



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

Α΄ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: Κ. ΘΕΟΔΩΡΑΚΗ MD, PhD, DEEA

«Η επίδραση της περιεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης
δεξμεδετομιδίνης ή λιδοκαΐνης στον μετεγχειρητικό πόνο, την
κατανάλωση αναλγητικών, τη λειτουργία του εντέρου και την
ανάνηψη μετά από γυναικολογική επέμβαση κοιλίας:
τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη»

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΡΕΚΑΤΣΙΝΑ ΜΑΡΤΙΝΑ

ΙΑΤΡΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ, 2021

Ημερομηνία αιτήσεως του υποψηφίου

18/11/2016

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

22/12/2016

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Στάικου Χρυσούλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο
(επιβλέπουσα)

Σιαφάκα Ιωάννα, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής
Αγωγής, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Παρασκευά Άντεια, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Μάρτιος 2021 (12/03/2021)

Στάικου Χρυσούλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο
(επιβλέπουσα)

Τσαρουχά -Δημητροπούλου Αθανασία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας,
Αρεταίειο Νοσοκομείο

Παρασκευά Άντεια, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Ημερομηνία ορισμού του Θέματος

22/03/2017 (28/11/2017- ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΘΕΜΑΤΟΣ)

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής

20/04/2021

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Στάικου Χρυσούλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας (επιβλέπουσα)

Θεοδωράκη Κασσιανή, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

Πανουλής Κωνσταντίνος, Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας

Τσαρουχά -Δημητροπούλου Αθανασία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

Παρασκευά Άντεια, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

Ελευθεριάδης Μακάριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας

Αραβαντινός Λέων, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής

Άριστα

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ἩΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ἙΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ■ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὍΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ■ ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ■ ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ■ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. ■ Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΔΥΤΑ. ■ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Αφιερωμένη στην οικογένειά μου

Περιεχόμενα

Πρόλογος- Ευχαριστίες	8
Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα.....	10
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	17
1. Εισαγωγή.....	17
2. Παθοφυσιολογία οξέος πόνου.....	19
3. Φυσιολογία και Ανατομία του Πόνου μετά από Υστερεκτομή- Ινομυωματεκτομή.....	22
4. Ποσοστά Οξέος Μετεγχειρητικού Πόνου.....	24
5. Παράγοντες Κινδύνου Ανάπτυξης Οξέος Μετεγχειρητικού Πόνου.....	24
6. Μηχανισμοί νευρικής ευαισθητοποίησης και μετάπτωσης σε χρόνιο πόνο.....	24
7. Ορισμός Χρόνιου Μετεγχειρητικού Πόνου (ΧΜΠ)	27
8. Ποσοστά ΧΜΠ που καταγράφονται σε μελέτες.....	27
9. Ποσοστά εμφάνισης οξέος μετεγχειρητικού πόνου μετά από γυναικολογική επέμβαση σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.....	28
10. Νευρική βλάβη κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.....	28
11. Σημασία συνύπαρξης νευροπαθτικών στοιχείων.....	29
12. Παράγοντες Κινδύνου Ανάπτυξης ΧΜΠ σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.....	29
13. Ποσοστά εμφάνισης ΧΜΠ μετά από γυναικολογική επέμβαση σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.....	34
14. Ποσοστά εμφάνισης ΧΜΠ μετά από υστερεκτομή σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.....	34
15. Πρόληψη και περιορισμός μετάπτωσης οξέος μετεγχειρητικού πόνου σε χρόνιο.....	35
16. Προτεινόμενοι τρόποι από τη βιβλιογραφία για την πρόληψη και τον περιορισμό της μετάπτωσης σε χρόνιο πόνο.....	36
17. Μελετώμενα Φάρμακα.....	41
α. Δεξμεδετομιδίνη	41
β. Ανεπιθύμητες Ενέργειες Δεξμεδετομιδίνης.....	41
γ. Λιδοκαΐνη	42
δ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες Λιδοκαΐνης	44

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	46
1. Ερευνητικά ερωτήματα/ υποθέσεις εργασίας.....	46
2. Μεθοδολογία και πρωτόκολλο.....	46
3. Μεθοδολογία Στατιστικής Ανάλυσης	53
4. Αποτελέσματα πρώτου 48ώρου μετά την επέμβαση και Αποτελέσματα Οξέος Πόνου.....	55
5. Αποτελέσματα Χρόνιου Πόνου.....	76
6. Συζήτηση.....	90
7. Πλεονεκτήματα/ Περιορισμοί Μελέτης	94
8. Συμπεράσματα- Προοπτικές	98
Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	99
Δ. ABSTRACT.....	101
Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	103
ΣΤ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	117

Πρόλογος- Ευχαριστίες

Η αντιμετώπιση του πόνου αποτελεί θεμελιώδες ανθρώπινο δικαίωμα κάθε ασθενούς. Τον Οκτώβριο του 2004, οι ακόλουθοι οργανισμοί: International Association for the Study of Pain (IASP), ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ-WHO) και η European Federation of IASP Chapters (EFIC) πραγματοποίησαν μια εκστρατεία προώθησης της ανακούφισης του πόνου ως ανθρώπινο δικαίωμα κατά τη διάρκεια της Παγκόσμιας Ημέρας κατά του Πόνου «Global Day against Pain». Ο πόνος έχει βαθύ αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και μπορεί να έχει σωματικές, ψυχολογικές και κοινωνικές συνέπειες. Μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κινητικότητα, να θέσει σε κίνδυνο το ανοσοποιητικό σύστημα και να επηρεάσει την ικανότητα ενός ατόμου να τρέφεται, να συγκεντρώνεται, να κοιμάται ή να αλληλεπιδρά με άλλους ανθρώπους. Μια μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) διαπίστωσε ότι τα άτομα που ζουν με χρόνια πόνο έχουν τέσσερις φορές πιο αυξημένες πιθανότητες να υποφέρουν από κατάθλιψη ή άγχος. Οι φυσικές και ψυχολογικές επιδράσεις του χρόνιου πόνου επηρεάζουν την πορεία της νόσου. Η ποιότητα ζωής των ασθενών βελτιώνεται σημαντικά μέσα από την αντιμετώπιση του πόνου.

Η παρούσα διατριβή στοχεύει στη βελτίωση της έντασης του οξέος και χρόνιου πόνου καθώς και άλλων παραμέτρων ανάνηψης μετά από ανοιχτή γυναικολογική επέμβαση.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα της διατριβής μου κ. Στάικου Χρυσούλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, για τη στήριξη και βοήθεια της σε κάθε στάδιο της έρευνας και συγγραφής, καθώς και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ. Παρασκευά Άντεια, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας και κ. Τσαρουχά Αθανασία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στην κ. Σιαφάκα Ιωάννα, ομότιμη Καθηγήτρια Αναισθησιολογία και πρώην Διευθύντρια της Α΄ Αναισθησιολογικής Κλινικής στο Αρεταίειο Νοσοκομείο, για την υποστήριξη της ως μέλος της αρχικής τριμελούς επιτροπής καθώς επίσης και την κ. Θεοδωράκη Κασσιανή, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας και Διευθύντρια της Α΄ Αναισθησιολογικής Κλινική για την υποστήριξη της. Τέλος οφείλω να ευχαριστήσω τους συναδέλφους και νοσηλευτές του αναισθησιολογικού τμήματος για την πολύτιμη βοήθειά τους καθ' όλη τη διάρκεια πραγματοποίησης της μελέτης.

Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Μαρίνα Ρεκατσίνα

Ημερομηνία γέννησης: 22/06/1989

Τόπος γέννησης: Αθήνα

Υπηκοότητα: Ελληνική

Διεύθυνση οικίας: Καρύστου 3, 11523, Αθήνα

Τηλέφωνα οικίας: 2106912708

Κινητό: 6975104139, +447566705486

Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: mre katsina@gmail.com

LinkedIn: <http://lnkd.in/ZvZfjd>

2. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

A. Εξειδίκευση στη Θεραπεία Πόνου

05/2021- 05/2022

Pain Fellow in Spinal Cord Stimulation, Orsett Hospital, North East London NHS Trust

04/2020- 05/2021

Chronic Pain Clinical Fellow- Whipps Cross Hospital, Barts Health NHS Trust

Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης του Ηνωμένου Βασιλείου

04/2019-06/2019

Honorary Anesthetic and Pain Management Fellowship at King's College Hospital, London

UK (ESA Trainee Exchange Fellowship)

B. Θέσεις εργασίας

07/2019-04/2020

Anaesthetic Fellow- Moorfields Eye Hospital

Γ. Ιατρική Ειδικότητα

3/2015 – 3/2019

Ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο

10/2013 – 3/2015

Ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας, Νοσοκομείο Παιδων Αγία Σοφία

Δ. Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση

4/2021

William Harvey Executive Programme in Neuromodulation (EEPIN)

Queen Mary University, London

2/2017- 6/2019

Αλγολογία: Αντιμετώπιση του Πόνου. Διάγνωση και Θεραπεία. Φαρμακευτικές, Παρεμβατικές και άλλες τεχνικές, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Βαθμός Πτυχίου: 9,42/10

4/2015 - 10/2016

Μεταπτυχιακό στη Διοίκηση Μονάδων Υγείας, MASTER OF SCIENCE in Health Management, Διεθνές Τηλεματικό Πανεπιστήμιο 'International Telematic University Uninettuno', Ρώμη, Ιταλία (ομότιμο πτυχίο του Ελληνικού Ανοιχτού Πανεπιστημίου)

Βαθμός Πτυχίου: 89/110

Ε. Ιατρική Εκπαίδευση

9/2007-7/2013

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Βαθμός Πτυχίου 8,15/10

ΣΤ. Ιατρικά Διπλώματα και τίτλοι

1/ 2021 - FFPMRCA -Fellow of Faculty of Pain Medicine Part I exam

9/2018 - EDRA Part I - ESRA

5/2016- ALS (Advanced Life Support), Εξειδικευμένη Υποστήριξη της ζωής, Ελληνική Εταιρία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, Αθήνα – Ανανέωση Δεκέμβριος 2019

Z. Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση

06/2007 -Απολυτήριο Γενικού Λυκείου, Βαθμός 19,8/20

3. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ σε διεθνή περιοδικά

Σύνολο: 18 <https://scholar.google.com/citations?user=jxPOgo4AAAAJ&hl=en>

Πρώτο όνομα: 8

Δεύτερο: 5

Άλλη Θέση: 6

PubMed: 13- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=rekatsina+m&sort=date>

Υπό Δημοσίευση: 4

4. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

2018- Αρεταίειο Νοσοκομείο- αποτελέσματα αναμένονται το 2021

ESAIC MET: REevaluation for Perioperative cArdiac Risk (MET-REPAIR) a European, Prospective, observational, multi-centre cohort study

5. ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ- 2

6. ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ-

- 9 σε Διεθνή Συνέδρια
- 17 σε Εθνικά Συνέδρια

7. ΒΡΑΒΕΙΑ/ ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ/ ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

- 1) 1ο βραβείο καλύτερης περίληψης στο 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορικής Φροντίδας για την περίληψη: “Περιεγχειρητική χορήγηση λιδοκαΐνης και δεξμεδετομιδίνη για την πρόληψη του οξέως μετεγχειρητικού πόνου”, Σεπτέμβριος 2020, Βραυρώνα Ελλάδα
- 2) Ευρωπαϊκή Ένωση - Υποστήριξη για νέους ερευνητές 2019 – Υποτροφία για διεκπεραίωση της διδακτορικής διατριβής
- 3) Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αναισθησιολογίας Υποτροφία Ανταλλαγής Εκπαιδευόμενων - 1η θέση
- 4) Υποτροφία Ιδρύματος Ωνάση, Υποτροφίες για Έλληνες για το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών Αλγολογία: Αντιμετώπιση του Πόνου. Διάγνωση και Θεραπεία. Φαρμακευτικές, Παρεμβατικές και άλλες τεχνικές
- 5) Πρώτο βραβείο για την παρουσίαση με τίτλο: Πόνος και θεραπεία πόνου στην Ελλάδα, αξιολόγηση από τον ελληνικό πληθυσμό, 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορικής Φροντίδας, Costa Navarino, Ελλάδα, Οκτώβριος 2012

8. ΜΕΛΟΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ (EDITORIAL BOARD)

04/2020 BMC Anesthesiology - Associate Editor

01/2021 Signa Vitae

02/2021 Pain and Therapy

04/2021 Cureus

9. ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

2/2020 Fontazione Paolo Procacci

10. ΚΡΙΤΗΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ (Reviewer)

1) *Pain research and management*- Hindawi

<https://www.hindawi.com/journals/prm/>

2) *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*-

Sage journals, <https://journals.sagepub.com/home/tab>

3) *Pain and Therapy*, Springer,

<https://www.springer.com/journal/40122>

4) *Journal of Clinical Medicine*

https://www.mdpi.com/journal/jcm/submission_reviewers

11. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ- στα πλαίσια εθνικών/διεθνών συνεδρίων ή ανεξάρτητα)

Παρακολούθηση 16 σεμιναρίων σχετικά με:

- Περιτομική αναισθησία και υπέρηχο
- Παρεμβατική θεραπεία πόνου (υπέρηχος/ ακτινοσκόπηση)
- Αναισθησιολογία (διαχείριση υγρών, αντιμετώπιση μαιευτικών επιπλοκών)
- Διαχείριση δύσκολου αεραγωγού
- Teach the teacher in Regional Anesthesia Course
- Pain cadaver workshop
- ACRM- Anesthesia Crisis Resource Management
- ANTS Anesthesia Non-Technical Skills training

12. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Εθνικά - 12

Διεθνή -14

13. ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΥΡΥΤΕΡΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

Μέλος της οργανωτικής επιτροπής 7 εθνικών συνεδρίων και 2 διεθνών

Μέλος της επιστημονικής επιτροπής 4 εθνικών συνεδρίων 1 διεθνούς

14. ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΠΙΤΡΟΠΩΝ-ΕΤΑΙΡΙΩΝ

Ενεργό Μέλος της ΠΑΡΗ.ΣΥ.Α, *Ελληνική Εταιρεία Παρηγορητικής και Συμπτωματικής Φροντίδας Καρκινοπαθών και Μη Ασθενών*

15. ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΣ ΟΜΙΛΗΤΗΣ

09/2020

Νεότερες Παρεμβατικές Τεχνικές σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες-

21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορικής Φροντίδας

11/2019

Σεμινάριο ESRA Hellas- Ο ρόλος του Ίντερνετ και των μέσων κοινωνικής δικτύωσης στην εκπαίδευση περιοχικής αναισθησίας

6/2019

European Society of Anaesthesiology Congress Βιέννη- Η δημιουργία του πρώτου ελληνικού δικτύου Ειδικευομένων Ιατρών Ανασθησιολογίας

16. ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

02/2021

Ηνωμένο Βασίλειο -Final FRCA Pain Teaching Day

09/2020

Ηνωμένο Βασίλειο - Informal teaching regarding Pain Management for trainees

2/2019

Συμμετοχή στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα "Αναζωογόνηση"

2015-2018

Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό Πρόγραμμα του Αρεταίειου Νοσοκομείου

17. ΕΚΛΕΓΜΕΝΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

6/2017- 12/2019

Representative for Greek Trainees at European Society of Regional Anesthesia (ESRA)

5/2017- 5/2019

Representative for Greek Trainees at European Society of Anesthesiology (ESA)

18. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά, Άριστα (Proficiency in English)

Γερμανικά, επίπεδο Γ1 (Mittelstufe)

19. ΛΟΙΠΑ

Microsoft Windows

Microsoft Office Pack (Word, Excel, and PowerPoint)

Πλήρης χρήση του Internet

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Η διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου εξακολουθεί να παραμένει μη ικανοποιητική παρά τις πολυπαραγοντικές τεχνικές αναλγησίας, τις ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές και τα ενισχυμένα προγράμματα αποκατάστασης (Enhanced Recovery Programmes- ERAS) που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια. Η μη αντιμετώπιση του πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση εμποδίζει τη λειτουργική ανάνηψη των ασθενών και αντιπροσωπεύει έναν από τους μεγαλύτερους προγνωστικούς παράγοντες για τη μετάβαση σε χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο (Schug et al, 2019). Επίσης οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα, καθυστερημένη ανάνηψη και καθυστερημένο εξιτήριο καθώς επίσης και αυξημένο κόστος για το Σύστημα Υγείας (Gan et al, 2017). Άλλες πιθανές συνέπειες είναι ο αυξημένος κίνδυνος για θρομβοεμβολικά επεισόδια, η αναπνευστική δυσχέρεια και οι διαταραχές ύπνου (Ndebea et al, 2020). Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την επίδραση του μη ελεγχόμενου οξέος πόνου σε τρεις τομείς, τον κλινικό, τον ίδιο τον ασθενή, αλλά και τον διοικητικό (IASP, Global Year Against Acute Pain 2011)

Κλινικές συνέπειες

- Καθυστερημένη επούλωση τραύματος λόγω αυξημένου συμπαθητικού τόνου
- Αυξημένο ποσοστό ανεπάρκειας αναστόμωσης
- Αυξημένος κίνδυνος πνευμονικής νοσηρότητας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας λόγω μειωμένης αναπνευστικής προσπάθειας εξαιτίας του πόνου
- Αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης
- Αυξημένα ποσοστά θνητότητας
- Παρατεταμένη υπεραδρενεργική απόκριση στρες με υπέρταση

Συνέπειες για τον ασθενή

- Ταλαιπωρία του ασθενούς
- Κακή ποιότητα ύπνου
- Κατακράτηση ούρων

- Περιορισμένη κινητικότητα ή αναπνοή
- Μειωμένη αυτονομία του ασθενούς
- Φόβος και άγχος
- Μερική ή ολική αναπηρία με χαμένη παραγωγικότητα εργασίας
- Καθυστέρηση αποκατάστασης της φυσιολογικής λειτουργίας και του τρόπου ζωής
Μειωμένη ποιότητα ζωής κατά την ανάρρωση

Διοικητικές Συνέπειες

- Αυξημένη διάρκεια παραμονής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ή στο νοσοκομείο
Υψηλότερο ποσοστά επιπλοκών και συναφών δαπανών
- Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης χρόνιου πόνου με επακόλουθο κόστος υγειονομικής περίθαλψης
- Ο υπαινιγμός ότι ο κακός έλεγχος του πόνου σημαίνει κακή ποιότητα φροντίδας

Σε μια πρόσφατη μελέτη cohort, παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκε πολυπαραγοντική αναλγησία στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (86%), σχεδόν όλοι χρειάστηκε να λάβουν και οπιοειδή για τον έλεγχο του μετεγχειρητικού τους πόνου (Ladha et al, 2016). Οι υψηλές δόσεις οπιοειδών, είναι γνωστό πως σχετίζονται με πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αναπνευστική καταστολή, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, μετεγχειρητική ναυτία και έμετο, κνησμό, κατακράτηση ούρων, δυσκοιλιότητα και ειλεό (Haroutounian, 2018), υπεραλγησία και αλλοδυνία (Joly et al, 2005; McCarthy et al, 2010). Όλα τα ανωτέρω μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργική ανάνηψη των ασθενών, να παρατείνουν τη νοσηλεία τους, να αυξήσουν το κόστος υγειονομικής περίθαλψης (Haroutounian, 2018) και μπορεί επιπλέον να οδηγήσουν σε ανεπαρκή έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου (Shaikh et al, 2003; Shirakami et al, 2005) και επακόλουθη μετάπτωση αυτού σε χρόνια πόνο (Shipton, 2011; Lavand'homme, 2017). Ως εκ τούτου, η ανάγκη εύρεσης βοηθητικών θεραπειών που θα μπορούσαν να μειώσουν την περιεγχειρητική χρήση οπιοειδών (Hollman et al, 2019; McCarthy et al, 2010; Jessen et al, 2016) παραμένει επιτακτική.

Η ανεπαρκής διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί μια πολύ κοινή αιτία μετάπτωσης αυτού σε χρόνια (Lavand'homme, 2017). Το 1998, οι Crombie et al σημείωσαν

ότι το 22,5% των ασθενών που επισκέφθηκαν κλινική πόνου απέδωσαν τον πόνο τους σε προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση. Ταυτόχρονα, η ίδια πηγή αναφέρει ότι πολυάριθμα πρωτότυπα ερευνητικά άρθρα, άρθρα ανασκόπησης και άλλες δημοσιεύσεις έχουν αναγνωρίσει το ζήτημα του χρόνιου πόνου μετά τη χειρουργική επέμβαση. Ο πόνος που διαρκεί περισσότερο από το αναμενόμενο μετά από χειρουργική επέμβαση προκαλεί ανικανότητα και μειωμένη δραστηριότητα και αυτά τα δύο στοιχεία σχετίζονται με χαμηλή ποιότητα ζωής και αυξημένη χρήση πόρων υγειονομικής περίθαλψης. Η κατάλληλη θεραπεία πόνου αποτελεί θεμελιώδες ανθρώπινο δικαίωμα και η συμπερίληψη του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου (ΧΜΠ) στο ICD-11 (International Classification Diseases- 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).

