



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

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
Α΄ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΕΝΤΡΟ ΠΟΝΟΥ & ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ



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

**ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος μετά από θωρακοτομή»

Ελευθερία Σ. Παντελή

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Αικατερίνη Μελεμενή

Αθήνα, 2022

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διπλωματική αυτή εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Αλγολογία: Αντιμετώπιση του Πόνου. Διάγνωση και Θεραπεία. Φαρμακευτικές, Παρεμβατικές και Άλλες Τεχνικές» της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επιβλέπουσα κα Αικατερίνη Μελεμενή, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του ΕΚΠΑ, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική της καθοδήγηση, το ενδιαφέρον της και τη συνεχή υποστήριξη.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Ιωάννα Σιαφάκα, Ομότιμη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του ΕΚΠΑ και την κα Άντεια Παρασκευά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του ΕΚΠΑ για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση της εργασίας αυτής ως Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στο σύζυγό μου Πέτρο Καραμανάκο και τον γιο μας Νικόλα για την υπομονή και συμπαράστασή τους. Η παρούσα εργασία είναι αφιερωμένη σε αυτούς.

Αθήνα, Νοέμβριος 2022

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|----|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 1 |
| ABSTRACT | 2 |
| 1. ΧΡΟΝΙΟΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ..... | 3 |
| 2. ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ | 6 |
| 2.1 Χαρακτηριστικά και επιπολασμός του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή..... | 6 |
| 2.2 Η επίπτωση του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή στην λειτουργική ικανότητα | 9 |
| 3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ . | 11 |
| 3.1 Πόνος προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά..... | 11 |
| 3.2 Γενετικοί παράγοντες | 11 |
| 3.3 Αναισθησιολογική αντιμετώπιση..... | 12 |
| 3.4 Παράγοντες σχετιζόμενοι με το είδος της χειρουργικής επέμβασης | 14 |
| 4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΞΕΟΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ ΒΑΣΙΣΜΕΝΗ ΣΤΑ ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ | 19 |
| 5. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ | 22 |
| 6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ | 28 |
| 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 31 |
| 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 32 |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο χρόνιος πόνος μετά από θωρακοτομή είναι ένας σχετικά συχνός τύπος μετεγχειρητικού πόνου που εμφανίζεται στο 25-60% των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτή την επέμβαση. Επηρεάζει σημαντικά την λειτουργική ικανότητα του ατόμου διαταράσσοντας τον ύπνο και την καθημερινή δραστηριότητα, ενώ μέχρι και το 40% των προσβεβλημένων ασθενών συνεχίζουν να λαμβάνουν αναλγητική αγωγή για περισσότερο από 2 χρόνια από την θωρακοτομή. Σε περισσότερες από το 50% των περιπτώσεων, ο πόνος έχει τυπικό νευροπαθητικό χαρακτήρα και εκδηλώνεται ως καυσαλγία με συνοδό δυσαισθησία. Προδιαθεσικοί παράγοντες για τον χρόνιο πόνο μετά από θωρακοτομή είναι η ύπαρξη προεγχειρητικού πόνου, γενετικοί, αναισθησιολογικοί και χειρουργικοί παράγοντες. Από απόψεως παθοφυσιολογίας, η φλεγμονή του νευρικού ιστού και αλλαγές στον υποθάλαμο-υποφυσιακό-αδρενεργικό άξονα πιστεύεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στην εγκατάσταση και συντήρηση του χρόνιου αυτού πόνου. Η αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή περιλαμβάνει τη χρήση μη οπιοειδών (αντιεπιληπτικά και αντικαταθλιπτικά) ή και οπιοειδών φαρμακευτικών ουσιών, την τοπική χρήση λιδοκαΐνης ή καπσαικίνης, τη διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση και το βελονισμό. Η ανίχνευση, ωστόσο, των ασθενών υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν χρόνιο πόνο μετά από θωρακοτομή και η αποτελεσματική περιεγχειρητική αντιμετώπιση του πόνου των ασθενών αυτών θα μπορούσε ενδεχομένως να αποτρέψει την εμφάνιση του χρόνιου αυτού πόνου.

ABSTRACT

Chronic post-operative pain after thoracotomy

Chronic post-thoracotomy pain (CPTP) is a common side effect of thoracic surgery affecting 25-60% of patients undergoing this procedure. It seriously affects patient function impairing sleep and daily activity and up to 40% of affected individuals will continue to take analgesic medications for more than 2 years after the surgery. In more than 50% of cases, the pain has typical neuropathic features such as burning and dysesthesia. Predisposing factors for the development of CTPT include pain before surgery, genetic, anesthetic and surgical factors. From the pathophysiological point of view, neuro-inflammation and alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are believed to play an important role in the initiation and maintenance of CPTP. Treatment of CTPT involves the use of non-opioid medications such as antiepileptics, and antidepressants, opioids, topical application of lidocaine or capsaicin, transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture. Efforts, however, should be directed towards the identification of high risk patients and the effective treatment of perioperative and chronic pain which may prevent CTPT.

1. ΧΡΟΝΙΟΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

Ο κίνδυνος ανάπτυξης χρονίου πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση ή τραύμα είχε υποεκτιμηθεί στο παρελθόν. Αναφορικά με τον μετεγχειρητικό πόνο, τα δεδομένα σήμερα υποδεικνύουν μια επίπτωση από 5% έως 85%, αναλόγως το είδος της επέμβασης [1]. Ο δε σοβαρός χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος που επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς κυμαίνεται από 2 έως 15% των περιπτώσεων [2]. Ο υψηλός επιπολασμός έχει επιβεβαιωθεί και από μία μελέτη στο γενικό πληθυσμό, όπου 18% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση εντός τριετίας ανέφεραν πόνο στην περιοχή της επέμβασης, από τους οποίους 10,5% ανέφερε πόνο ακόμα και όταν αποκλείστηκαν όλοι οι συμμετέχοντες που είχαν τον ίδιο πόνο προηγουμένως, και ακόμα ένα ποσοστό 6,2% παρέμεινε μετά τον αποκλεισμό οποιοδήποτε πόνου προ της επέμβασης [3]. Το ποσοστό του νευροπαθητικού πόνου ποικίλλει αλλά είναι πολύ υψηλό σε επεμβάσεις όπως ακρωτηριασμός, πλαστική κήλης και μαστεκτομή. Δεδομένης της γήρανσης του πληθυσμού, σε συνδυασμό με την παράλληλη αύξηση του αριθμού των ασθενών που υποβάλλονται σε κάποια χειρουργική επέμβαση η επίδραση της ανάπτυξης χρονίου πόνου μετεγχειρητικά δεν μπορεί να αγνοηθεί. Η ένταση του πόνου σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι τέτοια που να επηρεάζει δυσμενώς την καθημερινή δραστηριότητα του ατόμου, μη επιτρέποντας την επιστροφή του στο επίπεδο της λειτουργικής του ικανότητας προ της επέμβασης [4]. Επιπλέον, επεμβάσεις όπως η αποκατάσταση κήλης που σχετίζονται με την ανάπτυξη χρονίου πόνου, συχνότερα αφορούν νεότερους ασθενείς και άρα μπορεί ο αντίκτυπος να είναι μεγάλος, μη επιτρέποντας σε ένα νέο άτομο να εργαστεί και να προσφέρει στην κοινωνία. Από την άλλη, πρόσφατα έχει δειχθεί πως ο χρόνιος πόνος συνδέεται με την παρουσία αυτοκτονικού ιδεασμού [5]. Μάλιστα, φαίνεται πως η αυτοκτονικότητα σε αυτή την περίπτωση σχετίζεται περισσότερο με τη χρονιότητα του πόνου και ψυχολογικούς παράγοντες, παρά με την ένταση του πόνου ή το βαθμό αναπηρίας που προκαλεί στον ασθενή. Οι περισσότεροι δε παράγοντες που σχετίστηκαν με τον αυτοκτονικό ιδεασμό ήταν τροποποιήσιμοι [5]. Συμπεραίνεται λοιπόν πως ο χρόνιος πόνος είναι κάτι περισσότερο από ταλαιπωρία. Αποτελεί μία δυνητικά τροποποιήσιμη, επικίνδυνη για τη ζωή κατάσταση.

Σε συνεργασία με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), μια ομάδα εργασίας της Διεθνούς Οργάνωσης για τη μελέτη του Πόνου (International Association for the Study of Pain, IASP) ανέπτυξε ένα σύστημα κατάταξης για τον χρόνια πόνο, το οποίο μπορεί να εφαρμοστεί ευρέως [6]. Ο χρόνιος πόνος ορίζεται σαν πόνος που επιμένει ή υποτροπιάζει πέραν των τριών μηνών. Στα χρόνια επώδυνα σύνδρομα, ο πόνος μπορεί να είναι το μοναδικό ή το προεξάρχον σύμπτωμα και χρήζει ειδικής θεραπείας και φροντίδας. Σε καταστάσεις όπως η ινομυαλγία ή η μη-ειδική χρόνια οσφυαλγία, ο χρόνιος πόνος μπορεί να θεωρηθεί σαν αυτούσια νόσος και γι' αυτό ονομάζεται «χρόνιος πρωτοπαθής πόνος». Αναγνωρίζονται όμως και έξι ακόμα υποομάδες, όπου ο πόνος εμφανίζεται δευτεροπαθώς λόγω κάποιου υποκείμενου νοσήματος: χρόνιος καρκινικός πόνος, χρόνιος νευροπαθητικός πόνος, χρόνιος δευτεροπαθής σπλαχνικός πόνος, χρόνιος μετατραυματικός και μετεγχειρητικός πόνος, χρόνια δευτεροπαθής κεφαλαλγία και στοματοπροσωπικός πόνος και χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος. Αυτές οι καταστάσεις συμπεριλαμβάνονται στον όρο «χρόνιος δευτεροπαθής πόνος», όπου ο πόνος μπορεί τουλάχιστον στην αρχή να εκλαμβάνεται σαν σύμπτωμα. Η ενσωμάτωση αυτών των κωδικών για τον χρόνια πόνο στην ενδέκατη έκδοση της Διεθνούς Κατάταξης των Ασθενειών (ICD-11) είναι η πρώτη συστηματική κατηγοριοποίηση και πιστεύεται πως θα οδηγήσει στην αναγνώριση του χρόνιου πόνου σαν αυτούσιο πρόβλημα [6]. Επιπλέον, η χρήση των κατάλληλων κωδικών για τα διάφορα επώδυνα σύνδρομα αναμένεται να προωθήσει την έρευνα για την αιτιολογία και την παθοφυσιολογία αυτών των συνδρόμων χάρη στη χρήση ξεκάθαρων και λειτουργικών ερευνητικών διαγνωστικών κριτηρίων.

