. 29)
 - d. Μεθοδολογία Στατιστικής Ανάλυσης (σελ. 29)
 - e. Αποτελέσματα (σελ. 30)
 - f. Συζήτηση (σελ. 43)
5. Συμπέρασμα (σελ. 46)
6. Βιβλιογραφία (σελ. 47)

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος (ΧΜΠ) αποτελεί για σημαντικό αριθμό ασθενών το βασικότερο πρόβλημα ακόμη και αρκετούς μήνες μετά από τη χειρουργική επέμβαση. Από τη βιβλιογραφία, προκύπτει ότι στους 12 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης μέτριου έως σοβαρού ΧΜΠ έχει αρκετά υψηλά ποσοστά, ενώ σε πολύ μεγάλο ποσοστό των ανωτέρω ασθενών, καταγράφονται νευροπαθητικά στοιχεία. Τα παραπάνω στοιχεία είναι ανησυχητικά και οδηγούν σε αναζήτηση τόσο περιορισμού των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης ΧΜΠ, όσο και σε αναζήτηση των προγνωστικών στοιχείων των ασθενών που πρόκειται να αναπτύξουν ΧΜΠ, προκειμένου να δοθεί ιδιαίτερη σημασία σε αυτούς καθώς και έγκαιρη, εξατομικευμένη θεραπεία του πόνου τους.

Μεθοδολογία: Στην παρούσα διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, συμπεριλήφθηκαν 51 γυναίκες, ηλικίας 30-70 ετών, ASA I-II, οι οποίες υποβλήθηκαν σε κοιλιακή ολική υστερεκτομή ή κοιλιακή ινομυωματεκτομή. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες. Πριν την εισαγωγή στην αναισθησία ελάμβαναν ενδοφλέβιο διάλυμα με ρυθμό 0.9ml/kg/h για 10 λεπτά, μέσω μιας ηλεκτρονικής αντλίας. Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και μέχρι το τελευταίο ράμμα η ροή ρυθμιζόταν στα 0.15ml/kg/h. Η σύριγγα περιείχε είτε λιδοκαΐνη 10mg/ml (δόση φόρτισης 1.5mg/kg, δόση διατήρησης 1.5mg/kg/h), είτε δεξμεδετομιδίνη 4mcg/ml (δόση φόρτισης 0.6mcg/kg, δόση διατήρησης 0.6mcg/kg/h), είτε NaCl 0,9%. Όλες οι σύριγγες ήταν πανομοιότυπες, περιείχαν 50ml διαλύματος, ενώ οι ασθενείς ελάμβαναν τα διαλύματα με τον ίδιο ρυθμό. Στη συνέχεια, μετά από στενή παρακολούθηση για τις πρώτες 48 ώρες μετεγχειρητικά, οι ασθενείς αξιολογούνταν ως προς την πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιου πόνου στους 3, 6 και 12 μήνες μετά το χειρουργείο.

Αποτελέσματα: Στην τελική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από 42 ασθενείς. Ανεξαρτήτως ομάδας, οι ασθενείς με μεγαλύτερα NRS (Numerical Rating Score) cough- σκορ στις 48 ώρες ανέφεραν μεγαλύτερες τιμές πόνου NRS στους 3 (p=0.01) και 6 μήνες 3 (p=0.03). Η λιδοκαΐνη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου στους 6 μήνες (p=0.014), νωρίτερα δηλαδή σε σχέση με τη δεξμεδετομιδίνη (p=0.005) ή το εικονικό φάρμακο (p=0.001), όπου η διαφορά αυτή προέκυψε στους 12 μήνες. Επιπλέον, αναφορικά με το νευροπαθητικό πόνο, οι μεγαλύτερες τιμές NRS cough στις 48 ώρες συσχετίστηκαν με υψηλότερες τιμές DN4 στους 6 (p=0.02) και 12 μήνες (p=0.04). Τέλος, οι τιμές του DN4 στους 12 μήνες συγκριτικά με τις τιμές στους 3 μήνες αναδείχθηκαν σημαντικά μειωμένες, τόσο για την ομάδα που έλαβε λιδοκαΐνη (p=0.007), όσο και για την ομάδα που έλαβε δεξμεδετομιδίνη (p=0.029).

Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματα μας δείχνουν υπεροχή της λιδοκαΐνης όσον αφορά το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ίαση του εναπομείναντος μετεγχειρητικού πόνου. Επιπλέον τόσο η δεξμεδετομιδίνη, όσο και η λιδοκαΐνη δείχνουν να έχουν προστατευτικό ρόλο απέναντι στα νευροπαθητικά στοιχεία που αναπτύσσονται παράλληλα με το ΧΜΠ.

Abstract

Introduction: Chronic postoperative pain (CPP) may represent the most significant problem for a great number of patients, even several months after surgery. In the present study we assessed the efficacy of perioperative lidocaine and dexmedetomidine in preventing the development of CPP.

Materials and Methods: In this randomized, double-blind study, 51 women aged 30-70 years, ASA I-II, who underwent abdominal total hysterectomy or myomectomy were included. They were randomized into 3 groups and received lidocaine, dexmedetomidine or placebo. Before induction of anesthesia, a loading dose was given to all patients as an intravenous infusion at a rate of 0.9ml/kg/h for 10 minutes via an electronic pump. After anesthesia induction, the intravenous infusion continued at a rate of 0.15ml/kg/h until last skin suture. The syringe contained either lidocaine 10mg/ml (loading dose 1.5mg/kg, maintenance dose 1.5mg/kg/h), or dexmedetomidine 4mcg/ml (loading dose 0.6mcg/kg, maintenance dose 0.6mcg/kg/h), or NaCl 0,9%. All syringes were identical, containing 50ml of solution and patients received the same infusion rate (0.9ml/kg/h for 10 minutes, followed by 0.15ml/kg/h) in order to ensure blindness. After a close postoperative follow up for 48h, the patients were subsequently evaluated for CPP at 3, 6 and 12 months postoperatively.

Results: Data from 42 women were analyzed. Regardless of group, older age and higher NRS (Numerical Rating Scale) cough scores at 48h were associated with higher NRS scores at 3 ($p=0.01$) and 6 months ($p=0.03$). Lidocaine was associated with superior ($p=0.014$) and earlier pain reduction (at 6 months) compared with dexmedetomidine ($p=0.005$) and placebo ($p=0.001$) at 12 months. Regarding neuropathic pain, higher NRS cough values at 48h were associated with higher DN4 values at 6 ($p=0.02$) and 12 months ($p=0.04$). Finally, DN4 values were significantly reduced at 12 months compared to the 3-month values for both lidocaine ($p=0.007$) and dexmedetomidine groups ($p=0.029$).

Conclusion: Our results showed superiority of lidocaine regarding the time required to cure the remaining postoperative pain. In addition, both dexmedetomidine and lidocaine appeared to have a protective role against the neuropathic elements developed alongside the CPP.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η ανεπαρκής διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί μια πολύ κοινή αιτία μετάπτωσης αυτού σε χρόνιο (Lavand'homme, 2017). Το 1998, οι Crombie et al. σημείωσαν ότι το 22,5% των ασθενών που παρακολουθούν κλινικές πόνου αποδίδουν τον πόνο τους σε μια προηγούμενη χειρουργική επέμβαση και έκτοτε, πολυάριθμα πρωτότυπα ερευνητικά άρθρα, άρθρα ανασκόπησης και δημοσιεύματα έχουν αντιμετωπίσει το ζήτημα του χρόνιου πόνου μετά τη χειρουργική επέμβαση. Ο πόνος που διαρκεί περισσότερο από το αναμενόμενο μετά από χειρουργική επέμβαση προκαλεί ανικανότητα και ταλαιπωρία και αυτά τα δύο στοιχεία σχετίζονται με μειωμένη ποιότητα ζωής και αυξημένη χρήση πόρων υγειονομικής περίθαλψης. Η κατάλληλη θεραπεία πόνου αποτελεί ανθρώπινο δικαίωμα και η συμπερίληψη του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου (ΧΜΠ) στο ICD-11 αναμένεται να αυξήσει την αναγνώριση του προβλήματος και να προωθήσει τη διεπιστημονική έρευνα στον τομέα. Πράγματι, ο ΧΜΠ είναι τώρα αποδεκτός ως σημαντικό αντίκτυπο της χειρουργικής επέμβασης (Lohman et al, 2010). Οποιοδήποτε τραύμα ιστού μπορεί να οδηγήσει σε "χρόνιο πόνο", ο οποίος εξ ορισμού είναι πόνος που επιμένει μετά από το φυσιολογικό χρόνο επούλωσης (Treede et al, 2015).

Παθοφυσιολογία οξέος πόνου

Έχουν διατυπωθεί πολυάριθμες θεωρίες για να εξηγήσουν τη διαδικασία αντίληψης των βλαβερών ερεθισμάτων. Για παράδειγμα, η θεωρία «specificity theory», του Descartes, η θεωρία «intensity theory» από τον Sydenham και η θεωρία «ελέγχου πύλης» από τους Melzack και Wall. Η αντίληψη του πόνου εξαρτάται από το βαθμό του επιβλαβούς ερεθίσματος, της τοπικής αναστολής από τα κέντρα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και των αποκρίσεων των νευρώνων μετάδοσης δεύτερης τάξης. Ο Woolf (2011) πρότεινε μια νέα θεωρία για να εξηγήσει την επεξεργασία του πόνου, υποδηλώνοντας ότι η πρωτογενής και δευτερογενής υπεραλγησία καθώς και οι ποιοτικές διαφορές μεταξύ του φυσιολογικού, φλεγμονώδους και νευροπαθητικού πόνου αντανακλούν την ευαισθητοποίηση τόσο των περιφερικών αλγαισθητικών υποδοχέων, όσο και των νωτιαίων νευρώνων. Η επιβλαβής αντίληψη είναι το αποτέλεσμα διαφόρων ξεχωριστών διεργασιών που ξεκινούν στην περιφέρεια, επεκτείνονται στους νευράξονες και τερματίζουν στις υπερνωτιαίες περιοχές που είναι υπεύθυνες για την ερμηνεία του πόνου και την αντίδραση σε αυτόν (Ji και Woolf, 2001).

Ο πόνος μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο όταν προσαχθεί το αλγαισθητικό ερέθισμα στο φλοιό. Οι περισσότερες μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου αναφέρουν ενεργοποίηση των αισθητικών και συγκινησιακών δομών του εγκεφάλου μετά από ένα αλγαισθητικό ερέθισμα, αποδεικνύοντας ότι η αντίληψη του πόνου είναι μια πολύπλοκη εμπειρία με συναισθηματικές παραμέτρους και γνωστικούς παράγοντες, όπου η προηγούμενη εμπειρία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντίληψη του πόνου. Συνεπώς, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να αντιμετωπίσει τον πόνο τόσο από τη φυσική όσο και συναισθηματική πλευρά (Calderon et al, 2012).

Οι τραυματισμένοι ιστοί απελευθερώνουν διάφορες ουσίες, όπως κάλιο, προσταγλανδίνες, ισταμίνη, βραδυκινίνες, οι οποίες είναι προαλγαισθητικές και οι οποίες προκαλούν παράλληλα ανοσολογική απάντηση. Αυτοί οι φλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες ευαισθητοποιούν άμεσα τους αλγαισθητικούς υποδοχείς γύρω από το σημείο που έχει υποστεί βλάβη, καθώς και τους γύρω νευρώνες. Η πρωτοπαθής υπεραλγησία, η οποία ακολουθεί την απελευθέρωση αυτών των παραγόντων, μπορεί να χαρακτηριστεί ως η μείωση στο κατώφλι του πόνου μέσα και γύρω από τη βλάβη (Byers και Bonica, 2001).

Είναι γνωστό ότι οι σημαντικότερες ίνες στη μετάδοση των αλγαισθητικών ερεθισμάτων είναι οι ίνες Αδ και C. Οι πρώτες θα μεταδώσουν με μεγάλη ταχύτητα μια σύντομη και οξεία αίσθηση (πχ. Νυγμό από καρφίτσα), η οποία γίνεται αντιληπτή ακριβώς στο σημείο διέγερσης. Μετά από αυτό, οι ίνες C θα μεταδώσουν τις πληροφορίες τους με μια σχετικά μεγάλη καθυστέρηση (100 milliseconds σε ένα δευτερόλεπτο, ανάλογα με τη θέση διέγερσης) και αυτή η δεύτερη αισθητική είσοδος θα έχει ως αποτέλεσμα μια πιο διάχυτη και βαθιά αίσθηση πόνου (Marchand, 2008).

Η δευτερογενής υπεραλγησία είναι ένα φαινόμενο που αναφέρεται στην ευαισθητοποίηση που συμβαίνει στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η επαναλαμβανόμενη στρατολόγηση των ινών C μετά από τραυματισμό θα προκαλέσει κεντρική ευαισθητοποίηση μεταβάλλοντας τις απαντητικές ιδιότητες των δευτερογενών νευρώνων. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού πυροδότησης, ένα φαινόμενο γνωστό ως wind up (κούρδισμα) (Mendel, 1966). Η υψηλής συχνότητας στρατολόγηση των ινών C, είτε από αυξημένα επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα είτε από μία τονική διέγερση (Granot et al, 2006), θα προκαλέσει αύξηση της αντίληψης του πόνου, ακόμη και αν η ένταση της διέγερσης παραμένει σταθερή. Η ευαισθητοποίηση του νωτιαίου μυελού μπορεί να παραμείνει για λίγα λεπτά, αλλά μπορεί επίσης να παραμείνει για ώρες ή και ημέρες. Η παρατεταμένη ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA θα προκαλέσει τη μεταγραφή ταχέως εκφραζόμενων γονιδίων (c-fos, c-jun), με αποτέλεσμα την

ευαισθητοποίηση των αλγαισθητικών υποδοχέων. Αυτή η πλαστικότητα του δευτερογενούς νευρώνα (neuroplasticity or neuralelasticity) θα οδηγήσει σε μειωμένο κατώφλι στο νωτιαίο μυελό, προκαλώντας υπεραλγησιακές και αλλοδυνικές αποκρίσεις που μπορεί να παραμείνουν ακόμη και μετά την επούλωση του τραύματος. Ο όρος πλαστικότητα (ή νευροπλαστικότητα), αναφέρεται στην ικανότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος να αλλάζει τη δομή και τη λειτουργία του ως απάντηση σε μάθηση νέων πληροφοριών (πχ εγκατάσταση μιας βλάβης, ή βελτίωση κινητικών δραστηριοτήτων κλπ). (Fucks & Flügge, 2014). Λαμβάνοντας υπόψη τον αντίκτυπο της ευαισθητοποίησης, ένα επιθετικό και έγκαιρο θεραπευτικό πλάνο για τη μείωση του πόνου θα βοηθήσει στην πρόληψη της ανάπτυξης χρόνιου πόνου (Ji και Wolf, 2001).

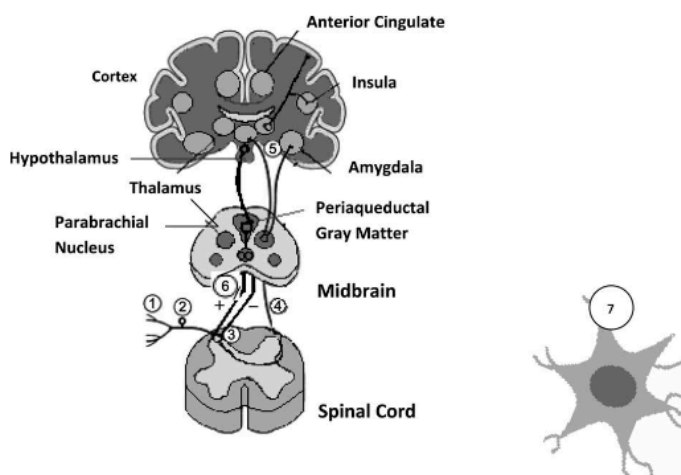


Fig. 1. Pain pathways. 1, peripheral nociceptor activation; 2, dorsal root ganglion; 3, dorsal horn synapse; 4, lateral (and anterior) spinothalamic tracts; 5, hypothalamus and limbic system; 6, descending facilitatory and inhibitory tracts; 7, activation of microglia.

Shipton EA. Post-surgical neuropathic pain. ANZJSurgery 2008; 548-555

Φυσιολογία και Ανατομία του Πόνου μετά από Υστερεκτομή- Ινομυωματεκτομή

Η νεύρωση της μήτρας προέρχεται από ποικίλες πηγές. Η παρασυμπαθητική νεύρωση προέρχεται από τα Ι2 έως Ι4 νωτιαία νεύρα, τα οποία συγχωνεύονται στο αυχενικό γάγγλιο του Frankenhauser. Η συμπαθητική νεύρωση, που αποτελεί και την κυρίαρχη νεύρωση της μήτρας, αποτελείται από τα Θ7-Θ8 νωτιαία νεύρα, τα οποία κατεβαίνουν στο έσω ηλιακό πλέγμα αμφοτερόπλευρα και συναντούν τα παρασυμπαθητικά ομόλογά τους. Μαζί αυτά τα νεύρα νευρώνουν εκτός από τη μήτρα, την ουροδόχο κύστη και το άνω μέρος του κόλπου. Εντός της μήτρας τα νεύρα διακλαδίζονται τόσο μέσα στις μυϊκές ίνες όσο και στο ενδομήτριο. Το περίνεο νευρώνεται από το παρακείμενο αιδοϊκό νεύρο, το οποίο εξέρχεται από το Ι2-Ι4 ιερό πλέγμα (Calderon et al, 2012).

Αν και αυτά τα προαναφερθέντα νεύρα είναι κυρίως υπεύθυνα για τη λειτουργία της μήτρας, η αντίληψη του πόνου προέρχεται από διαφορετικές θέσεις. Οι

σπλαγχνικές προσαγωγές ίνες από το σώμα της μήτρας μεταδίδουν τον πόνο στον εγκέφαλο, εισερχόμενες στο νωτιαίο μυελό στα επίπεδα Θ11-Θ12, ενώ τα επίπεδα νωτιαίου μυελού I2-I4 λαμβάνουν σήματα από τον τράχηλο της μήτρας, τον κόλπο και το περίνεο. Η αναγνώριση αυτής της απόκλισης είναι καίριας σημασίας, καθώς λόγω του υψηλού σημείου εισόδου των ινών που άγουν τον πόνο στο νωτιαίο μυελό, ο αποκλεισμός των κατώτερων στελεχών δε θα είναι επαρκής για την ανακούφιση του πόνου ανεξάρτητα από τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης (πχ λαπαροσκοπική έναντι ανοικτής διαδικασίας) (Althaus και Wax, 2005).

