



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



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**Αλγολογία**

Αντιμετώπιση του Πόνου

Διάγνωση και Θεραπεία

Φαρμακευτικές, Παρεμβατικές και άλλες Τεχνικές

## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ :

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΙΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ**

**ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.**

**Μεταπτυχιακός Φοιτητής: Γαλανόπουλος Γεώργιος**

**Αναισθησιολόγος Επιμελητής Β' Γ.Ν.Π. Τζάνειο**

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Παρασκευά Άντεια**

Αθήνα, 2022

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Αλγολογία: Αντιμετώπιση του Πόνου. Διάγνωση και Θεραπεία. Φαρμακευτικές και άλλες Τεχνικές».

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΟΧΟΜΕΝΩΝ

I.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
II.	ABSTRACT	4
III.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
IV.	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	6
V.	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	6
VI.	ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΩΣ ΠΟΝΟΥ	8
VII.	ΣΤΙΒΑΔΕΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ	11
VIII.	ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΠΥΛΗΣ	12
IX.	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΜΕΘ	13
X.	ΣΤΟΧΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	17
XI.	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ	17
XII.	ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΩΝ	18
XIII.	ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ	20
XIV.	ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ	21
XV.	ΕΠΙΛΟΓΗ ΟΠΙΟΕΙΔΟΥΣ	27
XVI.	ΜΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ	33
XVII.	ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ	38
XVIII.	ΣΤΟΧΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	39
XIX.	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	42
XX.	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	43
XXI.	ΑΡΘΡΑ	45
XXII.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	48
XXIII.	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	51
XXIV.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	52
XXV.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	53

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο πόνος των βαρέως πασχόντων ασθενών, νοσηλευόμενων σε μονάδες εντατικής θεραπείας, οφείλεται σε υποκείμενη ασθένεια ή τραυματισμό ή πρόσφατο χειρουργείο ή σε επίπονα ερεθίσματα. Υποεκτιμάται και συνεπώς δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς, λόγω της αδυναμίας των ασθενών να εκφράσουν το άλγος τους. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να μελετηθεί η χρήση και η αποτελεσματικότητα των αναλγητικών φαρμάκων σε αυτούς τους ασθενείς, στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας για την αντιμετώπιση του οξέος και χρόνιου πόνου. Αναζητήθηκαν προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες μέσω βάσεων δεδομένων. Επιλέχθηκαν οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια, προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες, που εκτιμούν την χορήγηση ενός οπιοειδούς ή συνοδού αναλγητικού φαρμάκου που χορηγήθηκε συστηματικά σε ενήλικες ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ (ηλικίας > 18 ετών) και τα οποία δημοσιεύτηκαν την τελευταία δεκαπενταετία. Για την αντιμετώπιση του πόνου ή της δυσφορίας σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό ή για το μέτριο μη νευροπαθητικό πόνο, προτιμάται η χορήγηση φεντανύλης, μορφίνης ή υδρομορφόνης, καθώς είναι τιτλοποιήσιμοι παράγοντες ταχείας δράσης για την επίτευξη ικανοποιητικής αναλγησίας χωρίς να προκαλείται σοβαρή αναπνευστική καταστολή. Σε πιθανή πρόωπη αποσωλήνωση προτιμάται η ρεμιφεντανίλη λόγω της υπερβραχείας δράσης της. Η δεξμεδετομιδίνη επιτρέπει την μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών και των παρενεργειών τους στον βαρέα πάσχοντα ασθενή. Η αποτελεσματικότητα των αναλγητικών μπορεί να βελτιστοποιηθεί με την ενδοφλέβια χορήγηση, τα προγράμματα συνεχούς ή τακτικής χορήγησης και από την ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία. Μια πολυπαραγοντική προσέγγιση στη θεραπεία του πόνου μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της ανάπτυξης εξάρτησης από οπιοειδή και ανοχής μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Επομένως η χρήση μη οπιοειδών φαρμάκων καθώς και η περιοχική αναισθησία θα αποκτήσουν όλο και πιο σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του πόνου στις ΜΕΘ.