2. Παθοφυσιολογία οξέος πόνου

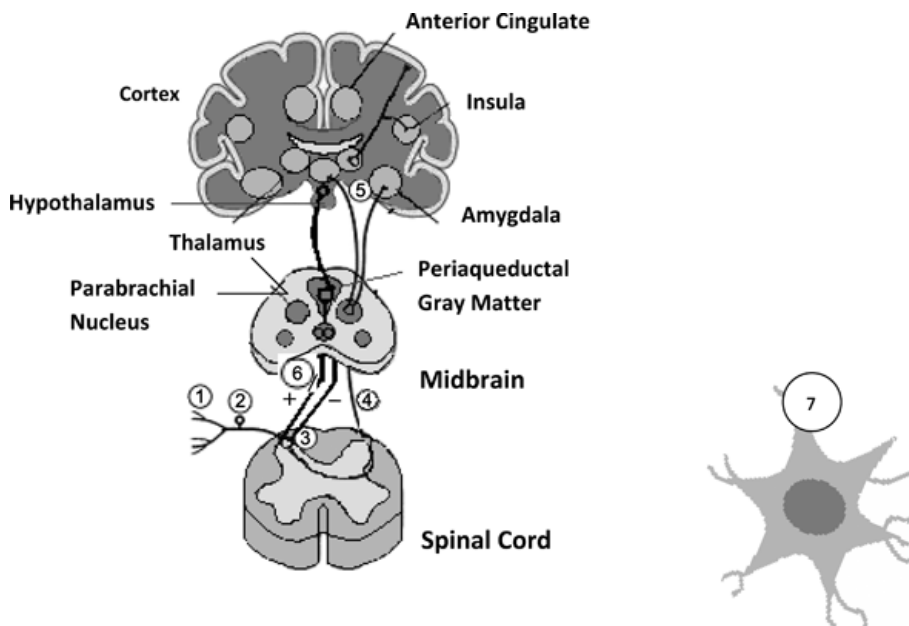
Έχουν διατυπωθεί πολυάριθμες θεωρίες για να εξηγήσουν τη διαδικασία αντίληψης των βλαβερών ερεθισμάτων. Για παράδειγμα, η θεωρία «specificity theory», του Descartes, η θεωρία «intensity theory» από τον Sydenham και η θεωρία «ελέγχου πύλης» από τους Melzack και Wall (1965). Η αντίληψη του πόνου εξαρτάται από το βαθμό του επιβλαβούς ερεθίσματος, της αναστολής από τα κέντρα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, την απόκριση των νευρώνων δεύτερης τάξης και τη θαλαμική επεξεργασία. 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 αντανakλούν την ευαισθητοποίηση τόσο των περιφερικών αλγαισθητικών υποδοχέων, όσο και των νωτιαίων νευρώνων. Η αντίληψη της βλάβης είναι το αποτέλεσμα διαφόρων ξεχωριστών διεργασιών που ξεκινούν στην περιφέρεια, επεκτείνονται στους νευρικούς άξονες και τερματίζουν στις υπερνωτιαίες περιοχές που είναι υπεύθυνες για την ερμηνεία του πόνου και την αντίδραση σε αυτόν (Ji, 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 οι προηγούμενες εμπειρίες διαδραματίζουν 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 ουσίες και οι οποίες προκαλούν έντονη ανοσολογική απάντηση. Αυτοί οι προφλεγμονώδεις 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, 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 βελόνα), η οποία γίνεται αντιληπτή ακριβώς στο σημείο διέγερσης. Μετά από αυτό το γεγονός, οι ίνες C θα μεταδώσουν τις πληροφορίες τους με μια σχετική 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

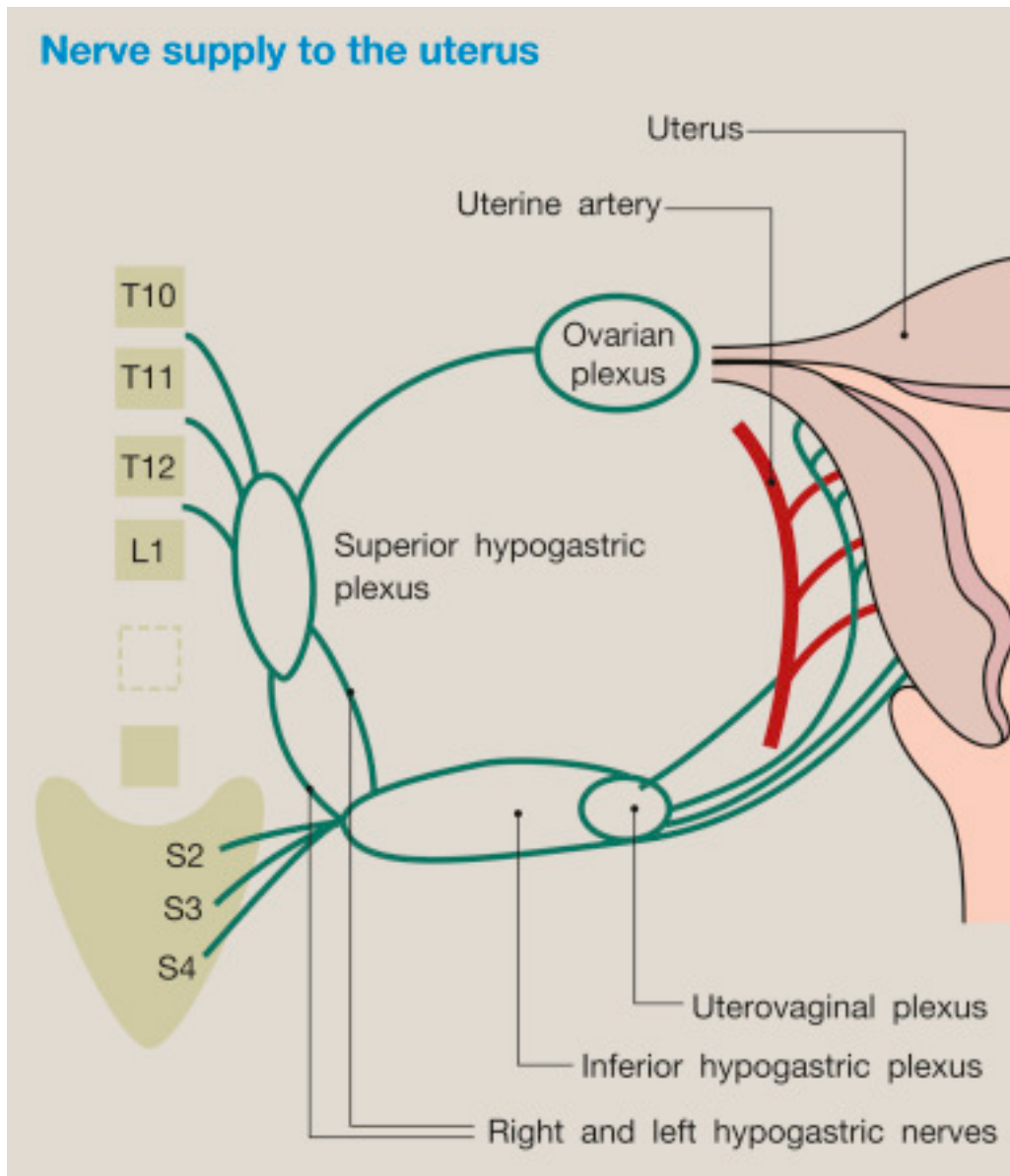
παραμένει σταθερή. Η ευαισθητοποίηση του νωτιαίου μυελού μπορεί να παραμείνει για λίγα λεπτά, αλλά μπορεί επίσης να παραμείνει για ώρες ή και ημέρες. Η επακόλουθη παρατεταμένη ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA θα προκαλέσει τη μεταγραφή ταχέως εκφραζόμενων γονιδίων (c-fos, c-jun), με αποτέλεσμα την ευαισθητοποίηση των αλγαισθητικών υποδοχέων. Αυτή η πλαστικότητα του δευτερογενούς νευρώνα θα οδηγήσει σε μειωμένο κατώφλι στο νωτιαίο μυελό, προκαλώντας υπεραλγικές 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 & Wolf, 2001). Το μονοπάτι του μετεγχειρητικού πόνου φαίνεται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 1) (Shipton, 2008)



Σχήμα 1- Μονοπάτι του πόνου: (1. Περιφερικός Υποδοχέας, 2. Οπίσθιο Νωτιαίο Γάγγλιο 3.Οπίσθιο κέρασ 4. Πλάγιο και πρόσθιο νωτιαιοθλαμικό δεμάτιο 5.Υποθάλαμος και λιμπικό σύστημα 6. Κατιούσα οδός αναστολής 7. Ενεργοποίηση της μικρογλοίας

3. Φυσιολογία και Ανατομία του Πόνου μετά από Υστερεκτομή- Ινομυωματεκτομή

Η παροχή νεύρων στη μήτρα γίνεται μέσω αυτόνομων οδών (Σχήμα 2): Στη συνέχεια διακλαδίζεται στο ωθητικό πλέγμα και χωρίζεται σε δεξιά και αριστερά υπογαστρικά νεύρα. Αυτά βρίσκονται στον εξωπεριτοναϊκό συνδετικό ιστό πριν περάσουν μέσα στην πύελο. Έπειτα ενώνονται με παρασυμπαθητικές ίνες των πυελικών σπλαχνικών νεύρων και μερικές ίνες από τα ιερά συμπαθητικά γάγγλια για να σχηματίσουν το κατώτερο υπογαστρικό πλέγμα που βρίσκεται στο μπροστινό μέρος του ιερού οστού. Οι κλάδοι αυτού του πλέγματος κατανέμονται στα πυελικά σπλάχνα, είτε άμεσα, είτε συνοδεύουν τους κλάδους της έσω λαγόνιας αρτηρίας (Abbas et al, 2011). Τα νεύρα της μήτρας προέρχονται από το κατώτερο υπογαστρικό πλέγμα, κυρίως από το τμήμα που βρίσκεται στη βάση του ευρέως συνδέσμου της μήτρας και είναι γνωστό ως το μητροκολεϊκό πλέγμα. Τα ανωτέρω περνούν κατευθείαν στη μήτρα και προς τα πάνω μαζί με την αρτηρία της μήτρας στον ευρύ σύνδεσμο. Επικοινωνούν με κλάδους του σαλπινγικού νεύρου και των νεύρων του ωθητικού πλέγματος. Οι νευρικοί κλάδοι της μήτρας διακλαδίζονται στο μυομήτριο και στο ενδομήτριο, οι περισσότεροι από τους οποίους συνοδεύουν τα αιμοφόρα αγγεία. Μερικά νεύρα από το μητροκολεϊκό πλέγμα περνούν στον τράχηλο της μήτρας. Το πλέγμα των ωθητικών σχηματίζεται από κλάδους των νεφρικών και αορτικών πλεγμάτων. Συνοδεύει την ωθητική αρτηρία και νευρώνει την ωθήκη και τη σάλπιγγα (Abbas et al, 2011).



Σχήμα 2

Η αναγνώριση αυτής της διττής νεύρωσης 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, Wax, 2005).

4. Ποσοστά Οξέος Μετεγχειρητικού Πόνου

Η παρούσα βιβλιογραφία δίνει ποικίλα ποσοστά σχετικά με τη μετεγχειρητική αντιμετώπιση του πόνου και αυτό εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες οι οποίοι αναφέρονται στη συνέχεια. Μεταξύ των χωρών και των διαφόρων συστημάτων υγείας παρατηρείται επίσης μεγάλη απόκλιση στα ποσοστά αυτά. Για παράδειγμα στις ΗΠΑ το ποσοστό μη επαρκούς αντιμετώπισης του μετεγχειρητικού πόνου αγγίζει το 80% (Gan et al, 2017). Επιπλέον, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Τανζανία αναφέρεται ότι η επίπτωση του μέτριου και σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου διαφέρει μεταξύ των χωρών με ποσοστό περίπου 14- 55% στις δυτικές χώρες και έως 95% σε χώρες όπως η Κένυα και η Αιθιοπία (Ndebea et al, 2020).

5. Παράγοντες Κινδύνου Ανάπτυξης Οξέος Μετεγχειρητικού Πόνου

Βασικοί παράγοντες αποτελούν το είδος της χειρουργικής επέμβασης, ο τύπος της αναισθησίας και η διάρκεια της επέμβασης αλλά και παράγοντες όπως η παρουσία και ένταση του προεγχειρητικού ή διεγχειρητικού πόνου (Gan et al, 2017). Άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξη αποτελούν η παρουσία προεγχειρητικού πόνου ή αγχώδους διαταραχής, η νεότερη ηλικία και το γυναικείο φύλο. Η έγκαιρη αναγνώριση των παραγόντων αυτών θα οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου και άμεση κινητοποίηση των ασθενών με απώτερο αποτέλεσμα λιγότερες επιπλοκές (Ndebea, 2020).

6. 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). Ακολούθως, 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 χρόνια 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 ενδογενής τροποποίηση του πόνου ενός ατόμου μπορεί να επηρεάσει τη μετάβαση του σε χρονιότητα. Οι ασθενείς με ανεπαρκείς ανασταλτικούς μηχανισμούς είναι πιο ευάλωτοι στην ανάπτυξη ΧΜΠ μετά από χειρουργική επέμβαση όπως πχ. θωρακοτομή ή μείζονα κοιλιακή επέμβαση (Merskey & Bogduk, 1994). Οι ασθενείς με αυξημένες διεγερτικές διεργασίες (δηλαδή με θετικό κροταφιαίο άθροισμα) εμφανίζουν υψηλότερο μετεχειρητικό 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 αλγουποδοχείς (Woolf, 2011).

7. 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 περιλαμβάνεται 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)

8. 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 - Numerical Rating Scale- <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).

9. Ποσοστά εμφάνισης οξέος μετεγχειρητικού πόνου μετά από γυναικολογική επέμβαση σύμφωνα με τη βιβλιογραφία

Σε μια μελέτη παρατήρησης γυναικών που υποβλήθηκαν σε γυναικολογική επέμβαση δε βρέθηκε διαφορά όσον αφορά την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου μεταξύ των διαφορετικών τύπων της μετεγχειρητικής αναλγησίας (ενδοφλέβιας χορήγησης οπιοειδών/επισκληρίδιας αναλγησίας και αναλγησίας μέσω αντλίας. Κατά την ανάλυση του παροξυσμικού μετεγχειρητικού πόνου περίπου 67% των ασθενών ανέφεραν μέτριο πόνο τουλάχιστον μια φορά, ενώ περισσότεροι από τους μισούς δύο ή περισσότερες φορές (Ismail, 2018).

10. Νευρική βλάβη κατά τη διάρκεια του χειρουργείου

Η πιο συνηθισμένη αιτία νευροπάθειας που περιγράφεται μετά από πυελική χειρουργική επέμβαση είναι η βλάβη του μηριαίου νεύρου, ενώ η πιο κοινή θέση τραυματισμού είναι η

πρόσθια επιφάνεια του ψοίτη μύος μετά από άμεση συμπίεση από τα χειρουργικά άγκιστρα ή και στο βουβωνικό πόρο μετά από παρατεταμένη θέση λιθοτομής. Άλλοι νευρικοί τραυματισμοί περιλαμβάνουν τα λαγονοϋπογάστριο και λαγονοβουβωνικό νεύρα στο επίπεδο του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος κατά τη διάρκεια της λαπαροτομίας ή υπερβολική διάταση της περιτονίας, το θυροειδές νεύρο από έναν ακούσιο τραυματισμό από τις λαβίδες ή υπερβολικό τέντωμα και σπάνια το περνιαίο νεύρο λόγω της θέσης των κάτω άκρων (Carugno et al, 2021). Οι νευρικές βλάβες οδηγούν άμεσα σε νευροπαθητικό πόνο (Fitzgerald, 2016).

11. 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). Ενδείξεις νευροπαθητικού πόνου αποτελούν μεταξύ άλλων το αισθητικό έλλειμμα, η υπεραλγησία (υπερβολική αίσθηση πόνου σε ερέθισμα που κανονικά προκαλεί πόνο), η αλλοδυνία (υπερβολική αίσθηση πόνου σε ένα κανονικά μη επώδυνο ερέθισμα) και η παραισθησία (δυσάρεστη, μη επώδυνη αίσθηση) (Scholz, 2019). Επιπλέον, σημαντικό είναι να τονιστεί ότι ο νευροπαθητικός πόνος απαιτεί συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση. Νευροπαθητικά στοιχεία είναι παρόντα τουλάχιστον στο ένα τρίτο των περιπτώσεων ΧΜΠ, ο καθορισμός των παραγόντων που συμβάλλουν στο να γίνει επίπονη 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).

12. Παράγοντες Κινδύνου Ανάπτυξης ΧΜΠ σύμφωνα με τη βιβλιογραφία

Η στιγμή της μετάπτωσης του μετεγχειρητικού πόνου σε χρόνιο συχνά παραμένει άγνωστη, ενώ οι παράγοντες κινδύνου που ενέχονται στη μετάβαση του οξέος σε χρόνιο

μετεγχειρητικό πόνο πιθανότατα διαφέρουν από εκείνους που συμμετέχουν στη διατήρηση του χρόνιου πόνου από τη στιγμή που αυτός αναπτύσσεται (Katz, 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).

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 γραμμική. 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).

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 την αυξημένη διάρκεια πόνου υψηλής έντασης (Fletcher et al, 2015).

2) Προεγχειρητικός πόνος

Η ύπαρξη προεγχειρητικού πόνου στην περιοχή που θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή σε οποιοδήποτε άλλη περιοχή του σώματος αποτελεί επίσης μείζονα παράγοντα κινδύνου για επιμένον πόνο μετά το χειρουργείο και πιθανότατα μεταπίπτει σε χρόνια, μετά από χειρουργική επέμβαση. Δύο είναι οι πιθανές εξηγήσεις για το φαινόμενο αυτό. Αρχικά η σχέση μεταξύ του αρχικού βλαπτικού ερεθίσματος και της περαιτέρω περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης και έπειτα η επίδραση της λήψης αναλγητικών προεγχειρητικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν προεγχειρητικώς οπιοειδή αναλγητικά, αναφέρουν υψηλότερο οξύ μετεγχειρητικό πόνο και διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για παρατεταμένη ανάρρωση με αυξημένα επίπεδα πόνου (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 υποαναγνωρισμένη 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). 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)

Στον Πίνακα που ακολουθεί αναφέρονται οι παράγοντες κινδύνου για τη μετάπτωση του οξέος περιεγχειρητικού πόνου σε χρόνιο. 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	<p>Γυναικείο Φύλο</p> <p>Νεαρή Ηλικία</p> <p>Προεγχειρητικός πόνος μακριά από το χειρουργικό πεδίο</p> <p>Προεγχειρητικός πόνος στο χειρουργικό πεδίο</p>
Γενετικοί	<p>Γενετικοί πολυμορφισμοί</p> <p>Φαρμακογενετική</p>
Διεγχειρητικοί παράγοντες	<p>Ανοιχτή έναντι ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής</p> <p>Θέση χειρουργείου (πχ, θωρακοτομή, στερνοτομή, μαστεκτομή κλπ.)</p> <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>Αυξημένες απαιτήσεις μετεγχειρητικής αναλγησίας</p>

	Διενέργεια χειρουργείου σε προηγουμένως τραυματισμένη περιοχή Ακτινοβολίες ή χημειοθεραπεία μετά το χειρουργείο Επαναλαμβανόμενα χειρουργεία στην ίδια περιοχή
--	--

13. 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%.

14. 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% (Rokkinen 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 (Rokkinen 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).

15. 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).

16. 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

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 ψυχολογικής παρέμβασης για τη διαχείριση του πόνου όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο
Διεγχειρητική πρόληψη και διαχείριση	<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)
Μετεγχειρητική πρόληψη και διαχείριση	<ul style="list-style-type: none"> • Μέτρηση των επιπέδων πόνου σε ηρεμία και σε βήχα ή κίνηση

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Συνέχιση του πλάνου αναλγησίας κατά τη μετεγχειρητική περίοδο
<p>Πλάνο μετά την έξοδο από το νοσοκομείο</p>	<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 χρόνια (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 (ERAS)

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).

17. Μελετώμενα Φάρμακα

Μεταξύ των συνοδών αναλγητικών, η δεξμεδετομιδίνη, ένας εξαιρετικά εκλεκτικός αγωνιστής α_2 αδρενοϋποδοχέων και η λιδοκαΐνη, ένα καλώς εδραιωμένο τοπικό αναισθητικό, φαίνονται πολλά υποσχόμενα για το σκοπό της πρόληψης του μετεγχειρητικού πόνου. Η δεξμεδετομιδίνη έχει δείξει θετικά αποτελέσματα στην ένταση του μετεγχειρητικού πόνου, στην κατανάλωση οπιοειδών και σε άλλες παραμέτρους αποκατάστασης, όπως μετεγχειρητική ναυτία και έμετος, ταχύτητα ανάνηψης και αποκατάσταση της λειτουργίας του εντέρου (ASRA, 2018), ενώ η λιδοκαΐνη μπορεί να μειώσει τον μετεγχειρητικό πόνο και τη διάρκεια νοσηλείας (Hollman & Duriex, 2000; Kaba et al, 2007).