Η παρουσία πόνου που επιμένει πέρα από την αναμενόμενη περίοδο ανάρρωσης, χρησιμοποιείται όπως είναι φυσικό για τον χρόνια πόνο μετά από χειρουργική επέμβαση ή τραυματισμό, όπου το εναρκτήριο γεγονός αλλά και ο προβλεπόμενος χρόνος επούλωσης είναι γνωστά. Προκειμένου να συνάδει με τον ορισμό της μητρικής οντότητας «χρόνιος πόνος», το χρονικό κριτήριο των τριών μηνών χρησιμοποιείται και εδώ, αν και στοιχεία χρονιότητας μπορούν να αναγνωρίζονται και νωρίτερα[4]. Οι διαγνωστικές οντότητες σε αυτήν την κατηγορία διαχωρίζονται σύμφωνα με το αρχικό γεγονός που μπορεί να είναι το χειρουργικό ή μη-χειρουργικό τραύμα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς είναι εφικτός ο συνδυασμός πρωτοκόλλων και προγραμμάτων πρόληψης του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου με τη συνήθη

προεγχειρητική προετοιμασία του ασθενούς. Από την άλλη, ο χρόνιος μετατραυματικός πόνος αποτελεί μείζον πρόβλημα των προγραμμάτων αποκατάστασης και επιστροφής στην εργασία μετά από τραυματισμό. Και στις δύο πάντως περιπτώσεις, ο πόνος συχνά είναι νευροπαθητικής φύσης (κατά μέσο όρο σε περίπου 30% των περιπτώσεων), οπότε και ο όρος «χρόνιος περιφερικός νευροπαθητικός πόνος» μπορεί συμπληρώνει τη διάγνωση [7]. Σύμφωνα λοιπόν με τον ορισμό κατά ICD-11, χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος είναι ο πόνος που αναπτύσσεται ή αυξάνει σε ένταση μετά από μία χειρουργική επέμβαση και επιμένει πέραν της διαδικασίας επούλωσης, δηλαδή για τουλάχιστον τρεις μήνες μετεγχειρητικά[6]. Ο πόνος οφείλει να είναι εντοπισμένος στο χειρουργικό πεδίο, να προβάλλεται στην περιοχή που νευρώνεται από κάποιο νεύρο του πεδίου ή να αναφέρεται σε ένα δερμοτόμιο ή ζώνη του Head (μετά από επέμβαση που αφορά εν τω βάθει σωματικούς και σπλαχνικούς ιστούς). Άλλες αιτίες πόνου, όπως προϋπάρχουσες επώδυνες καταστάσεις ή λοιμώξεις, ύπαρξη κακοήθειας κ.α., πρέπει να έχουν αποκλειστεί σε όλες τις περιπτώσεις. Σύμφωνα με την ισχύουσα ορολογία, το σύστημα ταξινόμησης για τον χρόνο μετεγχειρητικό πόνο αποφασίστηκε πως θα έπρεπε να αναφέρεται σε επεμβάσεις που πιο συχνά μπορεί να προκαλέσουν χρόνο πόνο. Έτσι, οι ειδικές υποδιαγνώσεις που συμπεριελήφθησαν είναι ο χρόνιος πόνος μετά από ακρωτηριασμό, επέμβαση στη σπονδυλική στήλη, θωρακοτομή, επεμβάσεις στο μαστό, επεμβάσεις για αφαίρεση κήλης, υστερεκτομή και μετά από αρthroπλαστική. Αυτοί οι νέοι κωδικοί θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τους κατάλληλους κωδικούς ICD-11 για τις επεμβάσεις [8].

2. ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ

2.1 Χαρακτηριστικά και επιπολασμός του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή

Ο χρόνιος πόνος μετά από θωρακοτομή περιγράφεται σαν ένας από τους πιο έντονους τύπους μετεγχειρητικού πόνου. Πιο συχνά περιγράφεται στην περιοχή της ουλής από τη θωρακοτομή, αλλά και στην ομόπλευρη θωρακική χώρα, την ωμοπλάτη και τον ώμο [9]. Συνήθως περιγράφεται σαν αίσθημα καύσους ή αιμωδία στην περιοχή της τομής [9,10], ενώ κάποιες φορές είναι διαξιφιστικός και κάποιες άλλες ήπιος [11]. Ενδέχεται να είναι σταθερός ή διαλείπων, ενώ συχνά παρατηρείται έξαρση μετά από την επίδραση παραγόντων όπως η άρση βάρους. Κάποιοι ασθενείς αναφέρουν εξάρσεις που σχετίζονται με την υγρασία ή της απότομες μεταβολές του καιρού.

Ο νευροπαθητικός πόνος αποτελεί την πιο ολέθρια μορφή πόνου για τους ασθενείς που υποφέρουν χρονίως. Χαρακτηρίζεται από αίσθηση καύσους, μπορεί να είναι οξύς, διαξιφιστικός και να συνοδεύεται από δυσαισθησία, συμπτώματα που συνδέονται με την ανάπτυξη περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης. Ο Maguire και η ομάδα του ήταν από τους πρώτους που το 2006 ανέφεραν συμπτώματα νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με χρόνια πόνο μετά από θωρακοτομή [12]. Η μελέτη αφορούσε 1152 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θωρακοτομή και στους οποίους απεστάλησαν ερωτηματολόγια ειδικά σχεδιασμένα για τη μελέτη τα οποία περιείχαν ερωτήσεις για συμπτώματα νευροπαθητικού πόνου. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 948 ασθενείς από τους οποίους 600 απάντησαν (63%). Ο επιπολασμός του χρόνιου πόνου βρέθηκε 57% στους 7-12 μήνες, 36% στα 4-5 έτη και 21% στα 6-7 έτη μετά την επέμβαση. Ένα ποσοστό 39% των ασθενών με πόνο λάμβανε αναλγητική αγωγή, 46% θεωρούσε τον πόνο το πιο σημαντικό πρόβλημα υγείας και ένα ποσοστό 40% ανέφερε περιορισμό στις καθημερινές δραστηριότητες λόγω του πόνου. Η παρουσία κάποιου συμπτώματος νευροπαθητικού πόνου κυμαινόταν από 35% έως 83% στους ασθενείς με χρόνια μετεγχειρητικό πόνο και φάνηκε πως σχετιζόταν με σημαντικά πιο σοβαρό πόνο, μεγαλύτερη κατανάλωση αναλγητικών σκευασμάτων καθώς και μεγαλύτερο κίνδυνο περιορισμού της

καθημερινής δραστηριότητας του ατόμου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως ο χρόνιος πόνος επηρεάζει σημαντικά τη ζωή των ασθενών, ακόμα και αρκετά χρόνια μετά από θωρακοτομή. Η παρουσία νευρικής δυσλειτουργίας σχετίζεται με πιο σοβαρό πόνο, μεγαλύτερη επίδραση στη λειτουργικότητα του ατόμου, ενώ τείνει να επιμένει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Ο Steegers και οι συνεργάτες [13] μελέτησαν τον τύπο του πόνου που βίωναν οι ασθενείς που υπέφεραν από χρόνια πόνο μετά από θωρακοτομή και διαπίστωσαν πως οι μισοί είχαν στοιχεία νευροπαθητικού πόνου. Από αυτούς με χρόνια πόνο, το 23% βίωναν ξεκάθαρα νευροπαθητικό πόνο και 30% παρουσίαζαν κάποια στοιχεία νευροπαθητικού πόνου. Παρόμοια συμπεράσματα ανακοίνωσε και η ομάδα του Hopkins. Συγκεκριμένα, 30% των ασθενών με χρόνια πόνο μετά από θωρακοτομή παρουσίαζαν μόνο νευροπαθητικά συμπτώματα και συνολικά 55% είχαν πόνο και νευροπαθητικά συμπτώματα [14].

Μία ακόμα μελέτη, που δημοσιεύτηκε το 2020 καταδεικνύει το νευροπαθητικό στοιχείο στον χρόνια πόνο μετά από θωρακοτομή [15]. Η μελέτη αυτή αφορά 488 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ανοιχτή θωρακοτομή ή σε θωρακοσκοπική επέμβαση (Video-assisted Thoracic Surgery- VATS) στους οποίους έγινε τηλεφωνικά συνέντευξη 6-30 μήνες μετεγχειρητικά. Στην περίπτωση που οι ασθενείς ανέφεραν πόνο, λάμβαναν ένα ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε το Brief Pain Inventory και το Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS). Σύμφωνα με το LANSS, το 63% των ασθενών με χρόνια πόνο μετά από θωρακοτομή υπέφερε από νευροπαθητικό πόνο. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θωρακοτομή με κλασική νευροτομή παρουσίασαν νευροπαθητικό πόνο συχνότερα από τους ασθενείς με VATS χωρίς νευροτομή (67,6% έναντι 43,9%, $P<0,05$). Επίσης, η ένταση του πόνου ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο σε σχέση με αυτούς χωρίς ($P<0,05$). Όσον αφορά την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, αναλγητική αγωγή ελάμβανε το 52,4% των ασθενών. Από αυτούς, στο 63,6% είχαν συνταγογραφηθεί μη οπιοειδή αναλγητικά, στο 69,7% οπιοειδή, σε 33,3% αντιεπιληπτικά φάρμακα και σε ένα 6,1% αντικαταθλιπτικά. Σημειώτέον πως στο 45,5% των περιπτώσεων τα αντιεπιληπτικά χορηγούνται σε υποθεραπευτική δοσολογία, ενώ όλοι οι ασθενείς λάμβαναν χαμηλή ή ανεπαρκή δόση αντικαταθλιπτικού σκευάσματος. Συμπερασματικά, οι ασθενείς με

νευροπαθητικό πόνο ελάμβαναν περισσότερα οπιοειδή και περισσότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα από τους ασθενείς, χωρίς νευροπαθητικό πόνο.

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τον επιπολασμό του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή. Μία από τις πιο πρώιμες και επιδραστικές μελέτες σε αυτόν τον τομέα ήταν αυτή των Katz και συνεργατών το 1996 [16] που έδειξε πως έως και 50% των ασθενών είχαν χρόνια πόνο μετά από θωρακοτομή. Πρόκειται για μία προοπτική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που αφορούσε 30 ασθενείς μετά από πλάγια θωρακοτομή και στους οποίους εκτιμήθηκε ο πόνος στις πρώτες 48 ώρες και στους 18 μήνες μετεγχειρητικά. Η παρουσία πόνου στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο ήταν ο μοναδικός προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη χρόνιου πόνου, γεγονός που αναδεικνύει την σημασία της επιθετικής αντιμετώπισης του οξέος πόνου για την μακροπρόθεσμα καλή έκβαση των ασθενών. Αρκετές, μεταγενέστερες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει το υψηλό ποσοστό ανάπτυξης χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή [9,12], το οποίο πάρα την πάροδο των ετών παραμένει σταθερά γύρω στο 50%. Η μελέτη της επίδρασης λιγότερο επεμβατικών θωρακοσκοπικών τεχνικών στην ανάπτυξη χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου έχει οδηγήσει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο Steegers και η ομάδα του ανέφεραν ελαφρώς υψηλότερο ποσοστό χρόνιου πόνου μετά από VATS σε σχέση με την ανοιχτή θωρακοτομή (47% έναντι 40%) [13]. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη όμως τα αντίστοιχα ποσοστά χρόνιου πόνου ήταν 35% και 54% μετά από VATS και ανοιχτή θωρακοτομή [17]. Ο Hopkins και οι συνεργάτες του βρήκαν αντίστοιχα αποτελέσματα χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή ή VATS (54% vs 35%), που όμως δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά [14]. Σύμφωνα με μία άλλη ερευνητική ομάδα, το ποσοστό χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή με διαφύλαξη των μυών και επιθετική χορήγηση επισκληριδίου αναλγησίας κυμαίνεται στο 21% [18]. Συμπερασματικά λοιπόν, μολονότι τα ποσοστά χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου μετά από θωρακοτομή φαίνεται πως κυμαίνονται γύρω στο 50%, η συχνότητα σοβαρού χρόνιου πόνου είναι πολύ μικρότερη, στα επίπεδα 7-8% ένα έτος μετά την επέμβαση [12,19].

Αναφορικά με τη φυσική πορεία του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή, φαίνεται πως ο επιπολασμός μειώνεται με την πάροδο του χρόνου [12], ενώ και η ένταση βαίνει προοδευτικά μειούμενη [19]. Μελέτες που εντοπίζουν ασθενείς που έχουν επιβιώσει

κάποια έτη μετά από θωρακοτομή δείχνουν πως υπάρχει σταδιακή βελτίωση αναφορικά με την επίδραση του πόνου στην ποιότητα ζωής τους [18]. Αυτό βέβαια δεν φαίνεται να ισχύει στην περίπτωση του νευροπαθητικού πόνου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αναφορά του Hertmann και συνεργατών [19]. Σε αυτή τη μελέτη παρακολούθηθηκαν 97 ασθενείς για 12 μήνες μετά από θωρακοτομή. Ενώ η συχνότητα πόνου είναι περίπου 50% στους 6 και 12 μήνες μετεγχειρητικά, σημειώνεται πως από τους ασθενείς που δεν αναφέρουν πόνο στους 6 μήνες, το 20% ανέφερε πόνο στους 12 μήνες, και από την άλλη το 11% αυτών που ανέφεραν πόνο στους 6 μήνες, στο έτος δεν πονούσαν. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν πως υπάρχουν διεργασίες που εξελίσσονται μετά από το χειρουργείο και οι οποίες συμβάλλουν στην ανάπτυξη χρονίου πόνου μετά από θωρακοτομή.