Ορισμός Χρόνιου Μετεγχειρητικού Πόνου

Ο πιο πρόσφατος ορισμός για τον ΧΜΠ που προτάθηκε από την ομάδα ενασχόλησης της IASP (International Association for the study of Pain) για τον χρόνια πόνο -IASP Task Force on Chronic Pain) και θα περιληφθεί στο ICD-11 (Schug et al, 2019) είναι:

- Πόνος που αναπτύσσεται μετά από μια χειρουργική επέμβαση ή αυξάνεται σε ένταση έπειτα από μια χειρουργική επέμβαση
- Ο πόνος πρέπει να έχει διάρκεια τουλάχιστον 3 μήνες και να έχει σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς
- Ο πόνος να αποτελεί συνέχεια οξέος μετεγχειρητικού πόνου ή να αναπτύσσεται μετά από μια περίοδο άνευ συμπτωμάτων
- Ο πόνος να εντοπίζεται στο χειρουργικό πεδίο ή σε μια συγκεκριμένη περιοχή (πχ περιοχή νεύρωσης, συγκεκριμένο νευροτόμιο σε χειρουργείο που περιλαμβάνει σπλάχνα)
- Άλλες πιθανές αιτίες για τον πόνο να έχουν αποκλειστεί (πχ λοίμωξη, υποτροπή καρκίνου)

Μηχανισμοί νευρικής ευαισθητοποίησης και μετάπτωσης σε χρόνια πόνο

Ο μετεγχειρητικός πόνος, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, προκύπτει από την ενεργοποίηση των αισθητήριων υποδοχέων των C και A-δέλτα ινών, οι οποίοι ανταποκρίνονται σε έντονους θερμικούς ή μηχανικούς ερεθισμούς, καθώς επίσης και από την ανίχνευση φλεγμονής από τους αισθητήρες του πόνου, ως συνέπεια τραυματισμού περιφερικών ιστών.

Μετά από τη χειρουργική τομή, οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές απελευθερώνονται από τον κατεστραμμένο ιστό και πυροδοτούν έναν φλεγμονώδη καταρράκτη. Αυτή η φλεγμονώδης απόκριση μειώνει το κατώφλι και αυξάνει την ανταπόκριση των αλγαισθητικών υποδοχέων στον κατεστραμμένο ιστό (Ringkamp & Meyer, 2005).

Ακολουθως, ποικίλα μόρια απελευθερώνονται στην περιφέρεια (προσταγλανδίνες, βραδυκινίνη, ισταμίνη, κυτοκίνες), τα οποία δρουν άμεσα στους πρωτεύοντες προσαγωγούς νευρώνες, μειώνοντας την ουδό διέγερσής τους, μια διαδικασία που είναι γνωστή ως περιφερική ευαισθητοποίηση (Azkue et al, 1998). Συγκεκριμένα, υπάρχει αυξημένη έκφραση των νευροπεπτιδίων που σχετίζονται με το γονίδιο καλσιτονίνης και την ουσία P στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού.

Παρόμοιες διεργασίες ευαισθητοποίησης μπορούν να λάβουν χώρα πιο κεντρικά ως αποτέλεσμα του "προσαγωγού καταιγισμού" που προκαλείται από την ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων ως απόκριση στη χειρουργική επέμβαση. Η κεντρική ευαισθητοποίηση αναφέρεται σε αλλοίωση των ιδιοτήτων απόκρισης των κεντρικών νευρώνων (π.χ. στο ραχιαίο κέρασ). Χαρακτηριστικά της κεντρικής ευαισθητοποίησης είναι, η αυξημένη ανταπόκριση στην ενεργοποίηση, το μειωμένο κατώφλι, τα διευρυμένα πεδία υποδοχής και η αυθόρμητη δραστηριότητα μετά από τραυματισμό, ενώ όλα τα προαναφερθέντα συμβάλλουν στην αύξηση του πόνου μετά από τη χειρουργική επέμβαση (Ringkamp & Meyer, 2005). Οι μηχανισμοί της περιφερικής και της κεντρικής ευαισθητοποίησης που αρχικά προστατεύουν, στη συνέχεια μπορεί να μετατραπούν σε δυσπροσαρμοστικούς μηχανισμούς, με επιβλαβείς συνέπειες για τον ασθενή.

Μία εκδήλωση κεντρικής ευαισθητοποίησης είναι η αλλοδυνία, όπου ο πόνος περιγράφεται ως μια πολύ δυσάρεστη ή επώδυνη εμπειρία σε μια συγκεκριμένη περιοχή, η οποία δεν οφείλεται σε κάποιο επώδυνο ερέθισμα αλλά σε ένα ερέθισμα που σε φυσιολογικές συνθήκες δεν προκαλεί πόνο, όπως η αφή. Μια δεύτερη εκδήλωση είναι η δευτερογενής υπεραλγησία, στην οποία παρατηρείται αύξηση της ευαισθησίας του πόνου σε μη τραυματισμένες περιοχές, πλησίον της περιοχής της πρωταρχικής βλάβης (Katz & Melzack, 1990). Η έκταση και η διάρκεια της κεντρικής ευαισθητοποίησης και η σημασία της στην προαγωγή του πόνου σε χρόνιο μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ατόμων, ακόμη και μετά από παρόμοιο τραυματισμό (Merskey & Bogduk, 1994).

Η περιφερική και η κεντρική ευαισθητοποίηση παραμένουν οι βασικοί μηχανισμοί της ανάπτυξης χρόνιου πόνου (Katz & Melzack, 1990). Ο συνδυασμός των ακόλουθων μηχανισμών λαμβάνει χώρα στην ανάπτυξη χρόνιου πόνου:

- Η μακροπρόθεσμη ενίσχυση των συναπτικών αποκρίσεων
- Η εξασθενημένη ανασταλτική τροποποίηση των αλγοϋποδοχέων
- Η ενισχυμένη διευκολυντική τροποποίηση των αλγοϋποδοχέων
- Οι φλεγμονώδεις αλλαγές του κεντρικού νευρικού συστήματος που πυροδοτούνται από τον επαγόμενο από τραυματισμό πολλαπλασιασμό της

ανοσολογικά ενεργούς μικρογλοίας και των αστροκυττάρων (Katz & Melzack, 1990)

Από τα ανωτέρω, όλα φαίνεται να είναι κρίσιμα στην ανάπτυξη και τη συντήρηση των συνθηκών κεντρικής ευαισθητοποίησης και χρόνιου πόνου (Katz & Melzack, 1990).

Η κατάσταση ενδογενούς τροποποίησης του πόνου ενός ατόμου μπορεί επίσης να επηρεάσει τη μετάβαση σε χρονιότητα αυτού. Οι ασθενείς με ανεπαρκή ανασταλτικά συστήματα είναι πιο ευάλωτοι στην ανάπτυξη ΧΜΠ μετά από θωρακοτομή ή μείζονα κοιλιακή επέμβαση (Merskey & Bogduk, 1994). Οι ασθενείς με αυξημένες διεγερτικές διεργασίες (δηλαδή με θετικό κροταφιαίο άθροισμα) εμφανίζουν υψηλότερο μετεγχειρητικό πόνο και είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ΧΜΠ (Merskey & Bogduk, 1994). Επιπλέον, η μετάφραση του mRNA στο περιφερικό τερματικό σημείο του πρωτεύοντος προσαγωγού αλγοϋποδοχέα παίζει ρόλο στη μετάβαση από τον οξύ στο χρόνιο πόνο (Woolf, 2011).

Η υπεραλγική προγύμναση (priming) χρησιμοποιείται σε ζωικά μοντέλα για να αποδειχθεί η μετάβαση από τον οξύ στο χρόνιο πόνο και εξαρτάται από την έψιλον ισοπροπυλική ισομορφή της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC epsilon). Η προγύμναση μπορεί να ανιχνευθεί ως ενισχυμένη και παρατεταμένη υπεραλγική ανταπόκριση στην προφλεγμονώδη κυτοκίνη, προσταγλανδίνη E2 (PGE2). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από μια μεταβολή στην ενδοκυτταρική οδό σηματοδότησης που προκαλεί υπεραλγησία διαμεσολαβούμενη από την PGE2 (Woolf, 2011). Εάν τα ανωτέρω συμβούν σε μια περίοδο λίγων μηνών, είναι πιθανό να συσχετιστούν με το σχηματισμό ενός τύπου μοριακής μνήμης στους πρωτεύοντες προσαγωγούς αλγοϋποδοχείς (Woolf, 2011).

Ποσοστά χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου που καταγράφονται σε μελέτες

Υπολογίζεται ότι το 30% των χειρουργημένων ασθενών υποφέρουν από έντονο πόνο (αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης > 6) κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά τη χειρουργική επέμβαση, ακόμη και μετά από μικρές επεμβάσεις (Gerbershagen, 2014). Ευτυχώς από τους προαναφερθέντες δεν αναπτύσσουν όλοι ΧΜΠ.

Στη μελέτη των Fletcher et al (2015) στους 12 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης μέτριου έως σοβαρού ΧΜΠ (NRS <6) ήταν 11,8% και σοβαρού ΧΜΠ (NRS ≥6) 2,2%. Ταυτόχρονα, σημεία νευροπαθητικού πόνου καταγράφηκαν σε 35,4% και 57,1% ασθενών με μέτριο και σοβαρό ΧΜΠ, αντίστοιχα. Η λειτουργική βλάβη στους 6 και

12 μήνες αυξήθηκε με τη αύξηση της σοβαρότητας του ΧΜΠ και την παρουσία νευροπαθητικών στοιχείων. Στην προαναφερθείσα μελέτη, ο προεγχειρητικός χρόνιος πόνος και το ποσοστό ύπαρξης σοβαρού πόνου την πρώτη μετεγχειρητική μέρα υπήρξαν σοβαροί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΧΜΠ. Επιπλέον, μια αύξηση κατά 10% του ποσοστού ύπαρξης σοβαρού πόνου την πρώτη μετεγχειρητική μέρα συσχετίστηκε με αύξηση κατά 30% της συχνότητας εμφάνισης ΧΜΠ στους 12 μήνες. Σημαντικό είναι να τονιστεί και το ποσοστό νευροπαθητικού πόνου, καθώς νευροπαθητικά στοιχεία μπορεί να υπάρχουν σε περίπου 35% των περιπτώσεων των ασθενών που έχουν αναπτύξει ΧΜΠ (Treede et al, 2015).

Όμως αξίζει να σημειωθεί ότι ο επιπολασμός των νευροπαθητικών στοιχείων διαφέρει ανάλογα με τις χειρουργικές διαδικασίες και ανάλογα με την πιθανότητα χειρουργικής ιατρογενούς βλάβης των νεύρων στη χειρουργηθείσα περιοχή. Επιπλέον, εξαρτάται από τη μέθοδο ή το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της παρουσίας του χρόνιου μετεγχειρητικού νευροπαθητικού πόνου (ΧΜΝΠ) (Duale et al, 2014 και Haroutiunian et al, 2013).

Σημασία συνύπαρξης νευροπαθητικών στοιχείων

Τα σημάδια του νευροπαθητικού πόνου είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται, επειδή συνδέονται πάντοτε με υψηλότερη ένταση πόνου και χαμηλότερη ποιότητα ζωής (Duale et al, 2014; Fletcher et al 2011; Fletcher et al, 2015). Επιπλέον, ο νευροπαθητικός πόνος απαιτεί συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση. Καθώς ένα νευροπαθητικό στοιχείο είναι παρόν στο ένα τρίτο των περιπτώσεων ΧΜΠ τουλάχιστον, ο καθορισμός των παραγόντων που συμβάλλουν στο να γίνει οδυνηρή η βλάβη των νεύρων είναι εξαιρετικά σημαντική. Σημαντικό είναι να τονιστεί όμως πως δεν οδηγούν όλες οι αλλοιώσεις του σωματοαισθητικού συστήματος σε νευροπαθητικό πόνο (Sommers et al, 2010).

Παράγοντες Κινδύνου Ανάπτυξης ΧΜΠ σύμφωνα με τη βιβλιογραφία

Η στιγμή της μετάπτωσης του μετεγχειρητικού πόνου σε χρόνια συχνά παραμένει άγνωστη, ενώ οι παράγοντες κινδύνου που ενέχονται στη μετάβαση του οξέος σε χρόνια μετεγχειρητικό πόνο πιθανότατα διαφέρουν από εκείνους που συμμετέχουν στη διατήρηση του χρόνιου πόνου από τη στιγμή που αυτός αναπτύσσεται (Katz et al, 2012).

Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του ΧΜΠ είναι οι εξής:

- (1) η ένταση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου
- (2) η παρουσία πόνου προεγχειρητικά στο τμήμα του σώματος που θα γίνει η επέμβαση ή οπουδήποτε αλλού (συμπεριλαμβανομένων συνυπαρχουσών χρόνιων επώδυνων καταστάσεων όπως ινομυαλγία, κεφαλαλγία, πόνος οσφυϊκής χώρας ή σύνδρομο ανήσυχων ποδιών)
- (3) συμπτώματα ψυχολογικής δυσφορίας και μεγάλου άγχους όπως κατάθλιψη, υπερβολικό άγχος ή καταστροφολογία (Lavand'homme, 2017).

Η ένταση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου, παρόλο που η σχέση μεταξύ οξέος μετεγχειρητικού πόνου και ΧΜΠ δεν είναι απαραίτητως αιτιατή. Κατά τις πρώτες 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, η υψηλή ένταση πόνου, η ύπαρξη σημείων νευροπαθητικού πόνου και υπεραλγησίας (κλινικός συσχετισμός με την ευαισθητοποίηση του κεντρικού νευρικού συστήματος) είναι όλα προγνωστικά ΧΜΠ και πιο συγκεκριμένα ΧΜΝΠ (χρόνιου μετεγχειρητικού νευροπαθητικού πόνου) (Sommers, 2010). Το ιστορικό προηγηθείσας νευροπάθειας είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου, ο οποίος υπογραμμίζει το ρόλο της γενετικής προδιάθεσης για μια λιγότερο επιτυχημένη αναγέννηση των νεύρων μετά από τραυματισμό, που οδηγεί τελικά στην ανάπτυξη του ΧΜΠ (Duale et al, 2014 και Martinez et al, 2012).

Πιο αναλυτικά:

1) Οξύς μετεγχειρητικός πόνος

Η ένταση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, όπως προηγουμένως αναφέρθηκε, είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΧΜΠ. Εκτιμάται ότι το 30% των ασθενών υποφέρουν από σοβαρό πόνο κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά τη χειρουργική επέμβαση, ακόμη και μετά από μικρές επεμβάσεις (Gerbershagen et al, 2014) ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης χρόνιου πόνου συσχετίστηκε με τη διάρκεια πόνου υψηλής έντασης (Fletcher et al, 2015).

2) Προεγχειρητικός πόνος

Η ύπαρξη προεγχειρητικού πόνου στην περιοχή που θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή και αλλού αποτελεί επίσης μείζονα παράγοντα κινδύνου για πόνο που παραμένει και πιθανότατα μεταπίπτει σε χρόνια, μετά από χειρουργική επέμβαση. Δύο είναι οι πιθανές εξηγήσεις για το φαινόμενο αυτό. Αρχικά η σχέση μεταξύ του πόνου και της ευαισθητοποίησης στον περαιτέρω πόνο και έπειτα η επίδραση της λήψης αναλγητικών προεγχειρητικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή

αναλγητικά πριν από τη χειρουργική επέμβαση αναφέρουν υψηλότερο οξύ μετεγχειρητικό πόνο και διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για επώδυνη παρατεταμένη ανάρρωση, ιδίως μετά από ορθοπεδικές διαδικασίες (Zywiell et al, 2011).

3) Εμπειρία του πόνου/ ψυχολογικοί παράγοντες

Η εμπειρία του πόνου προκύπτει τόσο από την ενίσχυση του πόνου όσο και από την ψυχολογική φόρτιση. Είναι γνωστό πως ορισμένοι ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση σοβαρού πόνου τόσο αμέσως μετά τη βλάβη των ιστών όσο και στη συνέχεια. Συνεπώς, η πρόοδος στις στρατηγικές πρόληψης πρέπει να συνδέεται στενά με την εξατομίκευση των θεραπειών με βάση το φαινότυπο του πόνου του κάθε ασθενούς (Lavand'homme, 2017). Η ψυχική υγεία έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα του ασθενούς να ανακάμψει μετά από χειρουργική επέμβαση. Υπάρχει ένας ευάλωτος πληθυσμός ατόμων με μειωμένη ικανότητα τόσο αντιμετώπισης του πόνου, όσο και αδυναμία αναμονής/πρόβλεψης ή ελέγχου αυτού. Η τάση προς τη ύπαρξη άγχους, ψυχολογικής δυσφορίας (πχ. κατάθλιψη), η ευερεθιστότητα και οι καταστροφικές σκέψεις είναι όλα παράγοντες κινδύνου τόσο για σοβαρό οξύ μετεγχειρητικό πόνο όσο και για ΧΜΠ (Althaus et al, 2014). Ωστόσο, η σημασία αυτών των ψυχολογικών παραγόντων ποικίλλει από τον ένα χειρουργικό πληθυσμό στο άλλο. Για παράδειγμα, οι καταστροφικές σκέψεις έχουν μικρή μόνο επίδραση στον πόνο μετά από καισαρική τομή σε σύγκριση με το ρόλο τους στον πόνο μετά από χειρουργική επέμβαση καρκίνου του μαστού (Richez et al, 2015). Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι η δραματοποίηση της κατάστασης από ένα παιδί που υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση δεν έχει καμία επίδραση στην ανάκαμψη, η επίδραση της γονικής δραματοποίησης πριν από τη χειρουργική επέμβαση του παιδιού τους, προβλέπει σημαντικά καθυστερημένη ανάκαμψη. Επιπροσθέτως, καθώς αυξάνεται ο χρόνος που περνάει από τη χειρουργική επέμβαση, οι γονείς ασκούν όλο και μεγαλύτερη επιρροή στην απόκριση των παιδιών τους στον πόνο (Rabbitts et al, 2015).