α) Δεξμεδετομιδίνη

Πολλές μελέτες έχουν δείξει μια σημαντική μείωση της χρήσης οπιοειδών μετά από λήψη δεξμεδετομιδίνης (Arain, 2004, Gurbet, 2006, Lin, 2009, Vandermeulen, 2006). Είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός αγωνιστής αδρενεργικών α_2 -υποδοχέων με συμπαθολυτικές, 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 οπιοειδών 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). Έχει επίδραση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, στο καρδιαγγειακό και στο αναπνευστικό σύστημα.

β) 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 (Farag et al, 2012 και Lee, 2019). Τα συμπτώματα της βραδυκαρδίας ανταποκρίθηκαν σε ανύψωση των κάτω άκρων και αντιχολινεργικά όπως η ατροπίνη ή η γλυκοπυρολάτη. Οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης έχουν 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 mcg/kg/h δεν πρέπει να ξεπερνάται (Ευρωπαϊκή Επιτροπή, 2013).

Η δεξμεδετομιδίνη χορηγείται ως ενδοφλέβια (iv) δόση φόρτωσης 0,5-1 mcg/kg για 10 λεπτά, ακολουθούμενη από έγχυση 0,2-0,7 mcg/kg/h (Dholakia et al, 2007)

γ) Λιδοκαΐνη

Η Λιδοκαΐνη είναι ένα τοπικό αναισθητικό φάρμακο, ανήκει στην κατηγορία των αμινοαμιδίων (Bailey et al, 2018). Ασκεί τη δράση της μέσα από ποικίλους μηχανισμούς, όπως αναστολή των διαύλων νατρίου (Hollman, 2000), αναστολή των G πρωτεϊνών (Hollmann, 2001) και αναστρέψιμη αναστολή των NMDA υποδοχέων (Hahnenkamp, 2016 and Sugimoto et al, 2003) . 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 τασεοεξαρτώμενων 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 πόνο, οι εγχύσεις θεραπευτικής λιδοκαΐνης παρέχουν αποτελεσματική αναλγησία σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα γύρω στα 2-3 mcg/ml. (Boas et al, 1982; Challapalli et al, 2005; 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 (Kaba et al, 2007; Herroeder et al, 2007; Koppert et al, 2004; Hollmann et al, 2001). Έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα αποτελεσματικό αναλγητικό σε αρκετές περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένου του καρκινικού πόνου (Gilbert, 1951) και του χρόνιου πόνου (Boas, 1982), ενώ έχει χρησιμοποιηθεί τόσο σε καρκινικούς όσο και σε μη καρκινικούς ασθενείς (Gilbert et al, 1951; Boas et al, 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).

δ) Ανεπιθύμητες Ενέργειες 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 ενδοφλέβια 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). 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 ψευδροχοληνεστεράσης, πορφυρία (λόγω επαγωγής ηπατικών ενζύμων), καθώς και ανεπάρκεια ηπατικής λειτουργίας.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ερευνητικά ερωτήματα/ υποθέσεις εργασίας

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις επιδράσεις της ενδοφλέβιας δεξμεδετομιδίνης έναντι της λιδοκαΐνης στον μετεγχειρητικό πόνο, την αναλγητική κατανάλωση και τη λειτουργική ανάνηψη είναι περιορισμένη (Xu et al, 2017; Andjelković et al, 2018). Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθεί η επίδραση της δεξμεδετομιδίνης και της λιδοκαΐνης στον μετεγχειρητικό πόνο και στην κατανάλωση αναλγητικών, καθώς και σε σημαντικές παραμέτρους λειτουργικής αποκατάστασης, όπως η λειτουργία του εντέρου, η κινητοποίηση, η ποιότητα του ύπνου και άλλα χαρακτηριστικά (π.χ. μετεγχειρητική ναυτία, καταστολή, κινητοποίηση, εξιτήριο κ.α), σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κοιλιακή υστερεκτομή ή ινομυωματεκτομή

Σκοπός της μελέτης είναι να αναλυθούν τα άμεσα και απώτερα μετεγχειρητικά δεδομένα σε γυναίκες 30-70 ετών, ASA I-II, που υποβάλλονται σε προγραμματισμένο γυναικολογικό χειρουργείο ανοικτής κοιλιάς -κοιλιακή ολική υστερεκτομή/ ινομυωματεκτομή. Η μελέτη 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 αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου (ΟΜΠ), στην πρόληψη ανάπτυξης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου (ΧΜΠ) ή ΧΜΠ με νευροπαθητικά στοιχεία. Επιπλέον η μελέτη στοχεύει να διερευνήσει ενδεχόμενους παράγοντες κινδύνου ή προγνωστικούς παράγοντες στην ανάπτυξη οξέος ή χρόνιου πόνου.

2. Μεθοδολογία και πρωτόκολλο

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.

Η μελέτη έλαβε χώρα στο Αρεταίειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο από τον Ιούνιο του 2017 έως τον Ιανουάριο του 2020 και οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν τηλεφωνικώς έως 12 μήνες μετά τη χειρουργική τους επέμβαση.

Οι ασθενείς υπέγραφαν ενημερωμένη έγγραφη συγκατάθεση (Παράρτημα- 1) 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 (<https://www.randomizer.org>). Η μελέτη μας αναφέρεται σε ίδιες χειρουργικές επεμβάσεις – εκλεκτικό γυναικολογικό χειρουργείο ανοιχτής κοιλιάς -κοιλιακή ολική υστερεκτομή/ ινομυωματεκτομή-, ίδια χειρουργική εμπειρία των γυναικολόγων, συγκεκριμένη αναισθησιολογική και νοσηλευτική ομάδα καθώς και μια τυποποιημένη τεχνική αναισθησίας.

Τα **κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη** ήταν άρνηση του ασθενούς για συμμετοχή, αδυναμία κατανόησης της αξιολόγησης της κλίμακας του πόνου, δυσκολία στην επικοινωνιακά λόγω γλώσσας, αντένδειξη για χρήση τοπικών αναισθητικών, αντένδειξη για χρήση COX-2 αναστολέων, δείκτης μάζας σώματος >35 kg/m², καρδιαγγειακή νόσος (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 δύο εβδομάδων καθώς επίσης και κατάχρηση ναρκωτικών/αλκοόλ, αδυναμία κατανόησης του τρόπου λειτουργίας της αντλίας PCA (Patient Controlled Analgesia).

Τεχνική αναισθησίας και μετρήσεις

Όσον αφορά την αναισθητική τεχνική, οι ασθενείς συνδέονταν σε συγκεκριμένο πρότυπο σύστημα παρακολούθησης (ΗΚΓ, μη επεμβατική αρτηριακή πίεση και παλμικό οξύμετρο, μόνιτορ διφασματικού δείκτη- BISTM sensor - (S/5 Anesthesia Monitor, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland; BIS Complete Monitoring System, Covidien Inc, Mansfield, USA). 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 αίματος από το χειρουργείο. Οι ασθενείς δεν έλαβαν προνάρκωση τη μέρα του χειρουργείου ή την προηγούμενη και η τεχνική αναισθησίας ήταν τυποποιημένη για όλους τους ασθενείς. 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 (τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα- CO₂ 35–40 mmHg) 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, ροή φρέσκων αερίων: 2L/min) και το οποίο τιτλοποιούνταν έτσι ώστε οι τιμές BIS να βρίσκονται κάθε χρονική στιγμή μεταξύ 40 και 50. Επιπλέον δόσεις ροκουρονίου 10mg χορηγούνταν για διατήρηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού (Train of Four, TOF 1-2), η αξιολόγηση του οποίου γινόταν μέσω του ίδιου αναισθητικού μόνιτορ (NMT-module of the S/5Anesthesia Monitor)

Ένας ανεξάρτητος νοσηλευτής που δε συμμετείχε περαιτέρω στη μελέτη ετοίμαζε τα διαλύματα και τις σύριγγες σύμφωνα με την κατανομή στις ομάδες. Πανομοιότυπες σύριγγες των 50 ml παρασκευάζονταν για έγχυση μέσω αυτόματης αντλίας. Οι όγκοι του διαλύματος, η εμφάνιση των διαλυμάτων και οι ρυθμοί έγχυσης ήταν οι ίδιοι σε όλες τις ομάδες, επομένως η παρέμβαση αποκρύφτηκε στους ερευνητές, τους ασθενείς και το προσωπικό. Η χειρουργική ομάδα αποτελούνταν από τέσσερις έμπειρους γυναικολόγους. Τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα αξιολογήθηκαν από ερευνητή που παρέμεινε ανεξάρτητος καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

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 δεξμεδετομιδίνη 4 mcg/ml (δόση 0,6 mcg/kg)- ομάδα DEX, είτε λιδοκαΐνη 10 mg/ml (δόση 1,5mg/kg) – ομάδα LIDO, είτε Normal Saline 0,9% (εικονικό φάρμακο)- ομάδα CONTROL. 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/kg/h μέχρι το τελευταίο ράμμα: ομάδα DEX -δόση 0,6 mcg/kg/h, ομάδα LIDO -δόση 1,5mg/kg/h και ομάδα CONTROL -Normal Saline 0,9% (εικονικό φάρμακο). 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 (συνολική δόση φεντανύλης 5mcg/kg). 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 ανεξαρτήτως της αρτηριακής πίεσης. Η παραπάνω δόση ατροπίνης επαναλαμβανόταν σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης (με μέγιστη δόση ατροπίνης 3mg). Η υπόταση χωρίς βραδυκαρδία αντιμετωπιζόταν με bolus εφεδρινής 5 mg ή/και bolus φαινυλεφρίνης 50mcg έως την αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης. 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 ονδανσετρόνης για την πρόληψη της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου. Το σεβοφλουράνιο διακοπτόταν στο τελευταίο χειρουργικό ράμμα. Στο τέλος της επέμβασης ο νευρομυϊκός αποκλεισμός ανεστραφόταν με sugammadex 2mg/kg, και ακολουθούσε αποσωλήνωση της τραχείας του ασθενούς. Όλες οι παράμετροι του ασθενούς καταγράφονταν κάθε πέντε λεπτά από την προεγχειρητική περίοδο έως και τη μεταφορά στη Μονάδα Μεταναισθητικής Φροντίδας (ΜΜΑΦ) (Παράρτημα 2 -Φόρμα Συλλογής Διεγχειρητικών Δεδομένων). Η ποσότητα του σεβοφλουρανίου που καταναλώθηκε

μετρούνταν με το ζύγισμα του εξατμιστήρα με ηλεκτρονική ζυγαριά.

Στη ΜΜΑΦ οι ασθενείς ελάμβαναν bolus δόσεις 1 mg μορφίνης έως ότου ο πόνος τους ήταν ≤ 3 στην αριθμητική κλίμακα (NRS- Numerical Rating Scale- όπου: 0= καθόλου πόνος, 10= ο χειρότερος πόνος που έχουν νιώσει ποτέ). 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 $NRS \leq 3$, 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 οντασετρόνη 4mg. Η κατανάλωση μορφίνης και τα σκορ αριθμητικής κλίμακας πόνου NRS 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.

Μετεγχειρητικές μετρήσεις τις πρώτες 48 ώρες

Η αθροιστική κατανάλωση μορφίνης (mg) και οι βαθμολογίες NRS σε ηρεμία και μετά από βήχα μετρήθηκαν στη ΜΜΑΦ, στις 2, 4, 8, 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά (Παράρτημα 3- Φόρμα Καταγραφής Μετεγχειρητικών Δεδομένων). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η αθροιστική κατανάλωση μορφίνης και οι βαθμολογίες πόνου στις 24 ώρες. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα είναι η αθροιστική κατανάλωση μορφίνης και οι βαθμολογίες πόνου στη ΜΜΑΦ, στις 2, 4, 8, 24 και 48 ώρες, αίσθημα υποκειμενικής καταστολής του ασθενούς (κλίμακα 0-10), ναυτία (κλίμακα 0-10), κατανάλωση σεβοφλουρανίου (γραμμάρια), χρόνος αποσωλήνωσης (λεπτά), χρόνος παραγωγής αερίων/κοπράνων (οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να τεκμηριώσουν τον ακριβή χρόνο, ενώ οι ερευνητές και οι νοσηλεύτριες τους ρωτούσαν επίσης τακτικά), χρόνος κινητοποίησης από

το κρεβάτι (ώρες), ποιότητα ύπνου (αριθμητική κλίμακα 0-10, όπου 0: χειρίστη ποιότητα και 10: άριστη ποιότητα) καθώς και ικανοποίηση του ασθενούς (κλίμακα 0-10, όπου 0:καθόλου ικανοποίηση και 10: μέγιστη ικανοποίηση) στις 24 και 48 ώρες, χρόνος απαλλαγής, ανάγκη για αναλγησία διάσωσης και διάσωση από ναυτία/έμετο.

Καταγράφηκαν επίσης τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές που σχετίζονται με τις παρεμβάσεις: π.χ. βραδυκαρδία, υπόταση, αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας, παραλήρημα και σημεία συστημικής τοξικότητας από τοπικά αναισθητικά (μεταλλική γεύση, περιστοματική αιμωδία ή/και μούδιασμα της γλώσσας, ζάλη, οπτικές και ακουστικές διαταραχές, αποπροσανατολισμός, εμβοές, υπνηλία, σπασμοί.

Μετεγχειρητικές μετρήσεις για χρόνιο πόνο/ χρόνιο νευροπαθητικό πόνο

Ένα από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν 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, για την οποία η συγκατάθεση είχε ληφθεί κατά τη νοσηλεία των ασθενών, 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 Douleur Neuropathique 4- DN4 (Sykioti et al, 2015)- (Παράρτημα -4). Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 10 ερωτήσεις εκ των οποίων οι επτά πρώτες αφορούν την ποιότητα του πόνου. Για τις ερωτήσεις αυτές 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 επόμενες τρεις ερωτήσεις βασίζονται στην κλινική εξέταση. Οι Zghoul και συνεργάτες χρησιμοποίησαν μια τροποποιημένη έκδοση του ερωτηματολογίου, ώστε να μπορεί να διενεργηθεί μέσω συνέντευξης. Οι ασθενείς ερωτούνταν στη θέση της κλινικής εξέτασης 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).

Υπολογισμός Δείγματος

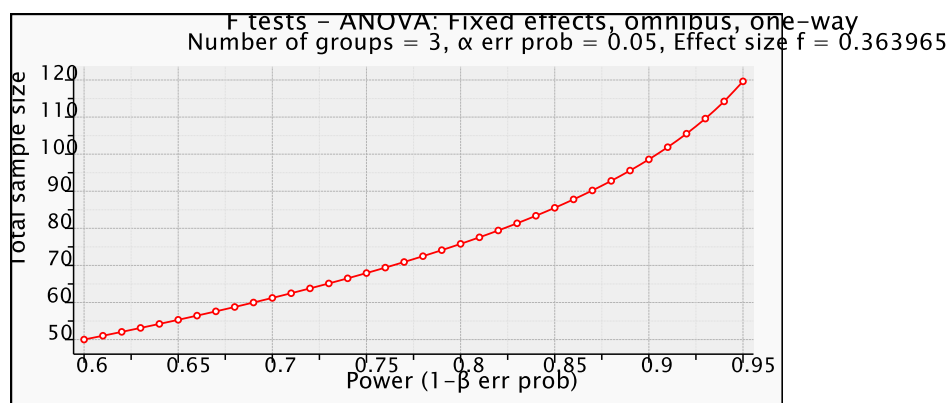
Το μέγεθος του δείγματος υπολογίστηκε μετά την εισαγωγή στη μελέτη 50 ασθενών (DEX: 16, LIDO: 17, CONTROL: 17) και αναλύοντας τα δεδομένα των 44 εξ αυτών. Τη στιγμή εκείνη τέσσερις ασθενείς από την ομάδα της δεξμεδετομιδίνης είχαν αποσυρθεί από τη μελέτη και δύο από την ομάδα ελέγχου. Η μελέτη σχεδιάστηκε (powered) για μείωση κατά 20% του NRS ηρεμίας στις 24 ώρες μετεγχειρητικά. Υπολογίστηκε ότι χρειάζονται περίπου 26 ασθενείς ανά ομάδα για να επιτευχθεί στατιστική ισχύς 0,80. Για να αντισταθμιστεί η πιθανή μελλοντική απόσυρση των ασθενών από τη μελέτη, υπολογίστηκε εισαγωγή τουλάχιστον 30 ασθενών ανά ομάδα. Ο υπολογισμός έγινε όπως φαίνεται στη συνέχεια:

NRS rest 24 h

F tests - ANOVA: Fixed effects, omnibus, one-way

Analysis: Post hoc: Compute achieved power

Απαιτούμενος αριθμός δείγματος, συνολικά περίπου 77 (26 ανά ομάδα) άτομα προκειμένου να προκύψει έλεγχος με ισχύ ίση με 80% που είναι και η βιβλιογραφικά αποδεκτή τιμή.



3. Μεθοδολογία Στατιστικής Ανάλυσης (Agresti, 2013; Smith, 1998; van Belle, 2004)

Ανάλυση δεδομένων πρώτου 48ώρου: Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS v.23. Χρησιμοποιήθηκαν μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις για να περιγράψουν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία, βάρος και ύψος), καθώς και τις βαθμολογίες NRS, την καταστολή και την κατανάλωση μορφίνης.

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως συχνότητες και ποσοστά. Η μονοπαραγοντική ανάλυση περιελάμβανε τη δοκιμασία Pearson chi square για να εξετάσει συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών, ενώ η ανάλυση διακύμανσης ακολούθησε πολλαπλές συγκρίσεις βάσει του κριτηρίου Bonferroni και εφαρμόστηκε για να εξετάσει τις διαφορές σε όλες τις μετρήσεις κλίμακας σε κατηγορίες ομάδων ή άλλες κατηγορικές μεταβλητές. Οι διαφορές μεταξύ ομάδων εξετάστηκαν σε όλες τις στιγμές

χρησιμοποιώντας επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για κάθε αποτέλεσμα. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο 0,05.

Τα Microsoft Word και Excel χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία γραφημάτων και πινάκων.

Ανάλυση δεδομένων χρόνιου πόνου: Χρησιμοποιήθηκαν μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις για την περιγραφή όλων των μετρήσεων κλίμακας όπως η ηλικία, οι τιμές NRS ή η κλίμακα DN4. Οι κατηγορικές μεταβλητές περιγράφησαν με τη χρήση πληθών και ποσοστών. Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις γενικών γραμμικών μοντέλων εξέτασαν τις διαφορές των τιμών NRS και DN4 που παρατηρήθηκαν κατά την πάροδο του χρόνου και μεταξύ των τριών ομάδων, προσαρμόζοντας τις μετρήσεις με βάση την ηλικία, τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και των βαθμολογιών NRS κατά τις πρώτες 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η λογιστική παλινδρόμηση του Firth (Firth's penalized logistic regression) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των διαφορών στην πιθανότητα ανάπτυξης νευροπαθητικού πόνου μετά τη χειρουργική επέμβαση, ανάλογα με την ομάδα αναισθησίας. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε σε 0,05 σε όλες τις περιπτώσεις και όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού STATISTICA v12.0, εκτός από την λογιστική παλινδρόμηση (Firth's penalized logistic regression) που πραγματοποιήθηκε στην R.

4. Αποτελέσματα πρώτου 48ώρου μετά την επέμβαση και αποτελέσματα Οξέος Πόνου

Εκατόν τριάντα έξι (136) ενήλικες γυναίκες ASA I-II, ηλικίας μεταξύ 30 και 70 ετών , που είχαν προγραμματιστεί για υστερεκτομή ή ινομυωματεκτομή αξιολογήθηκαν για τη συμμετοχή στη μελέτη. Εξ αυτών 91 τυχαιοποιήθηκαν καθώς 40 δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, δύο αρνήθηκαν να συμμετάσχουν και τρεις για άλλους λόγους που συζητήθηκαν με την ομάδα των χειρουργών (πιθανότητα ύπαρξης κακοήθειας). Μετά την τυχαιοποίηση 31 γυναίκες κατανεμήθηκαν στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης, 30 στην ομάδα της λιδοκαΐνης και 30 στην ομάδα ελέγχου. Στην τελική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 81 εκ των παραπάνω, 26 συμμετείχαν στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης, 29 στην ομάδα της λιδοκαΐνης και 26 στην ομάδα ελέγχου. Ο παρακάτω πίνακας αναλύει τα δεδομένα των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών

	Αριθμός Ασθενών	Min	Max	Mean	Standard deviation
Ηλικία	81	30	75	47,58	9,476
Βάρος	81	44	90	67,43	9,347
Ύψος	81	150	178	163,63	5,944
BMI	81	17,85	33,20	25,2084	3,43883

Τα δημογραφικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των ασθενών δε διέφεραν μεταξύ των ομάδων (Πίνακας 4).