## ABSTRACT

The pain of critically ill patients in intensive care units is caused by underlying illness or trauma or noxious stimuli. It is underestimated hence not managed adequately, due to inability of the patients to express their pain. The purpose of this review is to study the use and effectiveness of analgesics in these patients, in terms of multimodal analgesia to manage acute and chronic pain. Prospective, randomized, double blinded studies were reviewed in databases. Included articles were prospective randomized, double blinded studies, which assessed the administration of an opioid or concomitant analgesic medicament administered systemically to adult patients hospitalized in the ICU (age > 18 years) and which were published in the last fifteen years. For the management of pain and distress of the patients receiving mechanical ventilation or the moderate non neuropathic pain, the use of fentanyl, morphine, or hydromorphone is preferred as they are fast-acting and titratable agents and they achieve satisfactory analgesia without causing severe respiratory depression. In cases of early extubation, remifentanyl is preferred as it is an ultrashort duration agent. Dexmedetomidine allows the reduction of opioid consumption and their side effects in the critically ill patients. The effectiveness of the analgesics may be optimized by the intravenous administration, the continuous or regular administration schedule and patient-controlled analgesia. A multifactorial approach to pain management may prevent the development of opioid dependence and tolerance after intensive care unit discharge. Therefore, the use of non-opioid drugs as well as regional anesthesia will acquire an increasingly important role in the treatment of pain in intensive care units.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με το Διεθνή Οργανισμό Μελέτης του Πόνου (IASP, International Association for the Study of Pain), ο πόνος ορίζεται ως μια «δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητικά ιστική βλάβη, ή περιγράφεται με όρους τέτοιας βλάβης». Ο πόνος είναι από τα πιο καταστροφικά συμπτώματα και συχνά συναντάται σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων των καρκινοπαθών ασθενών. Η ποιότητα ζωής που βιώνει ένας ασθενής μπορεί να επηρεαστεί δραματικά, ανεξάρτητα από τη βασική διάγνωση της νόσου του. Αυτό συμβαίνει γιατί ο πόνος δεν είναι μόνο μια αισθητική αντίληψη αλλά έχει και συναισθηματικές, γνωστικές και συμπεριφορικές συνιστώσες, οι οποίες πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψιν. Η αντίληψη του πόνου επίσης επηρεάζεται από την ιδιοσυγκρασία του κάθε ασθενούς, από περιβαλλοντικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Για αυτό ο πόνος που υποθεραπεύεται μπορεί να έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις όσον αφορά την ευαισθητοποίηση στον πόνο, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού, τη νευροφυσιολογία και τη στάση ζωής γενικότερα. Είναι λοιπόν σημαντικό οι επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν παιδιά όλων των ηλικιών να είναι εκπαιδευμένοι, ώστε να αναγνωρίζουν και να θεραπεύουν τον πόνο, είτε αυτός είναι οξύς, είτε χρόνιος.

Η έννοια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας εισήχθη την τελευταία δεκαετία και στοχεύει στην βελτίωση της αναλγησίας, λόγω της συνέργειας ανάμεσα σε διάφορα αναλγητικά (οπιοειδή, ΜΣΑΦ, επικουρικά αναλγητικά) με παράλληλη μείωση των δόσεων κάθε ομάδας φαρμάκων και επομένως μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Η πολυπαραγοντική αναλγησία είναι η σύγχρονη μέθοδος προσέγγισης στη διαχείριση του οξέος πόνου και εκτός από φαρμακευτική αγωγή (απλά αναλγητικά, οπιοειδή και συνοδά αναλγητικά), περιλαμβάνει περιοχική αναισθησία, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, φυσικοθεραπεία, άσκηση και πνευματικότητα. Όλα αυτά δρουν συνεργικά και επιτυγχάνουν πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου με λιγότερες παρενέργειες.

## Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

### Ταξινόμηση του πόνου

Πολλά συστήματα ταξινόμησης έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν τους διαφορετικούς τύπους του πόνου. Η πιο συχνή ταξινόμηση διαχωρίζει τον πόνο σε οξύ ή χρόνιο, κακοήθη ή καλοήθη και αλγαισθητικό ή νευροπαθητικό (1).

Οι περισσότερες μελέτες είναι σύμφωνες με την ταξινόμηση του πόνου που παρουσιάζεται παρακάτω (2).