4) Υποξεία περίοδος πόνου (μετά το εξιτήριο) και ο ρόλος των υπηρεσιών πόνου κατά τη μεταβατική αυτή περίοδο

Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, ο μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να διαρκέσει αρκετές εβδομάδες. Αυτή η περίοδος του "υποξέος πόνου" παραμένει μια μάλλον παραγκωνισμένη κατάσταση, μια "γκρίζα ζώνη" όπως αναφέρεται στις κλινικές έρευνες, παρά τον κρίσιμο ρόλο της στην αποκατάσταση και την επιστροφή των ασθενών στην κατάσταση που είχαν πριν τη χειρουργική επέμβαση (Lavand'homme, 2011). Μερικές προοπτικές μελέτες έχουν υπογραμμίσει την προγνωστική αξία της ύπαρξης πόνου στις 30 ημέρες ή στις 6 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση ως παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΧΜΠ, όπως για

παράδειγμα μετά από χειρουργείο βουβωνοκήλης ή κοσμητικής επέμβασης μαστού (Lavand'homme, 2011).

Σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν μεταξύ 6 εβδομάδων και 3 μηνών μετά τη χειρουργική επέμβαση, παρουσιάζονται υποομάδες ασθενών που θα ξεπεράσουν ή όχι τον πόνο τους μετά από αρθροπλαστική γόνατος (Page et al, 2015). Η ένταση υποξέος πόνου 30 ημέρες μετά από χειρουργείο αντικατάστασης γόνατος αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για σοβαρό ΧΜΠ στους 3 και 6 μήνες σύμφωνα με τους Grosu et al (2016). Η ένταση του πόνου μπορεί να αυξηθεί ακόμη και κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου, αποκαλύπτοντας την ύπαρξη μιας διαδικασίας νευροπαθητικού πόνου, όπως παρατηρήθηκε μετά από αποκατάσταση βουβωνοκήλης ή από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση σε μονάδες αποκατάστασης (Padua et al, 2012). Αξίζει να σημειωθεί ότι όχι μόνο η ένταση του πόνου αλλά και η δυσάρεστη αίσθηση του πόνου μπορεί να είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες της μετέπειτα ανάπτυξης ΧΜΠ, όπως εμφανίζεται στον παιδιατρικό πληθυσμό κατά την υποξεία περίοδο (π.χ. στις 6 εβδομάδες) (Page et al, 2013). Για μια μεγάλη πλειοψηφία ασθενών, η χειρότερη περίοδος πόνου εμφανίζεται κατά την επιστροφή στο σπίτι (π.χ. εξωτερικοί ασθενείς- χειρουργεία μιας ημέρας), αλλά και κατά τη διάρκεια αποκατάστασης (π.χ. σε ορθοπεδικούς ασθενείς) (Althaus et al, 2012; DeKock, 2009).

Στον Πίνακα που ακολουθεί φαίνονται συγκεντρωμένοι οι παράγοντες κινδύνου για τη μετάπτωση του οξέος περιεγχειρητικού πόνου σε χρόνια. Σύμφωνα με τον Shipton (2014), η εκ των προτέρων γνώση και αξιολόγηση των παραγόντων αυτών μπορεί να λειτουργήσει προστατευτικά για τους ασθενείς, ως προς την ανάπτυξη χρόνιου πόνου, μετά από τις κατάλληλες ενέργειες.

| Παράγοντες Κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιου πόνου | |
|---|--|
| Προεγχειρητικοί παράγοντες | |
| Δημογραφικοί Παράγοντες και προεγχειρητική κατάσταση πόνου | Γυναικείο Φύλο Νεαρή Ηλικία Προεγχειρητικός πόνος μακριά από το χειρουργικό πεδίο Προεγχειρητικός πόνος στο χειρουργικό πεδίο |
| Γενετικοί | Γενετικοί πολυμορφισμοί Φαρμακογενομική |
| Διεγχειρητικοί παράγοντες | Ανοιχτή έναντι ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής Θέση χειρουργείου (πχ, θωρακοτομή, στερνοτομή, μαστεκτομή κλπ.) |

| | |
|-----------------------------------|---|
| | <p>Διάρκεια χειρουργικής επέμβασης</p> <p>Καταστροφή νεύρων στην περιοχή που υποβάλλεται σε χειρουργείο</p> <p>Μικρές χειρουργικές μονάδες (έναντι μεγάλων χειρουργικών κέντρων)</p> <p>Διαθερμία</p> <p>Περίσσεια ενδοφλέβιων Υγρών</p> |
| Μετεγχειρητικοί Παράγοντες | <p>Αποκλεισμός Red Flags (μόλυνση, αιμορραγία, σύνδρομο διαμερίσματος, ελλιπής αντιμετώπιση πόνου και αυξημένη ένταση πόνου)</p> <p>Αυξημένη μετεγχειρητική αναλγησία</p> <p>Διενέργεια χειρουργείου σε προηγουμένως τραυματισμένη περιοχή</p> <p>Ακτινοβολίες ή χημειοθεραπεία μετά το χειρουργείο</p> <p>Επαναλαμβανόμενα χειρουργεία στην ίδια περιοχή</p> |

Ποσοστά εμφάνισης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου μετά από γυναικολογική επέμβαση σύμφωνα με τη βιβλιογραφία

Μετά από γυναικολογική επέμβαση ο χρόνιος πόνος έχει μελετηθεί κυρίως μετά από καισαρική τομή (Nikolajsen et al, 2004; Almeida et al, 2002) αλλά σύμφωνα με τους Brandsborg et al (2008) και τους Brandsborg et al (2009), τα ποσοστά των γυναικών που αναφέρουν πυελικό πόνο 12 μήνες μετά από υστερεκτομή κυμαίνεται από 5-32%.

Ποσοστά εμφάνισης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου μετά από υστερεκτομή σύμφωνα με τη βιβλιογραφία

Στη μελέτη των Han και συνεργατών (2017) αναφέρεται ότι η επίπτωση του χρόνιου πόνου στους 3 μήνες μετά την υστερεκτομή ήταν 27,7%. Επιπλέον δύο μελέτες που έλαβαν χώρα σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή για καλοήθεις αιτίες, διαπίστωσαν ότι η συνολική επίπτωση ΧΜΠ στους 6 μήνες μετά από λαπαροσκοπική ή κοιλιακή υστερεκτομή ήταν 26% (Pokkinen et al, 2015) και η συχνότητα εμφάνισης μέτριου έως σοβαρού ΧΜΠ ήταν 10,2% στους 3 και 9% στους 12 μήνες, μετά από κοιλιακή, κοιλιακή ή λαπαροσκοπική υστερεκτομή (Theunissen

et al, 2016). Η μελέτη του 2015 που αφορούσε λαπαροσκοπική ή κοιλιακή υστερεκτομή εντόπισε μεταξύ των παραγόντων κινδύνου το ιστορικό καπνίσματος, την εμφάνιση έντονου πόνου 4 ώρες μετά το χειρουργείο καθώς επίσης και τη λαπαροσκοπική επέμβαση (Pokkine et al, 2015), ενώ η μελέτη του 2016 που περιλάμβανε κοιλιακή, κοιλιακή ή λαπαροσκοπική υστερεκτομή έδειξε ότι αυξημένο κίνδυνο φέρανε οι ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό προεγχειρητικό πόνο. Η αυξημένη ανησυχία προεγχειρητικά σχετικά με το επικείμενο χειρουργείο, ο μετεγχειρητικός πόνος την 4η ημέρα και η λοίμωξη που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου εμφάνισης χρόνιου πόνου μετά το χειρουργείο (Theunissen et al, 2016).

Πρόληψη και περιορισμός μετάπτωσης οξέος μετεγχειρητικού πόνου σε χρόνια

Εξαιτίας του ότι η θεραπεία ενός εγκατεστημένου ΧΜΠ είναι δύσκολη, είναι πολύ σημαντική η πρόληψη (Dworkin et al, 2010). Έχει προταθεί ότι η επιλογή των παραγόντων που θα εμποδίσουν τη μετάπτωση του οξέος σε χρόνια πόνο πρέπει να περιλαμβάνουν παράγοντες που παρεμποδίζουν την ευαισθητοποίηση (πχ. γκαμαπεντίνη) και όχι μόνο παράγοντες ανακούφισης του σωματικού πόνου (πχ οπιοειδή). Για το σκοπό αυτό έχουν μελετηθεί διάφορα συνοδά φάρμακα, μεταξύ των οποίων η κεταμίνη και η πρεγκαμπαλίνη (Shipton, 2014).

Η χορήγηση προληπτικής αναλγησίας με την οποία αποφεύγονται η κεντρική ευαισθητοποίηση που προκαλείται από τη χειρουργική επέμβαση, καθώς και ο έντονος μετεγχειρητικός πόνος δεν έχει αποδειχθεί αν είναι ή όχι κλινικά αποτελεσματική (Clarke et al, 2011). Ο βαθμός στον οποίο τα περιεγχειρητικά περιφερικά αλγαισθητικά ερεθίσματα συμβάλλουν στην κεντρική ευαισθητοποίηση και τον μετεγχειρητικό πόνο παραμένει άγνωστος (Clarke et al, 2011). Η κεντρική ευαισθητοποίηση μπορεί να επάγεται και από άλλους παράγοντες εκτός από τον περιφερικό αλγαισθητικό φραγμό που σχετίζεται με την τομή και από άλλα επιβλαβή διεγχειρητικά συμβάντα. Επιπλέον, υπάρχει αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα που σχετίζεται με στρατηγικές αναλγησίας που βασίζονται αποκλειστικά στα οπιοειδή (όπως ναυτία, έμετος, καταστολή, κνησμός, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων και αναπνευστική καταστολή) (Clarke et al, 2011).

Μακροπρόθεσμες συνέπειες της περιεγχειρητικής χορήγησης οπιοειδών (όπως πχ. η ανάπτυξη χρόνιων μετεγχειρητικών συνδρόμων, η υπεραλγησία ή η ανοσοτροποποίηση) αναγνωρίζονται ολοένα και περισσότερο (Shipton, 2013). Σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα οπιούχα φάρμακα τείνουν να μην είναι αποτελεσματικά στην ανακούφιση του πόνου που προκαλείται από το βήχα, ενώ ο

συνδυασμός τους με μη οπιοειδή αναλγητικά ή ο περιορισμός της χρήσης τους επιταχύνει την ανάρρωση (Kehlet, 2012). Η ενδοφλέβια ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία (iv PCA controlled), η από του στόματος ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία (PCA oral analgesia) ή η ελεγχόμενη από τον ασθενή επισκληρίδιος αναλγησία (patient-controlled regional analgesia – PCEA) χρησιμοποιούνται για να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να παίξουν ενεργό ρόλο στη μετεγχειρητική διαχείριση του πόνου τους. Εμπειρικά στοιχεία που προέρχονται από κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι η χρήση πολυπαραγοντικής αναλγητικής θεραπείας με τη χρήση συνδυασμού αναλγητικών παραγόντων, με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, είναι αποτελεσματική στον αποκλεισμό των υποδοχέων που σχετίζονται με τις νευρικές και φλεγμονώδεις διεργασίες (Shipton, 2013). Πολλές μελέτες που χρησιμοποιούν quantitative sensory testing (QSTs) και άλλα ειδικά ερωτηματολόγια αναγνωρίζουν σημαντικά νευροπαθητικά στοιχεία στο ΧΜΠ (Lavand’homme, 2011).

Προτεινόμενοι τρόποι από τη βιβλιογραφία για την πρόληψη και τον περιορισμό της μετάπτωσης σε χρόνια πόνο.

| | |
|--|--|
| Διαχείριση παραγόντων κινδύνου της άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου για πρόληψη ανάπτυξης χρόνιου πόνου (Shipton, 2014) | |
| Προεγχειρητική πρόληψη και διαχείριση | <ul style="list-style-type: none"> • Εξατομικευμένη εκπαίδευση ασθενών και του κλινικού προσωπικού (σχετικά με τη διαδικασία και την επιδιωκόμενη διαχείριση του πόνου) • Παροχή σχετικών πληροφοριών για τον ασθενή • Αντιμετώπιση των ανησυχιών των ασθενών • Προσδιορισμός χειρουργικών επεμβάσεων που προκαλούν έντονο πόνο • Επιθετική αναλγησία σε οξεία βλάβη (πχ. Τραύμα) κατά τη προεγχειρητική φάση και επέκταση αυτής και κατά τη μετεγχειρητική περίοδο • Χρήση τυποποιημένων πρωτοκόλλων αξιολόγησης και θεραπείας πόνου • Αναγνώριση ασθενών με τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος επίμονου και τελικά χρόνιου πόνου, παρακολούθηση αυτών και διαχείριση μετά το εξιτήριο • Αναγνώριση και παροχή περιεγχειρητικής |

| | |
|--|---|
| | <p>ψυχολογικής παρέμβασης για τη διαχείριση του πόνου όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο</p> |
| <p>Διεγχειρητική πρόληψη και διαχείριση</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Τροποποίηση γνωστών παραγόντων χειρουργικού κινδύνου Χρησιμοποίηση της λιγότερο επώδυνης χειρουργικής προσέγγισης • Πρόληψη βλάβης των νεύρων και των ιστών • Παροχή προστατευτικής πολυπαραγοντικής αναλγητικής φαρμακοθεραπείας με σκοπό τη μείωση των οπιοειδών • Προσθήκη νευρικού αποκλεισμού όπου είναι απαραίτητο (π.χ. επισκληρίδιος αναλγησία για θωρακοτομή και μείζονα λαπαροτομία και παρασπονδυλικό αποκλεισμό για χειρουργική επέμβαση στήθους) • Χρήση τοπικής αναισθησίας στις τομές • Χρησιμοποιήστε αναλγητικού πλάνου ειδικού για τη συγκεκριμένη επέμβαση όπου είναι δυνατόν (από το PROSPECT group) |
| <p>Μετεγχειρητική πρόληψη και διαχείριση</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Μέτρηση των επιπέδων πόνου σε ηρεμία και σε βήχα ή κίνηση • Επιθετική βελτίωση της αναλγησίας με προστατευτική πολυπαραγοντική αναλγητική φαρμακοθεραπεία με σκοπό τη μείωση των οπιοειδών (πχ με τη χρήση γκαμπαπεντίνης) και διατήρηση των επιπέδων πόνου <5/10 από την 1^η έως την 5^η μετεγχειρητική μέρα) • Χρησιμοποίηση μιας πολυεπιστημονικής προσέγγισης • Χρησιμοποίηση προσεγγίσεων στηριζόμενων σε ενδείξεις (evidence based) για τη χρήση των ρινογαστρικών σωλήνων, των παροχετεύσεων και των ουροκαθετήρων, της προεγχειρητικής προετοιμασίας του εντέρου, και την έγκαιρη έναρξη της από του στόματος διατροφής καθώς και της έγκαιρης κινητοποίησης • Εκτέλεση νευρολογικής εξέτασης παρά την κλίνη εάν υπάρχει υποψία ανάπτυξης νευροπαθητικού πόνου |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Συνέχιση του πλάνου αναλγησίας κατά τη μετεγχειρητική περίοδο |
| Πλάνο μετά την έξοδο από το νοσοκομείο | <ul style="list-style-type: none"> • Εξατομικευμένη αναλγητική προσέγγιση και παρακολούθηση στο σπίτι |

Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με τον Shipton (2014), οι παρακάτω προσεγγίσεις είναι καίριας σημασίας:

Ψυχολογικές στρατηγικές

Η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία, η ύπνωση και οι στρατηγικές αντιμετώπισης είναι μερικές από τις χρησιμοποιούμενες ψυχολογικές στρατηγικές (Flor, 2012).

Πολυπαραγοντικές φαρμακολογικές στρατηγικές

Η προσέγγιση αυτή αφορά την πρόληψη του μετεγχειρητικού πόνου, όπου χορηγείται στον ασθενή ένας συνδυασμός οπιοειδών και μη οπιοειδών αναλγητικών φαρμάκων που δρουν σε διαφορετικές θέσεις εντός του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος σε μια προσπάθεια ελαχιστοποίησης της χρήσης οπιοειδών και της μείωσης των παρενέργειών που σχετίζονται με τα οπιοειδή (Shipton, 2013). Η χορήγηση των ουσιών αυτών μπορεί να γίνεται από διαφορετικές οδούς (πχ. ενδοφλεβίως, διεντερικώς, επισκληριδίως, υποδορίως κλπ.) αλλά και σε διαφορετικά χρονικά σημεία (π.χ. πριν το χειρουργείο, κατά τη διάρκεια ή μετά), ώστε να βελτιστοποιηθεί η αντιμετώπιση του οξέος πόνου αλλά και να προληφθεί ο η εξέλιξη αυτού σε χρόνιο (McGreevy et al, 2011). Τα μη οπιοειδή συνοδά αναλγητικά φάρμακα ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες φαρμάκων. Για παράδειγμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν: τοπικά αναισθητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, COX-2 εκλεκτικοί αποκλειστές, παρακεταμόλη, κεταμίνη, κλονιδίνη, εσμολόλη, δεξμεδετομιδίνη, νεοστιγμίνη, μαγνήσιο, πρεγκαμπαλίνη, γλυκοκορτικοειδή κ.α.) (Shipton, 2013; McGreevy et al, 2011)

Τοπική αναισθησία/αναλγησία

Η συμβολή της τοπικής αναισθησίας/αναλγησίας μπορεί να είναι πολύτροπη, τόσο μέσω της μείωσης του πόνου, της βελτίωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, της μείωσης της επίπτωσης του ειλεού όσο και μέσω περιορισμού των ενδοκρινικών μεταβολών(πχ αύξησης κορτιζόλης, κατεχολαμινών, αντίσταση στην ινσουλίνη) (Shipton, 2013). Μπορεί να περιλαμβάνει τόσο περιφερικούς, όσο και κεντρικούς αποκλεισμούς (πχ επισκληρίδιο, υπαραχνοειδή), οι οποίοι βοηθούν σημαντικά στη μείωση του πόνου (Shipton, 2013).

Η κατάλληλη διαχείριση του πόνου για τις διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις έχει προταθεί από μια ομάδα συνεργασίας μεταξύ αναισθησιολόγων, χειρουργών και άλλων ειδικών επιστημόνων (PROSPECTGroup) και οι προτάσεις αυτές βασίζονται σε επιστημονικά τεκμηριωμένα στοιχεία (evidence based) (Joshi&Kehlet, 2013).