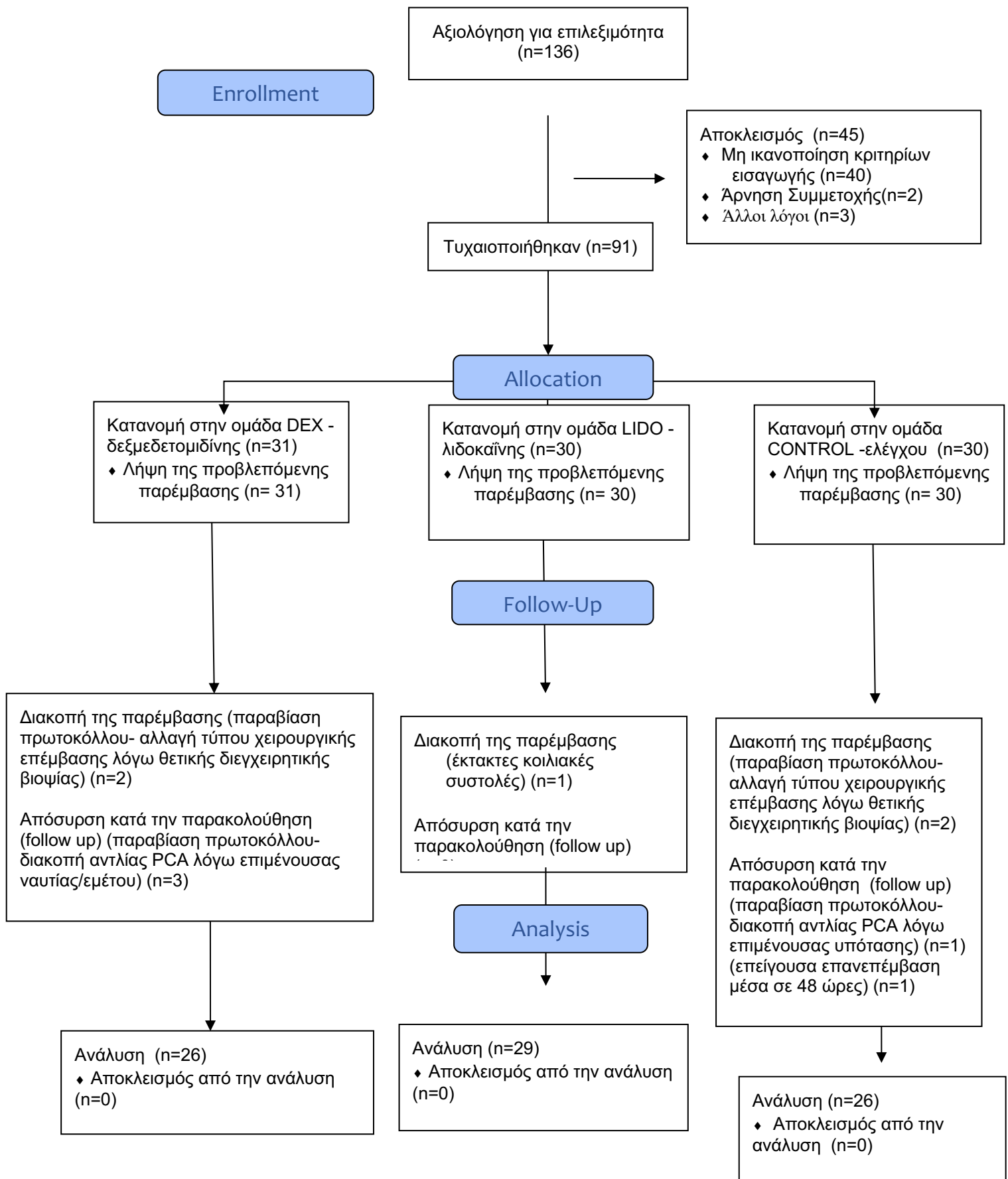
Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά ασθενών των ομάδων που μελετήθηκαν (ομάδα DEX: δεξμεδετομιδίνη, ομάδα LIDO: λιδοκαΐνη και ομάδα CONTROL: φυσιολογικός ορός). BMI: Body mass index -Δείκτης μάζας σώματος				
Ομάδα (n=αριθμός ασθενών)	DEX (n=26)	LIDO(n=29)	CONTROL(n=26)	p-value
Ηλικία (years) (mean±SD)	45.15±7.24	47.79±10.40	49.77±10.13	p=0.21
Ύψος (cm) (mean±SD)	164.27±6.06	163.34±6.39	163.31±5.48	p=0.805
Βάρος (kg) (mean±SD)	66.35±10.19	66.59±8.10	69.46±9.80	p=0.409
BMI (mean±SD)	24.56±3.40	24.99±3.053	26.09±3.82	p=0.258
Διάρκεια χειρουργείου (min) (mean±SD)	112.35±32.47	115.28±46.92	120.23±37.09	p=0.769
Τύπος χειρουργείου (Ινομυωματεκτομή: Υστερεκτομή)	14:12	15:14	13:13	p=0.962

Οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές (mean) ± σταθερή απόκλιση (standard deviation (SD)).

* Στατιστική σημαντικότητα (p-value < 0.05).

Το παρακάτω διάγραμμα ροής (Σχήμα 1) αναλύει την κατανομή των ασθενών στις τρεις ομάδες καθώς και τους λόγους αποκλεισμού από τη μελέτη.

Σχήμα 1. Διάγραμμα Ροής Μελέτης



Καταληκτικά Σημεία Μελέτης- Στατιστική Ανάλυση

Κατανάλωση Μορφίνης

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι ότι η διαφορά στην αθροιστική κατανάλωση μορφίνης ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ της ομάδας LIDO και CONTROL στη ΜΜΑΦ, στις 24 ώρες και στις 48 ώρες (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Κατανάλωση μορφίνης στις τρεις ομάδες μελέτης (ομάδα DEX: δεξμεδετομιδίνη, ομάδα LIDO: λιδοκαΐνη και ομάδα CONTROL: φυσιολογικός ορό) σε όλα τα χρονικά σημεία μέτρησης (ΜΜΑΦ, 2 ώρες, 4 ώρες, 8 ώρες, 24 ώρες και 48 ώρες). ΜΜΑΦ: Μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας

	DEX mean±SD	LIDO mean±SD	CONTROL mean±SD	p-value (DEX- CONTROL)	p-value (LIDO- CONTROL)	p-value (DEX- LIDO)
ΜΜΑΦ Morphine (mg)	9.02±2.78	8.41±1.45	10.40±3.30	0.16	0.017*	0.77
2h Morphine (mg)	10.98±3.79	10.93±3.03	13.21±4.45	0.11	0.08	1.0
4h Morphine (mg)	13.6±6.79	12.66±3.98	15.17±5.27	0.65	0.24	0.89
8h Morphine (mg)	16.37±9.87	14.31±5.18	18.6±7.96	0.67	0.13	0.70
24h Morphine	20.75±12.21	16.86±5.851	23.40±9.54	0.68	0.036*	0.35

(mg)						
48h Morphine (mg)	25.02±13.91	20.45±6.58	28.87±12.55	0.53	0.022*	0.36

Οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές (mean) ± σταθερή απόκλιση (standard deviation (SD)).

* Στατιστική σημαντικότητα (p-value < 0.05).

Βαθμολογίες NRS ανάπαυσης και NRS βήχα

Οι βαθμολογίες NRS ανάπαυσης και NRS βήχα δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων σε καμία χρονική στιγμή (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Η ένταση του πόνου σε κατάσταση ηρεμίας και βήχα (NRS, αριθμητική κλίμακα βαθμολογίας 0-10) στις τρεις ομάδες μελέτης (ομάδα DEX: δεξμεδετομιδίνη, ομάδα LIDO: λιδοκαΐνη και ομάδα CONTROL: φυσιολογικός ορός) σε όλα τα χρονικά σημεία μέτρησης (ΜΜΑΦ, 2, 4, 8, 24 και 48 ώρες). ΜΜΑΦ: Μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας.

	DEX Mean±SD	LIDO Mean±SD	CONTROL Mean±SD	p-value (DEX- CONTROL)	p-value (LIDO- CONTROL)	p-value (DEX- LIDO)
ΜΜΑΦ - NRS ηρεμίας	4.86±3.05	5.60±2.27	5.73±2.62	0.76	1.0	0.96
2h NRS ηρεμίας	4.69±2.33	5.45±2.81	5.08±2.15	1.0	1.0	0.78
4h NRS ηρεμίας	3.89±2.25	4.20±2.58	3.61±2.33	1.0	1.0	1.0
8h NRS ηρεμίας	3.15±2.41	3.05±2.36	2.73±2.07	1.0	1.0	1.0
24h NRS ηρεμίας	3.48±2.35	2.86±2.50	2.08±1.60	0.07	0.57	0.9
48h NRS ηρεμίας	2.15±2.29	1.98±1.90	1.39±1.58	0.47	0.77	1.000

PACU - NRS βήχα	6.15±3.21	6.72±2.14	7.12±2.18	0.53	1.0	1.0
2h NRS βήχα	6.50±2.63	7.28±2.30	7.08±1.96	1.0	1.0	0.65
4h NRS βήχα	6.15±2.78	6.17±2.70	6.89±2.32	0.95	0.95	1.0
8h NRS βήχα	6.04±2.62	5.72±2.79	5.77±2.45	1.0	1.0	1.0
24h NRS βήχα	6.04±2.62	6.00±2.82	5.46±2.44	1.0	1.0	1.0
48h NRS βήχα	4.19±2.94	4.60±2.62	4.35±2.37	1.0	1.0	1.0

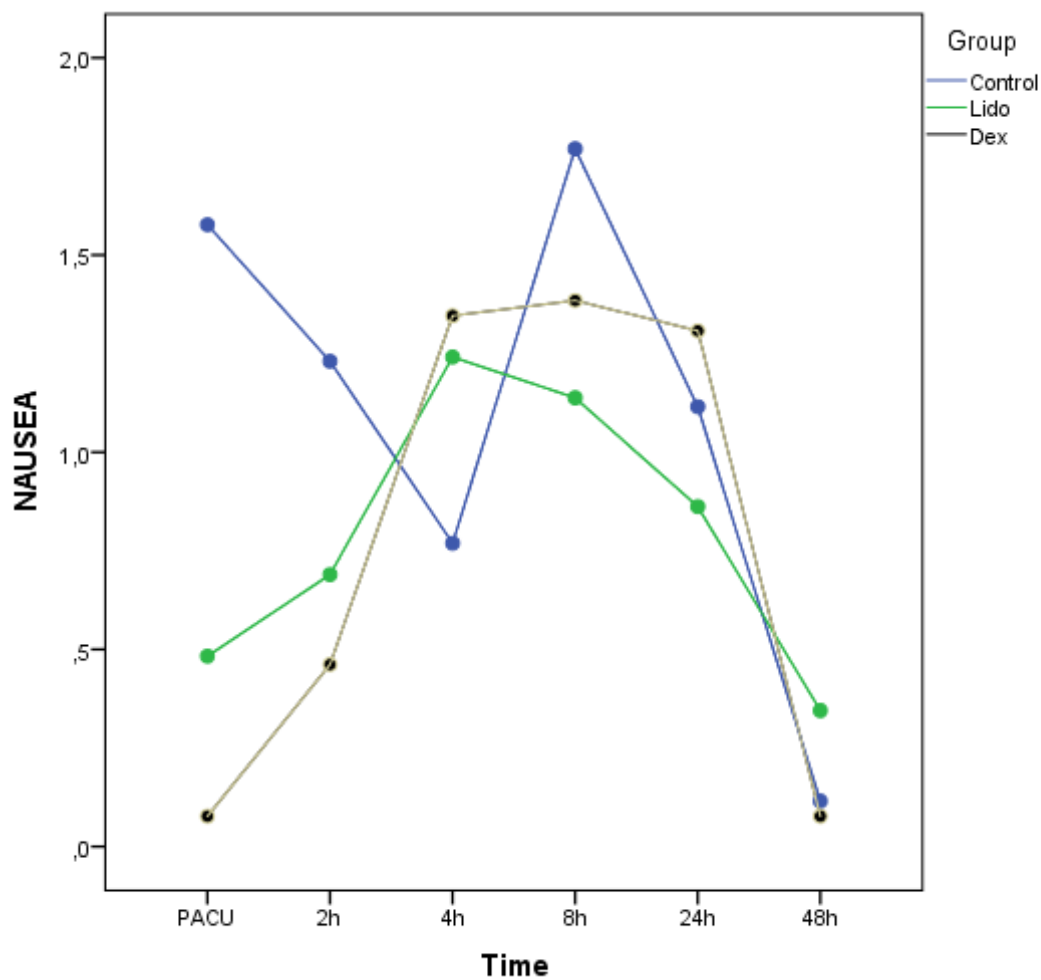
Οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση (standard deviation (SD)).

* Στατιστική σημαντικότητα (p-value < 0.05).

Ναυτία και έμετος

Τα σκορ της ναυτίας/εμέτου όπως μετρήθηκαν με αριθμητική κλίμακα 0-10 (0: μη ύπαρξη ναυτίας και 10: πολύ σημαντική ναυτία) έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,04$) μεταξύ της ομάδας DEX και CONTROL στη ΜΜΑΦ ($0,08 \pm 0,39$ έναντι $1,58 \pm 3,36$, αντίστοιχα), ενώ δε βρέθηκε διαφορά μεταξύ της ομάδας DEX και της ομάδας LIDO σε καμία χρονική στιγμή (Γράφημα 1).

Γράφημα 1



Χρήση αντιεμετικών και αναλγησίας διάσωσης

Η χρήση αντιεμετικού διάσωσης δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων σε καμία χρονική στιγμή. Καθ' όλη τη περίοδο των 48 ωρών, η χρήση αντιεμετικών διάσωσης ήταν 23,1% στην ομάδα DEX, 13,8% στην ομάδα LIDO και 15,4% στην ομάδα CONTROL ($p = 0,63$) (Πίνακας 7).

Πίνακας 7

		Ομάδα				
		Control	Lido	Dex	Σύνολο	
Λήψη Οντασετρόνης	Όχι	Count	22	25	20	67
		Column N %	84,6%	86,2%	76,9%	82,7%
	Ναι	Count	4	4	6	14
		Column N %	15,4%	13,8%	23,1%	17,3%

Η ανάλυση του λόγου σχετικών πιθανοτήτων (OR) μεταξύ των ομάδων για τη λήψη οντασετρόνης (Πίνακας 8).

Πίνακας 8

	p	OR	95% C.I. for OR	
			Lower	Upper
Group	,347			
Lido vs control	,148	2,921	,683	12,486
Dex vs control	,280	2,300	,508	10,411

Ομοίως, η αναλγησία διάσωσης δε διέφερε. Επιπλέον η χρήση αναλγητικού διάσωσης μέσα στις 48 ώρες ήταν 23,1% στην ομάδα DEX, 27,6% στην ομάδα LIDO και 11,5% στην ομάδα CONTROL ($p = 0,328$) (Πίνακας 9).

Πίνακας 9

		Group				
		Control	Lido	Dex	Total	
Λήψη παρεκοξίμης	Όχι	Count	23	21	20	64
		Column N %	88,5%	72,4%	76,9%	79,0%
Dynastat	Ναι	Count	3	8	6	17
		Column N %	11,5%	27,6%	23,1%	21,0%

Η ανάλυση του λόγου σχετικών πιθανοτήτων (OR) μεταξύ των ομάδων για τη λήψη παρεκοξίμης- Dynastat (Πίνακας 10)

Πίνακας 10

	p	OR	95% C.I.for OR	
			Lower	Upper
Group	,635			
Lido vs control	,867	,880	,196	3,943
Dex vs control	,484	1,650	,406	6,709

Κατανάλωση Πτητικού Παράγοντα

Η ανάλυση διακύμανσης δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων όσον αφορά τη συνολική κατανάλωση σεβοφλουρανίου (g) ή το ποσοστό κατανάλωσης σεβοφλουρανίου ανά λεπτό (g/min). Οι τιμές της δοκιμασίας ήταν $F_{2,78}=0.10$ και $F_{2,78}=0.09$, αντίστοιχα. (Πίνακας 11)

Πίνακας 11: ANOVA

		Sum of				
		Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Συνολική	Between	442,769	2	221,384	,103	,902
Κατανάλωση	Groups					
Σεβοφλουρανίου	Within Groups	167157,497	78	2143,045		
(gr)	Total	167600,265	80			
Κατανάλωση	Mean	,89	,97	,88	,92	
Σεβοφλουρανίου	Standard	,42	,48	,38	,43	
ανά λεπτό (gr/min)	Deviation					0,743
	Valid N	26	29	26	81	

Λειτουργία Εντέρου

Η στιγμή παραγωγής εντερικών αερίων ή κοπράνων και ο χρόνος κινητοποίησης από το κρεβάτι δε διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Οι τιμές που προέκυψαν από τη δοκιμασία ANOVA F ήταν $F_{2,78}=0.56$, $F_{2,78}=0.29$ and $F_{2,78}=0.31$, αντίστοιχα, με όλες τις τιμές $p > 0,5$ (Πίνακας 12) και (Πίνακας 13).

Πίνακας 12

Αναλυόμενο Χαρακτηριστικό		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						Lower Bound	Upper Bound
Εντερικά αέρια (ώρες μετά την αποσωλήνωση)	Control	26	10,15	15,291	2,999	3,98	16,33
	Lido	29	14,45	15,305	2,842	8,63	20,27
	Dex	26	12,54	14,258	2,796	6,78	18,30
	Σύνολο	81	12,46	14,891	1,655	9,16	15,75
Κόπρανα (ώρες μετά την αποσωλήνωση)	Control	26	3,12	11,208	2,198	-1,41	7,64
	Lido	29	5,21	13,587	2,523	,04	10,38
	Dex	26	3,04	10,809	2,120	-1,33	7,40
	Σύνολο	81	3,84	11,893	1,321	1,21	6,47
Κινητοποίηση (ώρες μετά την αποσωλήνωση)	Control	26	15,88	9,905	1,943	11,88	19,89
	Lido	29	17,90	10,698	1,987	13,83	21,97
	Dex	26	17,69	10,287	2,017	13,54	21,85
	Σύνολο	81	17,19	10,228	1,136	14,92	19,45

Πίνακας 13 ANOVA

Αναλυόμενο Χαρακτηριστικό		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	
Εντερικά αέρια (ώρες μετά την αποσωλήνωση)	Between Groups	253,080	2	126,540	,564	,571	
	Within Groups	17487,019	78	224,193			
	Total	17740,099	80				
Κόπρανα (ώρες μετά την αποσωλήνωση)	Between Groups	84,540	2	42,270	,294	,746	
	Within Groups	11230,374	78	143,979			
	Total	11314,914	80				
		Between Groups	65,340	2	32,670	,307	,737

Κινητοποίηση (ώρες	Within Groups	8302,882	78	106,447
μετά την	Total	8368,222	80	
αποσωλήνωση)				

Ικανοποίηση αναλγησίας και ποιότητα ύπνου

Επιπλέον δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων όσον αφορά την ποιότητα αναλγησίας και την ικανοποίηση ύπνου. Και οι δύο παράμετροι μετρήθηκαν με αριθμητική κλίμακα 0-11 (0: καθόλου ικανοποίηση και 10: μέγιστη ικανοποίηση). Σύμφωνα με την ανάλυση της διακύμανσης που εφαρμόστηκε για την ικανοποίηση των ασθενών στις 24 και 48 ώρες, οι τιμές της δοκιμής ήταν $F_{2,78}=1.529$ ($p=0.22$) και $F_{2,78}=0.688$ ($p=0.51$), αντίστοιχα (Πίνακας 14) και (Πίνακας 15).

Πίνακας 14

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		p-value
						Lower Bound	Upper Bound	
Ικανοποίηση ασθενούς 24h	Control	26	9,00	2,683	,526	7,92	10,08	0,22
	Lido	29	8,24	1,431	,266	7,70	8,79	
	Dex	26	8,00	2,245	,440	7,09	8,91	
	Total	81	8,41	2,172	,241	7,93	8,89	
Ικανοποίηση ασθενούς 48h	Control	26	9,27	1,251	,245	8,76	9,77	0,51
	Lido	29	9,38	,775	,144	9,08	9,67	
	Dex	26	9,04	1,216	,238	8,55	9,53	
	Total	81	9,23	1,087	,121	8,99	9,47	

Πίνακας 15

Multiple Comparisons

Bonferroni

Dependent Variable	(I) Group	(J) Group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Ικανοποίηση ασθενούς 24h	Control	Lido	,759	,583	,591	-,67	2,18
		Dex	1,000	,599	,296	-,46	2,46
	Lido	Dex	,241	,583	1,000	-1,18	1,67
Ικανοποίηση ασθενούς 48h	Control	Lido	-,110	,295	1,000	-,83	,61
		Dex	,231	,303	1,000	-,51	,97
	Lido	Dex	,341	,295	,753	-,38	1,06

Για την ποιότητα ύπνου στις 24 ώρες και 48 ώρες, οι τιμές της δοκιμασίας ήταν $F_{2.78}=0.23$ ($p=0.77$) and $F_{2.78}=0.01$ ($p=0.99$), αντίστοιχα (Πίνακας 16) και (Πίνακας 17).