2.2 Η επίπτωση του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή στην λειτουργική ικανότητα

Ο χρόνιος πόνος έχει σημαντική επίδραση στο σύνολο της κοινωνίας. Έχει υπολογιστεί πως κοινά επώδυνα σύνδρομα οδηγούν κάθε χρόνο σε απώλεια 62,2 δισεκατομμυρίων δολαρίων. Η επίδραση αυτή δεν αφορά μόνο τις πλούσιες χώρες, καθώς ο χρόνιος πόνος συμβάλλει σημαντικά στην παγκόσμια επιβάρυνση από τη νόσο σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο κατά κεφαλήν εισόδημα. Υπ' αυτές τις συνθήκες, ο χρόνιος πόνος αφορούσε κυρίως τους εργάτες και τους ηλικιωμένους. Επιπλέον, μια μελέτη που αφορούσε την Ευρώπη και το Ισραήλ, έδειξε πως σχεδόν ένας στους πέντε ενήλικες υποφέρει από χρόνιο μέτριο έως σοβαρό πόνο [20]. Από αυτούς, 21% διαγνώστηκε με κατάθλιψη, 61% παρουσίαζε ικανότητα ή ανικανότητα να εργαστεί, και ποσοστό 60% είχε αναζητήσει ιατρική βοήθεια για την αντιμετώπιση του πόνου 2-9 φορές μέσα σε 6 μήνες. Είναι επομένως προφανές πως το κοινωνικό και το οικονομικό φορτίο του χρόνιου πόνου είναι βαρύ και πιθανότατα θα αυξηθεί τα επόμενα χρόνια καθώς ο πληθυσμός γηράσκει.

Η επίδραση του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή στη λειτουργική ικανότητα του ατόμου είναι επίσης σημαντική. Ο χρόνιος πόνος επηρεάζει σχεδόν κάθε πλευρά της καθημερινότητας. Επιδρά στην ικανότητα του ατόμου να εργαστεί, να κοιμηθεί και να

συγχρωτιστεί με άλλους ανθρώπους. Επομένως, έχει μεγάλο αντίκτυπο στην οικογενειακή ζωή, την ψυχική υγεία και τις διαπροσωπικές σχέσεις του ατόμου. Μια σειρά από μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση του πόνου στη λειτουργικότητα μετεγχειρητικά [21]. Οι ασθενείς που βιώνουν χρόνιο πόνο έχουν χαμηλή εκτίμηση για την κατάσταση της υγείας τους και ενδείξεις αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας. Ακόμα, φαίνεται πως σχετίζεται με διαταραχή της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος και αλλαγές στους μηχανισμούς ρύθμισης του stress στον άξονα υποθάλαμος- υπόφυση- επινεφρίδια [22]. Τέλος, υπάρχει στενή συσχέτιση του χρόνιου πόνου με κατάθλιψη και αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας [5].

Μια μελέτη του 1999 με 111 ασθενείς μετά από θωρακοτομή ανέφερε πως ένα χρόνο μετά οι μισοί από αυτούς είχαν δυσκολίες στην καθημερινότητά τους και 25-30% αυτών ανέφεραν διαταραχές του ύπνου [9]. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα μεταγενέστερης μελέτης με 600 ασθενείς, όπου το 40% των ασθενών ανέφεραν περιορισμό της καθημερινής δραστηριότητας λόγω πόνου, ιδιαίτερα όταν συνυπήρχε νευροπαθητικός πόνος [12].

Οι παράγοντες που συνεισφέρουν στην εμφάνιση αναπηρίας λόγω πόνου και η εμφάνιση αυτοκτονικότητας σε ασθενείς με χρόνιο πόνο έχουν μελετηθεί. Η ομάδα του Katz χρησιμοποίησε διάφορα εργαλεία μέτρησης του πόνου και της αναπηρίας για να μελετήσει αυτούς τους παράγοντες [23]. Βρήκαν λοιπόν πως η ένταση του πόνου και η συναισθηματική αποστασιοποίηση σχετίζονταν με την ύπαρξη κάποιου βαθμού αναπηρίας λόγω πόνου στο εξάμηνο. Μεταγενέστερα αποτελέσματα υποδεικνύουν πως με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται αποσύνδεση της έντασης του πόνου και της προκαλούμενης αναπηρίας για τους επόμενους 6 μήνες. Επιπλέον, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν πως η αναπηρία λόγω πόνου σχετίζεται πιο στενά με μετεγχειρητικούς παράγοντες, σε σχέση με προεγχειρητικούς παράγοντες ή οξύ πόνο προκαλούμενο από την κίνηση. Τέλος, όσον αφορά την αυτοκτονικότητα που σχετίζεται με χρόνιο μη καρκινικό πόνο, έχουν αναγνωριστεί ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες το ανδρικό φύλο, η μεγάλη διάρκεια του πόνου καθώς και η μεγένθυση του, η παρουσία θυμού και απελπισίας καθώς και η σοβαρή κατάθλιψη [5]. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό και χρήσιμο, αφού αρκετοί αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι δυνητικά τροποποιήσιμοι.

3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ

3.1 Πόνος προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά

Στην αναζήτηση προγνωστικών παραγόντων για την ανάπτυξη χρόνου πόνου, ο πόνος που προϋπάρχει της επέμβασης ξεκάθαρα σχετίζεται με την ανάπτυξη χρόνιων επώδυνων καταστάσεων μετεγχειρητικά [1]. Η σχέση μεταξύ του προεγχειρητικού πόνου και του χρόνιου μετεγχειρητικού έχει δειχθεί στην υστερεκτομή, σε επεμβάσεις για κήλες, μετά από ακρωτηριασμό και μετά από θωρακοτομή [19,24]. Ειδικότερα μετά από θωρακοτομή, 50% των ασθενών με χρόνιο πόνο στο εξάμηνο και 48% αυτών με χρόνιο πόνο στο έτος πονούσαν και προεγχειρητικά[24]. Αλλά και ο πτωχός έλεγχος του πόνου μετεγχειρητικά αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την ύπαρξη χρόνιου πόνου στο εξάμηνο.

3.2 Γενετικοί παράγοντες

Την τελευταία δεκαετία η έρευνα για την παθοφυσιολογία του πόνου καταδεικνύει πως η γενετική ποικιλομορφία επηρεάζει την ευαισθησία στον πόνο, την εκδήλωση αλλά και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Γενετικοί πολυμορφισμοί έχουν ήδη συσχετιστεί με την ένταση του πόνου μετεγχειρητικά [25]. Από την άλλη, η γενετική ποικιλομορφία είναι γνωστό πως επηρεάζει τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των αναλγητικών σκευασμάτων. Έτσι, είναι ήδη γνωστό πως η μετακίνηση δια των μεμβρανών στον εγκέφαλο για τη φεντανύλη, τη μεθαδόνη και τη μορφίνη εξαρτάται από την ύπαρξη πολυμορφισμού στο γονίδιο ABCB1. Επιπρόσθετα, ο μεταβολισμός προφαρμάκων όπως η κωδεΐνη και η τραμαδόλη επηρεάζονται από την μεταβλητότητα στον τύπο CYP2D6 που εκφράζεται στο ήπαρ, καθώς αυτό καθορίζει την ποσότητα του ενεργού φαρμάκου που παράγεται. Τέλος, οι πολυμορφισμοί του γονιδίου OPRM1, το οποίο ευθύνεται για την έκφραση του υποδοχέα μ των οπιοειδών, σχετίζονται με την ανταπόκριση στα οπιοειδή, αλλά και την ευαισθησία στην ανάπτυξη εξάρτησης. Στο μέλλον λοιπόν, με την εξέλιξη της φαρμακογενομικής ευελπιστούμε να

υπάρχει στοχευμένη ανάπτυξη φαρμάκων για συγκεκριμένο γονότυπο και τελικά να μπορούμε να προβλέψουμε ποιος θα πονάει μετεγχειρητικά και ποια είναι η βέλτιστη θεραπεία για αυτόν με τον μικρότερο κίνδυνο εξάρτησης.

3.3 Αναισθησιολογική αντιμετώπιση

Η αναισθησία προλαμβάνει τον πόνο διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Όσον αφορά το είδος της αναισθησίας (πτητικά vs TIVA), μία προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη 366 ασθενών που υπεβλήθησαν σε θωρακοτομή δεν ανέδειξε διαφορά στον οξύ πόνο, αλλά βρήκε στατιστικά σημαντική μείωση στην εμφάνιση χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου στους 3 και 6 μήνες στην ομάδα που έλαβε ολική ενδοφλέβια αναισθησία [26].

Από την άλλη, ο έλεγχος του πόνου άμεσα μετεγχειρητικά έχει αναγνωριστεί σαν ένας παράγοντας ανάπτυξης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου [16]. Πολλές περιοχικές τεχνικές έχουν περιγραφεί όπως η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία (TEA), ο παρασπονδυλικός αποκλεισμός (PVB), ο αποκλεισμός μεσοπλεύριων νεύρων και ο αποκλεισμός στο επίπεδο του πρόσθιου οδοντωτού (SAP). Επιπλέον, πολύ συχνά χρησιμοποιείται και η ενδοφλέβια ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία (PCA) καθώς και η από του στόματος χορήγηση αναλγητικών. Σαν συμπληρωματική αναλγητική τεχνική που μπορεί να χρησιμοποιηθεί είναι και η διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση (TENS).

Μία πρόσφατη ανασκόπηση για την πρόληψη του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου υποστηρίζει με επιφυλάξεις τη χρήση της κεταμίνης [27]. Παρομοίως, και μία μετα-ανάλυση εργασιών για τη θέση της κεταμίνης στην πρόληψη του χρόνιου πόνου ανέδειξε μέτρια επίδραση. Ενδιαφέρον είναι πως αυτό αφορούσε μόνο μελέτες με ενδοφλέβια και όχι επισκληρίδιο χορήγηση του φαρμάκου [28]. Τέλος, μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη για την περιεγχειρητική χορήγηση κεταμίνης έδειξε βελτίωση στον έλεγχο του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, χωρίς όμως αντίκρισμα στη συχνότητα ανάπτυξης χρόνιου πόνου [29].

Υπάρχουν και άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί όσον αφορά την πρόληψη του οξέος και χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή. Η γκαμπαπετίνη, όπως

μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη με 120 ασθενείς δεν φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στον οξύ και χρόνιο πόνο μετά από θωρακοτομή [30]. Υπάρχει όμως και μία μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την περιεγχειρητική χορήγηση πρεγκαμπαλίνης για 2 ημέρες και την κατ' επίκληση δικλοφενάκη, και η οποία βρήκε σημαντική μείωση του χρόνιου πόνου στις 24 εβδομάδες μετά από θωρακοτομή [31]. Παρομοίως, μια μικρή μελέτη χορήγησης ενδοφλεβίως δεξκετοπροφένης σε συνδυασμό με θωρακική επισκληρίδιο προεγχειρητικά έδειξε βελτίωση στην ένταση του περιεγχειρητικού πόνου και στην παρουσία πόνου στους 3 και 6 μήνες [32]. Αυτά τα αποτελέσματα καθιστούν αναγκαίο τον σχεδιασμό περαιτέρω μελετών για την πρόληψη του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή με φαρμακολογικά μέσα.

Οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοτομή λαμβάνουν για μετεγχειρητική αναλγησία κάποια τεχνική περιοχικής αναισθησίας. Η πιο συχνή τεχνική για την αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου είναι η θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία στο επίπεδο μεταξύ Θ5 και Θ8. Οι καθετήρες για παρασπονδυλικό αποκλεισμό τοποθετούνται είτε από τον χειρουργό υπό άμεση όραση, είτε από τον αναισθησιολόγο υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Πρόσφατα, έχουν δημοσιευτεί μέτα-αναλύσεις που συγκρίνουν τις δύο αυτές τεχνικές [33,34]. Φαίνεται λοιπόν πως και οι δύο τεχνικές παρέχουν παρόμοια ανακούφιση του πόνου μετεγχειρητικά και πως ο παρασπονδυλικός αποκλεισμός ίσως προκαλεί σε μικρότερο βαθμό επιπλοκές όπως υπόταση και κατακράτηση ούρων. Δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτό οφείλεται στο είδος της τεχνικής ή στη δόση του χορηγούμενου φαρμάκου. Καμία από αυτές τις μελέτες δεν ανέφερε την επίδραση των τεχνικών στην ανάπτυξη χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου.

Ένας αριθμός μικρών μελετών έχει εκτιμήσει την επίδραση της θωρακικής επισκληριδίου στον χρόνιο πόνο μετά από θωρακοτομή [35,36]. Μελετήθηκε λοιπόν η επίδραση της έναρξης της επισκληριδίου αναλγησίας με διάφορα αναλγητικά σχήματα πριν και μετά τη θωρακοτομή. Η επίδραση στην ανάπτυξη χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου ήταν αμφιλεγόμενη. Μια μέτα-ανάλυση των επιδράσεων της προληπτικής επισκληριδίου δεν κατέληξε σε επαρκείς ενδείξεις μείωσης της εμφάνισης χρόνιου πόνου. Μια μεταγενέστερη ανασκόπηση όμως κατέληξε στο

συμπέρασμα πως η επισκληρίδιος αναλγησία μειώνει τον κίνδυνο χρονίου πόνου μετά από θωρακοτομή σε έναν κάθε τρεις έως τέσσερις ασθενείς [37]. Αν και η μεθοδολογία στις παραπάνω μελέτες δεν ήταν πολύ ισχυρή, καθώς και ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός, η επισκληρίδιος αναλγησία και οι υπόλοιπες περιοχικές τεχνικές θα πρέπει να αποτελούν θεραπευτική επιλογή για όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοτομή.

3.4 Παράγοντες σχετιζόμενοι με το είδος της χειρουργικής επέμβασης

Η χειρουργική προσπέλαση της θωρακικής κοιλότητας μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορες τεχνικές όπως η κλασσική οπισθοπλάγια θωρακοτομή (posterolateral thoracotomy-PLT), η θωρακοτομή με διαφύλαξη των μυών (muscle sparing thoracotomy-MLT), η θωρακοτομή με πρόσθιο-μασχαλιαία προσπέλαση (antero-axillary thoracotomy- AAT) και η υποβοηθούμενη από video θωρακοσκοπική χειρουργική (video-assisted thoracoscopic surgery-VATS). Κάθε μία από αυτές τις τεχνικές έχει τις δικές της ενδείξεις, προκλήσεις και αποτελέσματα.

Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει τη κλασσική PLT με την MLT σε σχέση με τα μετεγχειρητικά αποτελέσματά τους. Μία μεγάλη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη του 2010 έδειξε πως τα επίπεδα του μετεγχειρητικού πόνου ήταν παρόμοια, αλλά οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε PLT κατανάλωσαν μεγαλύτερες ποσότητες οπιοειδών μέσω PCA σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας της MLT [38]. Όσον αφορά την ανάπτυξη χρονίου μετεγχειρητικού πόνου, δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η ένταση του πόνου μειώθηκε και στις δύο ομάδες με την πάροδο του χρόνου, με αποτέλεσμα στα τρία χρόνια το ποσοστό των ασθενών με πόνο να κυμαίνεται στο 20%. Παρόμοια συμπεράσματα αναφέρονται και σε μια ανασκόπηση του 2013 που συγκρίνει την MLT με την PLT [39]. Φαίνεται λοιπόν πως οι χειρουργικές τεχνικές διαφύλαξης των μυών πιθανώς πλεονεκτούν στην κινητοποίηση των ασθενών, χωρίς όμως να υπάρχει ξεκάθαρη ένδειξη βελτίωσης του πόνου, αν και φαίνεται πως υπάρχει μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στο μήκος της τομής και της έντασης του πόνου μετά από θωρακοτομή. Όσον αφορά την σύγκριση της επίδρασης στον μετεγχειρητικό πόνο μεταξύ της AAT και PLT, μία μελέτη που αφορούσε 51 ασθενείς

αναφέρει σημαντικά μειωμένα επίπεδα πόνου στην ομάδα της AAT άμεσα μετεγχειρητικά, αλλά και στην παρακολούθηση στους 3 και 6 μήνες μετά την επέμβαση[40].

Την τελευταία δεκαετία, η τεχνική VATS και οι παραλλαγές της τείνουν να καθιερωθούν σαν την πρώτη επιλογή χειρουργικής αντιμετώπισης. Πρόκειται για ελάχιστα επεμβατική τεχνική που πραγματοποιείται μέσω ports ή με συνδυασμο ports και mini θωρακοτομής. Οι πρώιμες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν πως ο πόνος μετά από VATS εξαρτάται από το είδος της επέμβασης. Για αυτόν τον λόγο, τα ποσοστά εμφάνισης χρόνιου πόνου μετά από VATS παρουσίαζαν μεγάλη διακύμανση από σχεδόν μηδέν έως και πάνω από 61% [41]. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά χρόνιου πόνου μετά από VATS για καλόηθες νόσημα βρέθηκαν στο 20% στους 34 μήνες μετεγχειρητικά και μειώθηκαν στο 12,5% στη δεκαετία. Στις ογκολογικές περιπτώσεις όμως τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν πολύ μεγαλύτερα [42]. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα στρέφεται στη σύγκριση των νεότερων αυτών τεχνικών που πλέον είναι ευρέως διαδεδομένες. Σε μία από αυτές, αναφέρεται πως μετά από VATS οι ασθενείς αναρρώνουν πιο γρήγορα και βιώνουν λιγότερο πόνο μετεγχειρητικά καθώς καταναλώνουν μικρότερες ποσότητες αναλγητικών σε σχέση με αυτούς που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη με VATS ελάχιστα επεμβατική θωρακοτομή [43]. Δυστυχώς όμως τα ποσοστά χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου δεν αναφέρθηκαν στα αποτελέσματα. Σε μια άλλη μελέτη συγκρίθηκε η VATS λοβεκτομή με την περιορισμένη θωρακοτομή για τμηματεκτομή και την ευρεία θωρακοτομή για τμηματεκτομή. Τα ποσοστά χρόνιου πόνου, όπως εκτιμήθηκαν με βάση την ανάγκη για αναλγητικά στους 3 μήνες, ήταν 4%, 1% και 6% αντίστοιχα [44]. Αυτές βέβαια οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Μία ακόμα προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2016 συνέκρινε την επίδραση της VATS έναντι της ALT για αντιμετώπιση καρκίνου πνεύμονα σε αρχικό στάδιο [45]. Οι συγγραφείς αναφέρουν στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με μέτριο έως σοβαρό πόνο στο ένα έτος μετεγχειρητικά στην ομάδα που υπεβλήθη σε ALT. Επιπλέον, για το διάστημα παρακολούθησης (52 εβδομάδες), οι ασθενείς στην ομάδα VATS αναφέρουν στατιστικώς σημαντική καλύτερη ποιότητα ζωής. Συμπερασματικά λοιπόν, μολονότι τα δεδομένα είναι προς το παρόν περιορισμένα και καταλήγουν σε

αντικρουόμενα συμπεράσματα, φαίνεται πως υπάρχει μία τάση που υποστηρίζει ότι οι λιγότερο επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές μειώνουν την εμφάνιση χρόνιου πόνου.

Προκειμένου να γίνει πιο ξεκάθαρη η επίδραση των αλλαγών στις χειρουργικές τεχνικές στον χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε πως και άλλοι παράγοντες πέρα από το είδος της επέμβασης ενδέχεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη του χρόνιου πόνου. Κατά τη διενέργεια της θωρακοτομής, ο χειρουργός διανοίγει το θωρακικό τοίχωμα χρησιμοποιώντας διαστολείς για τις πλευρές, οπότε συμπιέζεται το νευραγγειακό δεμάτιο στην άνω πλευρά. Αν επιλεγεί η τεχνική VATS, υπάρχει κίνδυνος νευραγγειακής συμπίεσης από τα εργαλεία ή τα ports. Στο τέλος της επέμβασης, κατά τη διάρκεια της σύγκλεισης των πλευρών, υπάρχει πάλι κίνδυνος συμπίεσης των νεύρων. Η παραδοσιακή τεχνική μεσοπλεύριας συρραφής μπορεί να ράμματα σφίγγονται για να συμπλησιάσουν οι πλευρές. Τέλος, έλξη του μεσοπλεύριου νεύρου μπορεί να συμβεί κατά την διάνοιξη των πλευρών, οπότε και το νεύρο τεντώνεται κατά μήκος του πλευρικού τόξου. Είναι λοιπόν προφανές πως η νευρική βλάβη λόγω συμπίεσης, έλξης ή παγίδευσης αποτελεί την κεντρική βλάβη που οδηγεί σε νευροπαθητικό πόνο μετά από θωρακοτομή.

Πρώιμες αναφορές στη βιβλιογραφία της επίδρασης της νευρικής βλάβης μελέτησαν τα επιφανειακά κοιλιακά αντανακλαστικά (που, μερικώς τουλάχιστον μεσολαβούνται από τα κάτω μεσοπλεύρια νεύρα) και έδειξαν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της απουσίας αυτών των αντανακλαστικών και της έντασης του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου μετά από οπισθοπλάγια θωρακοτομή [46]. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και από μετέπειτα μελέτες που αφορούσαν τόσο την οπισθοπλάγια θωρακοτομή, όσο και τη θωρακοτομή με διαφύλαξη των μυών [47]. Παρ' όλα αυτά, η διεγχειρητική παρακολούθηση των κινητικών προκλητών δυναμικών των μεσοπλεύριων νεύρων ενώ ανέδειξε νευρική βλάβη κατά τη διάρκεια της θωρακοτομής, δεν συσχετίστηκε με την ανάπτυξη χρόνιου πόνου [48]. Εκτός όμως από το είδος της τομής, φαίνεται και πως η τοποθέτηση παροχετεύσεων σχετίζεται με την ανάπτυξη χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου στα σημεία αυτά [49], ενώ υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην παρατεταμένη παραμονή τους και την ανάπτυξη χρόνιου πόνου. Τέλος, μια συστηματική ανασκόπηση της επίδρασης των διαφόρων χειρουργικών τεχνικών διάνοιξης και σύγκλεισης του θωρακικού κλωβού κατέληξε στο συμπέρασμα πως οι

χειρισμοί που προλαμβάνουν την παγίδευση του μεσοπλευρίου νεύρου κατά το κλείσιμο του θωρακικού τοιχώματος ελαττώνουν τόσο τον οξύ, όσο και τον χρόνιο πόνο μετά από θωρακοτομή [50].

Η νευρογενής φλεγμονή, δηλαδή η διήθηση του περιφερικού ή κεντρικού νευρικού συστήματος από ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, μάλλον αποτελεί έναν σημαντικό μεσολαβητή του χρόνιου πόνου. Αστροκύτταρα και κύτταρα μικρογλοίας διηθούν το νευρικό σύστημα σαν απάντηση στον τραυματισμό και εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυττοκίνες και χυμοκίνες όπως ο TNF και η ιντερλευκίνη 1β [51]. Υπό το φως των ενδείξεων πως μειώνοντας τη συμπίεση του μεσοπλευρίου νεύρου ελαττώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή, είναι λογικό να υποτεθεί πως ο χρόνιος πόνος οφείλεται στη νευρογενή φλεγμονή του μεσοπλευρίου νεύρου και του αντιστοίχου γαγγλίου της οπίσθιας νωτιαίας ρίζας. Δεδομένα που περιγράφουν αισθητικές αλλαγές μετά από θωρακοτομή ενισχύουν αυτή την υπόθεση [49]. Νεότερες θεραπείες με στρωματικά κύτταρα μυελού των οστών που ρυθμίζουν τη νευρογενή φλεγμονή βρίσκονται τώρα στο στάδιο της μελέτης σε πειραματόζωα [52]. Συγκεκριμένα, η ενδορραχιαία έγχυση αυτών των κυττάρων οδήγησε σε μακροπρόθεσμη ανακούφιση του πειραματικού νευροπαθητικού πόνου από βλάβη περιφερικού νεύρου.