Enhanced postoperative recovery programs

Ο τίτλος αναφέρεται σε προγράμματα άμεσης μετεγχειρητικής ανάκαμψης και κινητοποίησης των ασθενών, τα οποία αφορούν τη μείωση της διάρκειας ανάνηψης και της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο μετά το χειρουργείο, τη μείωση της θνησιμότητας και τη βελτίωση της ανάρρωσης. Η προσέγγιση είναι πολυπαραγοντική και πολύτροπη (Kehlet, 2013).

Πρόληψη και Διαχείριση

Υπάρχει ανάγκη να αναπτυχθούν και να αξιολογηθούν τεχνικές πρόληψης του μετεγχειρητικού πόνου και να ληφθούν ταυτόχρονα υπόψιν οι τυχόν παρενέργειες στη χειρουργημένη περιοχή αλλά και όλες οι παράμετροι αποκατάστασης που αφορούν τον ασθενή(Clarke et al, 2011). Ο καλύτερος τρόπος ανάπτυξης στρατηγικών που στοχεύουν την πρόληψη ανάπτυξης χρόνιου πόνου είναι μέσω της κατανόησης της στοχευμένης δράσης στους μηχανισμούς που αφορούν στη μετάπτωση από τον οξύ στο χρόνια πόνο (Joshi&Kehlet, 2013). Σημαντικό είναι να γνωρίζουμε ότι δεν υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ του επιβλαβούς ερεθίσματος και της αντίληψης του πόνου αλλά και ότι δεν είναι εφικτό να εξαλειφθούν όλα τα είδη πόνου, καθώς και ότι οι στοχευμένες θεραπείες είναι καταλληλότερες (Joshi&Kehlet, 2013).

Μελετώμενα Φάρμακα

A) Λιδοκαΐνη

Η Λιδοκαΐνη είναι ένα τοπικό αναισθητικό φάρμακο, ανήκει στην κατηγορία των αμινοαμιδίων (Bailey et al, 2018) και αντιστρέφει αναστρέψιμα τους NMDA υποδοχείς (Hahnenkamp, 2016). Ο υποδοχέας NMDA στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού, διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη φλεγμονή των νεύρων (Ji, 2003) και στην υπεραλγησία (Petrenko, 2003), φαινόμενα τα οποία αναπτύσσονται σε απόκριση επαναλαμβανόμενων περιφερικών αλγαισθητικών ερεθισμάτων και στηρίζουν χρόνιες καταστάσεις πόνου. Επιπλέον, έχει το πλεονέκτημα της μείωσης των περιφερικών αλγαισθητικών ερεθισμάτων, κυρίως μέσω του αποκλεισμού τασσεοεξαρτώμενων διαύλων νατρίου, αλλά και μέσω ανταγωνισμού άλλων συστημάτων υποδοχέα που ρυθμίζουν την περιφερική μετάδοση σήματος (VanderWal et al, 2016). Ταυτόχρονα, σημαντικό είναι ότι η λιδοκαΐνη παρουσιάζει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση σε μοντέλα in-vitro και in-vivo (Hollmann et al, 2000), καθώς η φλεγμονή είναι βασικός υπαίτιος αυξημένων αλγαισθητικών ερεθισμάτων που εμφανίζονται κατά την περιφερική ευαισθητοποίηση και επίσης συμβάλει στη διατήρηση της κεντρικής ευαισθητοποίησης μέσω φλεγμονής των νεύρων της σπονδυλικής στήλης (Ji et al, 2014).

Σε κλινικό επίπεδο, η λιδοκαΐνη χορηγούμενη συστηματικά, έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη θεραπεία του οξέος και του χρόνιου πόνου. Μια μετανάλυση που έλαβε χώρα το 2015, κατέληξε σε μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της σοβαρότητας του χειρουργικού πόνου κατά τις πρώτες τέσσερις μετεγχειρητικές ώρες, ο οποίος μετρήθηκε με την οπτική αναλογική κλίμακα VAS (Kranke et al, 2015). Μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση αναγνώρισε επίσης ότι 13 από τις 16 μελέτες (Barreveld et al, 2013) ανέφεραν ένα προληπτικό αναλγητικό αποτέλεσμα για την ενδοφλέβια λιδοκαΐνη, όμως για την επίδραση στον πόνο πέραν της παραμονής στο νοσοκομείο δε δόθηκαν στοιχεία. Παρομοίως, σε ασθενείς με χρόνια πόνου, οι εγχύσεις θεραπευτικής λιδοκαΐνης παρέχουν αποτελεσματική αναλγησία σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα γύρω στα 2-3 mcg/ml. (Boas et al, 1982 and Challapalli et al, 2005 and Ferrante et al, 1996). Τέλος, οι εγχύσεις λιδοκαΐνης σε σχετικές δόσεις (2 mg/kg/h) μειώνουν πειραματικά επαγόμενη υπεραλγησία σε υγιείς εθελοντές (Koppert et al, 2000; Koppert et al, 1998).

Σύμφωνα με τους Bailey et al (2018), οι περιεγχειρητικές εγχύσεις λιδοκαΐνης φαίνεται ότι μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης ΧΜΠ όταν αξιολογούνται μεταξύ τριών και έξι μηνών μετά τη χειρουργική επέμβαση. Επειδή ο μετεγχειρητικός πόνος έχει σε μεγάλο βαθμό στοιχεία φλεγμονής, η συστηματική χορήγηση τοπικών

αναισθητικών, τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Hollmann&Durieux, 2009) θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τον πόνο και ως εκ τούτου να επιτρέψει ταχύτερη λειτουργική ανάνηψη και έξοδο από το νοσοκομείο (Kaba, 2007).

Σημαντικό είναι ότι η λιδοκαΐνη έχει ένα εξαιρετικό προφίλ ασφαλείας όταν χορηγείται σε συνεχή έγχυση χαμηλής δόσης (Herroeder, 2007; Koppert, 2004). Έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα αποτελεσματικό αναλγητικό σε αρκετές περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένου του καρκινικού πόνου (Gilbert, 1951) και του χρόνιου πόνου (Boas, 1982).

Η χορήγηση της ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης είναι ασφαλής κατά τη διεγχειρητική περίοδο και έχει σαφή πλεονεκτήματα, όπως μειωμένες διεγχειρητικές απαιτήσεις αναισθητικών, χαμηλότερες βαθμολογίες πόνου, μειωμένες μετεγχειρητικές αναλγητικές απαιτήσεις, ταχύτερη επιστροφή της λειτουργίας του εντέρου και μειωμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (Kaba et al, 2007).

Σε μελέτες ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις ανοικτής κοιλιάς, η λιδοκαΐνη χορηγήθηκε ως μια αρχική ενδοφλέβια δόση bolus 100 mg (Cassuto, 1985; Rimback, 1990) ή 1,5-2 mg/kg πριν από την εισαγωγή ή την τομή, που ακολουθήθηκε από έγχυση του φαρμάκου με ρυθμό 1.5-3 mg/kg/h (Groudine, 1998; Koppert, 2004; Kuo, 2006; Herroeder, 2007; Yardeni, 2009).

B) Δεξμεδετομιδίνη

Πολλές μελέτες έχουν δείξει μια σημαντική μείωση της χρήσης οπιοειδών μετά από λήψη δεξμεδετομιδίνης (Arain, 2004, Gurbet, 2006, Lin, 2009, Unlugenc, 2005, Vandermeulen, 2006). Είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός αγωνιστής αδρενεργικών α₂-υποδοχέων με ηρεμιστικές και αναλγητικές ιδιότητες (Hall, 2000), ο οποίος έχει συγγένεια με τον υποδοχέα 8-10 φορές περισσότερο από ότι η κλονιδίνη, ενώ η περιεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγησή της σχετίζεται με μείωση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου, μείωση κατανάλωσης αναλγητικών και λιγότερη ναυτία, έμετο και ρίγος (Yildiz, 2006, Cheung, 2007). Τέλος, στη μελέτη του Isik (2006), η δεξμεδετομιδίνη φάνηκε να μειώνει την ανησυχία μετά τη χειρουργική επέμβαση. Στις περισσότερες μελέτες η δόση της δεξμεδετομιδίνης ήταν μεταξύ 0,5 mcg/kg και 2,5 mcg/kg. Αρχικά γινόταν φόρτιση για 10 λεπτά με 1 mcg/kg IV και η έγχυση συνεχιζόταν μέχρι το τέλος του χειρουργείου με 0,2-0,7 mcg/kg/h IV (Dholakia, 2007).

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) των φαρμάκων:

A) ΑΕ Λιδοκαΐνης

Σπανίως αναφέρονται αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε υπέρβαση της μέγιστης επιτρεπτής δόσης οι τοξικές αντιδράσεις από την έγχυση του φαρμάκου εκδηλώνονται με διέγερση, παραλήρημα, διαταραχές της όρασης, τονικοκλονικούς σπασμούς που μπορεί να ακολουθούνται από κώμα, καταστολή του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού, άπνοια και καρδιακή ανακοπή. Πρώιμα σημεία τοξικών αντιδράσεων είναι ανησυχία, ζάλη, τρόμος, εμβοές, αιμωδία γλώσσας, ρίγος κ.ά. (ΙΦΕΤ). Η αντιμετώπιση της τοξικότητας από τα τοπικά αναισθητικά γίνεται με το αντίστοιχο πρωτόκολλο και όπου χρησιμοποιούνται τοπικά αναισθητικά πρέπει να είναι διαθέσιμο λιπιδικό εναιώρημα -Intralipid 20% και να είναι γνωστό το ανωτέρω πρωτόκολλο (Rubin et al, 2018).

Μετεγχειρητικά, όταν η ενδοφλέβιος λιδοκαΐνη χορηγείται με συνεχή έγχυση σε δόσεις 1-2 mg/kg/h, αυτές οδηγούν συνήθως σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα που παραμένουν κάτω από 5 mcg/ml. Όταν η συγκέντρωση λιδοκαΐνης πλάσματος υπερβεί τα 5 mcg/ml, οι ασθενείς θα παρουσιάσουν αρχικά συμπτώματα τοξικότητας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Πρώτον, η λιδοκαΐνη είναι λιγότερο καρδιοτοξική από την λιποφιλική βουπιβακαΐνη. Δεύτερον, και πιθανότατα σημαντικότερο, η τοξικότητα από το καρδιαγγειακό εμφανίζεται όταν τα επίπεδα ορού υπερβαίνουν τα 10mcg/ml, κάτι που είναι πολύ πάνω από αυτό που είναι απαραίτητο για την εμφάνιση τοξικότητας του ΚΝΣ (5-6 mcg/ml). Τα σημάδια καρδιαγγειακής τοξικότητας περιλαμβάνουν αρνητική ινότροπη δράση (μεγαλύτερη σε ασθενείς με προβλήματα αγωγής ή μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου), επιδράσεις στην αγωγιμότητα (παρατεταμένο διάστημα PR και QRS, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, φλεβοκομβική παύση και μερικό ή πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό), καθώς και επίδραση στον τόνο των αγγείων (όπου η υπέρταση συχνά προηγείται της υπότασης). Για μια ακόμη φορά, αυτά τα αποτελέσματα ενισχύονται από την οξέωση, την υπερκαπνία και την υποξία, τα οποία με τη σειρά τους επιδεινώνουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, οδηγούν σε αύξηση των αρρυθμιών και μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο (Eipe et al, 2016).

Η λιδοκαΐνη έχει κάποιες απόλυτες αντενδείξεις. Αυτές είναι: ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου και τρίτου βαθμού, η σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας στη λιδοκαΐνη και στα αμίδια τοπικά αναισθητικά, ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης, φλεκαϊνίδης, προκαϊναμίδης και φαρμάκων που ανήκουν στην πρώτη τάξη αντιαρρυθμικών φαρμάκων, καθώς και τα σύνδρομα Adams-Stokes και Wolff Parkinson White. Ταυτόχρονα ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στα άτομα με υπόταση λόγω αρρυθμίας, βραδυκαρδία, επιταχυνόμενο ιδιοκοιλιακό ρυθμό,

ηλικιωμένους ασθενείς, έλλειψη ψευδοχοληνεστεράσης, πορφυρία (λόγω επαγωγής ηπατικών ενζύμων), καθώς και ανεπάρκεια ηπατικής λειτουργίας.

B) Ανεπιθύμητες Ενέργειες Δεξμεδετομιδίνης

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρήση δεξμεδετομιδίνης είναι η υπόταση, η υπέρταση και η βραδυκαρδία, οι οποίες εμφανίζονται στο 25%, 15% και 13% περίπου των ασθενών αντίστοιχα. Τα συμπτώματα της βραδυκαρδίας ανταποκρίθηκαν σε ανύψωση των κάτω άκρων και αντιχολινεργικά όπως η ατροπίνη ή η γλυκοπυρολάτη. Η υπέρταση έχει συσχετιστεί με τη χρήση δόσης εφόδου και αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να μειωθεί αποφεύγοντας τέτοιες δόσεις εφόδου ή μειώνοντας το ρυθμό έγχυσης ή το μέγεθος της δόσης εφόδου. Σχετικά με τη μέγιστη δόση του φαρμάκου, η δόση των 1,4 μικρογραμμάρων/kg/h δεν πρέπει να ξεπερνάται (Ευρωπαϊκή Επιτροπή, 2013).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Με βάση όλα όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως, φαίνεται πως είναι καίριας σημασίας η ανάπτυξη τεχνικών που θα συμβάλουν στη μείωση της ανάπτυξης ΧΜΠ. Εκτός από την ανάπτυξη ελάχιστα επεμβατικών χειρουργικών τεχνικών, είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν και να εφαρμόζονται τεχνικές από την πλευρά του αναισθησιολόγου που θα βοηθήσουν στην παραπάνω διαδικασία.

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν δύο συνοδά αναλγητικά φάρμακα, η λιδοκαΐνη και η δεξμεδετομιδίνη, τα οποία αναφέρθηκαν παραπάνω λεπτομερώς.

Ερευνητικά ερωτήματα/ υποθέσεις εργασίας

Μέχρι τώρα δεν έχουν μελετηθεί τα απώτερα μετεγχειρητικά δεδομένα στον αναφερόμενο μελετώμενο πληθυσμό (γυναίκες 30-70 ετών, ASA I-II, προγραμματιζόμενες για γυναικολογικό χειρουργείο ανοιχτής κοιλιάς -κοιλιακή ολική υστερεκτομή/ ινομυωματαεκτομή). Η μελέτη μας στοχεύει στο να συγκρίνει την επίδραση της περιεγχειρητικής ενδοφλέβιας έγχυσης της λιδοκαΐνης έναντι της δεξμεδετομιδίνης και έναντι ενός εικονικού φαρμάκου (Normal Saline 0,9%) στην ανάπτυξη ΧΜΠ και ΧΜΠ με νευροπαθητικά στοιχεία, καθώς επίσης και να αναδείξει ενδεχόμενους παράγοντες κινδύνου ή προγνωστικούς παράγοντες.

Μεθοδολογία

Η παρούσα προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα δεοντολογικά πρότυπα που ορίζονται στη 1964 Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις μεταγενέστερες τροποποιήσεις της, καθώς και τις προδιαγραφές των κατευθυντήριων γραμμών CONSORT για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Η μελέτη πήρε έγκριση από την επιστημονική επιτροπή του Αρεταίειου Νοσοκομείου στις 31/01/2017 με αριθμό πρωτοκόλλου ΕΕ-2/04/31-01-2017 και κατατέθηκε επιπλέον στο Clinical Trials με αριθμό NCT03363425.

Στη μελέτη αρχικά τυχαιοποιήθηκαν 51 συνολικά συνεχόμενες ενήλικες γυναίκες, ASA I-II, ηλικίας μεταξύ 30 και 70 ετών, που είχαν προγραμματιστεί για υστερεκτομή ή ινομυωματαεκτομή, έπειτα από αξιολόγηση για το αν πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής. Οι ασθενείς υπέγραφαν ενημερωμένη έγγραφη συγκατάθεσή και κατανέμονταν τυχαία σε μια από τις τρεις ομάδες (ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης (LID), δεξμεδετομιδίνης (DEX), ομάδας ελέγχου(control)) με τη βοήθεια γεννήτριας

ακολουθίας τυχαίων αριθμών μέσω υπολογιστή.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούσαν: άρνηση του ασθενούς για συμμετοχή, αδυναμία κατανόησης της αξιολόγησης της κλίμακας του πόνου, αντένδειξη για χρήση τοπικών αναισθητικών, αντένδειξη για χρήση COX-2, δείκτης μάζας σώματος >30 kg/m², σοβαρή καρδιοπάθεια/ αρρυθμίες/ διαταραχές αγωγιμότητας, βραδυκαρδία προεγχειρητικά, εγκυμοσύνη, σημαντική νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, αρρυθμιστος διαβήτης τύπου 2, ασθένεια του ΚΝΣ ή ψυχιατρική ασθένεια με χρόνια λήψη φαρμακευτικής αγωγής, χρόνια χρήση οπιοειδών, ύπαρξη πόνου πριν το προγραμματισμένο χειρουργείο, χρόνια χρήση στεροειδών, κλονιδίνης (ή άλλου α2 αγωνιστή), χρήση φαρμάκων που δρουν στο ΚΝΣ ή συστηματική λήψη αναλγητικών κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 2 εβδομάδων καθώς επίσης και κατάχρηση ναρκωτικών/αλκοόλ.

Όσον αφορά την αναισθητική τεχνική, οι ασθενείς συνδέονταν σε συγκεκριμένο πρότυπο σύστημα παρακολούθησης (ΗΚΓ, μη επεμβατική αρτηριακή πίεση και παλμικό οξύμετρο, μόνιτορ διφασματικού δείκτη). Η περιεγχειρητική διαχείριση υγρών έγινε με διάλυμα Ringer's Lactate με ρυθμό 6-8 mL/kg/h ενώ καλύφθηκαν σε κάθε περίπτωση και οι όποιες απώλειες από το χειρουργικό πεδίο. Πριν την εισαγωγή χορηγούνταν ενδοφλεβίως ρανιτιδίνη 50 mg και μετοκλοπραμίδη 10 mg. Επίσης 2 mcg/kg φεντανύλη χορηγούνταν πριν από την διασωλήνωση. Η εισαγωγή στην αναισθησία γινόταν με προποφόλη 2-2.5 mg/kg και ροκουρόνιο 1 mg/kg IV. Στη συνέχεια, εφαρμοζόταν μηχανικός αερισμός, ώστε να διατηρείται νορμοκαπνία καθ' όλη τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Για τη διατήρηση της αναισθησίας χρησιμοποιούνταν σεβοφλουράνιο σε ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) 0,9-1,1 σε μείγμα αέρα/οξυγόνου (FiO₂ 0.4) και το οποίο τιτλοποιούνταν έτσι ώστε οι τιμές BIS να βρίσκονται κάθε χρονική στιγμή μεταξύ 40 και 50.