Πίνακας 16

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		p-value
						Lower Bound	Upper Bound	
Ποιότητα Ύπνου 24h	Control	26	7,00	2,698	,529	5,91	8,09	0,77
	Lido	29	6,62	2,321	,431	5,74	7,50	
	Dex	26	7,08	2,607	,511	6,02	8,13	
	Total	81	6,89	2,515	,279	6,33	7,44	
Ποιότητα Ύπνου 48h	Control	26	8,00	1,918	,376	7,23	8,77	0,99
	Lido	29	8,07	1,831	,340	7,37	8,77	
	Dex	26	8,04	1,777	,349	7,32	8,76	

Total	81	8,04	1,820	,202	7,63	8,44
-------	----	------	-------	------	------	------

Πίνακας 17

Multiple Comparisons

Bonferroni

	(I) Group	(J) Group	Mean	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
			Difference (I-J)			Lower Bound	Upper Bound
Ποιότητα Ύπνου 24h	Control	Lido	,379	,686	1,000	-1,30	2,06
		Dex	-,077	,704	1,000	-1,80	1,65
	Lido	Dex	-,456	,686	1,000	-2,13	1,22
Ποιότητα Ύπνου 48h	Control	Lido	-,069	,498	1,000	-1,29	1,15
		Dex	-,038	,511	1,000	-1,29	1,21
	Lido	Dex	,031	,498	1,000	-1,19	1,25

Χρόνος εξιτηρίου

Ο χρόνος εξιτηρίου δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Η τιμή που προέκυψε από τη δοκιμασία ANOVA F ήταν $F_{2,78}=0.20$ και η τιμή $p=0,82$. Οι μέσες τιμές που ελήφθησαν ήταν σημαντικά παρόμοιες και ο συνολικός μέσος χρόνος εξιτηρίου ήταν 3,34 ημέρες (SD: 1,41 ημέρες). (Πίνακες 18-20)

Πίνακας 18

Εξιτήριο (μετεγχειρητικές μέρες)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
Control	26	3,42	1,206	,236	2,94	3,91
Lido	28	3,39	1,548	,292	2,79	3,99
Dex	26	3,19	1,497	,294	2,59	3,80
Σύνολο	80	3,34	1,414	,158	3,02	3,65

Πίνακας 19: ANOVA

Εξιτήριο (μετεγχειρητικές μέρες)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,824	2	,412	,202	,817
Within Groups	157,063	77	2,040		
Σύνολο	157,888	79			

Πίνακας 20

Εξιτήριο (μετεγχειρητικές μέρες)

Multiple Comparisons - Bonferroni

(I) Group	(J) Group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Control	Lido	,030	,389	1,000	-,92	,98
	Dex	,231	,396	1,000	-,74	1,20
Lido	Dex	,201	,389	1,000	-,75	1,15

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Διεγχειρητική Υπόταση

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η υψηλότερη συχνότητα επεισοδίων υπότασης παρατηρήθηκε στην ομάδα DEX (13/26, 50%) σε σύγκριση με την ομάδα LIDO (11/29, 39,93%) και την ομάδα CONTROL (8/26, 30,76%), αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,357$) σύμφωνα με τη δοκιμασία Pearson's Chi Square (Πίνακας 21).

Πίνακας 21

		Τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπότασης			p
		Όχι	Ναι	Σύνολο	
Group	Control	18	8	26	0,357
	Lido	18	11	29	
	Dex	13	13	26	
Σύνολο		49	32	81	

Ο παρακάτω πίνακας (Πίνακας 22) δείχνει το λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR) μεταξύ των ομάδων.

Πίνακας 22

	p	OR	95% C.I. for OR	
			Lower	Upper
Group	,363			
Lido vs control	,578	1,375	,448	4,218
Dex vs control	,161	2,250	,724	6,989

Χρήση αγγειοσυσπαστικών διεγχειρητικά

Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη χρήση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων μεταξύ των ομάδων DEX και LIDO και της ομάδας ελέγχου- CONTROL. Στην ομάδα DEX χρησιμοποιήθηκαν αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες σε 14/26 ασθενείς (53,85%), στην ομάδα LIDO σε 12/29 ασθενείς (41,38%) και στην ομάδα CONTROL μόνο σε 5/26 ασθενείς (19,23%) ($p = 0,034$) (Πίνακας 23).

Πίνακας 23

	Χρήση Εφεδρίνης/ Φαινυλεφρίνης			p-value
	Όχι	Ναι	Σύνολο	
Ομάδα Control	21	5	26	0,034
Lido	17	12	29	
Dex	12	14	26	

Σύνολο	50	31	81
--------	----	----	----

Η λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική υψηλότερη χρήση εφεδρίνης / φαινυλεφρίνης στην ομάδα DEX σε σύγκριση με την ομάδα CONTROL ($p = 0,012$), αλλά όχι μεταξύ των ομάδων DEX και LIDO ($p = 0,356$) ή μεταξύ LIDO και CONTROL ($p = 0,082$) (Πίνακας 24).

Πίνακας 24

	p	OR	95% C.I. for OR	
			Lower	Upper
Group	,042			
Lido vs control	,082	2,965	,872	10,079
Lido vs Dex	,356	0,605	0,208	1,760
Dex vs control	,012	4,900	1,413	16,988

Οι πιθανότητες χρήσης αγγειοσυσπαστικών παραγόντων ήταν 4,9 φορές υψηλότερες στην ομάδα DEX σε σύγκριση με την ομάδα CONTROL (OR = 4,9, 95% CI). Συγκεκριμένα, αν και δεν είναι στατιστικά σημαντικό, υπήρχε επίσης μια σαφής τάση για υψηλότερη χρήση αγγειοσυσταλτικών στην ομάδα LIDO έναντι CONTROL.

Επεισόδια Βραδυκαρδίας διεγχειρητικά

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων βραδυκαρδίας έγινε στην ομάδα DEX (3/26, 12%), ακολουθούμενη από την ομάδα LIDO (2/29, 7%) και την ομάδα CONTROL (1/26, 4%), χωρίς στατιστική σημασία ($p = 0,566$), παρόλο που η επίπτωση ήταν τρεις φορές υψηλότερη στην ομάδα DEX σε σύγκριση με την ομάδα CONTROL (Πίνακας 25).

Πίνακας 25

		Επεισόδια Βραδυκαρδίας			p -value
		Όχι	Ναι	Σύνολο	
Group	Control	25	1	26	0,566
	Lido	27	2	29	
	Dex	23	3	26	
Σύνολο		75	6	81	

Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων μεταξύ των ομάδων φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 26).

Πίνακας 26

	p	OR	95% C.I. for OR	
			Lower	Upper
Group	,587			
Lido vs control	,624	1,852	,158	21,704
Dex vs control	,321	3,261	,316	33,614

Διεγχειρητική χρήση ατροπίνης

Κατά συνέπεια, δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στη χρήση ατροπίνης ($p = 0,798$) (Πίνακας 27).

Πίνακας 27

		Χρήση ατροπίνης			p-value
		Όχι	Ναι	Σύνολο	
Ομάδα	Control	23	3	26	0,798
	Lido	27	2	29	
	Dex	23	3	26	
Σύνολο		73	8	81	

Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων μεταξύ των ομάδων φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 28).

Πίνακας 28

	p	OR	95% C.I. for OR	
			Lower	Upper
Ομάδα	,802			
Lido vs control	,554	,568	,087	3,698
Dex vs control	1,000	1,000	,182	5,482

Μετεγχειρητική Καταστολή

Τέλος, όσον αφορά τη μετεγχειρητική καταστολή, οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά μη σημαντικές σε όλα τα χρονικά σημεία ($p > 0,05$). Για την αξιολόγηση της καταστολής χρησιμοποιήθηκε αριθμητική κλίμακα 0-10 (0: Μέγιστη καταστολή και 10:

καθόλου καταστολή. Στον Πίνακα 29 φαίνονται οι τιμές καταστολής για κάθε ομάδα σε κάθε χρονική στιγμή.

Πίνακας 29

			Std.	
Ομάδα		Mean	Deviation	N
Control	Καταστολή ΜΜΑΦ	6,50	2,672	26
	Καταστολή 2h	7,46	2,580	26
	Καταστολή 4h	7,46	3,679	26
	Καταστολή 8h	7,81	2,743	26
	Καταστολή 24h	9,31	1,644	26
	Καταστολή 48h	9,85	1,223	26
Lido	Καταστολή ΜΜΑΦ	6,72	2,711	29
	Καταστολή 2h	7,07	2,374	29
	Καταστολή 4h	7,55	2,487	29
	Καταστολή 8h	7,72	2,562	29
	Καταστολή 24h	8,83	2,054	29
	Καταστολή 48h	9,55	2,063	29
Dex	Καταστολή ΜΜΑΦ	5,46	2,746	26
	Καταστολή 2h	6,81	2,227	26
	Καταστολή 4h	7,81	2,000	26
	Καταστολή 8h	8,27	1,888	26
	Καταστολή 24h	9,35	1,325	26
	Καταστολή 48h	9,62	1,098	26

5. Αποτελέσματα Χρόνιου Πόνου

Σχετικά με το χρόνιο πόνο, αναλύθηκαν τα στοιχεία 74 γυναικών από τις 81 που συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα για τις πρώτες 48 μετεγχειρητικές ώρες και τον οξύ πόνο όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 28). Εξ αυτών 24 ανήκουν στην ομάδα DEX, 25 στην ομάδα LIDO και 25 στην ομάδα CONTROL. Επτά ασθενείς δε συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα λόγω της μη εφικτής τηλεφωνικής επικοινωνίας σε κάποια από τις μελετώμενες χρονικές στιγμές.

Αναλύθηκαν τόσο η ένταση του πόνου (NRS) όσο και το σκορ DN4, όπως περιγράφηκε ανωτέρω για την ανίχνευση του νευροπαθητικού πόνου στους 3, 6 και 12 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 30).

Πίνακας 30: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών που αξιολογήθηκαν ως προς το χρόνιο πόνο

	N	Min	Max	Mean	Standard deviation
Ηλικία	74	30	75	48,00	9,725
Βάρος	74	44	90	67,73	9,538
Ύψος	74	150	177	163,78	5,801
BMI	74	17,85	33,20	25,2724	3,51643

Ανάλυση των τιμών NRS

(Πίνακας 31)

Πίνακας 31		NRS			95% Confidence Interval	
	Group	Mean	Standard deviation	Standard error of the mean	Lower	Upper
3 μήνες	Σύνολο	1,824	2,029	0,236	1,354	2,294
	LIDO	1,840	2,154	0,431	0,951	2,729
	DEX	1,083	1,471	0,300	0,461	1,705
	CONTROL	2,520	2,182	0,436	1,619	3,421
6 μήνες	Σύνολο	0,932	1,358	0,158	0,618	1,247
	LIDO	0,840	1,344	0,269	0,285	1,395
	DEX	0,458	0,721	0,147	0,154	0,762
	CONTROL	1,480	1,661	0,332	0,794	2,166
12 μήνες	Σύνολο	0,446	0,952	0,110	0,225	0,667
	LIDO	0,400	1,041	0,208	-0,030	0,830
	DEX	0,208	0,658	0,134	-0,069	0,486
	CONTROL	0,720	1,061	0,212	0,282	1,158

Προστατευτικός ρόλος ανάπτυξης χρόνιου πόνου στους 3 μήνες από τη δεξμεδετομιδίνη

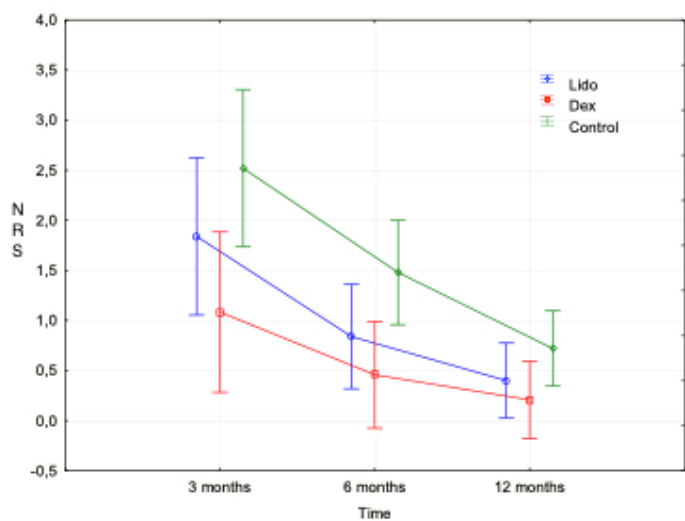
Μεταξύ των ομάδων δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές με εξαίρεση τις βαθμολογίες των ασθενών στην ομάδα DEX σε σύγκριση με τις βαθμολογίες στην ομάδα CONTROL στους 3 μήνες ($p=0,018$) όπου οι βαθμολογίες της τελευταίας ομάδας είναι σημαντικά υψηλότερες (Πίνακας 32).

Πίνακας 32

	Group	NRS	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}
			1,8400	0,8400	0,4000	1,0833	0,4583	0,2083	2,5200	1,4800	0,7200
1	LIDO	NRS3		0,005	0,000	0,681	0,028	0,003	0,785	0,995	0,150
2	LIDO	NRS6	0,005		0,764	1,000	0,993	0,854	0,002	0,837	1,000
3	LIDO	NRS12	0,000	0,764		0,790	1,000	1,000	0,000	0,187	0,998
4	DEX	NRS3	0,681	1,000	0,790		0,325	0,031	0,018	0,990	0,995
5	DEX	NRS6	0,028	0,993	1,000	0,325		0,991	0,000	0,266	0,999
6	DEX	NRS12	0,003	0,854	1,000	0,031	0,991		0,000	0,062	0,953
7	CONTROL	NRS3	0,785	0,002	0,000	0,018	0,000	0,000		0,003	0,000
8	CONTROL	NRS6	0,995	0,837	0,187	0,990	0,266	0,062	0,003		0,091
9	CONTROL	NRS12	0,150	1,000	0,998	0,995	0,999	0,953	0,000	0,091	

Η εξέλιξη των τιμών και οι διαφορές απεικονίζονται στο παρακάτω γράφημα (Γράφημα 2)

Γράφημα 2



Το μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων που εφαρμόστηκε για τις αλλαγές στις βαθμολογίες NRS και τις διαφορές των ομάδων σε κάθε χρονική περίοδο αξιολόγησε διάφορες παραμέτρους όπως τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, την ηλικία των ασθενών και τις βαθμολογίες NRS που μετρήθηκαν στις 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ως παράμετροι που θα μπορούσαν επηρεάζουν τα αποτελέσματα του πόνου στους 3, 6 και 12 μήνες μετά το χειρουργείο.

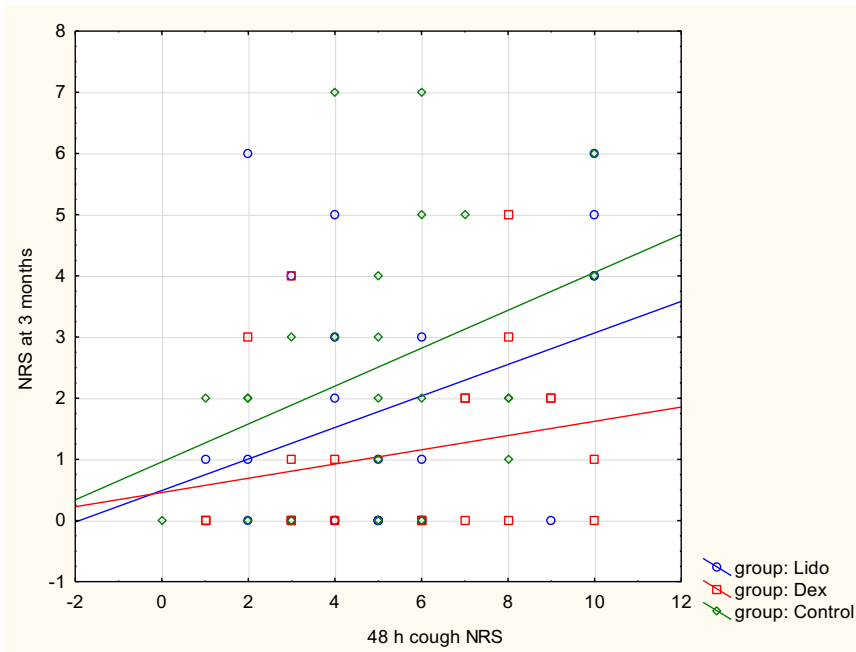
Προέκυψαν δύο προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης χρόνιου πόνου (αυξημένο NRS σκορ), η υψηλότερη βαθμολογία NRS βήχα στις 48 ώρες και η αυξημένη ηλικία.

Η υψηλότερη βαθμολογία NRS βήχα στις 48 ώρες ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξη χρόνιου πόνου

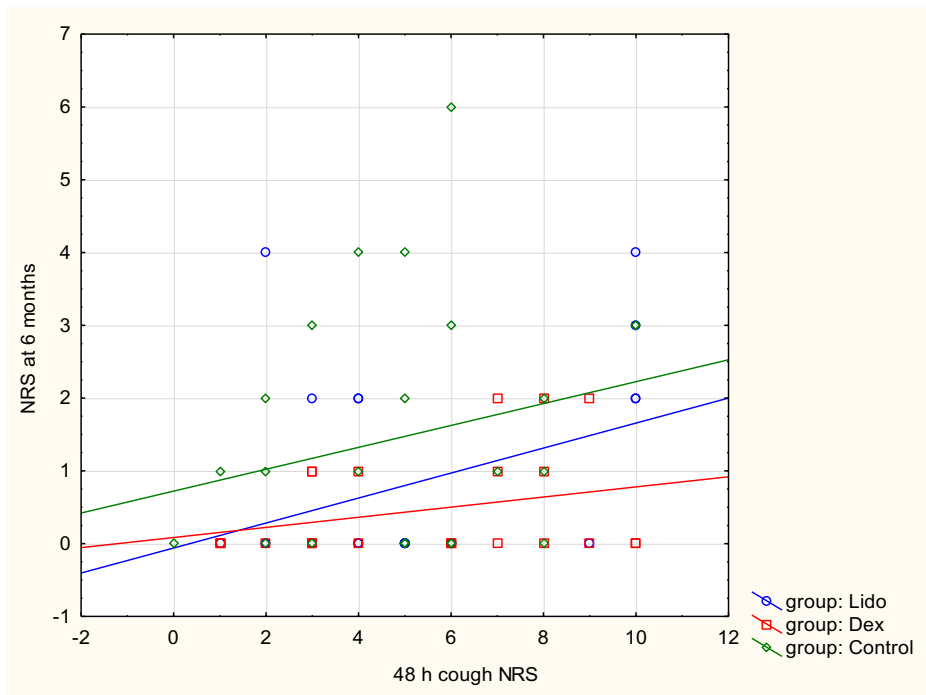
Η υψηλότερη βαθμολογία NRS βήχα στις 48 ώρες οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αυξημένη βαθμολογία NRS και DN4 στους 3, 6 και 12 μήνες με τιμές p ίσες με 0,006, 0,016 και 0,002

αντίστοιχα. Οι σχέσεις των αποδίδονται στα γραφήματα διασποράς που ακολουθούν
(Γραφήματα 3-5)

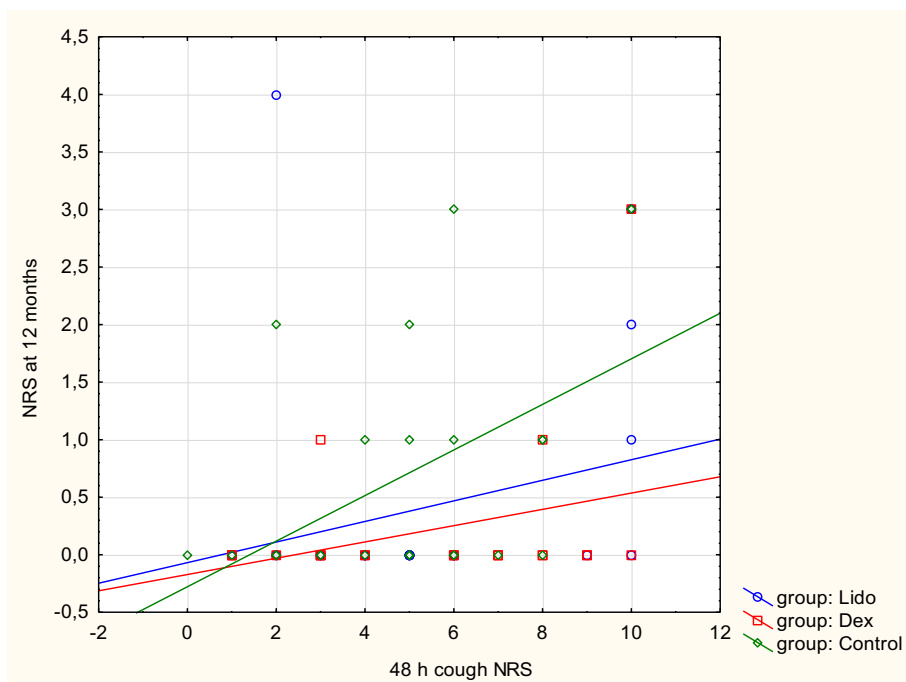
Γράφημα 3



Γράφημα 4



Γράφημα 5



Η ηλικία ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης χρόνιου πόνου

Στους 6 μήνες, μια στατιστικά σημαντική επίδραση βρέθηκε επίσης μεταξύ των τιμών NRS και της ηλικίας του ασθενούς ($p = 0,020$). Αναμένονται υψηλότερες τιμές NRS για ηλικιωμένους ασθενείς. Αυτή η σχέση ήταν οριακή για τις χρονικές μετρήσεις τριών και δώδεκα μηνών με τιμές P ίσες με 0,079 και 0,092, αντίστοιχα.