Η έννοια της νευρογενούς φλεγμονής ως παράγοντα που συνεισφέρει στην ανάπτυξη χρόνιου πόνου υποστηρίζεται και από μελέτες που αναλύουν τα νευροπαθητικά χαρακτηριστικά του πόνου. Συγκεκριμένα, η νευροφυσιολογική μελέτη ασθενών μετά από θωρακοτομή υποδηλώνει πως η νευρική βλάβη είναι συχνή σε όλους, αλλά είναι πιο σοβαρή σε αυτούς που εκδηλώνουν χρόνιο πόνο. Από την άλλη, η ποσοτική αισθητική εξέταση μετά από VATS δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στη νευρική βλάβη ανάμεσα στους ασθενείς με χρόνιο πόνο και σε αυτούς που δεν ανέφεραν πόνο, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως είναι άλλοι οι παράγοντες που ενέχονται στην ανάπτυξη χρόνιου πόνου μετά από VATS. Η ομάδα του Hetmann διεξήγαγε μία πολυπαραγοντική μελέτη για τον πόνο μετά από θωρακοτομή στους 6 και στους 12 μήνες μετά την επέμβαση και αναφέρει πως η αυτοεξέταση των ασθενών για αισθητικές αλλαγές έδειξε πως το 40-60% αυτών παρουσίαζαν κάποια αισθητική διαταραχή στους 6 μήνες. Αυτό το ποσοστό μειώθηκε στο 20-50% στους 12 μήνες

[19]. Σε αυτή τη μελέτη, οι αισθητικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν είχαν ισχυρή συσχέτιση με την παρουσία χρόνιου πόνου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση των ερευνητών πως υπήρχαν ασθενείς που ενώ δεν πονούσαν στους 6 μήνες, ανέφεραν πόνο στους 12 μήνες μετά το χειρουργείο.

Εκτός όμως από την επίδραση της νευρογενούς φλεγμονής μεμονωμένων νεύρων στην ανάπτυξη χρόνιου πόνου, έχει μελετηθεί και η επίδραση του stress στον άξονα υποθάλαμος- υπόφυση- επινεφρίδια και στη χρονιότητα του μετεγχειρητικού πόνου [53]. Εκτός από τις αλλαγές στον υποθαλάμο- υποφυσιακό άξονα, η μετάπτωση από τον οξύ στον χρόνιο πόνο περιλαμβάνει και αλλαγές σε διάφορες άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Οι ερευνητές θεωρούν πως όλα αυτά συγκλίνουν στη θεωρία για τον σημαντικό ρόλο της ρύθμισης του stress στην ανάπτυξη του χρόνιου πόνου [53]. Όλα τα παραπάνω συγκλίνουν στο συμπέρασμα πως ο χρόνιος πόνος μετά από θωρακοτομή, όπως και πολλές άλλες μορφές μετεγχειρητικού πόνου, είναι από τη φύση του πολυπαραγοντικός και περιλαμβάνει αλλαγές από το περιφερικό μέχρι το κεντρικό νευρικό σύστημα.

4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΞΕΟΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ ΒΑΣΙΣΜΕΝΗ ΣΤΑ ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η συσχέτιση της έντασης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου και της ανάπτυξης του επώδυνου συνδρόμου μετά από θωρακοτομή έχει βρεθεί στο επίκεντρο της προσοχής την τελευταία δεκαετία. Η αποτελεσματική και πολυπαραγοντική αντιμετώπιση και θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου φαίνεται πως μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της εμφάνισης χρονίου πόνου μετά από θωρακοτομή. Παρ' όλα αυτά, η αποτελεσματικότητα αυτών των παρεμβάσεων στηρίζεται σε ασθενείς ενδείξεις.

Παραδοσιακά λοιπόν, ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης του οξέος πόνου μετά από θωρακοτομή είναι η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία αλλά και τα οπιοειδή αναλγητικά. Ως γνωστόν, τα οπιοειδή σχετίζονται με μια σειρά από δοσοεξαρτώμενες παρενέργειες που μπορεί να περιορίσουν τη χρήση τους, αλλά και με την ανάπτυξη αντοχής που οδηγεί σε αύξηση της δόσης με τον κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών και μακροχρόνιας χρήσης. Ο κάθε ασθενής μπορεί να έχει διαφορετική αποδοχή των παρενεργειών αυτών, επηρεάζοντας έτσι την τελική θεραπευτική αντιμετώπιση. Κρίνεται λοιπόν αναγκαία η εξατομικευμένη επιλογή αναλγητικών από τον θεράποντα με κριτήριο την κάλυψη των αναγκών και των προσδοκιών του ασθενούς, ούτως ώστε να βελτιωθεί η συμμόρφωση με την αγωγή, το θεραπευτικό αποτέλεσμα αλλά και η ευχαρίστηση του αρρώστου.

Η πολυπαραγοντική και χωρίς οπιοειδή αναλγησία έχει χρησιμοποιηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια και τείνει να αποτελέσει σημαντικό κομμάτι των πρωτοκόλλων ενισχυμένης ανάρρωσης μετά από χειρουργική επέμβαση (Enhanced Recovery After Surgery- ERAS). Έτσι ενώ η παραδοσιακή αντιμετώπιση περιελάμβανε τη χρήση μη-στεροειδών αντιφλεγμονοδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), η πρόσφατη βιβλιογραφία εστιάζει περισσότερο σε φαρμακευτικούς παράγοντες με αντινευροπαθητική δράση. Φάρμακα όπως τα γκαμπαπεντινοειδή και τα αντακαταθλιπτικά μπορούν να μειώσουν αποτελεσματικά το νευροπαθητικό στοιχείο του μετεγχειρητικού πόνου, άρα αν χορηγηθούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μπορεί να ελαττώσουν την εμφάνιση του χρονίου πόνου. Επί του παρόντος όμως, δεν υπάρχει κοινά αποδεκτή δοσολογία

και διάρκεια θεραπείας, καθώς η χορήγηση μιας μόνο δόσης φαίνεται πως είναι ανεπαρκής [54], αλλά από την άλλη μεγαλύτερες δόσεις γκαμπαπετινοειδών μπορούν να προκαλέσουν έντονη καταστολή και ανάγκη για στενή παρακολούθηση, ιδιαίτερα των ηλικιωμένων [55]. Επιπρόσθετα, η προληπτική αναλγησία με αυτά τα φάρμακα, που έχει κεντρικό ρόλο στα πρωτόκολλα ERAS, δεν απέδειξε την αποτελεσματικότητά της στην αποφυγή του πόνου μετά από θωρακοτομή.

Η ολοένα αυξανόμενη χρήση του υπερήχου για τη διενέργεια νευρικών αποκλεισμών, έχει ανανεώσει το ενδιαφέρον των κλινικών ιατρών για τους παρασπονδυλικούς αποκλεισμούς σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοτομή. Η τεχνική αυτή υπερέχει της επισκληριδίου σε αρκετά σημεία, όπως ο μικρός κίνδυνος συμπαθητικού αποκλεισμού, ο ετερόπλευρος αποκλεισμός, ο ελάχιστος κίνδυνος πρόκλησης αιματώματος, και τέλος η ευχέρεια τοποθέτησης του καθετήρα χειρουργικά στο τέλος της επέμβασης. Επιπλέον, οι παρασπονδυλικοί αποκλεισμοί μπορούν να διενεργηθούν και μετεγχειρητικά με τη χορήγηση μίας μόνο δόσης σε περίπτωση αποτυχίας της επισκληριδίου. Τέλος, όσον αφορά την αναλγησία, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ανακούφιση από τον πόνο είναι αντίστοιχη της θωρακικής επισκληριδίου.

Οι αποκλεισμοί των μεσοπλευρίων νεύρων εκτελούνται εύκολα είτε διαδερμικά είτε υπό άμεση όραση από τον χειρουργό κατά τη διάρκεια του κλεισίματος. Αν και η τοποθέτηση καθετήρα για συνεχή έγχυση δεν συνηθίζεται, έχει χρησιμοποιηθεί λιπώσυμακή βουπιβακαΐνη για παράταση της αναλγησίας και καλύτερο έλεγχο του πόνου[56] Από την άλλη, ακόμα και η χρήση καθετήρα υπολείπεται της επισκληριδίου στον έλεγχο του πόνου και την βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

Οι αποκλεισμοί με μονήρη έγχυση φαρμάκου είναι από τις νεότερες πρακτικές που εφαρμόζονται για την αντιμετώπιση του πόνου μετά από θωρακοτομή. Μία τέτοια τεχνική είναι ο αποκλεισμός στο επίπεδο του ανελκτήρα μυ της ράχης (Erector Spinae Plane Block- ESP), που μπορεί να γίνει είτε με μονήρη έγχυση είτε με τοποθέτηση καθετήρα συνεχούς έγχυσης. Αυτός ο αποκλεισμός γίνεται όλο και πιο δημοφιλής, καθώς μπορεί να πραγματοποιηθεί εύκολα υπό γενική αναισθησία ή μετεγχειρητικά, ενώ ενδείκνυται και για αυτούς που παίρνουν αντιπηκτικά. Είναι όμως ακόμα πολύ νωρίς για να φανεί αν ο ESP αποκλεισμός είναι το ίδιο αποτελεσματικός με την

θωρακική επισκληρίδιο ή τον PVB, καθώς λίγες μελέτες έχουν δείξει πραγματικό όφελος.

Μία άλλη επιλογή είναι ο αποκλεισμός στο επίπεδο των θωρακικών μυών (PECS I και PECS II block) και του πρόσθιου οδοντωτού μυός (Serratus anterior plane block-SAP). Αν και η βιβλιογραφία αναφέρει κάποια οφέλη από τη χρήση τους σε επιφανειακές επεμβάσεις του θωρακικού τοιχώματος και σε μαστεκτομή με λεφαδενικό καθαρισμό, ο ρόλος τους στη θωρακοτομή με την παραδοσιακή οπισθοπλάγια τομή δεν είναι ξεκάθαρος και μάλλον αναποτελεσματικός.

5. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ

Η αντιμετώπιση των χρόνιων επώδυνων συνδρόμων διαφέρει από τη θεραπεία του οξέος πόνου, καθώς ο στόχος είναι πρωταρχικά η πρόληψη και εν συνεχεία η μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση. Ο οξύς πόνος έχει περιορισμένη χρονική διάρκεια και τυπικά παρουσιάζει φθίνουσα πορεία κατά το διάστημα αυτό. Μια λογική προσέγγιση για την πρόληψη του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή, θα ήταν η αναγνώριση των παραγόντων που συμβάλλουν στην ανάπτυξή του και στη συνέχεια η αποφυγή ή η τροποποίησή τους ως μέτρο πρόληψης. Η πραγματικότητα όμως είναι πιο περίπλοκη. Έτσι ενώ υπάρχει ένας αριθμός παραγόντων που σχετίζονται με την ανάπτυξη χρόνιου πόνου, δεν έχει μέχρι στιγμής συσχετιστεί αιτιολογικά ένας μοναδικός παράγοντας.