Δέκα λεπτά πριν την εισαγωγή της αναισθησίας όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν ενδοφλέβια συνεχή έγχυση με ρυθμό 0,9ml/kg/h μέσω αντλίας. Η σύριγγα περιείχε είτε δεξμετομιδίνη 4 mcg/ml (δόση 0,6 mcg/kg/h), είτε λιδοκαΐνη 10 mg/ml (δόση 1,5mg/kg/h), είτε Normal Saline 0,9% (εικονικό φάρμακο). Οι ομάδες, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, καθορίστηκαν από τυχαιοποιημένο πίνακα που έχει δημιουργηθεί με τη βοήθεια υπολογιστή, ενώ ούτε ο νοσηλευτής, ούτε οι αναισθησιολόγοι που εμπλέκονται στη διαχείριση-μετρήσεις του ασθενούς γνώριζαν το περιεχόμενο της σύριγγας.

Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, η ενδοφλέβια έγχυση συνεχιζόταν με ρυθμό 0,15 ml/k/h μέχρι το τελευταίο ράμμα. Οι παραπάνω ρυθμοί έγχυσης εξασφαλίζουν ότι οι απαραίτητες δόσεις σε όλες τις ομάδες μπορούν να υπολογιστούν με βάση

μόνο το σωματικό βάρος, ώστε η μελέτη να παραμένει τυφλή τόσο για τον ασθενή όσο και για τον ερευνητή. Αυτό επιτεύχθηκε και με τον ίδιο όγκο διαλύματος στις σύριγγες (50 ml).

Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, η αναλγησία εξασφαλίστηκε με την παροχή επιπλέον φεντανύλης 3 mcg/kg, διαιρεμένης σε δόσεις. Ατροπίνη 0,6 mg χορηγήθηκε στις ασθενείς σε περίπτωση βραδυκαρδίας (καρδιακή συχνότητα (HR) <60 σφύξεις/λεπτό), όταν αυτή συσχετίστηκε και με σημαντική υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση \leq 90 mmHg) ή με κοιλιακές έκτακτες συστολές, ή σε περίπτωση HR \leq 40 σφύξεις/λεπτό. Η παραπάνω δόση ατροπίνης επαναλαμβανόταν σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης (με μέγιστη δόση ατροπίνης 3mg). Η υπόταση χωρίς βραδυκαρδία αντιμετωπιζόταν με εφεδρινή ή/και φαινυλεφρίνη. Τριάντα λεπτά πριν από το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, χορηγούνταν μορφίνη 0,1 mg/kg, παρακεταμόλη 1g και μια δόση parecoxib 40mg για μετεγχειρητική αναλγησία, καθώς και 4mg ονδασετρόνης για την πρόληψη της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου. Το σεβοφλουράνιο διακοπτόταν στο τελευταίο ράμμα. Στο τέλος της επέμβασης ο νευρομυϊκός αποκλεισμός ανεστραφόταν με sugammadex 2mg/kg, η τραχεία αποσωληνόταν και οι ασθενείς μεταφέρονταν στη μονάδα μεταναισθητικής Φροντίδας (ΜΜΑΦ).

Στη ΜΜΑΦ οι ασθενείς ελάμβαναν bolus δόσεις 1 mg μορφίνης έως ότου ο πόνος τους ήταν \leq 3 στην αριθμητική κλίμακα (NRS- Numerical Rating Scale). Η αξιολόγηση γινόταν από έμπειρο αναισθησιολόγο που συμμετείχε στη μελέτη. Στη συνέχεια όλοι οι ασθενείς είχαν πρόσβαση σε μια PCA αντλία μορφίνης χωρητικότητας 100 ml με διάστημα ασφαλείας χορήγησης τα 10 λεπτά. Κάθε χορηγούμενη δόση της αντλίας αποτελούνταν από 1mg, ενώ δεν υπήρχε συνεχής έγχυση.

Όταν οι ασθενείς ανέφεραν πόνο <3 , ήταν προσανατολισμένοι στο χώρο, δεν είχαν ναυτία ή τάση προς έμετο, ήταν σε θέση να συνεργαστούν και να κάνουν χρήση της αντλίας, μεταφέρονταν στο θάλαμο και η χρονική στιγμή καταγραφόταν. Στο θάλαμο οι ασθενείς ελάμβαναν 1g παρακεταμόλης κάθε 8 ώρες για 48 ώρες μετά την επέμβαση. Ως αναλγησία διάσωσης οι ασθενείς λάμβαναν parecoxib 40 mg και ως αντιεμετικό διάσωσης ονδασετρόνη 4mg. Η κατανάλωση μορφίνης και τα σκορ αριθμητικής κλίμακας πόνου NRS (όπου: 0= καθόλου πόνος, 10= ο χειρότερος πόνος που έχουν νιώσει ποτέ) σε κατάσταση ηρεμίας και στο βήχα μετρούνταν στις 2, 4, 8, 24, και 48 ώρες μετεγχειρητικά. Πριν από τη χειρουργική επέμβαση, οι ασθενείς ενημερώνονταν σχετικά με το πώς να χρησιμοποιούν την αντλία PCA. Η χρήση της αντλίας PCA περιοριζόταν αυστηρά και μόνο στην ίδια την ασθενή. Η μελέτη μας αναφέρεται σε ίδιες χειρουργικές επεμβάσεις, ίδια χειρουργική εμπειρία, συγκεκριμένη αναισθησιολογική και νοσηλευτική ομάδα καθώς και μια τυποποιημένη τεχνική αναισθησίας.

Μετρήσεις

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση του χρόνιου πόνου στους 3, 6 και 12 μήνες μετά το χειρουργείο και ο συσχετισμός αυτού με τον οξύ πόνο μετά το χειρουργείο, μεταξύ των τριών ομάδων. Μετά από τηλεφωνική συνέντευξη αξιολογήθηκε η μετάπτωση του οξέος σε χρόνιο πόνο, ενώ παράλληλα επί ύπαρξης πόνου καταγράφηκαν οι χαρακτήρες αυτού και κατά πόσο ο πόνος αυτός είναι νευροπαθητικός η όχι, με βάση το σταθμισμένο στα ελληνικά ερωτηματολόγιο DN4 (Sykioti et al, 2015). Για τις πρώτες 7 ερωτήσεις οι ασθενείς απαντούσαν με ναι ή όχι σχετικά με το αν ο πόνος τους ήταν καυστικός, επώδυνος με αίσθηση κρύου, σαν ηλεκτρικό ρεύμα, σαν μυρμήγκιασμα, σαν μούδιασμα, αν ήταν νυγμώδης, ή αν είχαν κνησμό στην επώδυνη περιοχή. Οι ασθενείς ερωτούνταν επίσης σχετικά με το αν η περιοχή του πόνου ήταν ευαίσθητη στην αφή, ευαίσθητη στο τσίμπημα πχ από καρφίτσα, καθώς και αν ένιωθαν ιδιαίτερη ευαισθησία στο απαλό σκούπισμα, όπως θα γινόταν και η κλινική εξέταση. Για τις απαντήσεις των ασθενών δινόταν ένας βαθμός για κάθε θετική απάντηση και κανένας όταν η απάντηση ήταν αρνητική. Ένα αποτέλεσμα μεγαλύτερο ή ίσο του 4 δείχνει >90% ειδικότητα για ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου, ενώ ένα σκορ κάτω από 4 μας δείχνει ότι ο πόνος είναι απίθανο να είναι νευροπαθητικός. Αξίζει να σημειωθεί ότι το DN4 ερωτηματολόγιο, όταν διενεργείται μέσω συνέντευξης έχει 83% ευαισθησία και 90% ειδικότητα σε σχέση με την κλινική διάγνωση (Zghoul et al, 2017). Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τη διενέργεια της μελέτης καταγράφηκαν: ο πόνος στις 0, 2, 4, 8, 24 και 48 ώρες μετά το χειρουργείο, η κατανάλωση πτητικού παράγοντα διεγχειρητικά, η κατανάλωση αναλγητικών παραγόντων, η ναυτία, ο έμετος, η καταστολή, η κινητοποίηση, η έξοδος από το νοσοκομείο καθώς και άλλες παράμετροι που αφορούσαν την άμεση μεταχειρητική περίοδο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και των επιπλοκών που συνδέονταν με τις παρεμβάσεις επίσης καταγράφησαν (βραδυκαρδία, υπόταση, αρρυθμία, διαταραχές αγωγιμότητας, παραλήρημα), όπως επίσης τα πιθανά σημεία συστηματικής τοξικότητας (μεταλλική γεύση, περιστοματική αιμωδία ή/και μούδιασμα της γλώσσας, ζάλη, οπτικές και ακουστικές διαταραχές, αποπροσανατολισμός, εμβοές, υπνηλία, σπασμοί), καθώς και η ικανοποίηση των ασθενών για τη συνολική διαχείριση της αναισθησίας/ αναλγησίας.

Μεθοδολογία Στατιστικής Ανάλυσης

Η περιγραφή των μετρήσεων που καταγράφηκαν έγινε με χρήση συχνοτήτων και ποσοστών για τις κατηγορικές μεταβλητές ενώ για τις συνεχείς χρησιμοποιήθηκαν μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις. Για τις συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών

δεδομένων έγινε χρήση του ελέγχου Χ τετράγωνο και σε περιπτώσεις μη πληρότητας των προϋποθέσεων, του ελέγχου Fisher's exact test. Για την ανίχνευση διαφορών μεταξύ διαφορετικών ομάδων και των συνεχών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος ANOVA, ενώ τις συσχετίσεις μεταξύ δύο συνεχών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Pearson (Agresti 2013; Smith, 1998). Από τα αποτελέσματα των μονοπαραγοντικών αναλύσεων δημιουργήθηκαν μοντέλα επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Gerald van Belle, 2004). Συγκεκριμένα αναπτύχθηκαν δύο μοντέλα, ένα για την κλίμακα NRS και ένα για την κλίμακα DN4. Οι ανωτέρω αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού STATISTICA SPSS v.12.0 και η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ίση με 0,05 σε όλες τις περιπτώσεις.

Αποτελέσματα

Από τις 51 γυναίκες που τυχαιοποιήθηκαν, αναλύθηκαν οι 42, καθώς οι 9 αποτέλεσαν dropout ασθενείς, είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από τα μελετώμενα φάρμακα, είτε από την μορφίνη που ελάμβαναν για μετεγχειρητική αναλγησία, είτε λόγω του δεν υπήρξε εφικτή η τηλεφωνική επικοινωνία σε κάποια από τις μελετώμενες χρονικές στιγμές, είτε τελικώς λόγω ανάδειξης κακοήθειας στην ιστολογική.

Αναλύθηκαν οι τιμές της κλίμακας NRS και του ερωτηματολογίου DN4 για την ανίχνευση νευροπαθητικού πόνου στους 3, 6 και 12 μήνες μετά από χειρουργείο κοιλιακής ολικής υστερεκτομής ή ινομυωματεκτομής, για ένα σύνολο ασθενών οι οποίοι χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το συνοδό φάρμακο που έλαβαν: LID, DEX και ομάδα ελέγχου (control). Για τους ασθενείς αυτούς καταγράφηκε και ένα σύνολο άλλων χαρακτηριστικών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, και συγκεκριμένα: η διάρκεια του χειρουργείου, η ηλικία των ασθενών, το BMI αυτών και το NRS σκορ στις 24 και 48 ώρες μετά την επέμβαση τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και σε βήχα.

Παρακάτω εμφανίζεται ο πίνακας δημογραφικών ανά ομάδα ασθενών:

| | Ομάδα | Μέση τιμή | N | Τυπική απόκλιση | p-value |
|--------------|---------|-----------|----|-----------------|---------|
| Ηλικία (έτη) | LID | 47,29 | 14 | 12,048 | 0,650 |
| | DEX | 46,42 | 12 | 8,649 | |
| | Control | 50,00 | 16 | 11,009 | |
| Βάρος(k) | LID | 67,57 | 14 | 9,180 | 0,828 |

| | | | | | |
|--------------|---------|--------|----|--------|-------|
| g) | DEX | 67,25 | 12 | 8,761 | |
| | Control | 69,38 | 16 | 11,558 | |
| Υψος (cm) | LID | 163,21 | 14 | 7,029 | 0,791 |
| | DEX | 163,67 | 12 | 5,263 | |
| | Control | 162,19 | 16 | 5,256 | |

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί:

| | N | Ελάχιστο | Μέγιστο | Μέση τιμή | Τυπική απόκλιση |
|-----------------------------|----|----------|---------|-----------|-----------------|
| Ηλικία (έτη) | 42 | 30 | 75 | 48,07 | 10,625 |
| Βάρος (kg) | 42 | 44 | 90 | 68,17 | 9,855 |
| Υψος (cm) | 42 | 150 | 177 | 162,95 | 5,797 |
| BMI (kg/m ²) | 42 | 17,85 | 33,20 | 25,7279 | 3,88066 |
| Διάρκεια χειρουργείου (min) | 42 | 60 | 210 | 114,60 | 36,009 |

Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται τα συνολικά NRSrest/cough (ηρεμίας/βήχα) για όλες τις ασθενείς:

| | N | Ελάχιστο | Μέγιστο | Μέση τιμή | Τυπική απόκλιση |
|------------------------|----|----------|---------|-----------|-----------------|
| NRS rest στις 24 ώρες | 42 | 0 | 8 | 2,35 | 2,05 |
| NRS cough στις 24 ώρες | 42 | 2 | 10 | 5,69 | 2,39 |
| NRS cough τις 48 ώρες | 42 | 0 | 9 | 1,81 | 2,05 |
| NRSrest στις 48 ώρες | 42 | 0 | 10 | 4,67 | 2,59 |

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η εξέταση της εξέλιξης των τιμών του NRS και του DN4 και η ανίχνευση ενδεχόμενων διαφορών μεταξύ των τριών ομάδων σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, καθώς και ο προσδιορισμός προγνωστικών παραγόντων που μπορεί να συμβάλλουν στην όποια διαφοροποίηση των τιμών του NRS και του DN4.

Ανάλυση για τις τιμές του NRS

Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνεται η εξέλιξη των τιμών NRS στις τρεις χρονικές στιγμές και για κάθε μία από τις τρεις ομάδες.

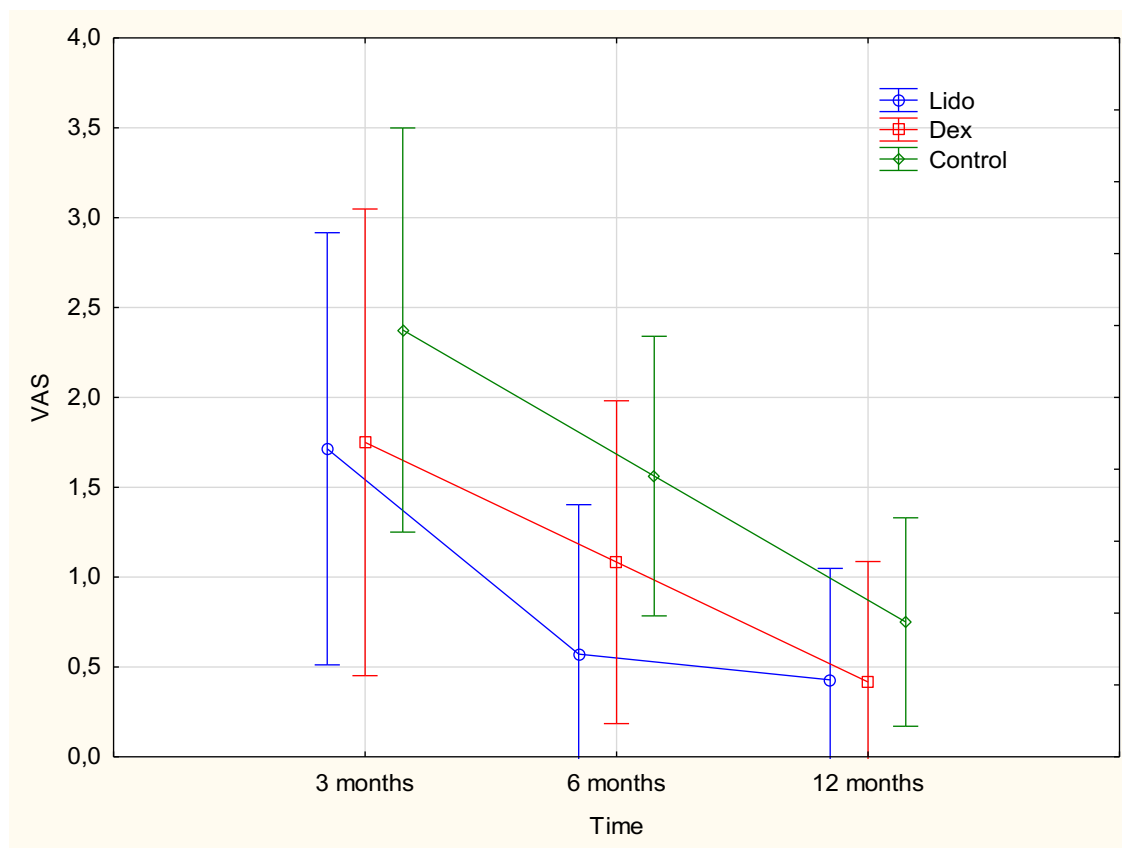
| NRS | | | | | 95% διάστημα εμπιστοσύνης | |
|----------|---------|-----------|-----------------|---------------|---------------------------|----------|
| | Ομάδα | Μέση τιμή | Τυπική απόκλιση | Τυπικό σφάλμα | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| 3 μήνες | Σύνολο | 1,976 | 2,192 | 0,338 | 1,293 | 2,659 |
| | LID | 1,714 | 1,939 | 0,518 | 0,595 | 2,834 |
| | DEX | 1,750 | 2,301 | 0,664 | 0,288 | 3,212 |
| | Control | 2,375 | 2,391 | 0,598 | 1,101 | 3,649 |
| 6 μήνες | Σύνολο | 1,095 | 1,559 | 0,241 | 0,609 | 1,581 |
| | LID | 0,571 | 1,222 | 0,327 | -0,134 | 1,277 |
| | DEX | 1,083 | 1,443 | 0,417 | 0,166 | 2,000 |
| | Control | 1,563 | 1,825 | 0,456 | 0,590 | 2,535 |
| 12 μήνες | Σύνολο | 0,548 | 1,131 | 0,174 | 0,195 | 0,900 |
| | LID | 0,429 | 1,158 | 0,309 | -0,240 | 1,097 |
| | DEX | 0,417 | 1,165 | 0,336 | -0,323 | 1,157 |
| | Control | 0,750 | 1,125 | 0,281 | 0,150 | 1,350 |