Ανάλυση των τιμών DN4

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις τιμές DN4 κατά τις 3 χρονικές στιγμές (Πίνακας 33).

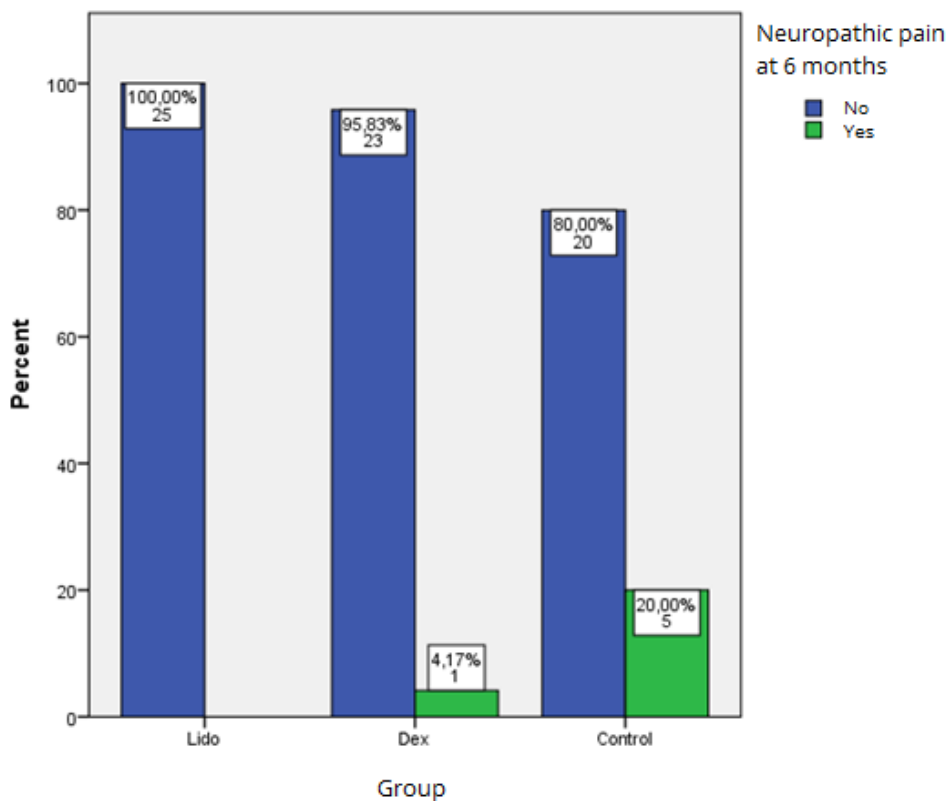
Πίνακας 33		DN4			95% Confidence Interval	
		Group	Mean	Standard deviation	Standard error of the mean	Lower
3 μήνες	Σύνολο	1,730	1,853	0,215	1,300	2,159
	LIDO	1,600	1,732	0,346	0,885	2,315
	DEX	1,333	1,494	0,305	0,702	1,964
	CONTROL	2,240	2,204	0,441	1,330	3,150
6 μήνες	Σύνολο	1,162	1,535	0,178	0,806	1,518
	LIDO	0,920	1,187	0,237	0,430	1,410
	DEX	0,833	1,167	0,238	0,340	1,326
	CONTROL	1,720	1,990	0,398	0,899	2,541
12 μήνες	Σύνολο	0,770	1,390	0,162	0,448	1,092
	LIDO	0,400	0,764	0,153	0,085	0,715
	DEX	0,583	1,100	0,225	0,119	1,048
	CONTROL	1,320	1,909	0,382	0,532	2,108

Σε όλες τις χρονικές στιγμές το ποσοστό των ασθενών που έπασχαν από νευροπαθητικό πόνο ήταν σχετικά μικρό. Οι ακριβείς αριθμοί εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα, ενώ υπάρχει μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην περίοδο των έξι μηνών σύμφωνα με το Fisher's exact test ($p = 0,031$). (Πίνακας 34)

		Ομάδα						
		LIDO		DEX		CONTROL		
		Αριθμός	Column N %	Αριθμός	Column N %	Αριθμός	Column N %	
Πίνακας 34	Νευροπαθητικός	Όχι	21	36,2%	21	36,2%	16	27,6%
	πόνος στους 3	Ναι	4	25,0%	3	18,8%	9	56,3%
	μήνες.							
	Νευροπαθητικός	Όχι	25	36,8%	23	33,8%	20	29,4%
	πόνος στους 6	Ναι	0	0,0%	1	16,7%	5	83,3%
	μήνες.							
	Νευροπαθητικός	Όχι		35,2%	24	33,8%	22	31,0%
	πόνος στους 12	Ναι	0	0,0%	0	0,0%	3	100,0%
	μήνες.							

Όπως φαίνεται στο ακόλουθο συγκριτικό γράφημα ράβδων, περισσότεροι ασθενείς αναμένεται να υποφέρουν από νευροπαθητικό πόνο στην ομάδα ελέγχου (Γράφημα 6).

Γράφημα 6



Πρόληψη του νευροπαθητικού πόνου στους 6 μήνες από τη λιδοκαΐνη

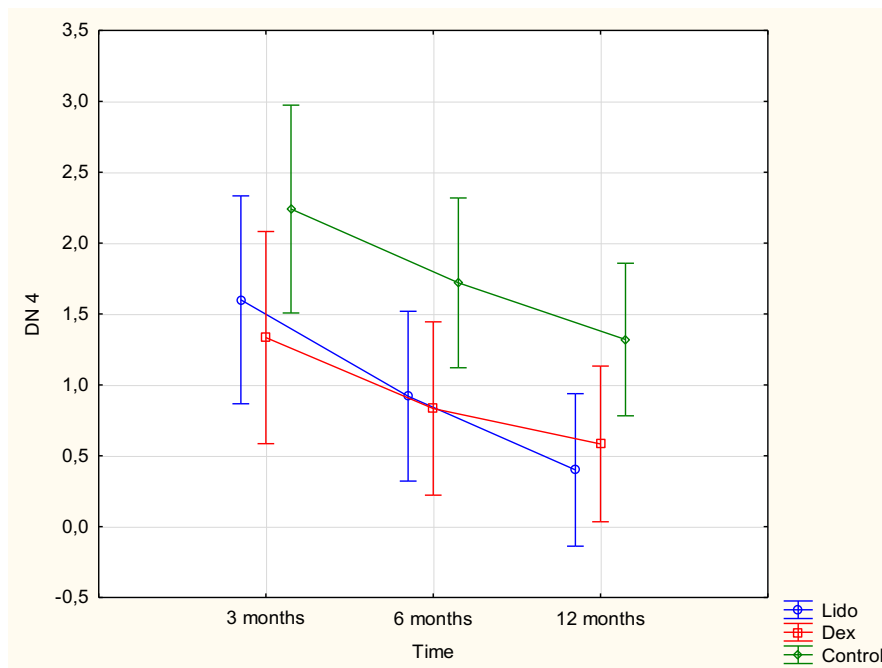
Το μοντέλο Penalized logistic regression έδειξε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά στην ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου ανάλογα με την ομάδα αναισθησίας ($p = 0,048$). Η διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ της ομάδας LIDO και της ομάδας CONTROL ($p = 0,02$), αλλά όχι μεταξύ των ομάδων DEX και CONTROL ($p = 0,106$) αλλά ούτε και μεταξύ των ομάδων DEX και LIDO ($p = 0,442$).

Στατιστικά σημαντική μείωση παρατηρείται στις βαθμολογίες DN4 στους δώδεκα μήνες σε σύγκριση με τις βαθμολογίες στους τρεις μήνες για την ομάδα LIDO, καθώς ο πόνος μειώνεται από 1,6 σε 0,920 ($p < 0,001$) και στη συνέχεια σε 0,4 ($p < 0,001$). Παρόμοιες μειώσεις παρατηρούνται στην ομάδα DEX, αλλά και στην ομάδα CONTROL. Συγκεκριμένα, η βαθμολογία DN4 στην ομάδα DEX μειώνεται από 1,33 στους 3 μήνες σε 0,583 στους 12 μήνες ($p = 0,023$) και στην ομάδα CONTROL από 2,24 στους 3 μήνες σε 1,32 στους 12 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση ($p = 0,001$). Παρά το γεγονός ότι η ομάδα CONTROL φαίνεται να έχει υψηλότερη βαθμολογία σε όλες τις περιόδους σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες αναισθησίας, αυτές οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

	Tukey HSD test		{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}
	group	DN4 (μήνες)									
1	LIDO	DN4_3	1,6000	0,920	0,400	1,333	0,833	0,583	2,240	1,720	1,320
2	LIDO	DN4_6	0,051	0,051	0,000	1,000	0,744	0,379	0,881	1,000	0,999
3	LIDO	DN4_12	0,000	0,302	0,302	0,992	1,000	0,998	0,087	0,686	0,993
4	DEX	DN4_3	1,000	0,992	0,498	0,498	0,988	1,000	0,002	0,087	0,504
5	DEX	DN4_6	0,744	1,000	0,988	0,385	0,385	0,972	0,057	0,569	0,976
6	DEX	DN4_12	0,379	0,998	1,000	0,023	0,972	0,972	0,011	0,234	0,783
7	CONTROL	DN4_3	0,881	0,087	0,002	0,539	0,057	0,011	0,011	0,302	0,001
8	CONTROL	DN4_6	1,000	0,686	0,087	0,995	0,569	0,234	0,302	0,302	0,668
9	CONTROL	DN4_12	0,999	0,993	0,504	1,000	0,976	0,783	0,001	0,668	0,668

Οι διαφορές αυτές απεικονίζονται στο παρακάτω γράφημα. (Γράφημα 7)

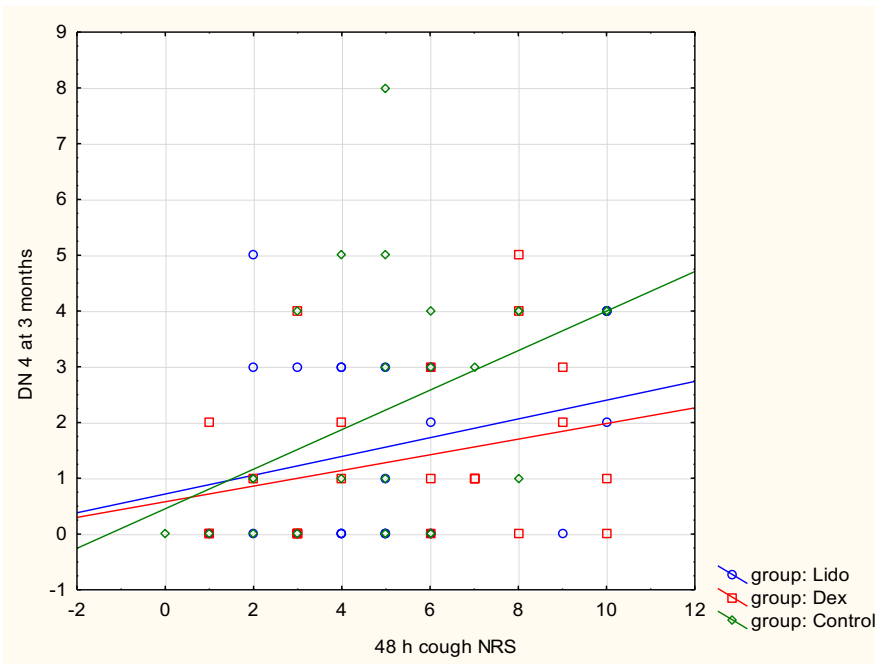
Γράφημα 7



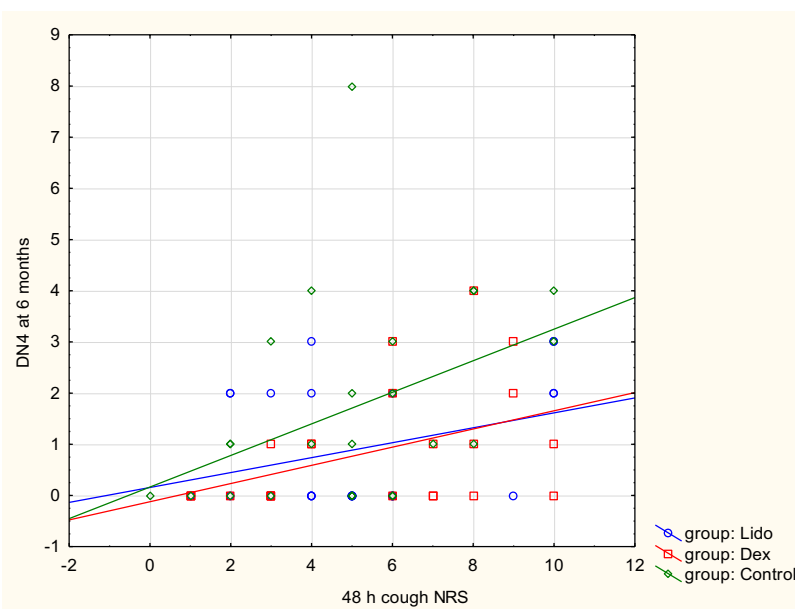
Το αυξημένο NRS βήχα 48 ωρών προγνωστικός παράγοντας ανάπτυξης νευροπαθητικών στοιχείων.

Το μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων που εφαρμόστηκε για τις αλλαγές στις βαθμολογίες DN4 και τις διαφορές των ομάδων σε κάθε χρονική περίοδο περιελάμβανε επίσης τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, την ηλικία των ασθενών και τις βαθμολογίες NRS που μετρήθηκαν στις 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ως παράμετροι που θα μπορούσαν να επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Η ανάλυση έδειξε ότι οι βαθμολογίες NRS βήχα 48 ωρών είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στις βαθμολογίες DN4 και στις τρεις χρονικές στιγμές με τιμές p ίσες με 0,01, <0,001 και <0,001, αντίστοιχα. Συνεπώς, αναμένονται υψηλότερες τιμές DN4 σε όλες τις χρονικές περιόδους για υψηλότερες τιμές NRS βήχα 48 ωρών. Η σχέση αποδίδεται στα ακόλουθα γραφήματα (Γραφήματα 8-10)

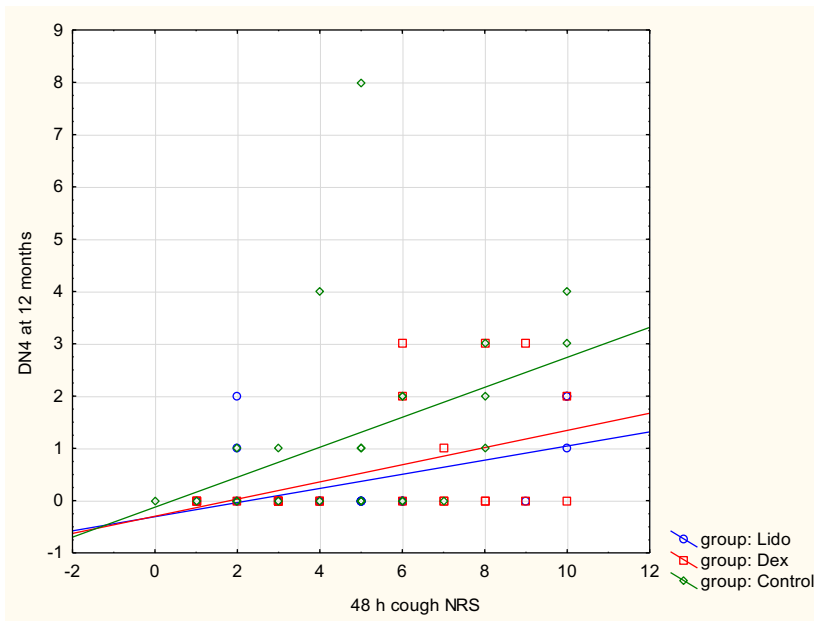
Γράφημα 8



Γράφημα 9



Γράφημα 10



6. Συζήτηση

Το σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης για τις πρώτες 48 μετεγχειρητικές ώρες ήταν η υπεροχή της λιδοκαΐνης, όσον αφορά τη σημαντική της επίδραση στη μείωση της κατανάλωσης μορφίνης μετεγχειρητικά. Η δεξμεδετομιδίνη, στη δόση που χορηγήθηκε, απέτυχε να μειώσει την κατανάλωση μορφίνης, αλλά μείωσε σημαντικά τη ναυτία των ασθενών κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο. Δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στον μετεγχειρητικό πόνο μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη ή λιδοκαΐνη ή εικονικό φάρμακο, καθώς οι βαθμολογίες NRS τόσο σε ηρεμία όσο και σε βήχα ήταν συγκρίσιμες σε όλες τις χρονικές στιγμές. Αυτό το εύρημα ήταν σχετικά αναμενόμενο, καθώς όλοι οι ασθενείς είχαν πρόσβαση σε μορφίνη μέσω αντλίας PCA, και έτσι θα μπορούσαν εύκολα και γρήγορα να λάβουν επαρκή ανακούφιση από τον πόνο. Ένα μειονέκτημα της δεξμεδετομιδίνης ήταν οι αυξημένες απαιτήσεις αγγειοσυσπαστικών παραγόντων για διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διεγχειρητική περίοδο.

Προηγούμενη έρευνα από τους Andjelković και συνεργάτες συνέκρινε τα ίδια φάρμακα σε λαπαροσκοπικές εντερεκτομές. Οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: δεξμεδετομιδίνη 0,5 mcg/kg/h, λιδοκαΐνη 1,5 mg/kg/h - χωρίς αρχική φόρτιση. Αντίστοιχα με τα ευρήματα της παρούσας έρευνας, η λιδοκαΐνη βρέθηκε ανώτερη από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τη συνολική κατανάλωση οπιοειδών κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων μετεγχειρητικών ημερών, αλλά χωρίς να μειωθεί η ένταση του πόνου. Επίσης, κανένα από τα φάρμακα δε βελτίωσε τη λειτουργία του εντέρου. Στην ίδια μελέτη, ούτε η δεξμεδετομιδίνη ούτε η λιδοκαΐνη μείωσαν τη διεγχειρητική κατανάλωση φεντανύλης, αλλά και οι δύο μείωσαν σημαντικά τις απαιτήσεις προποφόλης για διατήρηση των βαθμολογιών BIS μεταξύ 40-55. Στην παρούσα μελέτη δεν αποδείχτηκε ότι τα φάρμακα αυτά συμβάλουν στη μείωση κατανάλωσης σεβοφλουρανίου, πιθανώς λόγω διαφορών ανάμεσα στο φαρμακολογικό προφίλ της προποφόλης και του σεβοφλουρανίου και των διαφορετικών ορίων BIS που τέθηκαν (η παρούσα μελέτη στόχευε BIS: 40-50). Μια άλλη διαφορά ήταν ότι σε αυτήν την προαναφερθείσα μελέτη (Andjelković, 2018), η εφεδρίνη ή η ατροπίνη δεν απαιτήθηκαν διεγχειρητικά σε καμία από τις ομάδες. Ωστόσο, οι ερευνητές παρέλειψαν τις δόσεις φόρτισης, οι οποίες είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν

αιμοδυναμικές αλλαγές, ενώ χρησιμοποίησαν επίσης χαμηλότερη δόση δεξμεδετομιδίνης (Andjelković, 2018).