### Παθοφυσιολογική ταξινόμηση

#### Αλγαισθητικός:

Είναι ο πόνος που προκαλείται από τη διέγερση ειδικών υποδοχέων πόνου που ονομάζονται αλγουποδοχείς. Αυτοί οι υποδοχείς απαντούν σε ερεθίσματα όπως ψυχρό, θερμό, δόνηση, διάταση και χημικά που απελευθερώνονται από τους ιστούς εξαιτίας υποξίας, φλεγμονής ή καταστροφής των ιστών. Μπορεί να είναι σωματικός ή σπλαχνικός, ανάλογα με τους διεγερμένους υποδοχείς.

#### Νευροπαθητικός:

Ο πόνος που προκύπτει ως άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή νόσου που προσβάλλει το σωματοαισθητικό νευρικό σύστημα.

## **Αιτιολογική ταξινόμηση**

### **Καλοήθης:**

Ο πόνος που δεν οφείλεται σε κάποια κακοήθη πάθηση αλλά που εξακολουθεί να υπάρχει ακόμα και μετά τον αναμενόμενο χρόνο αποδρομής της νόσου που τον προκάλεσε, πολλές φορές για πολλούς μήνες ή ακόμα και χρόνια. Περιλαμβάνει το χρόνια μυοσκελετικό πόνο, το νευροπαθητικό πόνο, το σπλαχνικό πόνο και το χρόνια πόνο σε κάποιες αναιμίες. Η φυσικοθεραπεία και η κινητοποίηση είναι οι ενδεδειγμένες θεραπείες σε αυτή την κατηγορία (3).

### **Κακοήθης:**

Είναι ο πόνος που προκαλείται από ασθένειες οι οποίες περιορίζουν δυναμικά το προσδόκιμο επιβίωσης, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, το HIV/AIDS, η τελικού σταδίου οργανική ανεπάρκεια, η πλάγια μυοτροφική σκλήρυνση, η προχωρημένη χρόνια περιοριστική πνευμονοπάθεια και η προχωρημένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η διαχείριση του πόνου σε αυτές τις κατηγορίες ασθενών επικεντρώνεται περισσότερο στον έλεγχο των συμπτωμάτων και λιγότερο στη βελτίωση της λειτουργικότητας.

## **Ταξινόμηση με κριτήριο τη διάρκεια**

### **Οξύς:**

Είναι βραχυπρόθεσμος και αυτοπεριοριζόμενος και προέρχεται από μια συγκεκριμένη αιτία. Εξυπηρετεί μια προστατευτική βιολογική λειτουργία δρώντας ως προειδοποίηση μιας εξελισσόμενης ιστικής βλάβης. Είναι σύμπτωμα της εξέλιξης μιας νόσου και εμφανίζεται γύρω από τον τραυματισμένο ή τον πάσχοντα ιστό. Διαρκεί λιγότερο από έξι μήνες και απομακρύνεται μόλις αντιμετωπιστεί η αιτία που τον προκαλεί.

## **Χρόνιος:**

Είναι ο πόνος που επιμένει πέραν του συνήθους χρονικού διαστήματος που απαιτείται για την αποδρομή μιας οξείας ασθένειας ή για την ολοκλήρωση της επούλωσης ενός τραύματος. Το χρονικό αυτό διάστημα ορίζεται μεγαλύτερο των τριών ή των έξι μηνών από την έναρξη της νόσου.

## **Ταξινόμηση με κριτήριο την εντόπιση**

Ανάλογα με το σημείο του σώματος που πάσχει (αυχένας, πλάτη, κεφάλι) ή με την ανατομική λειτουργία του πάσχοντος ιστού (σπλαχνικός, ρευματικός, μυοπεριτοναϊκός, σκελετικός, νευρολογικός). Μπορεί να χρησιμεύσει για διαφορική διάγνωση και όχι σαν υπόβαθρο αντιμετώπισης του πόνου (4).

## **Παθοφυσιολογία οξέος πόνου**

Το αρχικό ερέθισμα για την οδό του πόνου αποτελεί η ενεργοποίηση των αλγούποδοχέων. Οι αλγούποδοχείς είναι ελεύθερες νευρικές απολήξεις οι οποίες βρίσκονται στο δέρμα, τους μύες, τις αρθρώσεις, τα οστά και τα εσωτερικά όργανα. Απαντούν σε θερμικά, χημικά και μηχανικά ερεθίσματα, αμέσως μετά τη γέννηση (5).