Τόσο ο οξύς όσο και ο χρόνιος πόνος μετά από θωρακοχειρουργική επέμβαση αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για πολλούς ασθενείς και μολονότι τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για την καλύτερη θεραπεία του οξέος πόνου και την πρόληψη του χρόνιου πόνου, ακόμα δεν υπάρχει ένα καλό εργαλείο περιεγχειρητικής εκτίμησης, αλλά ούτε και μια αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση. Υπάρχουν ενδείξεις πως η περιοχική αναισθησία και η πολυπαραγοντική αναλγησία μπορούν να προλάβουν την ανάπτυξη του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή, χωρίς όμως να έχουν επιβεβαιωθεί από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες. Από την άλλη, είναι πλέον σαφές πως όταν ο πόνος επιμένει, συχνά θεραπεύεται δύσκολα ή ανεπαρκώς. Η βιβλιογραφία αναφέρει πως η επαρκής θεραπεία του οξέος πόνου σχετίζεται με μείωση της πιθανότητας εμφάνιση χρόνιου πόνου, ενώ αναφέρεται πως αύξηση κατά 10% του χρόνου με σοβαρό μετεγχειρητικό πόνο οδηγεί σε 30% αύξηση στην πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιου πόνου στους 12 μήνες [57].

Όπως έχει αναφερθεί και νωρίτερα, στον οξύ και τον περιεγχειρητικό πόνο, η προεγχειρητική χρήση αναλγητικών έχει αναγνωριστεί σαν ένας προγνωστικός παράγοντας χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου [23,24]. Επιπλέον, η ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς φαίνεται πως συνδέεται με την εμφάνιση χρόνιου πόνου

μετεγχειρητικά [23]. Οι παράμετροι αυτοί μπορούν να αναγνωριστούν προεγχειρητικά και να τροποποιηθούν.

Ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα μιας επιδημιολογικής μελέτης 189 ασθενών που υπεβλήθησαν σε θωρακοτομή, όπου ανευρέθη συσχέτιση μεταξύ του χρόνιου πόνου και της χρήσης εισπνεόμενων β-αγωνιστών [58]. Συγκεκριμένα, η χρήση εισπνεόμενων σκευασμάτων β-αγωνιστών περιεγχειρητικά αναδείχθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για χρόνια πόνο μετά από τη θωρακοτομή. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να διαλευκανθεί η σχέση και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός πίσω από αυτή τη συσχέτιση.

Η προεγχειρητική χορήγηση φαρμάκων για την πρόληψη του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή είναι ελκυστική σαν επιλογή λόγω της σχετικής απλότητάς της. Ο Humble και οι συνεργάτες το 2015 διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων που στοχεύουν στην αποτροπή της ανάπτυξης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου μετά από διάφορες επεμβάσεις συμπεριλαμβανομένης της θωρακοτομής [55]. Οι ερευνητές διαπίστωσαν πως τα γκαμπαπετινοειδή μείωσαν το χρόνο πόνου μετά από μαστεκτομή, αλλά δεν αποδείχθηκαν αποτελεσματικά όταν χορηγήθηκαν σαν μία δόση σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θωρακοτομή και έλαβαν επισκληρίδια αναλγησία. Επιπλέον, χορήγηση βενλαφαζίνης, ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης καθώς και η εφαρμογή EMLA (eutectic mixture of local anaesthetics) φάνηκε πως μειώνουν τον χρόνο πόνου μετά από μαστεκτομή. Η πλειονότητα των μελετών με τη χρήση περιοχικών τεχνικών αναλγησίας που αναλύθηκαν έδειξε υπεροχή στην αποφυγή του χρόνιου πόνου, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε στην περίπτωση της κεταμίνης και της μεσοπλεύριας κρυσταλλικής αναλγησίας. Όσον αφορά την επίδραση της TIVA στο χρόνο πόνου μετά από θωρακοτομή, μία μελέτη έδειξε θετικά αποτελέσματα, ενώ οι συγγραφείς αναφέρουν και άλλη μία όπου η χορήγηση υψηλών δόσεων ρεμιφεντανύλης επιδείνωσε τον χρόνο πόνου. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα αποτελέσματα μίας τυχαίοποιημένης, διπλής τυφλής μελέτης σε 114 ασθενείς σχετικά με την επίδραση της περιεγχειρητικής χορήγησης πρεγκαμπαλίνης και την ανάπτυξη χρόνιου πόνου 3 μήνες μετά από θωρακοτομή [59]. Όλοι οι ασθενείς στη μελέτη έλαβαν θωρακική επισκληρίδιο αναλγησία. Τα αποτελέσματα έδειξαν μεγαλύτερη συχνότητα ανάπτυξης χρόνιου πόνου στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης. Από τους

ασθενείς που ανέπτυξαν χρόνιο πόνο, όσοι άνηκαν στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης έκαναν χρήση σημαντικά λιγότερων αναλγητικών φαρμάκων, ανέφεραν λιγότερο συχνά μέτριο προς σοβαρό μέσο πόνο και παρουσίαζαν σημαντικά λιγότερα νευροπαθητικά χαρακτηριστικά σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας placebo στους 3 μήνες μετεγχειρητικά. Επομένως, οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα πως θα πρέπει να μελετηθεί ο ρόλος της περιοχικής αναισθησίας στην ανάπτυξη κεντρικής ευαισθητοποίησης μετά από θωρακοτομή.

Ο ρόλος των μακροχρόνιων νευροπλαστικών αλλαγών και της παρατεταμένης μετεγχειρητικής φλεγμονής στο χειρουργικό πεδίο στην ανάπτυξη χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί ένα πεδίο με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Η κεταμίνη, ένα παλιό φάρμακο, φαίνεται πως έχει πολλές επιδράσεις σε κυτταρικό επίπεδο στην ανάπτυξη φλεγμονής τόσο περιφερικά όσο και κεντρικά. Επίσης, μειώνει την μετεγχειρητική υπεραλγησία στην ουλή και την επαγόμενη από τα οπιοειδή υπεραλγησία μέσω της δράσης της στον NMDA υποδοχέα και την αντιφλεγμονώδη δράση. Συγκεκριμένα φαίνεται πως η κεταμίνη ρυθμίζει την τοπική φλεγμονώδη απάντηση, μειώνοντας τις προφλεγμονώδεις κυττοκίνες, χωρίς όμως να επηρεάζει την παραγωγή των αντιφλεγμονωδών κυττοκινών[60]. Μάλιστα, αυτή η δράση φαίνεται πως είναι πιο εκσεσημασμένη όταν χορηγείται πριν την έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης, δηλαδή πρό της χειρουργικής τομής. Βέβαια, να σημειωθεί πως η μελέτη αυτή αφορούσε επεμβάσεις στην κοιλιά και καρδιοχειρουργικά περιστατικά, όχι θωρακοχειρουργικά περιστατικά.

Όσον αφορά την πρόληψη του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή, η μελέτη του Duale το 2009 δεν ανέδειξε όφελος από τη χορήγηση κεταμίνης σε δόση εφόδου 1mg/kg και συνεχή έγχυση σε δόση 1mg/kg/h για 24 ώρες [61]. Παρομοίως, και άλλοι δύο ερευνητές σε τυχαιοποιημένες μελέτες δεν ανέδειξαν κάποια διαφορά μεταξύ placebo και κεταμίνης (ενδοφλεβίως ή επισκληριδίως) σε σχέση με την εμφάνιση χρόνιου πόνου στους 6 μήνες μετά από τη θωρακοτομή [29] Επίσης, μία συστηματική ανασκόπηση 15 τυχαιοποιημένων μελετών απέτυχε να δείξει όφελος για την πρόληψη του συνδρόμου μετά από θωρακοτομή, πιθανότατα λόγω της ετερογένειας στον χρόνο έναρξης, τη δοσολογία και τη διάρκεια χορήγησης της κεταμίνης. Παρ' όλα αυτά,

δεδομένων των ιδιοτήτων της, η κεταμίνη είναι πολλά υποσχόμενη για μελλοντική χρήση στην αντιμετώπιση του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου.

Συμπερασματικά λοιπόν, καθώς οι διάφορες στρατηγικές πρόληψης μέχρι στιγμής δεν έχουν δώσει ξεκάθαρα αποτελέσματα, κρίνεται αναγκαίος ο σχεδιασμός καλύτερων κλινικών μελετών που θα καθορίσουν ποια πρακτική είναι πιο αποτελεσματική για τον πόνο μετά από θωρακοτομή, καθώς και αν κάθε μία από αυτές δρα αθροιστικά στην επίπτωση της εμφάνισης χρόνιου πόνου. Μέχρι τότε όμως, πρέπει να βασιζόμαστε στην κλινική κρίση, την κοινή λογική και τα μέχρι στιγμής δεδομένα προκειμένου να παρέχουμε στους ασθενείς μας την βέλτιστη φροντίδα. Έτσι, ενώ δεν υπάρχει ξεκάθαρη τεκμηρίωση πως οι ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές υπερτερούν στην πρόληψη του χρόνιου πόνου, φαίνεται πως δεν υπάρχει λόγος να μην προτιμώνται. Επιπλέον, κανένας κλινικός γιατρός δεν θα αμφισβητούσε το ρόλο των περιοχικών τεχνικών στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου και στην πρόληψη των χειρουργικών επιπλοκών, ενώ υπάρχουν και ενδείξεις πως η περιοχική αναλγησία αποτρέπει την ανάπτυξη χρόνιου πόνου. Ακόμα, μια επιθετική και πολυπαραγοντική αναλγητική προσέγγιση φαίνεται πως είναι το επιθυμητό πλάνο για τους περισσότερους ασθενείς. Αυτή η επιλογή βέβαια πρέπει να σταθμίζεται έναντι νεότερων δεδομένων που δείχνουν πως ο συνδυασμός φαρμάκων όπως τα οπιοειδή και τα γκαμπαπετινοειδή μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών σε σχέση με τα οπιοειδή μόνο.

Η ηλικία και το φύλο έχουν θεωρηθεί προγνωστικοί παράγοντες για αρκετά μετεγχειρητικά επώδυνα σύνδρομα. Η επίδραση της ηλικίας στην ανάπτυξη χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή δεν είναι ξεκάθαρη στις διάφορες μελέτες. Έτσι, ορισμένες μελέτες εμφανίζουν μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην ηλικία και τον κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή, και μάλιστα υπολογίζουν τη μείωση του κινδύνου κατά 2% για κάθε επιπλέον έτος [12,62] Άλλες πάλι μελέτες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση ηλικίας και κινδύνου ανάπτυξης πόνου [19]. Παρομοίως, δεν είναι βέβαιη η επίδραση του φύλου στην ανάπτυξη χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή. Από τη μια λοιπόν ερευνητές που δεν βρίσκουν καμία επίδραση του φύλου, και από την άλλη μία μελέτη σχεδιασμένη να ερευνήσει την επίδραση του φύλου στην ανάπτυξη πόνου μετά από μείζονα θωρακοτομή, αναφέρει

πως οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να πονούν 49 εβδομάδες μετά το χειρουργείο σε σχέση με τους άντρες, και μάλιστα να εμφανίζουν και πιο έντονο πόνο [21]. Αυτή η μελέτη επιπλέον υποστηρίζει πως οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς υποφέρουν λιγότερο από χρόνιο πόνο. Ας σημειωθεί όμως πως η μελέτη αυτή ήταν μικρή και το μέγεθος του δείγματος ενδέχεται να επηρεάζει τα συμπεράσματα.

Ο Granot ανασκόπησε μελέτες που αφορούσαν τις στατικές και τις δυναμικές απαντήσεις στον πόνο σαν προγνωστικούς παράγοντες εμφάνισης οξέος και χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου [63]. Οι στατικές παράμετροι του πόνου εμφανίζουν κυμαινόμενη προγνωστική ικανότητα ως προς την ανάπτυξη μετεγχειρητικών επώδυνων συνδρόμων. Μία ακόμα μελέτη εκτίμησε το σύστημα του διάχυτου ανασταλτικού ελέγχου του επώδυνου ερεθίσματος (diffuse noxious inhibitory control-DNIC) σε ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε θωρακοτομή [64]. Στα αποτελέσματά τους οι ερευνητές αναφέρουν πως τα άτομα που έχουν ένα επαρκές DNIC είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν χρόνιο πόνο μετά από θωρακοτομή, σε σχέση με αυτούς που έχουν ένα λιγότερο επαρκές DNIC. Επομένως, μετρώντας προεγχειρητικά αυτήν την παράμετρο, ίσως αποκτήμε πλέον ένα προγνωστικό εργαλείο για να εντοπίσουμε τους ασθενείς εκείνους που εμφανίζουν προδιάθεση να αναπτύξουν χρόνιο πόνο και άρα να υπάρξει η δυνατότητα κατάλληλης παρέμβασης.