Σε μελέτη των Xu et al (2017), οι δύο φαρμακευτικοί παράγοντες και ο συνδυασμός τους χρησιμοποιήθηκαν σε κοιλιακές υστερεκτομές. Η λιδοκαΐνη χορηγήθηκε στην ίδια δόση με την παρούσα μελέτη, ενώ η δεξμεδετομιδίνη χρησιμοποιήθηκε σε χαμηλότερη δόση (0,5 mcg/kg δόση φόρτισης, 0,4 mcg/kg/h δόση έγχυσης). Αν και ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης είναι πιο κοντά στον σχεδιασμό της παρούσας μελέτης, τα αποτελέσματα είναι ασυνεπή. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι και τα δύο φάρμακα μείωσαν την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου και την κατανάλωση οπιοειδών (φεντανύλη), ενώ ο συνδυασμός τους (δεξμεδετομιδίνη και λιδοκαΐνη) ενίσχυσε και παράτεινε αυτό το αναλγητικό αποτέλεσμα σε 24 ώρες, μειώνοντας περαιτέρω τις ανάγκες φεντανύλης (Xu et al, 2017). Στην ίδια μελέτη δε βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο συνοδών αναλγητικών, ενώ η διάρκεια του αποτελέσμά τους ήταν μάλλον μικρή. Είναι ενδιαφέρον ότι η μετεγχειρητική επίδραση της λιδοκαΐνης από τα οπιοειδή δεν ξεπέρασε τις 4 ώρες, ενώ τα αποτελέσματά της παρούσας μελέτης έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερη επίδραση της λιδοκαΐνης, έως και 48 ώρες. Ένα άλλο αντίθετο εύρημα από αυτή τη μελέτη ήταν ότι και τα δύο φάρμακα σχετίστηκαν με μειωμένη ανάγκη χορήγησης οπιοειδών διεγχειρητικά (Xu et al, 2017). Ωστόσο, το πρωτόκολλο της μελέτης αυτής διέφερε σημαντικά από αυτό της παρούσας, καθώς χρησιμοποιήθηκε ολική ενδοφλέβια αναισθησία. Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε μια συγκεκριμένη (standard) δόση φεντανύλης και η ικανοποίηση των ιδιαίτερων ατομικών αναλγητικών αναγκών αντιμετωπίστηκε με bolus μορφίνης στη ΜΜΑΦ. Τέλος, αυτή η μελέτη έδειξε ότι η λιδοκαΐνη (είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με δεξμεδετομιδίνη) επιτάχυνε τη λειτουργία του εντέρου (Xu et al, 2017), την οποία απέτυχε να καταδείξει η παρούσα μελέτη.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η δεξμεδετομιδίνη μπορεί να μειώσει τον μετεγχειρητικό πόνο (Ge et al, 2016; Li et al, 2018) και τις αναλγητικές απαιτήσεις (Ge et al, 2016; Li et al, 2018, Gong et al, 2017; Zhang et al, 2019; Yang, 2020). Η παρούσα μελέτη δεν κατέληξε σε αντίστοιχα ευρήματα. Αυτές οι διαφορές θα μπορούσαν να εξηγηθούν από διαφορές στο βάθος αναισθησίας (διαφορετικές στοχευόμενες τιμές BIS ή εύρος τιμών) ή στη διάρκεια χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης (σε κάποιες μελέτες υπήρχε παρατεταμένη

χορήγηση δεξμεδετομιδίνης έως 72 ώρες μετεγχειρητικά) (Ge et al, 2016; Li et al, 2018; Gong et al, 2017).

Ένα από τα θετικά ευρήματα της παρούσας έρευνας ήταν ότι η δεξμεδετομιδίνη μείωσε τη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο και αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες (Yang, 2020). Ωστόσο, σε μια μετα-ανάλυση 12 RCTs (Randomized Controlled Trials) το 2019, τα αποτελέσματα ήταν ασαφή όσον αφορά μια τέτοια μείωση (Zhang). Οι Kim et al (2014) ανέφεραν την εξοικονόμηση σεβοφλουρανίου ως πλεονέκτημα αυτού του συνοδού φαρμάκου σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Στην προαναφερθείσα μελέτη (Kim, 2014), η αρχική δόση bolus ήταν σημαντικά υψηλότερη από ότι στην παρούσα μελέτη μας (1mcg / kg έναντι 0,6mcg/kg), ενώ η κατανάλωση σεβοφλουρανίου εκτιμήθηκε με τη συγκέντρωση τελοεκπνευστικού σεβοφλουρανίου τιτλοποιούμενη για να διατηρήσει το BIS 45-50, ενώ δε μετρήθηκε η ακριβής ποσότητα σεβοφλουρανίου που καταναλώθηκε, όπως στην παρούσα μελέτη. Η δεξμεδετομιδίνη βελτίωσε επίσης την ικανοποίηση των ασθενών στη μελέτη των Dong et al (2017), όπου η έγχυση συνεχίστηκε και κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.

Η παρούσα μελέτη απέτυχε επίσης να αποδείξει οποιαδήποτε ευεργετική επίδραση της δεξμεδετομιδίνης στην ποιότητα του ύπνου και σε άλλες παραμέτρους της μετεγχειρητικής λειτουργικής ανάρρωσης, όπως η αποκατάσταση της λειτουργίας του εντέρου και η κινητοποίηση των ασθενών (Zhang et al, 2019). Τέλος, όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειές της δεξμεδετομιδίνης, οι πιο συχνά αναφερόμενες ήταν η υπόταση (Dong et al, 2017; Zhang et al, 2019) και η βραδυκαρδία (Yang et al, 2020; Kim et al, 2014). Ομοίως, στην παρούσα μελέτη, η χρήση αγγειοσυσπαστικών στην ομάδα DEX αυξήθηκε σημαντικά, ενώ η συχνότητα εμφάνισης βραδυκαρδίας ήταν υψηλότερη αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Σε συμφωνία με μια πρόσφατη μετανάλυση, δεν παρατηρήθηκε σημαντική υπολειμματική καταστολή (Zhang et al, 2019).

Όσον αφορά την περιεγχειρητική έγχυση λιδοκαΐνης, μια πρόσφατη Cochrane ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επίδρασή της στον πρώιμο μετεγχειρητικό πόνο και στην κατανάλωση οπιοειδών παραμένει αβέβαιη (Weibel et al, 2018). Ωστόσο, μια μετανάλυση πέντε RCTs (Zhao et al, 2018) καθώς και δύο μεμονωμένες μελέτες (Yon et al, 2014, Ghimire et al, 2020) έδειξαν ότι η λιδοκαΐνη μείωσε σημαντικά τις βαθμολογίες

μετεγχειρητικού πόνου και την κατανάλωση οπιοειδών έως και 24 ώρες μετά τη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή (Zhao et al, 2018), την υφολική γαστρεκτομή (Yon et al, 2014) ή τη λαπαροσκοπική διόρθωση βουβωνοκλήλης (Ghimire et al, 2020). Τα αποτελέσματά της παρούσας έρευνας είναι σύμφωνα με τα παραπάνω όσον αφορά τη με τη μείωση στη λήψη οπιοειδών, αλλά αυτή η επίδραση διήρκεσε περισσότερο (έως 48 ώρες), ενώ οι βαθμολογίες πόνου NRS δε μειώθηκαν σημαντικά σε όλες τις χρονικές στιγμές. Ενδεχομένως ο βαθμός επεμβατικότητας του χειρουργείου και τα διάφορα επίπεδα πόνου που εμπλέκονται, μαζί με τη χρήση της PCA αντλίας μορφίνης μπορεί να εξηγήσουν τις διαφορές. Όσον αφορά τη μετεγχειρητική λειτουργία του εντέρου, η λιδοκαΐνη βρέθηκε να είναι ευεργετική σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου (Tikiuīsis et al, 2014; Cooke et al, 2019). Ωστόσο, δεν αποφασίστηκε η βέλτιστη δόση και η διάρκεια έγχυσης, ενώ συμπεριλήφθηκαν επίσης μελέτες που συνέχισαν την έγχυση μετά το τέλος του χειρουργείου. Οι Staikou et al (2014) δε βρήκαν κανένα όφελος στη λειτουργία του εντέρου μετά από χειρουργική επέμβαση ανοιχτού εντέρου, όπως στην παρούσα μελέτη. Μια πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση στη σπονδυλική στήλη έδειξε ότι η λιδοκαΐνη μείωσε την κατανάλωση σεβοφλουρανίου κατά 15%, όπως υπολογίστηκε από την τελοεκπνευστική συγκέντρωση σεβοφλουρανίου, ενώ η συγκέντρωση σεβοφλουρανίου τιτλοποιήθηκε σύμφωνα με τις τιμές αιμοδυναμικής και BIS (Batko et al, 2020).

Η διαφορετική ηλικιακή ομάδα και η μέθοδος αξιολόγησης της κατανάλωσης σεβοφλουρανίου μπορεί να εξηγήσουν γιατί η παρούσα μελέτη δεν είχε παρόμοιο καταληκτικό σημείο. Όσον αφορά τα άλλα ευρήματά μας (δηλαδή καμία επίδραση στη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο, την ικανοποίηση του ασθενούς, τη διάρκεια της νοσηλείας, τα προϋπάρχοντα αποτελέσματα είναι διφορούμενα. Οι Ghimire et al (2020) ανέφεραν ότι η λιδοκαΐνη (1,5 mg/kg δόση φόρτισης, 2mg/kg/h έγχυση) συσχετίστηκε με λιγότερη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο και υψηλότερη ικανοποίηση ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, στη μελέτη του Yon et al (2014), όπου χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες δόσεις λιδοκαΐνης, δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο και την ικανοποίηση του ασθενούς. Μια σχετικά πρόσφατη Cochrane ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι εξακολουθεί να

υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο και την αποκατάσταση της γαστρεντερικής λειτουργίας σε ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη (Weibel et al, 2018).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τόσο η λιδοκαΐνη όσο και η δεξμεδετομιδίνη έχουν αντιφλεγμονώδη δράση που μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την αναλγητική τους δράση. Συγκεκριμένα, οι Shin et al (2020), έδειξαν ότι η δεξμεδετομιδίνη καταστέλλει τις εκφράσεις των φλεγμονωδών μεσολαβητών, ενώ σύμφωνα με τους Zhang et al (2021), η λιδοκαΐνη εξασθένησε τον επαγόμενο φλεγμονώδη πόνο σε αρουραίους.

7. Πλεονεκτήματα/ Περιορισμοί Μελέτης

Σημαντικό είναι να αναφέρουμε ότι στη μελέτη έγινε σημαντική προσπάθεια περιορισμού των bias. 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 οξέος και χρόνιου μετεγχειρητικού (Zywiell 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).

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης περιλαμβάνεται το γεγονός 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. Το μεγάλο διάστημα παρακολούθησης ήταν επίσης σημαντικό πλεονέκτημα και περιελάμβανε παρακολούθηση 48 ώρες μετά το χειρουργείο κατά την παραμονή των ασθενών στο νοσοκομείο, καθώς 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.

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Αρχικά σημαντικό ρόλο έπαιξε ο μικρός αριθμός δείγματος λόγω των αρκετών κριτηρίων εισαγωγής στη μελέτη (πχ. καρδιαγγειακή νόσος, ηλικιακοί περιορισμοί κλπ.), παρά το ότι το χρονικό διάστημα συλλογής περιστατικών ήταν αρκετά ευρύ. Επιπρόσθετα ο αριθμός των ασθενών που εξαιρέθηκαν από τη μελέτη -dropouts- λόγω μη ανοχής της αντλίας μορφίνης (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.

Επιπλέον, δεν αξιολογήθηκαν διαφορετικές δόσεις των μελετώμενων φαρμάκων, επομένως δε μπορεί να αποκλειστεί ότι διαφορετικές δόσεις μπορεί να είναι πιο ευεργετικές. Επίσης, τα φάρμακα χορηγήθηκαν μόνο προ και διεγχειρητικά για αποφυγή ζητημάτων ασφάλειας που σχετίζονται με παρατεταμένη έγχυση στη μετεγχειρητική περίοδο. Σε αυτό το πλαίσιο, χρησιμοποιήθηκαν δόσεις που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες, λαμβάνοντας υπόψη τόσο την ασφάλεια όσο και την αποτελεσματικότητα.

Ένας άλλος πιθανός περιορισμός είναι ότι ο μετεγχειρητικός πόνος δεν αντιμετωπίστηκε σύμφωνα με τη σκάλα ανακούφισης πόνου του ΠΟΥ (WHO analgesic ladder). Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς καλύφθηκαν επαρκώς με PCA μορφίνης και συνηθισμένες δόσεις παρακεταμόλης, ενώ η παρεκοξίμη είχε το ρόλο αναλγητικού διάσωσης προκειμένου να εντοπιστούν με μεγαλύτερη ακρίβεια πιθανές διαφορές στις μετεγχειρητικές αναλγητικές απαιτήσεις. Τέλος, αν και η στρατολόγηση των ασθενών έγινε σύμφωνα με την ανάλυση ισχύος, μελέτες με μεγάλο μέγεθος δείγματος είναι πάντα επιθυμητές.

Τέλος, σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι τα αποτελέσματα μπορεί να μην

ανταποκρίνονται σε ασθενείς που έχουν κακοήγη 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.

Σχετικά με τα δεδομένα του χρόνιου πόνου, ένα σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ο προστατευτικός ρόλος της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στους 3 μήνες όσον αφορά την ανάπτυξη του χρόνιου πόνου. Το ανωτέρω μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το φάρμακο αυτό πιθανότατα μπορεί να προλάβει συντομότερα την ανάπτυξη του χρόνιου πόνου και τις πιθανές επιπλοκές του σε σχέση με τη λιδοκαΐνη ή τη μη παρέμβαση. Παρά το γεγονός ότι η βιβλιογραφία σχετικά με την επιρροή της δεξμεδετομιδίνης στο χρόνιο πόνο είναι περιορισμένη, το εύρημα της παρούσας μελέτης υποστηρίζεται και από τους Li et al (2018), οι οποίες υποστήριξαν ότι η δεξμεδετομιδίνη οδήγησε σε μειωμένο μετεγχειρητικό πόνο στους 3 και 6 μήνες μετά την επέμβαση. Η δόση που μελετήθηκε ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (1mcg/kg) ενώ η επεμβάσεις που μελετήθηκαν ήταν θωρακοσκοπήσεις/λαπαροσκοπήσεις (Li et al, 2018).

Στην παρούσα μελέτη το εύρημα ήταν στατιστικά σημαντικό στους τρεις αλλά όχι στους έξι και δώδεκα μήνες πιθανότατα λόγω φυσικής εξέλιξης της νόσου και ίασης με μειωμένη ένταση πόνου σε όλες τις ομάδες.

Ένα άλλο ευρήματα της μελέτης είναι ότι αναμένονται μεγαλύτερες τιμές NRS στους 3, 6 και 12 μήνες όταν το NRS βήχα 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.

Επίσης μεγαλύτερες τιμές NRS στους 6 μήνες αναμένονται για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με αποτέλεσμα στην παρούσα 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 παρατήρησή μας (Rosseland et al, 2008) και άλλες να την αντικρούουν (Kehlet et al, 2006; 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 συμμετέχουν στην κάθε μελέτη.

Η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης δε φάνηκε να επηρεάζει σε καμία χρονική στιγμή την ένταση ή την ποιότητα του πόνου στην παρούσα μελέτη.

Νευροπαθητικός Πόνος/ Νευροπαθητικά Στοιχεία

Επιπλέον η μελέτη, αναφορικά με το νευροπαθητικό πόνο, έδειξε ότι το ποσοστό των ασθενών που ανά πάσα χρονική στιγμή καταγράφεται να έχει νευροπαθητικό πόνο (DN4 μεγαλύτερο ή ίσο του 4), είναι σχετικά χαμηλό σε όλες τις ομάδες, πιθανώς λόγω του μικρού δείγματος ή του συγκεκριμένου είδους χειρουργείου.

Και στο σημείο αυτό, σε όλες τις ομάδες των ασθενών, αναμένονται μεγαλύτερες τιμές DN4 στους 3, 6 και 12 μήνες ακολουθούν μεγαλύτερες τιμές του NRS βήχα στις 48 ώρες, τονίζοντας για μια ακόμη φορά την επιτακτική ανάγκη έγκαιρης αντιμετώπισης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, ώστε να προληφθεί η ανάπτυξη νευροπαθητικών στοιχείων. Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται απόλυτα από τη βιβλιογραφία (Shipton et al, 2008)

Ένα ακόμα εύρημα της μελέτης είναι η πρόληψη ανάπτυξης νευροπαθητικών στοιχείων στους 6 μήνες μετά τη χορήγηση λιδοκαΐνης σε σχέση με τη δεξμεδετομιδίνη ή το εικονικό φάρμακο. Το εύρημα αυτό μπορεί να υποστηριχτεί από το γεγονός ότι το συγκεκριμένο φάρμακο έχει σημαντικές αντι-νευροπαθητικές ιδιότητες, όπως πχ σε έγκαιρη χορήγηση για πρόληψη της μεθερπητικής νευραλγίας (Bianchi et al, 2021) ή πρόληψη πόνου μέλους φάντασμα μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης περιεγχειρητικά (Tafelski, 2020)

8. Συμπεράσματα- Προοπτικές

Αυτή η μελέτη έδειξε ότι τόσο η δεξμεδετομιδίνη όσο και η λιδοκαΐνη θα μπορούσαν να θεωρηθούν χρήσιμα συνοδά αναλγητικά φάρμακα για καλοήγη κοιλιακή γυναικολογική επέμβαση. Η λιδοκαΐνη μείωσε σημαντικά τη μετεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών έως και 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, ενώ η δεξμεδετομιδίνη απέτρεψε τη μετεγχειρητική ναυτία και τον έμετο κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο. Η υπόταση και η ανάγκη για χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών ήταν συχνή, ειδικά στους ασθενείς που χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη, συνεπώς συνιστάται προσεκτική επιλογή ασθενούς για τη χρήση αυτών των φαρμάκων. Η δεξμεδετομιδίνη ήταν επίσης ανώτερη όσον αφορά τη διάρκεια και τη σοβαρότητα του ΧΜΠ, ενώ η λιδοκαΐνη παρουσίασε προστατευτική δράση έναντι των νευροπαθητικών στοιχείων του ΧΜΠ.

Περαιτέρω μελέτες που αξιολογούν διαφορετικές δοσολογίες ή ταυτόχρονη χορήγηση και των δύο φαρμάκων σε χαμηλές δόσεις θα ήταν χρήσιμες για να αποσαφηνιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους.

Δεδομένου ότι οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και των δύο φαρμάκων δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, κλινικές μελέτες που διερευνούν το επίπεδο και τους μηχανισμούς αυτών των αντιφλεγμονωδών επιδράσεων θα ήταν πολύ σημαντικές.

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου (ΟΜΠ) καθώς και η μετάπτωσή του σε χρόνια μετεγχειρητικό πόνο (ΧΜΠ) παραμένει μια πρόκληση για τον αναισθησιολόγο. Ως αποτέλεσμα η έρευνα για συνοδά αναλγητικά φάρμακα με σκοπό τη μείωση της έντασης του πόνου και της μείωσης χρήσης οπιοειδών συνεχίζεται.

Μελετήθηκε η επίδραση της ενδοφλέβιας δεξμεδετομιδίνης και της λιδοκαΐνης στον ΟΜΠ, στην κατανάλωση οπιοειδών, στη λειτουργική ανάνηψη και την ικανοποίηση των ασθενών καθώς και η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη ανάπτυξης ΧΜΠ.

Μεθοδολογία: Σε αυτήν τη διπλή-τυφλή μελέτη, 91 γυναίκες, 30-70 ετών, ASA I-II, προγραμματισμένες για κοιλιακή υστερεκτομή/ινομυωματεκτομή, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε δεξμεδετομιδίνη (ομάδα DEX) είτε λιδοκαΐνη (ομάδα LIDO) ή εικονικό φάρμακο (CONTROL -ομάδα). Πριν την εισαγωγή στην αναισθησία λάμβαναν 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. Πανομοιότυπες σύριγγες των 50 ml που περιείχαν δεξμεδετομιδίνη 4 mcg/ml (ομάδα DEX- δόση φόρτισης 0.6mcg/kg, δόση διατήρησης 0.6mcg/kg/h) ή λιδοκαΐνη 10 mg/ ml (ομάδα LIDO- δόση φόρτισης 1.5mg/kg, δόση διατήρησης 1.5mg/kg/h), ή NaCl 0,9% (ομάδα CONTROL) χρησιμοποιήθηκαν. Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης ήταν η αθροιστική κατανάλωση μορφίνης και ο μετεγχειρητικός πόνος σε ηρεμία και βήχα (Numerical Rating Scale, NRS: 0-10). Άλλες μετρήσεις περιλάμβαναν την κατανάλωση αναισθητικού (σεβοφλουράνιο), τη μετεγχειρητική ναυτία/ έμετο, τη μετεγχειρητική καταστολή, το χρόνο που παρήλθε έως την παραγωγή αερίων/κοπράνων, την κινητοποίηση από το κρεβάτι, την ποιότητα ύπνου, την ικανοποίηση, το εξιτήριο και τις πιθανές παρενέργειες των μελετώμενων φαρμάκων. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στη Μονάδα Μεταναισθητικής Φροντίδας (ΜΜΑΦ) και στις 2, 4, 8, 24 και 48 ώρες μετά την επέμβαση. Επίσης αξιολογήθηκε η ανάπτυξη ΧΜΠ με ή χωρίς νευροπαθητικά στοιχεία στους 3, 6 και 12 μήνες μετά την επέμβαση.