Παρατηρείται στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών του NRS στους 6 μήνες και στους 12 μήνες συγκριτικά με τις τιμές στους 3 μήνες για την ομάδα LID, με τον πόνο να μειώνεται από 1,7143 σε 0,5714 ($p=0,014$) και στη συνέχεια σε 0,4286 ($p=0,003$). Σημαντική μείωση παρατηρείται και στην ομάδα DEX αλλά και στην ομάδα ελέγχου, αλλά μόνο μεταξύ των 3 και των 12 μηνών. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι στην ομάδα DEX η τιμή του NRS στους τρεις μήνες είναι 1,75 και στους 12 μήνες είναι 0,4167 ($p=0,005$) και στην ομάδα ελέγχου από 2,375 στους τρεις μήνες είναι 0,75 στους 12 μήνες ($p=0,001$). Σημειώνεται επίσης ότι δεν εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων σε καμία χρονική στιγμή παρά το γεγονός ότι στην ομάδα ελέγχου παρατηρούνται και στις τρεις στιγμές σχετικά μεγαλύτερες τιμές στην κλίμακα NRS.

| | group | NRS | {1} | {2} | {3} | {4} | {5} | {6} | {7} | {8} | {9} |
|---|---------|-------|--------|---------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|
| | | | 1,7143 | 0,57143 | 0,42857 | 1,7500 | 1,0833 | 0,41667 | 2,2000 | 1,6000 | 0,8000 |
| 1 | LID | NRS3 | | 0,014 | 0,003 | 1,000 | 0,982 | 0,484 | 0,995 | 1,000 | 0,818 |
| 2 | LID | NRS6 | 0,014 | | 1,000 | 0,612 | 0,995 | 1,000 | 0,143 | 0,706 | 1,000 |
| 3 | LID | NRS12 | 0,003 | 1,000 | | 0,460 | 0,977 | 1,000 | 0,082 | 0,546 | 0,999 |
| 4 | DEX | NRS3 | 1,000 | 0,612 | 0,460 | | 0,564 | 0,005 | 0,998 | 1,000 | 0,820 |
| 5 | DEX | NRS6 | 0,982 | 0,995 | 0,977 | 0,564 | | 0,564 | 0,659 | 0,995 | 1,000 |
| 6 | DEX | NRS12 | 0,484 | 1,000 | 1,000 | 0,005 | 0,564 | | 0,105 | 0,587 | 0,999 |
| 7 | Control | NRS3 | 0,995 | 0,143 | 0,082 | 0,998 | 0,659 | 0,105 | | 0,556 | 0,001 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 8 | Control | NRS6 | 1,000 | 0,706 | 0,546 | 1,000 | 0,995 | 0,587 | 0,556 | 0,185 |
| 9 | Control | NRS12 | 0,818 | 1,000 | 0,999 | 0,820 | 1,000 | 0,999 | 0,001 | 0,185 |

Αυτές οι διαφορές και αλλαγές στις τιμές του NRS αποδίδονται από το συγκριτικό θηκόγραμμα που παρατίθεται στη συνέχεια.

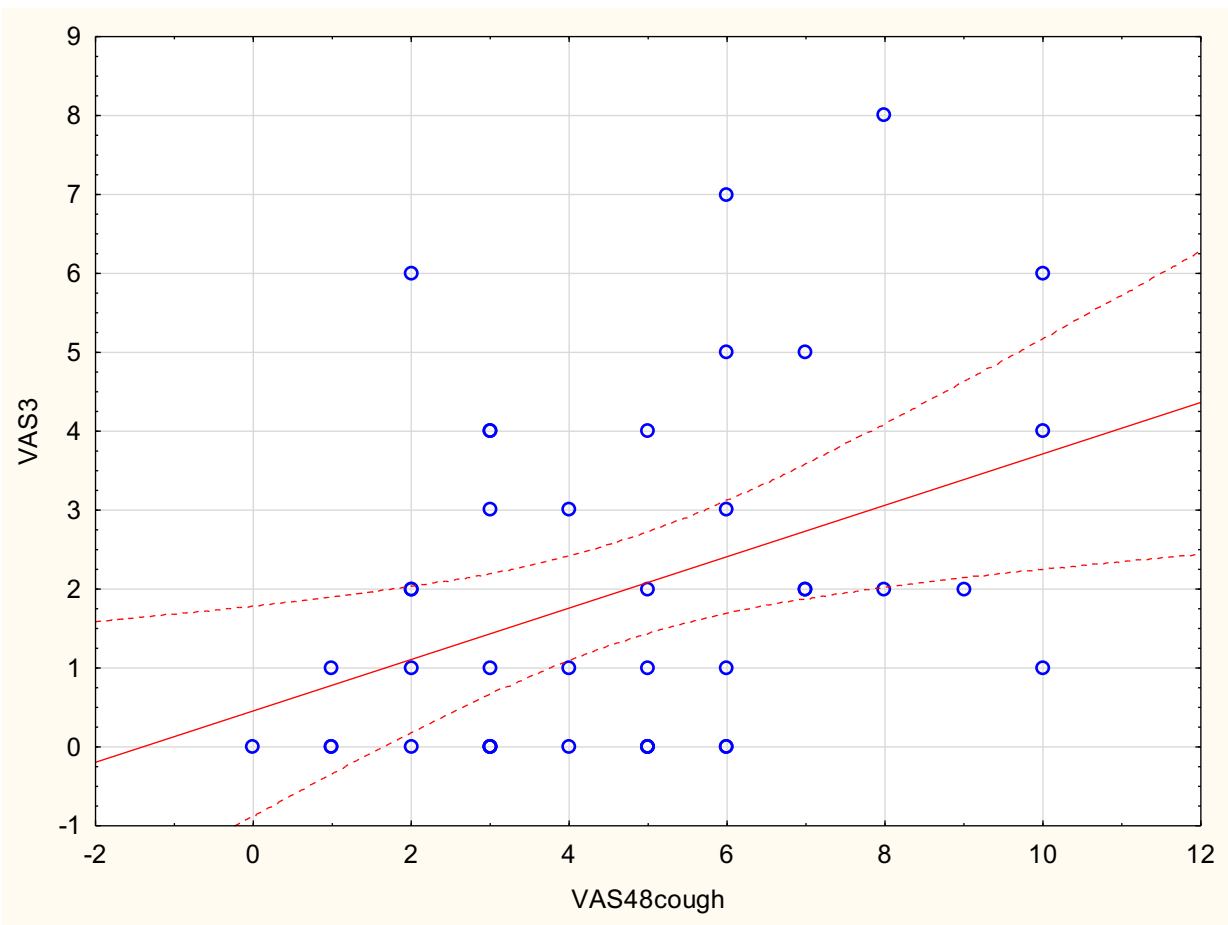
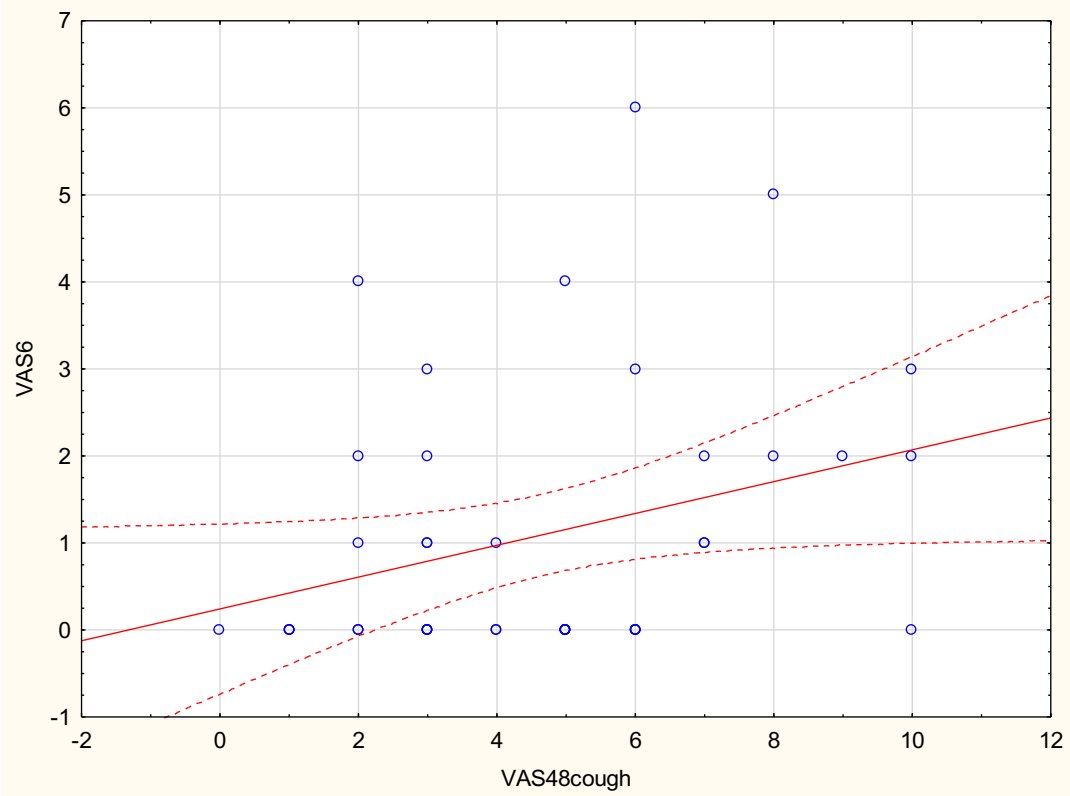


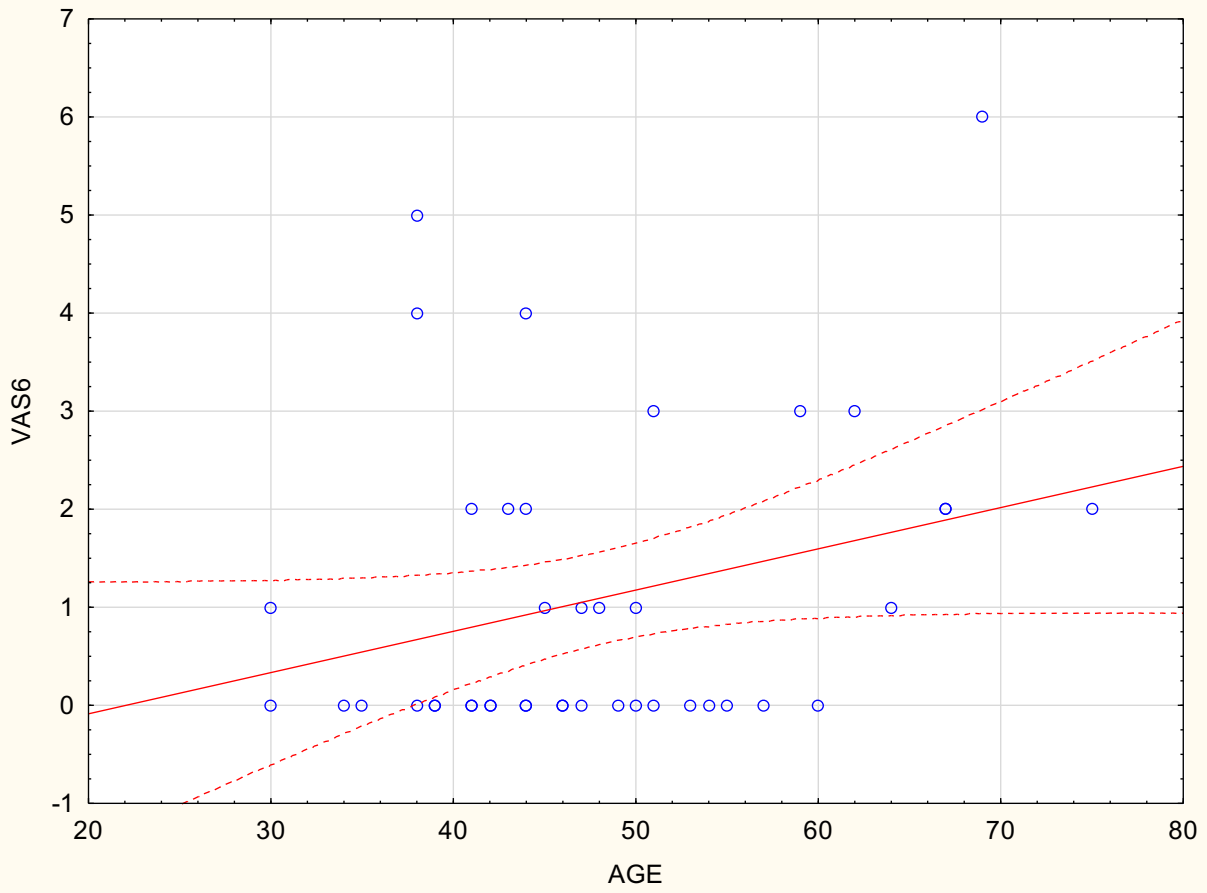
Στο μοντέλο που αναπτύχθηκε για την εξέλιξη των τιμών και τις διαφορές μεταξύ των ομάδων εξετάστηκαν ως παράγοντες που μπορεί να επιδρούν στα αποτελέσματα η διάρκεια του χειρουργείου, η ηλικία των ασθενών, το BMI των ασθενών και οι μετρήσεις της κλίμακας του πόνου NRS στις 24 αλλά και στις 48 ώρες τόσο σε ηρεμία όσο και σε βήχα.

Από το μοντέλο που προέκυψε φαίνεται ότι στατιστικά σημαντική είναι η επίδραση του NRS σε βήχα στις 48 ώρες μετά το χειρουργείο τόσο στους 3 μήνες μετά το χειρουργείο όσο και στους 6 και οριακά στους 12 μήνες με p-values ίσα με 0,01, 0,03 και 0,07 αντίστοιχα. Παράλληλα στατιστικά σημαντική προέκυψε ότι είναι η επίδραση της ηλικίας στους 3 μήνες (οριακά), στους 6 μήνες αλλά όχι στους 12 μήνες μετά το χειρουργείο με p-values ίσα με 0,06, 0,05 και 0,28 αντίστοιχα. Αναμένονται επομένως μεγαλύτερες τιμές

του NRS στους 3 μήνες και 6 μήνες για μεγαλύτερες τιμές του NRS cough- στις 48 ώρες όπως επίσης και μεγαλύτερες τιμές για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Τα p-values παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα που ακολουθεί ενώ αποδίδονται στη συνέχεια από κατάλληλα διαγράμματα διασποράς.

| | | Df | SS | MS | F | p |
|-----------|-------------|----|--------|-------|------|------|
| 3 months | Intercept | 1 | 12,96 | 12,96 | 3,21 | 0,08 |
| | Group | 2 | 0,67 | 0,33 | 0,08 | 0,92 |
| | NRS48 cough | 1 | 29,47 | 29,47 | 7,31 | 0,01 |
| | Duration | 1 | 4,61 | 4,61 | 1,14 | 0,29 |
| | Age | 1 | 15,28 | 15,28 | 3,79 | 0,06 |
| | Error | 35 | 141,11 | 4,03 | | |
| | Total | 40 | 187,61 | | | |
| 6 months | Intercept | 1 | 7,12 | 7,12 | 3,42 | 0,07 |
| | Group | 2 | 4,88 | 2,44 | 1,17 | 0,32 |
| | NRS48 cough | 1 | 11,07 | 11,07 | 5,32 | 0,03 |
| | Duration | 1 | 1,62 | 1,62 | 0,78 | 0,38 |
| | Age | 1 | 8,74 | 8,74 | 4,20 | 0,05 |
| | Error | 35 | 72,80 | 2,08 | | |
| | Total | 40 | 99,61 | | | |
| 12 months | Intercept | 1 | 1,02 | 1,02 | 0,79 | 0,38 |
| | Group | 2 | 1,01 | 0,50 | 0,39 | 0,68 |
| | NRS48 cough | 1 | 4,65 | 4,65 | 3,62 | 0,07 |
| | Duration | 1 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,96 |
| | Age | 1 | 1,55 | 1,55 | 1,20 | 0,28 |
| | Error | 35 | 45,03 | 1,29 | | |
| | Total | 40 | 52,10 | | | |





Ανάλυση για τις τιμές του DN4

Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνεται η εξέλιξη των τιμών DN4 στις τρεις χρονικές στιγμές και για κάθε μία από τις τρεις ομάδες.

| | | DN4 | | | 95% διάστημα εμπιστοσύνης | |
|----------|---------|-----------|-----------------|---------------|---------------------------|----------|
| Ομάδα | | Μέση τιμή | Τυπική απόκλιση | Τυπικό σφάλμα | Κάτω όριο | Άνω όριο |
| 3 μήνες | Σύνολο | 1,762 | 1,948 | 0,301 | 1,155 | 2,369 |
| | LID | 1,500 | 1,698 | 0,454 | 0,519 | 2,481 |
| | DEX | 1,333 | 1,435 | 0,414 | 0,421 | 2,245 |
| | Control | 2,313 | 2,414 | 0,604 | 1,026 | 3,599 |
| 6 μήνες | Σύνολο | 1,095 | 1,665 | 0,257 | 0,576 | 1,614 |
| | LID | 0,714 | 0,994 | 0,266 | 0,140 | 1,288 |
| | DEX | 0,750 | 1,215 | 0,351 | -0,022 | 1,522 |
| | Control | 1,688 | 2,243 | 0,561 | 0,493 | 2,882 |
| 12 μήνες | Σύνολο | 0,690 | 1,538 | 0,237 | 0,211 | 1,170 |
| | LID | 0,357 | 0,745 | 0,199 | -0,073 | 0,787 |
| | DEX | 0,250 | 0,866 | 0,250 | -0,300 | 0,800 |
| | Control | 1,313 | 2,182 | 0,546 | 0,150 | 2,475 |