Ο νευροπαθητικός πόνος από τον οποίο υποφέρουν οι ασθενείς μετά από θωρακοτομή οφείλεται σε μακροχρόνιες και σύνθετες νευροφλεγμονώδεις αλλαγές. Η τροποποίηση αυτών των αλλαγών προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνει πολυπαραγοντική και μακροχρόνια θεραπεία με φάρμακα και περιοχικές τεχνικές, αλλά και ψυχολογική παρέμβαση. Το ποσοστό των ασθενών που βιώνει άγχος πριν από μία επέμβαση είναι 50-70%. Η πηγή του άγχους προεγχειρητικά μπορεί να είναι ο φόβος για τον πόνο και την απώλεια του ελέγχου, το ξένο περιβάλλον κ.α. Η ύπαρξη άγχους προεγχειρητικά μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό μετεγχειρητικό άγχος, που με τη σειρά του έχει δειχθεί πως μειώνει την αποτελεσματικότητα της απάντησης στον έλεγχο του πόνου. Επίσης, έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ του προεγχειρητικού άγχους και αυξημένων ποσοστών παρατεταμένου μετεγχειρητικού πόνου [65]. Επομένως, είναι πιθανό πως η εφαρμογή ενός εξατομικευμένου εκπαιδευτικού προγράμματος στους ασθενείς που

υποβάλλονται σε θωρακοτομή και εμφανίζουν υψηλά ποσοστά άγχους, μπορεί να συμβάλει στη μείωση της διάρκειας και της έντασης του πόνου μετά από θωρακοτομή. Απαιτούνται βεβαίως περισσότερες μελέτες για να καταλήξουμε σε σαφή συμπεράσματα για τη θέση της ψυχολογικής παρέμβασης στην πρόληψη της ανάπτυξης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Είναι λοιπόν προφανές πως η πρόληψη του νευροπαθητικού πόνου μετά από θωρακοτομή απαιτεί πολλαπλές φαρμακολογικές και ψυχολογικές παρεμβάσεις. Αυτό το «κοκτέιλ» των παρεμβάσεων δεν έχει καθοριστεί ακόμα, αλλά πιθανότατα θα περιλαμβάνει περιοχικές τεχνικές που μπλοκάρουν τη αγωγή του σήματος από τους αλγούποδοχες (θωρακική επισκληρίδιος), αντιφλεγμονώδεις παρεμβάσεις για να μειωθεί η προκαλούμενη από τη νευρογενή φλεγμονή (στεροειδή, ΜΣΑΦ), και ουσίες που επιταχύνουν την αποδρομή της φλεγμονής (DHA/EPA ω-3 λιπαρά οξέα).

Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική κοινότητα προσπαθεί να εφαρμόσει στην κλινική πράξη ένα πρωτόκολλο πρόληψης του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου, ο οποίος πρέπει πλέον να θεωρείται μια χειρουργική επιπλοκή. Η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο μπορεί να ελαττώσει το ποσοστό του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου. Αυτό είναι μια διαδικασία που πρέπει να ξεκινά από τον προγραμματισμό της επέμβασης και απαιτεί συνεργασία μεταξύ του χειρουργού και του αναισθησιολόγου. Η ομάδα του Tawfic το 2017 ανασκόπησαν τους γνωστούς προγνωστικούς παράγοντες για χρόνια μετεγχειρητικό πόνο [66]. Συμπερασματικά, συστήνουν μία δέσμη μέτρων που περιλαμβάνει την προεγχειρητική αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου, την προετοιμασία των ασθενών, τη βελτιστοποίηση των αναισθητικών και χειρουργικών τεχνικών και την προσεκτική και επαρκή αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου. Επίσης, προτείνουν ένα εξατομικευμένο πλάνο για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, προκειμένου να αντιμετωπιστεί εγκαίρως ο επιμένων πόνος. Έτσι, τα τελευταία χρόνια διάφορα νοσηλευτικά ιδρύματα έχουν αρχίσει να αναπτύσσουν εξειδικευμένα προγράμματα με τη συμμετοχή διαφόρων ειδικοτήτων προκειμένου να προληφθεί ο χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος [67]. Αυτή η μεταβατική υπηρεσία αντιμετώπισης του πόνου μπορεί τελικά να προσδιορίσει τις μεθόδους εκείνες που μπορούν να ελαττώσουν και να μετριάσουν την εμφάνιση των χρόνιων επώδυνων μετεγχειρητικών συνδρόμων.

6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ

Η θεραπευτική προσέγγιση του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή αρχίζει με την εκτίμηση του είδους και της αιτίας του πόνου. Όπως και με κάθε μορφή χρόνιου πόνου, είναι σημαντικό να διερευνώνται οι αντιστρέψιμες αιτίες. Κατ' αρχάς λοιπόν, στους ασθενείς με κακοήθεια, πρέπει να αποκλείεται η υποτροπή του όγκου σε κάθε επίσκεψη μετεγχειρητικά. Η υποτροπή της νόσου μπορεί να εκδηλωθεί με την έναρξη νέου πόνου ή αλλαγή στον υπάρχοντα πόνο. Η θεραπεία για τον πόνο που οφείλεται σε υποτροπή της νόσου διαφέρει από αυτή για τον χρόνιο μη καρκινικό πόνο και μπορεί να περιλαμβάνει χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή επανεπέμβαση.

Οι ασθενείς που επανεξετάζονται μετεγχειρητικά σε χειρουργικά εξωτερικά ιατρεία ή από τον οικογενειακό γιατρό τους, πρέπει σε κάθε επίσκεψη να εκτιμώνται για μετεγχειρητικό πόνο. Ιδανικά, η πρώτη μετεγχειρητική επίσκεψη σε εξωτερική βάση θα πρέπει να αποτελεί μέρος του χειρουργικού πλάνου. Στις πρώτες 2-4 εβδομάδες μετά την επέμβαση, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη αναλγητική θεραπεία για την ανακούφιση του πόνου. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει οπιοειδή, αντιεπιληπτικά ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Η συνταγογράφηση των οπιοειδών πρέπει να γίνεται με προσοχή με στόχο τη σταδιακή μείωση και διακοπή τους εντός 4-6 εβδομάδων προς αποφυγή της ανάπτυξης εθισμού. Ασθενείς με πόνο που επιμένει πέραν των 3 μηνών πρέπει να παραπέμπονται σε οργανωμένη κλινική αντιμετώπισης του πόνου [3].

Εφόσον ξεκαθαριστεί πως ο πόνος δεν οφείλεται σε όγκο ή άλλο αντιστρέψιμο αίτιο, όπως κάταγμα πλευρών ή συστροφή πνεύμονα, είναι σημαντικό να χαρακτηριστεί ο πόνος για να πιστοποιηθεί και να αναγνωριστεί η ύπαρξη νευροπαθητικού στοιχείου. Υπάρχουν αρκετά εργαλεία screening που μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση της παρουσίας νευροπαθητικού πόνου.

Μια σειρά από κατευθυντήριες οδηγίες έχουν αναπτυχθεί για την θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου και παρέχουν συμβουλές για την φαρμακολογική αντιμετώπιση [69,70]. Αυτή περιλαμβάνει τη χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών,

SSRI's και αντιεπιληπτικών σαν θεραπεία πρώτης και δεύτερης γραμμής. Τα οπιοειδή και τα κανναβινοειδή θεωρούνται επιλογή τρίτης γραμμής στο νευροπαθητικό πόνο. Επίσης, τοπικά σκευάσματα όπως η κρέμα καψαϊκίνης ή η τοπική λιδοκαΐνη μπορούν να βοηθήσουν[71]. Η θεραπεία με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων σύνθετων τοπικών σκευασμάτων μπορεί να εφαρμοστεί σε συνεργασία με εξειδικευμένους στον πόνο γιατρούς. Για ένα μικρό ποσοστό ασθενών, η φαρμακευτική αγωγή θα είναι ανεπαρκής στον έλεγχο του πόνου, ώστε να επιτρέψει στον ασθενή να λειτουργεί ικανοποιητικά στην καθημερινότητά του. Μια πρόσφατη αναφορά επαναπρογραμματισμού ενός νευροδιεγέρτη του νωτιαίου μυελού που ανακούφισε από τον χρόνια πόνο μετά από θωρακοτομή δίνει ελπίδες για μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με ανθεκτικό χρόνια πόνο [72] .

Ακόμα μία θεραπεία που φαίνεται να έχει θέση στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή είναι ο TENS . Ο βελονισμός από την άλλη, δεν έχει μελετηθεί μετά από θωρακοτομή αν και είναι αποτελεσματικός σε άλλα χρόνια επώδυνα σύνδρομα. Υπάρχουν και κάποιες αναφορές περιστατικών όπου η χρήση botox ανακούφισε από τον πόνο για τουλάχιστον 12 εβδομάδες [73]. Δεν είναι γνωστό αν αυτή η επίδραση διαρκεί ή αν επαναλαμβάνεται και γι' αυτό πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω.

Το θεραπευτικό πρωτόκολλο αντιμετώπισης του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή μπορεί να απαιτεί δοκιμές διαφόρων τύπων θεραπείας προκειμένου να καθοριστεί η βέλτιστη προσέγγιση για κάθε ασθενή. Αυτό πιθανά να απαιτεί την ενεργό εμπλοκή διαφόρων ειδικοτήτων.

Συμπερασματικά λοιπόν, η θεραπεία του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή περιλαμβάνει:

- Πρώιμη μετεγχειρητική εκτίμηση του πόνου και αποκλεισμό αναστρέψιμων αιτιών
- Θεραπεία με μη-οπιοειδή αναλγητικά όπως αντιεπιληπτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα
- Λελογισμένη χρήση των οπιοειδών με προσεκτική παρακολούθηση του αποτελέσματος και των παρενεργειών

- Παραπομπή σε διεπιστημονική κλινική αντιμετώπισης του πόνου
- Τοπική χρήση λιδοκαΐνης, καψαΐκίνης και άλλων σύνθετων σκευασμάτων
- Ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές όπως TENS, botox και βελονισμός
- Επεμβατικές τεχνικές όπως διέγερση του νωτιαίου μυελού

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο χρόνιος πόνος μετά από θωρακοτομή αποτελεί δυστυχώς μία συχνή παρενέργεια της επέμβασης, καθώς επηρεάζει σχεδόν τους μισούς ασθενείς. Ο πόνος πολύ συχνά είναι νευροπαθητικής φύσεως και μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την λειτουργική ικανότητα του ατόμου, μέχρι και δύο χρόνια μετεγχειρητικά. Ο χρόνιος πόνος μετά από θωρακοτομή αντιμετωπίζεται δύσκολα, γι' αυτό και είναι ζωτικής σημασίας η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου και η εφαρμογή προληπτικών θεραπευτικών μέτρων. Δυστυχώς όμως, δεν υπάρχει προς το παρόν ένας σταθμισμένος και αντικειμενικός τρόπος εκτίμησης του κινδύνου και επιπλέον δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα ενός προληπτικού, θεραπευτικού πρωτοκόλλου. Από την άλλη, είναι γνωστό πως η επαρκής αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου προλαμβάνει την ανάπτυξη χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή και πως υπάρχουν κάποιοι χρήσιμοι τρόποι πρόβλεψης του κινδύνου εμφάνισης χρόνιου πόνου.