Αποτελέσματα: Αναλύθηκαν τα δεδομένα 81 ασθενών ως προς τον οξύ πόνο και τις προαναφερθείσες παραμέτρους (ομάδα DEX: 26, ομάδα LIDO: 29, ομάδα CONTROL: 26). Η

αθροιστική κατανάλωση μορφίνης (mg) ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα LIDO έναντι της ομάδας CONTROL στη ΜΜΑΦ (ομάδα LIDO: $8,41 \pm 1,45$, ομάδα CONTROL: $10,4 \pm 3,29$, $p = 0,017$), στις 24 ώρες (ομάδα LIDO: $16,86 \pm 5,85$, ομάδα CONTROL: $23,4 \pm 9,54$, $p = 0,036$) και στις 48 ώρες (ομάδα LIDO: $20,45 \pm 6,58$, ομάδα CONTROL: $28,87 \pm 12,55$, $p = 0,022$). Η ομάδα DEX παρουσίασε σημαντικά λιγότερη ναυτία σε σύγκριση με την ομάδα CONTROL στη ΜΜΑΦ ($p = 0,041$). Τέλος, η χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων ήταν υψηλότερη στις ομάδες παρέμβασης (LIDO και DEX), ιδιαίτερα στην ομάδα DEX σε σύγκριση με την ομάδα CONTROL ($p = 0,012$). Οι υπόλοιπες μετρήσεις σχετικά με τις βαθμολογίες NRS, την κατανάλωση σεβοφλουρανίου, τη λειτουργία του εντέρου και άλλα χαρακτηριστικά ανάνηψης, ικανοποίηση των ασθενών, ποιότητα ύπνου, διάρκεια νοσηλείας και παρενέργειες φαρμάκων δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Όσον αφορά το χρόνιο πόνο, αναλύθηκαν δεδομένα από 74 γυναίκες. Οι υψηλότερες βαθμολογίες NRS βήχα στις 48 ώρες οδήγησαν σε στατιστικά σημαντικές βαθμολογίες NRS και DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) στους 3, 6 και 12 μήνες ($p < 0,02$). Στους 6 μήνες, αναγνωρίστηκε μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των τιμών NRS και της ηλικίας των ασθενών ($p = 0,020$), με υψηλότερες τιμές NRS για πιο ηλικιωμένους ασθενείς. Επιπλέον η δεξμεδετομιδίνη μείωσε σημαντικά τις βαθμολογίες NRS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους 3 μήνες ($p = 0,018$), ενώ στους έξι μήνες η λιδοκαΐνη βρέθηκε ανώτερη από το εικονικό φάρμακο ($p = 0,02$) στην πρόληψη του νευροπαθητικού πόνου (DN4 <4).

Συμπέρασμα: Η δεξμεδετομιδίνη και η λιδοκαΐνη φαίνεται να αποτελούν χρήσιμα συνοδά αναλγητικά μετά από κοιλιακή γυναικολογική χειρουργική επέμβαση καλοήθους αιτιολογίας. Η λιδοκαΐνη μείωσε σημαντικά τη μετεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών, ενώ η δεξμεδετομιδίνη απέτρεψε την πρόωγη μετεγχειρητική ναυτία. Ωστόσο, η υπόταση και η ανάγκη για αγγειοσυσπαστικές ουσίες ήταν συχνή και με τους δύο παράγοντες, ιδιαίτερα με τη δεξμεδετομιδίνη. Η δεξμεδετομιδίνη μείωσε τη διάρκεια και τη σοβαρότητα του ΧΜΠ, ενώ η λιδοκαΐνη παρουσίασε προστατευτική δράση έναντι των νευροπαθητικών στοιχείων που αναπτύσσονται παράλληλα με το χρόνιο πόνο.

Δ. ABSTRACT

Background and aims: The management of acute postoperative pain as well as its transition to chronic postoperative pain (CPP) remains challenging and the research for adjuvants to reduce opioid use continues. The effect of intravenous dexmedetomidine and lidocaine on postoperative pain, opioid consumption and functional recovery as well as for their effectiveness on preventing CPP was studied.

Methods: In this double-blind study, 91 women, 30–70y, ASA I-II, scheduled for abdominal hysterectomy/myomectomy, were randomized to receive either dexmedetomidine (DEX-group) or lidocaine (LIDO-group) or placebo (CONTROL-group). Before anesthesia induction, a loading intravenous dose of one of the aforementioned drugs was given to all patients (0.9ml/kg/h for 10min), followed by 0.15ml/kg/h infusion until last suture. Identical 50ml-syringes containing dexmedetomidine 4mcg/ml (bolus: 0.6mcg/kg, infusion: 0.6mcg/kg/h), or lidocaine 10mg/ml (bolus: 1.5mg/kg, infusion: 1.5mg/kg/h), or NaCl 0.9% were used. The main outcomes were cumulative morphine consumption and postoperative pain at rest and cough (Numerical rating scale, NRS: 0-10). Other measurements included anesthetic (sevoflurane) consumption, nausea/vomiting, postoperative sedation, time to first passage of flatus/stool, mobilization, sleep quality, satisfaction, discharge time, and drug side effects. Measurements were performed at Post-anesthesia Care Unit (PACU), 2h, 4h, 8h, 24h and 48h. We also evaluated the patients for CPP development at 3, 6 and 12 months.

Results: Data from 81 patients were analyzed for acute pain (DEX-group:26, LIDO-group:29, CONTROL-group:26). Cumulative morphine consumption (mg) was significantly lower in the LIDO versus CONTROL-group in the PACU (LIDO-group:8.41±1.45, CONTROL-group:10.4±3.29, p=0.017), at 24h (LIDO-group:16.86±5.85, CONTROL-group:23.4±9.54, p=0.036) and 48h (LIDO-group:20.45±6.58, CONTROL-group:28.87±12.55, p=0.022). The DEX-group experienced significantly less nausea compared to CONTROL-group in the PACU (p=0.041). Finally, the use of vasoconstrictors was higher in the treatment groups, especially in DEX-group compared to CONTROL (p=0.012). The rest of the measurements regarding NRS scores, sevoflurane consumption, bowel function and other recovery characteristics, satisfaction, discharge time and drug side effects did not differ significantly among the

groups. Regarding chronic pain, data from 74 women were analyzed. Higher NRS (numerical rating scale) scores at 48h led to statistically significant NRS and DN4 scores at 3, 6 and 12 months ($p < 0.02$). At 6 months, a statistically significant effect was also found among NRS values and age of patient ($p = 0.020$), where higher values of NRS are expected for older patients. Dexmedetomidine significantly reduced the NRS scores comparing to placebo at 3 months ($p = 0.018$), while lidocaine, at six months, was found superior to placebo ($p = 0.02$) in preventing neuropathic pain ($DN4 < 4$).

Conclusions: Dexmedetomidine and lidocaine could be useful adjuvants for analgesia after abdominal surgery. Lidocaine significantly reduced postoperative opioid consumption, while dexmedetomidine prevented early postoperative nausea. However, hypotension and need for vasopressors was common with both agents, especially with dexmedetomidine. Dexmedetomidine reduced the duration and severity of CPP, while lidocaine exhibited a protective effect against neuropathic elements of CPP.

E. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abbas, K., Monaghan, S. D., & Campbell, I., Uterine physiology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 12(3), 2011, 108-110.

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

Andjelković L, Novak-Janković V, Požar-Lukanović N, Bosnić Z, Spindler-Vesel A. Influence of dexmedetomidine and lidocaine on perioperative opioid consumption in laparoscopic intestine resection: a randomized controlled clinical trial. *J Int Med Res*. 2018;46(12):5143-5154.

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

Batko I, Kościelniak-Merak B, Tomasik PJ, Kobylarz K. Lidocaine Reduces Sevoflurane Consumption and Improves Recovery Profile in Children Undergoing Major Spine Surgery. *Med Sci Monit*. 2020;26:e919971. Published 2020 Mar 21.

Boas RA, Covino BG, Shahnarian A. Analgesic responses to i.v. lignocaine. *Br J Anaesth*. 1982;54(5):501-505.

Book

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

Carugno J, Fatehi M. Abdominal Hysterectomy. [Updated 2021 Jan 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564366/>

Cassuto J, Wallin G, Högström S, Faxén A, Rimbäck G. Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. *Anesth Analg*. 1985;64(10):971-974.

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.

Cooke C, Kennedy ED, Foo I, et al. Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Tech Coloproctol*. 2019;23(1):15-24.

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.

Dholakia C, Beverstein G, Garren M, Nemergut C, Boncyk J, Gould JC. The impact of perioperative dexmedetomidine infusion on postoperative narcotic use and duration of stay after laparoscopic bariatric surgery. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(11):1556-1559.

Dong CS, Zhang J, Lu Q, et al. Effect of Dexmedetomidine combined with sufentanil for post-thoracotomy intravenous analgesia:a randomized, controlled clinical study. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):33. Published 2017 Mar 1.

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.

Farag E, Argalious M, Abd-Elsayed A, Ebrahim Z, Doyle DJ. The use of dexmedetomidine in anesthesia and intensive care: a review. *Curr Pharm Des*. 2012;18(38):6257-6265.

Fitzgerald M, McKelvey R. Nerve injury and neuropathic pain - A question of age. *Exp Neurol*. 2016;275 Pt 2:296-302. doi:10.1016/j.expneurol.2015.07.013

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

Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017;10:2287-2298. Published 2017 Sep 25. doi:10.2147/JPR.S144066

Ge DJ, Qi B, Tang G, Li JY. Intraoperative Dexmedetomidine Promotes Postoperative Analgesia and Recovery in Patients after Abdominal Hysterectomy: a Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Sci Rep*. 2016;6:21514. Published 2016 Feb 23

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.

Ghimire A, Subedi A, Bhattarai B, Sah BP. The effect of intraoperative lidocaine infusion on opioid consumption and pain after totally extraperitoneal laparoscopic inguinal hernioplasty: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):137. Published 2020 Jun 3.

Gilbert CR, Hanson IR, Brown AB, et al. Intravenous use of xylocaine. *Curr Res Anesth Analg.* 1951;30(6):301-313

Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery.

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

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 RP Jr, 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(2):235-239.

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.

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.

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

Haroutounian S. Postoperative opioids, endocrine changes, and immunosuppression. *Pain Rep.* 2018;3(2):e640. Published 2018 Feb 23.

Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial (published correction appears in *Ann Surg.* 2009 Apr;249(4):701. Dijkgraaf, Omarcel G W (corrected to Dijkgraaf, Marcel G W)). *Ann Surg.* 2007;246(2):192-200.

Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication?. *Anesthesiology.* 2000;93(3):858-875.

Hollmann MW, Rathmell JP, Lirk P. Optimal postoperative pain management: redefining the role for opioids. *Lancet.* 2019;393(10180):1483-1485.

Hollmann MW, Wieczorek KS, Berger A, Durieux ME. Local anesthetic inhibition of G protein-coupled receptor signaling by interference with Galpha(q) protein function. *Mol Pharmacol.* 2001;59(2):294-301.

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

Ismail S, Siddiqui AS, Rehman A. Postoperative pain management practices and their effectiveness after major gynecological surgery: An observational study in a tertiary care hospital. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018;34(4):478-484.
doi:10.4103/joacp.JOACP_387_17

Jessen Lundorf L, Korvenius Nedergaard H, Møller AM. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD010358. Published 2016 Feb 18.

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.

Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-155.

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(1):11-6.

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.

Kim NY, Kim SY, Yoon HJ, Kil HK. Effect of dexmedetomidine on sevoflurane requirements and emergence agitation in children undergoing ambulatory surgery. *Yonsei Med J*. 2014;55(1):209-215.

Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2004;98(4):.

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;97(5):640-646.

Ladha KS, Patorno E, Huybrechts KF, Liu J, Rathmell JP, Bateman BT. Variations in the Use of Perioperative Multimodal Analgesic Therapy. *Anesthesiology*. 2016;124(4):837-845.
Lancet. 2019;393:1537-1546.

Lavand'homme P. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Pain*. 2017;158 Suppl 1:S50-S54.

Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(4):323-330.

Li HJ, Li CJ, Wei XN, Hu J, Mu DL, Wang DX. Dexmedetomidine in combination with morphine improves postoperative analgesia and sleep quality in elderly patients after open abdominal surgery: A pilot randomized control trial. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202008. Published 2018 Aug 14.

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

Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute pain management: scientific evidence*, 3rd edition. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine; 2010.

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

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.

McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010;70(9):1149-1163.

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

Ndebea, A. S., van den Heuvel, S. A., Temu, R., Kaino, M. M., van Boekel, R. L., & Steegers, M. A. (2020). Prevalence and Risk Factors for Acute Postoperative Pain After Elective Orthopedic and General Surgery at a Tertiary Referral Hospital in Tanzania. *Journal of Pain Research*, 13, 3005.

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

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

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.

Rimbäck G, Cassuto J, Tolleson PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg*. 1990;70(4):414-419.

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

Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-59. doi:10.1097/j.pain.0000000000001365

Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019;160(1):45-52.

Shaikh S, Chung F, Imarengiaye C, Yung D, Bernstein M. Pain, nausea, vomiting and ocular complications delay discharge following ambulatory microdiscectomy. *Can J Anaesth*. 2003;50(5):514-518.

Shin SH, You JC, Ahn JH, et al. Anti-inflammatory effects of dexmedetomidine on human amnion-derived WISH cells. *Int J Med Sci*. 2020;17(16):2496-2504. Published 2020 Sep 9.

Shipton E. Post-surgical neuropathic pain. *ANZ J Surg*. 2008;78(7):548-555. doi:10.1111/j.1445-2197.2008.04569.x

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. The transition from acute to chronic post surgical pain. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(5):824-836. doi:10.1177/0310057X1103900506

Shirakami G, Teratani Y, Namba T, Hirakata H, Tazuke-Nishimura M, Fukuda K. Delayed discharge and acceptability of ambulatory surgery in adult outpatients receiving general anesthesia. *J Anesth.* 2005;19(2):93-101.

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

Staikou C, Avramidou A, Ayiomamitis GD, Vrakas S, Argyra E. Effects of intravenous versus epidural lidocaine infusion on pain intensity and bowel function after major large bowel surgery: a double-blind randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(12):2155-2162.

Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. *Br J Pharmacol.* 2003;138(5):876-882.

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.

Tikuišis R, Miliauskas P, Samalavičius NE, Žurauskas A, Samalavičius R, Zabulis V. Intravenous lidocaine for post-operative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2014;18(4):373-380.

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

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

Weibel S, Jelting Y, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD009642. Published 2018 Jun 4.

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

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

Xu SQ, Li YH, Wang SB, Hu SH, Ju X, Xiao JB. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine and their combination on postoperative pain and bowel function recovery after abdominal hysterectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(7):685-694.

Yang Q, Ren Y, Feng B, Weng X. Pain relieving effect of dexmedetomidine in patients undergoing total knee or hip arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(1):e18538.

Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg.* 2009;109(5):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.

Yon JH, Choi GJ, Kang H, Park JM, Yang HS. Intraoperative systemic lidocaine for pre-emptive analgesics in subtotal gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Can J Surg.* 2014;57(3):175-182.

Zhang J, Yu Y, Miao S, et al. Effects of peri-operative intravenous administration of dexmedetomidine on emergence agitation after general anesthesia in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2853-2864. Published 2019 Aug 15.

Zhang S, Li Y, Tu Y. Lidocaine attenuates CFA-induced inflammatory pain in rats by regulating the MAPK/ERK/NF- κ B signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2021;21(3):211.

Zhao JB, Li YL, Wang YM, et al. Intravenous lidocaine infusion for pain control after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e9771.

Zhu B, Zhou X, Zhou Q, Wang H, Wang S, Luo K. Intra-Venous Lidocaine to Relieve Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2019;10:954. Published 2019 Sep 18.

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.

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:

1. European Medicines Agency, 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»
2. Τοπικά Αναισθητικά, Λιδοκαΐνη, Εθνικό Συνταγολόγιο, Πρόσβαση από τον ιστότοπο:
«<https://www.ifet.gr/drugs/ingredients/lidocaine.htm>»
3. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Review of Dexmedetomidine (Precedex) for Acute Pain and Analgesia, August 2018 Issue available at: [https://www.asra.com/asra-news/article/104/review-of-dexmedetomidine-precedex-for-a#:~:text=Postoperative%20patientcontrolled%20anesthesia%20\(PCA\)%20use,use%20may%20promote%20postoperative%20analgesia.](https://www.asra.com/asra-news/article/104/review-of-dexmedetomidine-precedex-for-a#:~:text=Postoperative%20patientcontrolled%20anesthesia%20(PCA)%20use,use%20may%20promote%20postoperative%20analgesia.) (accessed on 22/10/2020)

4. IASP, Global Year Against Acute Pain 2011, <https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/AcutePainFactSheets/1-Problem.pdf>

ΣΤ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

1. Φόρμα Συγκατάθεσης
2. Φόρμα Συλλογής Διεγχειρητικών Δεδομένων
3. Φόρμα Καταγραφής Μετεγχειρητικών Δεδομένων
4. DN4 Ερωτηματολόγιο- Σταθμισμένο στα Ελληνικά

1. Φόρμα Συγκατάθεσης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ



Α΄ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΙΑΤΡΕΙΟ ΠΟΝΟΥ & ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Διευθυντής: Καθηγήτρια Ι. Σιαφάκα.

Ταχ. Δ/ση : Βασ. Σοφίας 76

Τηλέφωνο : 210 72.86.323, 334

Fax : 210-72.11.007

Συγκατάθεση ασθενούς

Η υπογεγραμμένη

μετά από ενημέρωσή μου από τον/την υπεύθυνο αναισθησιολόγο δηλώνω ότι δέχομαι να χρησιμοποιηθούν για επιστημονικούς λόγους και ανωνύμως, μετρήσεις που αφορούν διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές παραμέτρους σχετικές με τον πόνο και την κατανάλωση αναλγητικών σε σχέση με τη λιδοκαΐνη ή δεξμεδετομιδίνη.

Ημερομηνία

Η/Ο Υπεύθυνος ερευνητής

Η ασθενής

2. Φόρμα Συλλογής Διεχειρητικών Δεδομένων

Group.....

Date.....Type of surgery.....

Name..... Age.....BWHt.....

Duration of surgery.....duration of infusion.....total dose...

Sevoflurane before..... after difference.....

MAC-hours..... Total fentanyl.....

Time (min)	BIS	SAP	DAP	MEAN	HR	SPO2	ETCO2	FISEVO	ETSEVO	MAC
baseline										
Start drug										
5										
10										
intubation										
15										
20										
25										
30										
40										
50										
60										
70										
80										
90										
100										
110										
120										
130										
140										
150										
160										
170										
180										
190										
200										
210										
220										
230										
240										
250										
260										
270										

Extubation time:.....

BIS.....SAP/DAP (mean)HR.....

Orientation time:.....

3. Φόρμα Καταγραφής Μετεγχειρητικών Δεδομένων

GROUP.....
 NAME.....
 PHONE NUMBER.....
 PONV before..... motion sickness.....
 MORPHINE INTRAOP to be added:.....
 PACU arrive time.....
 PACU leave time.....

	PACU	2h	4h	8h	24h	48h
VAS REST: 0-10						
VAS COUGH: 0-10						
MORPHINE CUMULATIVE						
BOLUS ATTEMPTED						
BOLUSES RECEIVED						
SEDATION SCORE (0-10)) 0: sleep 10:awake						
NAUSEA 0-10						
VOMITING (No)						
EPISODES OF HYPOTENSION						
EPISODES OF BRADYCARDIA						
SYMPTOMS OF LA TOXICITY (yes/no)						
PASS FLATUS: postop time						
PASS STOOLS: postop time						
GET UP OF BED (time)						
SLEEP QUALITY (24h & 48h): 0-10	-----	-----	-----	-----		
SATISFACTION (24h & 48h):0-10	-----	-----	-----	-----		
DYNASTAT 40MG						
PRIMPERAN 10MG						

Discharge time:

OTHER COMPLICATIONS (HYPOVENTILATION/APNOEA, ARRHYTHMIA ETC):

.....

OTHER NOTES:

..PAIN QUESTIONNAIRE:.....

4. Douleur Neuropathique 4- DN4 (Sykioti et al, 2015)

DOULEUR NEUROPATHIQUE 4 QUESTIONS (DN4) ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ	Όνομα ασθενούς	
--	----------------	--

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ερώτηση 1:
Ο πόνος σας παρουσιάζει ένα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

	Ναι	Όχι
Κάψιμο		
Επώδυνη αίσθηση κρύου		
Σαν ηλεκτρικό ρεύμα		

Ερώτηση 2:
Ο πόνος σας στην ίδια περιοχή συνδυάζεται με ένα ή περισσότερα από τα εξής συμπτώματα:

	Ναι	Όχι
Μυρμήγκιασμα		
Βελονιές - Τσιμπήματα		
Μούδιασμα		
Φαγούρα		

ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ερώτηση 3:
Στην περιοχή του πόνου:

	Ναι	Όχι
Αισθάνεστε την επαφή με το χέρι		
Αισθάνεστε το τσίμπημα της βελόνας		

Ερώτηση 4:
Στην περιοχή του πόνου, ο πόνος σας επιτείνεται ή προκαλείται:

	Ναι	Όχι
Από τρίψιμο ή χάιδεμα		

Για κάθε Ναι σημειώνουμε 1 βαθμό και για κάθε Όχι 0 βαθμούς.
Το μέγιστο άθροισμα είναι 10.

Αν ο ασθενής έχει άθροισμα από 4 και πάνω, τότε πάσχει από νευροπαθητικό πόνο.

Η ευαισθησία του DN4 είναι 82.9% και η ειδικότητα 89.9%