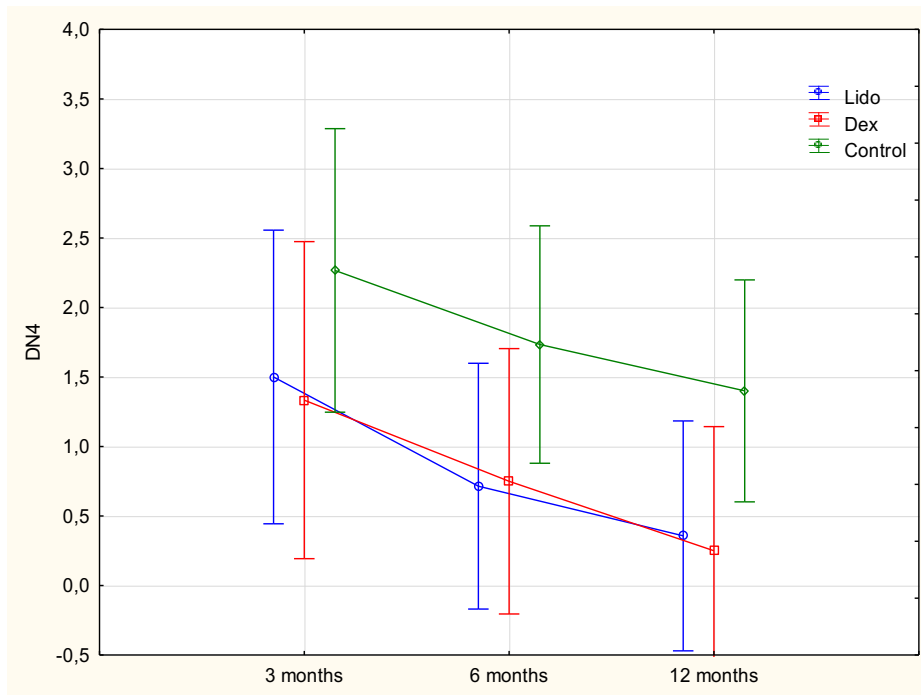
Κατηγοριοποιώντας τις τιμές του DN4 σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, φαίνεται ότι το ποσοστό των ασθενών με νευροπαθητικό πόνο (DN4 μεγαλύτερο ή ίσο του 4) σε όλες τις χρονικές στιγμές (3,6 και 12 μήνες), είναι σχετικά χαμηλό. Η ακριβής καταγραφή φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί, ενώ δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε καμία χρονική στιγμή μεταξύ των τριών ομάδων, αποτέλεσμα που είναι αναμενόμενο λόγω του μικρού αριθμού καταγραφών.

| | | Νευροπαθητικός πόνος | | | | | | |
|-------|---------|----------------------|----|---------|----|----------|----|--------|
| | | 3 μήνες | | 6 μήνες | | 12 μήνες | | |
| | | Πλήθος | % | Πλήθος | % | Πλήθος | % | |
| Ομάδα | LID | Όχι | 13 | 92,9% | 14 | 100,0% | 14 | 100,0% |
| | | Ναι | 1 | 7,1% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% |
| | DEX | Όχι | 10 | 83,3% | 11 | 91,7% | 12 | 100,0% |
| | | Ναι | 2 | 16,7% | 1 | 8,3% | 0 | 0,0% |
| | Control | Όχι | 10 | 62,5% | 13 | 81,3% | 14 | 87,5% |
| | | Ναι | 6 | 37,5% | 3 | 18,8% | 2 | 12,5% |

Παρατηρείται στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών του DN4 στους 12 μήνες συγκριτικά με τις τιμές στους 3 μήνες για την ομάδα LID, με τον πόνο να μειώνεται από το 1,5000 σε 0,7143 ($p=0,007$). Σημαντική μείωση παρατηρείται και στην ομάδα DEX. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι η τιμή του DN4 στους τρεις μήνες είναι 1,33 και στους 12 μήνες είναι 0,2500 ($p=0,029$). Στην ομάδα ελέγχου η μείωση από 2,267 στους τρεις μήνες σε 1,40 στους 12 μήνες δεν είναι στατιστικά σημαντική, αν και η τιμή είναι οριακή ($p=0,075$). Σημειώνεται επίσης ότι δεν εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων σε καμία χρονική στιγμή παρά το γεγονός ότι στην ομάδα ελέγχου παρατηρούνται και στις τρεις στιγμές σχετικά μεγαλύτερες τιμές στην κλίμακα DN4.

| | TukeyHSDtest | | {1} | {2} | {3} | {4} | {5} | {6} | {7} | {8} | {9} |
|---|--------------|--------|--------|---------|---------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|
| | group | DN4 | | | | | | | | | |
| | | | 1,5000 | 0,71429 | 0,35714 | 1,3333 | 0,75000 | 0,25000 | 2,2667 | 1,7333 | 1,4000 |
| 1 | LID | DN4_3 | | 0,179 | 0,007 | 1,000 | 0,968 | 0,638 | 0,949 | 1,000 | 1,000 |
| 2 | LID | DN4_6 | 0,179 | | 0,950 | 0,990 | 1,000 | 0,999 | 0,283 | 0,793 | 0,973 |
| 3 | LID | DN4_12 | 0,007 | 0,950 | | 0,867 | 1,000 | 1,000 | 0,090 | 0,439 | 0,772 |
| 4 | DEX | DN4_3 | 1,000 | 0,990 | 0,867 | | 0,657 | 0,029 | 0,885 | 0,999 | 1,000 |
| 5 | DEX | DN4_6 | 0,968 | 1,000 | 1,000 | 0,657 | | 0,814 | 0,364 | 0,852 | 0,985 |
| 6 | DEX | DN4_12 | 0,638 | 0,999 | 1,000 | 0,029 | 0,814 | | 0,082 | 0,393 | 0,716 |
| 7 | Control | DN4_3 | 0,949 | 0,283 | 0,090 | 0,885 | 0,364 | 0,082 | | 0,631 | 0,075 |
| 8 | Control | DN4_6 | 1,000 | 0,793 | 0,439 | 0,999 | 0,852 | 0,393 | 0,631 | | 0,959 |
| 9 | Control | DN4_12 | 1,000 | 0,973 | 0,772 | 1,000 | 0,985 | 0,716 | 0,075 | 0,959 | |

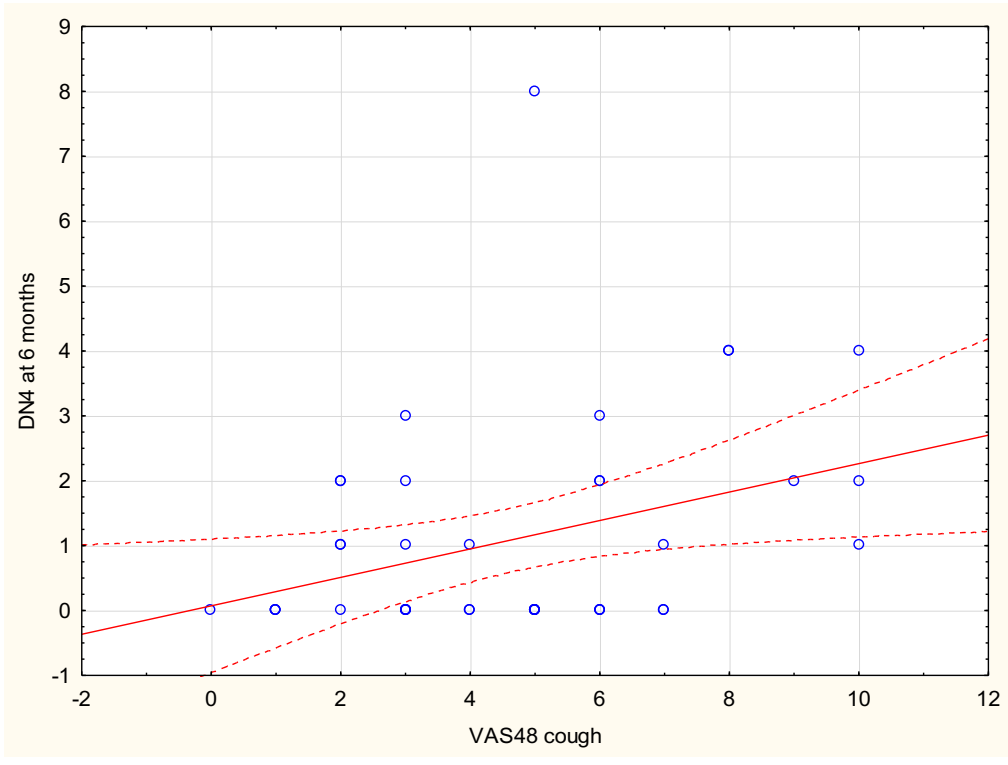
Αυτές οι διαφορές στις τιμές του DN4 αποδίδονται από το συγκριτικό θηκόγραμμα που παρατίθεται στη συνέχεια.

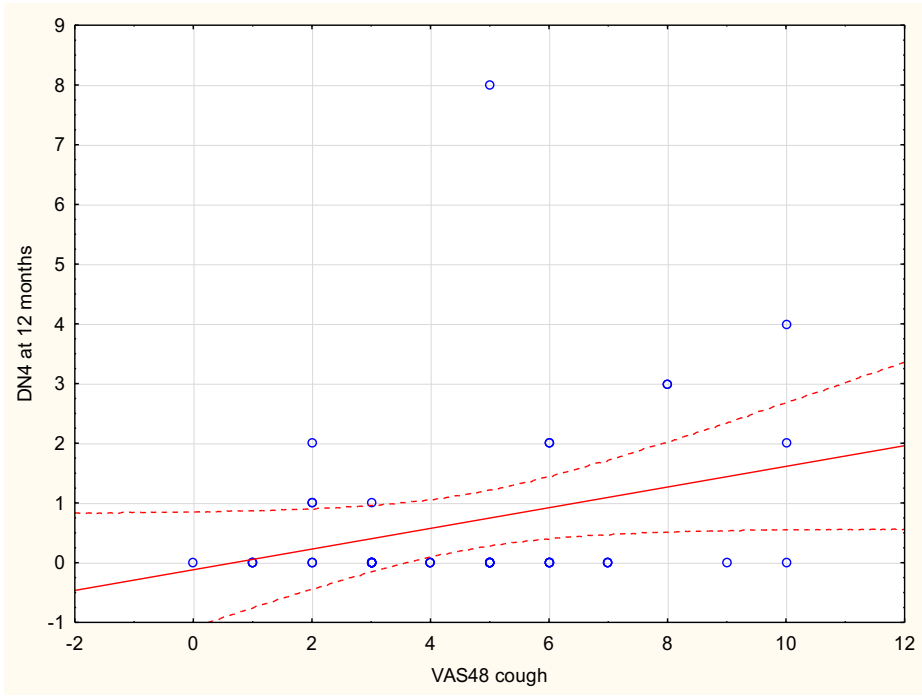


Στο μοντέλο που αναπτύχθηκε για την εξέλιξη των τιμών και τις διαφορές μεταξύ των ομάδων εξετάστηκαν ως παράγοντες που μπορεί να επιδρούν στα αποτελέσματα, η διάρκεια του χειρουργείου, η ηλικία των ασθενών, το BMI αυτών και οι μετρήσεις της κλίμακας του πόνου NRS στις 24 αλλά και στις 48 ώρες τόσο σε ηρεμία όσο και σε βήχα.

Από το μοντέλο που προέκυψε φαίνεται ότι στατιστικά σημαντική είναι η επίδραση του NRS σε βήχα στις 48 ώρες μετά το χειρουργείο τόσο στους 6 μήνες μετά το χειρουργείο όσο και στους 12 με p-values ίσα με 0,02 και 0,04 αντίστοιχα. Αναμένονται επομένως μεγαλύτερες τιμές του DN4, συνεπώς περισσότερα «νευροπαθητικά στοιχεία», στους 6 μήνες και 12 μήνες για μεγαλύτερες τιμές του NRS cough στις 48 ώρες. Τα p-values παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα που ακολουθεί ενώ αποδίδονται στη συνέχεια από κατάλληλα διαγράμματα διασποράς.

| | | Df | SS | MS | F | p |
|----------------|----------------|-----------|--------|-------|------|------|
| 3 months | Intercept | 1 | 0,76 | 0,76 | 0,19 | 0,66 |
| | Group | 2 | 7,46 | 3,73 | 0,95 | 0,40 |
| | NRS48 cough | 1 | 9,52 | 9,52 | 2,43 | 0,13 |
| | Duration | 1 | 0,10 | 0,10 | 0,03 | 0,88 |
| | Age | 1 | 0,07 | 0,07 | 0,02 | 0,90 |
| | Error | 35 | 137,14 | 3,92 | | |
| | Total | 40 | 154,05 | | | |
| | 6 months | Intercept | 1 | 2,53 | 2,53 | 1,02 |
| Group | | 2 | 8,13 | 4,07 | 1,64 | 0,21 |
| NRS48 cough | | 1 | 14,87 | 14,87 | 6,00 | 0,02 |
| Duration | | 1 | 2,14 | 2,14 | 0,86 | 0,36 |
| Age | | 1 | 1,25 | 1,25 | 0,51 | 0,48 |
| Error | | 35 | 86,71 | 2,48 | | |
| Total | | 40 | 113,61 | | | |
| 12 months | | Intercept | 1 | 1,00 | 1,00 | 0,47 |
| | Group | 2 | 10,92 | 5,46 | 2,59 | 0,09 |
| | NRS48 cough | 1 | 9,70 | 9,70 | 4,60 | 0,04 |
| | Duration | 1 | 1,58 | 1,58 | 0,75 | 0,39 |
| | Age | 1 | 0,04 | 0,04 | 0,02 | 0,89 |
| | Error | 35 | 73,80 | 2,11 | | |
| | Total | 40 | 96,49 | | | |





Συζήτηση

Ένα από τα κύρια ευρήματα της μελέτης είναι ότι αναμένονται μεγαλύτερες τιμές NRS στους 3 και 6 μήνες όταν το NRS cough- σκορ είναι μεγαλύτερο στις 48 ώρες σε όλες τις ομάδες των ασθενών, αποτελώντας έναν προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης ΧΜΠ. Συνεπώς, αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μη θεραπεία του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, οδηγεί σε χρονιότητα αυτού, συμπέρασμα που εναρμονίζεται απόλυτα με τη σύγχρονη βιβλιογραφία (Lavand'homme, 2017; Glare et al, 2019). Σύμφωνα με τους συγγραφείς απαιτείται τόσο μείωση της έντασης, όσο και της διάρκειας του οξέος πόνου, ώστε να περιοριστεί η μετάπτωση.

Η στατιστικά σημαντική μείωση του NRS στους 6 μήνες συγκριτικά με τις τιμές στους 3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη ή placebo μπορεί να υποδεικνύει υπεροχή αυτής σε σχέση με τη δεξμεδετομιδίνη. Στις λοιπές δυο ομάδες η στατιστικά σημαντική αυτή μείωση συμβαίνει στους 12 μήνες. Σύμφωνα με την ανωτέρω παρατήρηση, η λιδοκαΐνη, συγκριτικά με τη δεξμεδετομιδίνη μπορεί να οδηγεί σε συντομότερη ίαση του πόνου που επιμένει ακόμα και 3 μήνες μετά την επέμβαση.

Επίσης μεγαλύτερες τιμές NRS στους 3 και 6 μήνες αναμένονται για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με αποτέλεσμα στη δική μας μελέτη η αυξημένη ηλικία να αναδεικνύεται ένας παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΧΜΠ. Αξίζει να σημειωθεί ότι αναφορικά με την ηλικία τα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία είναι αμφιλεγόμενα με κάποιες μελέτες να υποστηρίζουν την παρατήρηση μας (Rosseland et al, 2008) και άλλες να την αντικρούουν (Kehlet et al, 2008; Macrae et al 2008). Τα αμφιλεγόμενα αυτά αποτελέσματα μπορεί να προκύπτουν εξαιτίας των διαφορετικών χειρουργικών μελετώμενων πληθυσμών ή εξαιτίας διαφορών στον αριθμό των ασθενών που συμμετέχον στην κάθε μελέτη (εύρους μελέτης).

Επιπλέον η μελέτη, αναφορικά με τον νευροπαθητικό πόνο, έδειξε ότι το ποσοστό των ασθενών που ανά χρονική καταγράφεται να έχει νευροπαθητικό πόνο (DN4 μεγαλύτερο ή ίσο του 4), είναι σχετικά χαμηλό σε όλες τις ομάδες, πιθανόν λόγω του μικρού δείγματος ή του συγκεκριμένου είδους χειρουργείου. Και στο σημείο αυτό, σε όλες τις ομάδες των ασθενών, αναμένονται μεγαλύτερες τιμές του DN4 στους 6 μήνες και 12 μήνες για μεγαλύτερες τιμές του NRS cough στις 48 ώρες, τονίζοντας για μια ακόμη φορά, την έγκαιρη αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, ώστε να προληφθεί η ανάπτυξη νευροπαθητικών στοιχείων.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σημαντική μείωση των τιμών του DN4 στους 12 μήνες συγκριτικά με τις τιμές των 3 μηνών, για την ομάδα LID. Αυτό θα

μπορούσε να μεταφραστεί σε προστατευτικό ρόλο της λιδοκαΐνης για την ανάπτυξη νευροπαθητικού πόνου ή πόνου με κάποια νευροπαθητικά στοιχεία. Ταυτόχρονα, μια σημαντική μείωση παρατηρείται και στην ομάδα DEX, επιδεικνύοντας αντίστοιχη προστασία και από τη χορήγηση δεξμεδετομιδίνης, ενώ όσον αφορά την ομάδα ελέγχου, η μείωση των αντίστοιχων τιμών, δεν είναι στατιστικά σημαντική. Όμως, σημειώνεται ότι δεν εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων σε καμία χρονική στιγμή παρά το γεγονός ότι στην ομάδα ελέγχου παρατηρούνται και στις τρεις στιγμές σχετικά μεγαλύτερες τιμές στην κλίμακα DN4. Παρόλα' αυτά είναι απαραίτητο να γίνει έρευνα σε μεγαλύτερο πληθυσμό ή ακόμα και σε άλλους τύπους επεμβάσεων, προκειμένου να επιβεβαιωθεί το αποτέλεσμα.