Επομένως, η αντιμετώπιση του οξέος πόνου πρέπει να είναι πολυπαραγοντική και να περιλαμβάνει τη θωρακική επισκληρίδιο, φαρμακολογικές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις, ενώ η εφαρμογή ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών βοηθά μειώνοντας το χειρουργικό τραύμα. Επιπλέον, η χρήση προεγχειρητικά δοκιμασιών όπως τα DNIC και QST σε συνδυασμό με τη χρήση ερωτηματολογίων για νευροπαθητικό πόνο άμεσα μετεγχειρητικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου. Με αυτόν τον τρόπο, η περιεγχειρητική φροντίδα θα είναι στοχευμένη στην πρόληψη της ανάπτυξης χρόνιου πόνου. Τέλος, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εστιάσει στην επίδραση των πρωτοκόλλων ERAS, συμπεριλαμβανομένης της πρώιμης κινητοποίησης, της πρώιμης αφαίρεσης των παροχετεύσεων και συμπληρωματικά της ολοκληρωμένης φροντίδας υγείας στην αποφυγή του χρόνιου πόνου μετά από θωρακοτομή.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; **367**: 1618–25.
2. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *European journal of anaesthesiology* 2015; **32**: 725–34.
3. Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. Persistent postsurgical pain in a general population: Prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain* 2012; **153**: 1390–6.
4. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 Years on. *British Journal of Anaesthesia* 2008; **101**: 77–86.
5. Racine M, Sánchez-Rodríguez E, Gálan S et al. Factors associated with suicidal ideation in patients with chronic non-cancer pain. *Pain Medicine (United States)* 2017; **18**: 283–93.
6. Treede RD, Rief W, Barke A et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019; **160**: 19–27.
7. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review - PubMed.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273105/> (accessed March 16, 2022).
8. Schug SA, Lavand'Homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 2019; **160**: 45–52.
9. Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: A follow-up study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1999; **43**: 563–7.

10. Hazelrigg SR, Cetindag IB, Fullerton J. Acute and chronic pain syndromes after thoracic surgery. *Surgical Clinics of North America* 2002; **82**: 849–65.
11. Kalso E, Perttunen K, Kaasinen S. Pain after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1992; **36**: 96–100.
12. Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D, Duffy JP. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006; **29**: 800–5.
13. Steegers MAH, Snik DM, Verhagen AF, van der Drift MA, Wilder-Smith OHG. Only Half of the Chronic Pain After Thoracic Surgery Shows a Neuropathic Component. *Journal of Pain* 2008; **9**: 955–61.
14. Hopkins, PhD, RN KG, Hoffman, PhD, RN LA, Dabbs, PhD, RN ADV et al. Postthoracotomy Pain Syndrome Following Surgery for Lung Cancer: Symptoms and Impact on Quality of Life. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology* 2015; **6**: 121.
15. Arends S, Böhmer AB, Poels M et al. Post-thoracotomy pain syndrome: seldom severe, often neuropathic, treated unspecific, and insufficient. *Pain reports* 2020; **5**.
16. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clinical Journal of Pain* 1996; **12**: 50–5.
17. Shanthanna H, Aboutouk D, Poon E et al. A retrospective study of open thoracotomies versus thoracoscopic surgeries for persistent postthoracotomy pain. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016; **35**: 215–20.
18. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* 2002; **97**: 1234–44.

19. Hetmann F, Kongsgaard UE, Sandvik L, Schou-Bredal I. Prevalence and predictors of persistent post-surgical pain 12 months after thoracotomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2015; **59**: 740–8.
20. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 2006; **10**: 287.
21. Ochroch EA, Gottschalk A, Troxel AB, Farrar JT. Women suffer more short and long-term pain than men after major thoracotomy. *Clinical Journal of Pain* 2006; **22**: 491–8.
22. Liebeskind JC. Pain can kill. *Pain* 1991; **44**: 3–4.
23. Katz J, Asmundson GJG, McRae K, Halket E. Emotional numbing and pain intensity predict the development of pain disability up to one year after lateral thoracotomy. *European Journal of Pain* 2009; **13**: 870–8.
24. Hetmann F, Kongsgaard UE, Sandvik L, Schou-Bredal I. Post-thoracotomy pain syndrome and sensory disturbances following thoracotomy at 6-and 12-month follow-ups. *Journal of Pain Research* 2017; **10**: 663–8.
25. Rut M, Machoy-Mokrzyńska A, Ręclawowicz D et al. Influence of variation in the catechol-O-methyltransferase gene on the clinical outcome after lumbar spine surgery for one-level symptomatic disc disease: A report on 176 cases. *Acta Neurochirurgica* 2014; **156**: 245–52.
26. Song JG, Shin JW, Lee EH et al. Incidence of post-thoracotomy pain: A comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2012; **41**: 1078–82.
27. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; **2013**.

28. Mcnicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2014; **58**: 1199–213.
29. Mendola C, Cammarota G, Netto R et al. S(+)-ketamine for control of perioperative pain and prevention of post thoracotomy pain syndrome: a randomized, double-blind study. *Minerva anesthesiologica* 2012; **78**: 757–66.
30. Kinney MAO, Hooten WM, Cassivi SD et al. Chronic postthoracotomy pain and health-related quality of life. *Annals of Thoracic Surgery* 2012; **93**: 1242–7.
31. Mishra A, Singh Nar A, Bawa A, Kaur G, Bawa S, Mishra S. Pregabalin in Chronic Post–thoracotomy Pain. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR* 2013; **7**: 1659.
32. Comez M, Celik M, Dostbil A et al. The effect of pre-emptive intravenous Dexketoprofen + thoracal epidural analgesia on the chronic post-thoracotomy pain. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2015; **8**: 8101.
33. Baidya DK, Khanna P, Maitra S. Analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral and epidural analgesia for thoracic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2014; **18**: 626–36.
34. Ding X, Jin S, Niu X, Ren H, Fu S, Li Q. A comparison of the analgesia efficacy and side effects of paravertebral compared with epidural blockade for thoracotomy: An updated meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; **9**.
35. Şentürk M, Özcan PE, Talu GK et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesthesia and Analgesia* 2002; **94**: 11–5.
36. Tiippana E, Nilsson E, Kalso E. Post-thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia: A prospective follow-up study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003; **47**: 433–8.

37. Andreae MH, Andreae DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; **2012**.

38. Nosotti M, Baisi A, Mendogni P, Palleschi A, Tosi D, Rosso L. Muscle sparing versus posterolateral thoracotomy for pulmonary lobectomy: Randomised controlled trial. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2010; **11**: 415–9.

39. Elshiekh MAF, Lo TTH, Shipolini AR, McCormack DJ. Does muscle-sparing thoracotomy as opposed to posterolateral thoracotomy result in better recovery? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2013; **16**: 60–7.

40. Nomori H, Horio H, Fuyuno G, Kobayashi R. Non-serratus-sparing antero-axillary thoracotomy with disconnection of anterior rib cartilage: Improvement in postoperative pulmonary function and pain in comparison to posterolateral thoracotomy. *Chest* 1997; **111**: 572–6.

41. Furrer M, Rechsteiner R, Eigenmann V, Signer C, Althaus U, Ris HB. Thoracotomy and thoracoscopy: Postoperative pulmonary function, pain and chest wall complaints. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1997; **12**: 82–7.

42. Burke S, Shorten GD. When pain after surgery doesn't go away... *Biochemical Society Transactions* 2009; **37**: 318–22.

43. Yamashita Y, Mukaida H, Harada H, Tsubokawa N. Post-thoracotomy pain and long-term survival associated with video-assisted thoracic surgery lobectomy methods for clinical T1N0 lung cancer: A patient-oriented, prospective cohort study. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2013; **44**.

44. Nomori H, Cong Y, Sugimura H. Limited thoracotomy for segmentectomy: a comparison of postoperative pain with thoracoscopic lobectomy. *Surgery Today* 2016 **46**:11 2016; **46**: 1243–8.

45. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic

surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016; **17**: 836–44.

46. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C et al. Postoperative pain and superficial abdominal reflexes after posterolateral thoracotomy. *Annals of Thoracic Surgery* 1997; **64**: 207–10.

47. Benedetti F, Vighetti S, Ricco C et al. Neurophysiologic assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998; **115**: 841–7.

48. Maguire MF, Latter JA, Mahajan R, Beggs FD, Duffy JP. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006; **29**: 873–9.

49. Wildgaard K, Ringsted TK, Ravn J, Werner MU, Kehlet H. Late sensory changes following chest drain insertion during thoracotomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2013; **57**: 776–83.

50. García-Tirado J, Rieger-Reyes C. Suture Techniques of the Intercostal Space in Thoracotomy and Their Relationship With Post-Thoracotomy Pain: A Systematic Review. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 2012; **48**: 22–8.

51. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nature Reviews Drug Discovery* 2014 13:7 2014; **13**: 533–48.

52. Huh Y, Ji RR, Chen G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain. *Frontiers in Immunology* 2017; **8**: 1014.

53. Li X, Hu L. The role of stress regulation on neural plasticity in pain chronification. *Neural Plasticity* 2016; **2016**.

54. Kinney MAO, Mantilla CB, Carns PE et al. Preoperative Gabapentin for Acute Post-thoracotomy Analgesia: A Randomized, Double-Blinded, Active Placebo-Controlled Study. *Pain Practice* 2012; **12**: 175–83.

55. Humble SR, Dalton AJ, Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *European Journal of Pain* 2015; **19**: 451–65.
56. Khalil KG, Boutrous ML, Irani AD et al. Operative Intercostal Nerve Blocks With Long-Acting Bupivacaine Liposome for Pain Control After Thoracotomy. *The Annals of Thoracic Surgery* 2015; **100**: 2013–8.
57. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *European journal of anaesthesiology* 2015; **32**: 725–34.
58. Salvat E, Schweitzer B, Massard G et al. Effects of β_2 agonists on post-thoracotomy pain incidence. *European Journal of Pain* 2015; **19**: 1428–36.
59. Brulotte V, Ruel MM, Lafontaine E, Chouinard P, Girard F. Impact of Pregabalin on the Occurrence of Postthoracotomy Pain Syndrome: A Randomized Trial. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2015; **40**: 262–9.
60. de Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and Peripheral Inflammation. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013; **19**: 403–10.
61. Dualé C, Sibaud F, Guastella V et al. Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy. *European Journal of Pain* 2009; **13**: 497–505.
62. Gottschalk A, Ochroch EA. Clinical and demographic characteristics of patients with chronic pain after major thoracotomy. *Clinical Journal of Pain* 2008; **24**: 708–16.
63. Granot M. Can we predict persistent postoperative pain by testing preoperative experimental pain? doi 10.1097/ACO.0b013e32832a40e1.
64. Granot M, Yarnitsky D, Crispel Y et al. Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk Cite this paper Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. doi 10.1016/j.pain.2007.10.033.

65. Carroll IR, Hah JM, Barelka PL et al. Pain Duration and Resolution following Surgery: An Inception Cohort Study. *Pain Medicine* 2015; **16**: 2386–96.
66. Tawfic Q, Kumar K, Pirani Z, Armstrong K. Prevention of chronic post-surgical pain: the importance of early identification of risk factors. *Journal of Anesthesia* 2017 31:3 2017; **31**: 424–31.
67. Katz J, Weinrib A, Fashler SR et al. The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *Journal of Pain Research* 2015; **8**: 695.
68. Thoracic PM-P and P of A for, 2019 undefined. Chronic Post-thoracotomy Pain. *Springer*.
69. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *The American Journal of Medicine* 2009; **122**: S22–32.
70. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *PAIN* 2007; **132**: 237–51.
71. Sansone P, Passavanti MB, Fiorelli A et al. Efficacy of the topical 5% lidocaine medicated plaster in the treatment of chronic post-thoracotomy neuropathic pain. <http://dx.doi.org/10.2217/pmt-2016-0060> 2017; **7**: 189–96.
72. Knezevic NN, Rana M v., Czarnocki P, Anantamongkol U. Reprogramming of in situ spinal cord stimulator for covering newly developed postthoracotomy pain. *Journal of Clinical Anesthesia* 2015; **27**: 411–5.
73. Fabregat G, Asensio-Samper JM, Palmisani S, Villanueva-Pérez VL, de Andrés J. Subcutaneous Botulinum Toxin for Chronic Post-Thoracotomy Pain. *Pain Practice* 2013; **13**: 231–4.