Σημαντικό είναι να αναφέρουμε ότι στη μελέτη έγινε προσπάθεια περιορισμού κάποιων παραγόντων κινδύνου. Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη ήταν αυστηρά, η έρευνα διεκπεραιώθηκε από τους ίδιους ερευνητές, ενώ οι ομάδα των χειρουργών υπήρξε η ίδια. Οι ασθενείς επιπλέον δεν είχαν προεγχειρητικά πόνο ούτε στο σημείο που επρόκειτο να χειρουργηθεί ούτε κάπου αλλού, ούτε ελάμβαναν αναλγητική αγωγή προεγχειρητικά, καθώς θα αποτελούσε συγχυτικό παράγοντα στη μετεγχειρητική κατανάλωση αναλγητικών και παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΧΜΠ (Zywiel et al, 2011). Επιπλέον οι ασθενείς που ζήτησαν προνάρκωση πριν το χειρουργείο εξαιρέθηκαν από τη μελέτη, καθώς θα επηρέαζε τα αποτελέσματα. Η αυστηρότητα στα κριτήρια θεωρήθηκε αναγκαία καθώς σύμφωνα με τη βιβλιογραφία μια πιο παρεμβατική χειρουργική τεχνική (πχ από άλλη χειρουργική ομάδα), ή η ύπαρξη προεγχειρητικού πόνου αποτελούν παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΧΜΠ (Glare et al, 2019).

Τα πλεονεκτήματα της μελέτης είναι ότι τα φάρμακα μελετήθηκαν έναντι ενός εικονικού φαρμάκου, προκειμένου τα αποτελέσματα να είναι αντικειμενικά ενώ η μελέτη ήταν διπλά τυφλή. Συνεπώς συνθήκες που δυνητικά επηρεάζουν τα αποτελέσματα είτε από την πλευρά του ασθενούς, είτε από την πλευρά του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού αποφεύχθηκαν. Η τυχαιοποίηση του δείγματος επίσης αποτελεί δυνατό σημείο της μελέτης. Το μεγάλο διάστημα παρακολούθησης ήταν επίσης πολύ σημαντικό πλεονέκτημα και περιελάμβανε παρακολούθηση 48 ώρες μετά το χειρουργείο, κατά την παραμονή των ασθενών στο νοσοκομείο, και παρακολούθηση διαμέσου τηλεφωνικής συνέντευξης στους 3, 6 και 12 μήνες μετά το χειρουργείο. Η επιλογή της αξιολόγησης του πόνου στους 3,6 και 12 μήνες, έγινε διότι σε θεωρητικό επίπεδο οι συγκεκριμένες χρονικές στιγμές έχουν σημασία για την ποιότητα ζωής των ασθενών, και όχι μόνο οι πρώτοι τρεις μήνες, όπως αξιολογείται σε άλλες κλινικές μελέτες.

Οι περιορισμοί της μελέτης μας είναι αρκετοί. Αρχικά σημαντικό ρόλο έπαιξε ο

μικρός αριθμός δείγματος λόγω των αρκετών κριτηρίων εισαγωγής στη μελέτη (πχ. καρδιαγγειακή νόσος, ηλικιακοί περιορισμοί κλπ. -βλ. παραπάνω-), παρά το ότι το χρονικό διάστημα συλλογής περιστατικών ήταν αρκετά ευρύ. Επιπρόσθετα ο αριθμός των ασθενών που εξαιρέθηκαν από τη μελέτη -dropout- λόγω μη ανοχής της αντλίας (αυξημένοι έμετοι, πτώση πίεσης, καταστολή μη ανεκτή από τους ασθενείς), είτε λόγω ανάδειξης κακοήθειας στη βιοψία, είτε λόγω αποκλεισμού των ασθενών που διεγχειρητικά παρουσίαζαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση των μελετώμενων φαρμάκων, υπήρξε ακόμα ένας σημαντικός περιορισμός.

Τέλος, σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι, τα αποτελέσματα μπορεί να μην ανταποκρίνονται σε ασθενείς που έχουν κακοήθη νόσο καθώς η μελέτη έχει λάβει χώρα σε πληθυσμό που χειρουργήθηκε για καλοήθεις αιτίες, ενώ όταν το αποτέλεσμα της ιστολογικής ήταν θετικό για κακοήθεια, οι ασθενείς εξαιρούνταν από την παρούσα μελέτη. Επιπλέον, ενδεχομένως ασθενείς που υποβάλλονται σε διαφορετικές χειρουργικές επεμβάσεις, να μην επωφελούνται στον ίδιο βαθμό.

Συμπέρασμα

Η ανεπαρκής διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί μια πολύ κοινή αιτία μετάπτωσης αυτού σε χρόνια. Στο παρελθόν έχουν γίνει πολλές μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς και διαφορετικά συνοδά αναλγητικά φάρμακα, προκειμένου να επιτευχθεί η μείωση της χρήσης οπιοειδών και κυρίως να αποφευχθεί η κεντρική ευαισθητοποίηση και συνεπώς η εξέλιξη του μετεγχειρητικού πόνου σε ένα χρόνια πρόβλημα υγείας. Η μελέτη μας, παρά το μικρό της μέγεθος αναδεικνύει μια μικρή υπεροχή της λιδοκαΐνης έναντι της δεξμεδετομιδίνης και του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά την ταχύτητα ίασης του εναπομείναντος πόνου μετά το χειρουργείο. Συγκεκριμένα στην ομάδα της λιδοκαΐνης η μείωση σημειώνεται στους 3 αντί στους 6 μήνες που σημειώνεται για τη δεξμεδετομιδίνη. Επιπλέον, τα αποτελέσματα δείχνουν κάποια υπεροχή για τη δεξμεδετομιδίνη και τη λιδοκαΐνη ως προς τα νευροπαθητικά στοιχεία που αναπτύσσονται παράλληλα με αυτόν. Η παρούσα μελέτη, παροτρύνει μια μεγαλύτερου μεγέθους έρευνα, είτε σε άλλους χειρουργικούς πληθυσμούς, είτε με τη συμμετοχή μεγαλύτερου αριθμού γυναικών που υποβάλλονται σε κοιλιακή ολική υστερεκτομή ή ινομυωματεκτομή.

Βιβλιογραφία

Almeida EC, Nogueira AA, Candidodos Reis FJ, et al. Cesarean section as a cause of chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;79:101–104.

Althaus A, Arranz Becker O, Neugebauer E. Distinguishing between pain intensity and pain resolution: using acute post-surgical pain trajectories to predict chronic post-surgical pain. *Eur J Pain* 2014;18:513–21.

Althaus A, Hinrichs-Rocker A, Chapman R, et al. Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain. *Eur J Pain* 2012;16:901–10.

Althaus J, Wax J: Analgesia and Anesthesia in Labor. *ObstGynecolClin N Am*, 2005; 32: 231-44.

Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2004;98:153–8.

Azkue JJ, Zimmermann M, Hsieh TF, et al. Peripheral nerve insult induces NMDA receptor-mediated, delayed degeneration in spinal neurons. *Eur J Neurosci* 1998; 10:2204-2206

Bailey, M., Corcoran, T., Schug, S., et al. Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pain*, 2018; 159: 1696-1704.

Barreveld A, Witte J, Chahal H, et al. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth analgesia* 2013; 116:1141–61.

Boas RA, Covino BG, Shahnarian A. Analgesic responses to i.v. lignocaine. *Br J Anaesth* 1982;54:501–5.

Brandsborg B, Nikolajsen L, Kehlet H, et al. Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:327–331.

Brandsborg, B., Dueholm, M., Nikolajsen, L., et al. A prospective study of risk factors for pain persisting 4 months after hysterectomy. *The Clinical journal of pain*, 2009; 25: 263-268.

Byers MR, Bonica JJ. Peripheral. Pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: Loeser JD, editor. Management of pain. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2001; 26-72

Cassuto J, Wallin G, Hogstrom S, et al. Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. *AnesthAnalg* 1985; 64: 971-4

Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003345.

Cheung CW, Ying CL, Chiu WK, et al. A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in third molar surgery. *Anaesthesia* 2007; 62: 1132-8.

Clarke H, Woodhouse LJ, Kennedy D, Stratford P, Katz J. Strategies aimed at preventing chronic post-surgical pain: comprehensive perioperative pain management after total joint replacement surgery. *Physiother Can* 2011;63: 289-304.

Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *PAIN* 1998; 76:167–71.

De Kock M. Expanding our horizons: transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain services. *Anesthesiology* 2009;111:461–3.

Dholakia, C., Beverstein, G., Garren, M., et al. The impact of perioperative dexmedetomidine infusion on postoperative narcotic use and duration of stay after laparoscopic bariatric surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2007;11:1556-9.

Duale C, Ouchchane L, Schoeffler P, Group EI, Dubray C. Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain: a French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up. *J Pain* 2014;15:24 e1–20.

Dworkin RH, McDermott MP, Raja SN: Preventing chronic postsurgical pain: how much of a difference makes a difference? *Anesthesiology*. 2010; 112(3): 516–8.

Eipe N, S Gupta, J Penning, Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update, *BJA Education*, 2016; 16:292–298.

Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S, et al, The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth analgesia* 1996;82:91–7.

Fletcher D, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, et al. Pain Out Group. euCPSP: European observational study on chronic post-surgical pain. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:461–2.

Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, et al, Chronic postsurgical pain in Europe: an observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:725–34.

Flor H. New developments in the understanding and management of persistent pain. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:109-113

Fuchs E, Flügge G. Adult neuroplasticity: more than 40 years of research. *Neural Plast.* 2014;2014:541870

Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, et al. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology* 2014;120:1237–45.

Gilbert CR, Hanson IR, Brown AB, et al. Intravenous use of xylocaine. *Curr Res Anesth Analg* 1951; 30: 301-13

Granot M, Granovsky Y, Sprecher E, et al. Contact heat-evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation. *Pain* 2006; 122:295-305

Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet.* 2019;393:1537-1546.

Grosu I, Thienpont E, De Kock M, et al. Dynamic view of postoperative pain evolution after total knee arthroplasty: a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol* 2016;82:274–83.

Groudine SB, Fisher HA, Kaufman Jr RP, et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998; 86: 235-9

Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2006;53:646–52.

Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A, et al. Local anaesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C. *Br J Anaesth* 2006;96:77–87.

Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, et al. Sedative, amnestic, and analgesic

properties of small dose dexmedetomidine infusions. *AnesthAnalg* 2000;90:699–705.

Han, C., Ge, Z., Jiang, W., et al. Incidence and risk factors of chronic pain following hysterectomy among Southern Jiangsu Chinese Women. *BMC anesthesiology*, 2017; 17:103

Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, et al. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *PAIN* 2013;154:95–102.

Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007; 246: 192-200

Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000;93: 858–75.

Isik B, Arslan M, Tunga AD, et al. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevouraneanesthesia without surgery. *PaediatrAnaesth* 2006; 16: 748-53.

Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol. Dis.* 2001;8: 1-10.

Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:533–48.

Joshi GP, Kehlet H. Procedure-specific pain management: the road to improve postsurgical pain management? *Anesthesiology* 2013;118:780-782.

Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology* 2007;106:11– 18.

Katz J, Melzack R. Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain* 1990; 43:319-336.

Katz J. One man's risk factor is another man's outcome: difference in risk factor profiles for chronic postsurgical pain maintenance vs transition. *PAIN* 2012;153:505–506.

Kehlet H, Slim K. The future of fast-track surgery. *Br J Surg* 2012;99:1025e6.

Kehlet H. Fast-track hip and knee arthroplasty. *Lancet* 2013;381:1600-1602

Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618–1625.

Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, et al. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *PAIN* 2000;85:217–24.

Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *AnesthAnalg* 2004; 98: 1050-1055

Koppert W, Zeck S, Sittl R, Likar R, et al. Low-dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans. *Anesthesiology* 1998;89:1345–1353.

Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD009642.

Kuo CP, Jao SW, Chen KM, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006 Nov; 97 (5): 640-6

Lavand'homme, P. "Transition from acute to chronic pain after surgery." *Pain* 2017;158: 50-54.

Lavand'homme P. The progression from acute to chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:545–550

Lin TF, YehYC, Lin FS, et al. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 2009;102:117–122.

Lohman, D., Schleifer, R., & Amon, J. J. Access to pain treatment as a human right. *BMC medicine*, 2010; 8:8

Marchand S: The Physiology of Pain Mechanisms: From the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin N Am*, 2008;34:285-309

Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years, *Br J Anaesth*. 2008;101:77–86

Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, et al. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *PAIN* 2012;153:1478–83.

McGreevy K, Bottros MM, Raja SN. Preventing chronic pain following acute pain: risk factors, preventive strategies, and their efficacy. *Eur J Pain Suppl* 2011;5:365-372.

Melzack R, Wall PD. *Pain Mechanisms: a new theory*. New York, NY. Science. 1965; 150: 971-979.

Mendel LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projections to the spinal cord. *ExpNeurol* 1966; 16: 316 - 332

Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain*. Seattle IASP Press, 1994;p210

Nikolajsen L, Sorensen HC, Jensen TS, et al. Chronic pain following caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48: 111–116.

Ozgür E, Straub K, Wille S, et.al; Impact of preoperative pain on postoperative pain chronification. Six-month follow-up after urologic surgery. *Der UrolAusg A* 2011;50:1396-1402.

Padua L, Aprile I, Cecchi F, et al, Pain in postsurgical orthopedic rehabilitation: a multicenter study. *Pain Med* 2012;13:769–776.

Page´ MG, Campbell F, Isaac L, et al. Parental risk factors for the development of pediatric acute and chronic post-surgical pain: a longitudinal study. *J Pain Res* 2013;6:727–741.

Page MG, Katz J, Romero Escobar EM, et al. Distinguishing problematic from nonproblematic postsurgical pain: a pain trajectory analysis after total knee arthroplasty. *PAIN* 2015;156:460–468.

Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, et al. The role of N-methyl-D- aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth analgesia* 2003;97: 1108–1116.

Pokkinen SM, Nieminen K, Yli-Hankala A, et al.: Persistent posthysterectomy pain: A prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 32: 718–724.

Rabbitts JA, Zhou C, Groenewald CB, et al. Trajectories of postsurgical pain in children: risk factors and impact of late pain recovery on long-term health outcomes after major surgery. *PAIN* 2015; 156:2383–2389.

Richez B, Ouchchane L, Guttman A, et al. The role of psychological factors in persistent pain after cesarean delivery. *J Pain* 2015;16:1136–1146.

Rimback G, Cassuto J, Tolleson PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *AnesthAnalg* 1990; 70: 414-419

Ringkamp M, Meyer RA. Injured versus uninjured afferents: Who is to blame for neuropathic pain? *Anesthesiology* 2005; 103:221-223

Rosseland LA, Solheim N, Stubhaug A. Pain and disability 1 year after knee arthroscopic procedures. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:332–337.

Rubin, D. S., Matsumoto, M. M., et al; Local Anesthetic Systemic Toxicity in Total Joint Arthroplasty: Incidence and Risk Factors in the United States From the National Inpatient Sample 1998-2013. *Regional anesthesia and pain medicine*, 2018; 43: 131-137.

Schug, S. A., Lavand'homme, P., Barke, A., et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 2019: 160, 45-52.

Shipton EA, The transition of acute postoperative pain to chronic pain: Part 1 e Risk factors for the development of postoperative acute persistent pain, *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2014; 4:71-75

Shipton EA, The transition of acute postoperative pain to chronic pain: Part 2 e Limiting the transition, *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2014;4:67-70

Shipton EA. Post-surgical neuropathic pain. *ANZ J Surgery* 2008; 78:548-555

Sommers C. When does nerve injury hurt? *PAIN* 2010;151:561–562.

Sykioti, P., Zis, P., Vadalouca, A., et al. Validation of the Greek Version of the DN 4 Diagnostic Questionnaire for Neuropathic Pain. *Pain Practice*, 2015;15, 627-632.

Theunissen M, Peters ML, Schepers J, et al.: Recovery 3 and 12 months after hysterectomy: epidemiology and predictors of chronic pain, physical functioning, and global surgical recovery. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:3980.

Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *PAIN* 2015;156:1003–1007

Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, et al. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-

controlled morphine. *European Journal of Anaesthesiology* 2005;22:386–91.

van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain* 2016;20:655–74.

Vandermeulen E. Systemic analgesia and co-analgesia. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 2006;57:113–120.

Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152:S2-S15

YardenilZ, Beilin B, Mayburd E, et al. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *AnesthAnalg* 2009; 109: 1464-1469

Yildiz M, Tavlan A, Tuncer S, et al Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements. *Drugs R D* 2006; 7: 43-52.

Zghoul, N., Ross, E. L., Edwards, R. R et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics: a randomized telephone survey among medical center patients in Kuwait. *Journal of pain research*, 2017;10:679

Zywiel MG, Stroh DA, Lee SY, et al. Chronic opioid use prior to total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:1988–93.

Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, et al A classification of chronic pain for ICD-11. *PAIN* 2015;156:1003–7.

Books:

(1) *Categorical Data Analysis*, 3rd Edition, Alan Agresti, 2013

(2) *Applied Regression Analysis*, 3rd Edition, 1998, Norman R. Draper, Harry Smith

(3) *Biostatistics: A Methodology For the Health Sciences* Gerald van Belle, Lloyd, D. Fisher, Patrick J. Heagerty, Thomas Lumley, 2nd Edition, 2004

(4) Calderon, M., Castorena, G., & Pasic, E. Postoperative pain management after hysterectomy—a simple approach. In *Hysterectomy*, 2012

(5) Shipton EA. Postoperative pain and multimodal analgesia. In: Schmidt RF, Willis WD, editors. *Encyclopedic reference of pain*. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag; 2013;1932-1938

(6)Shipton EA. Postoperative pain, epidural infusions. In: Schmidt RF, Willis WD, editors. Encyclopedic reference of pain. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013; 3004-3009.

(7)Shipton EA. Postoperative pain, intrathecal drug administration. In: Schmidt RF, Willis WD, editors. Encyclopedic reference of pain. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013; 3019-3028.

(8)Woolf CJ, Salter MW. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. Science, 2000: 1765- 1769

Ιστότοποι:

EuropeanMedicinesAgency, Παράρτημα Ι:Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, πρόσβαση από τον ιστότοπο: «https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dexdor-epar-product-information_el.pdf»

Τοπικά Αναισθητικά, Λιδοκαΐνη, Εθνικό Συνταγολόγιο, Πρόσβαση από τον ιστότοπο: «<https://www.ifet.gr/drugs/ingredients/lidocaine.htm>»