Οι προσαγωγές νευρικές ίνες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν βάσει της ταχύτητας του άξονα, της μυελινοποίησης και του μεγέθους της ίνας. Οι ίνες Αβ, είναι εμμύελες με ταχύτητα 35-75 msec και διαμέτρου 6-12 μm και μεταφέρουν το αίσθημα της αφής. Οι ίνες Αδ είναι επίσης εμμύελες με ταχύτητα 5-30 msec και διαμέτρου 1-5 μm και μεταφέρουν τα ερεθίσματα του οξέος εστιασμένου πόνου και της θερμοκρασίας. Οι ίνες C είναι αμύελες με ταχύτητα 0,5-2 msec και διαμέτρου 0,2-1,5 μm και μεταφέρουν τα ερεθίσματα του διάχυτου και βύθιου πόνου. Μεταφέρουν μόνο μεγάλου δυναμικού ενέργειας ερεθίσματα και αποτελούν το 70% των ινών του πόνου (6).

Το αλγαισθητικό μονοπάτι περιλαμβάνει τέσσερα στάδια: τη μετατροπή (transduction), τη μεταβίβαση (transmission), την τροποποίηση (modulation)



και την αντίληψη (perception). Τα επώδυνα ερεθίσματα προκαλούν βλάβη των ιστών και ενεργοποιούν τους αλγούποδοχείς οι οποίοι είναι ευαίσθητοι σε μηχανικά , σε θερμικά ή σε χημικά ερεθίσματα.

Οι παράγοντες που προκαλούν τη διέγερση των αλγούποδοχέων μπορεί να είναι τα ιόντα καλίου, η σεροτονίνη, η βραδικινίνη, η ισταμίνη, οι προσταγλανδίνες, τα λευκοτριένια, η ουσία P, η CGRP και το γαλακτικό οξύ. Αυτές οι ουσίες ενεργοποιούν τις νευρικές απολήξεις και μετατρέπουν το μηχανικό ή χημικό ερέθισμα σε ηλεκτρικό δυναμικό ενέργειας που αποτελεί την έναρξη για την οδό του πόνου (μετατροπή).

Το ηλεκτρικό περιβάλλον του κυττάρου μεταβάλλεται μέσω ειδικών ιόντων που ανοίγουν και κλείνουν κατά περίπτωση. Σημαντικό ρόλο στην περίπτωση των νευρικών ιών C, παίζουν οι θερμοευαίσθητοι μη ειδικοί δίαυλοι ιόντων (TRPV) οι οποίοι επιτρέπουν να περάσουν στο εσωτερικό της νευρικής ίνας ιόντα ασβεστίου, ιόντα μαγνησίου και μερικά ιόντα νατρίου, οι ηλεκτροευαίσθητοι ειδικοί δίαυλοι νατρίου (NaV) και οι ηλεκτροευαίσθητοι δίαυλοι καλίου (Kv) (3,7). Η νευρική ώση λοιπόν, μεταφέρεται με τους πρωτογενείς νευρώνες στο οπίσθιο κέρασ του NM, το νευρικό κύτταρο των οποίων βρίσκεται στο γάγγλιο της οπίσθιας ρίζας. Στο οπίσθιο κέρασ του NM δημιουργούνται συνάψεις με τους δευτερογενείς νευρώνες. Εκεί η πληροφορία-ερέθισμα μεταφέρεται στο θάλαμο μέσω του νωτιαιοθαλαμικού δεματίου (μεταβίβαση). Οι σπουδαιότεροι διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές είναι το γλουταμικό οξύ, η ουσία P, οι νευροκινίνη A, η δυνορφίνη, το CGRP κ.α. που προκαλούν εκπόλωση στο μετασυναπτικό νευρώνα.

Εκτός από τη νωτιαιοθαλαμική οδό, ανιούσες οδοί του πόνου είναι επίσης η νωτιαιοποθαλαμική οδός, η νωτιαιοδικτυωτή οδός και η νωτιαιομεσεγκεφαλική οδός που ευθύνονται για τη ψυχολογική, συναισθηματική και συγκινησιακή αντίδραση στον πόνο, την εγρήγορση, την κινητοποίηση καθώς και για απαντήσεις από το ANΣ (6,8).

Οι νευρώνες του οπίσθιου κέρατος του NM συνάπτονται με νευρώνες του οπίσθιου κοιλιακού πυρήνα του θαλάμου και η πληροφορία του πόνου καταλήγει στην οπισθοκεντρική έλικα του βρεγματικού λοβού (9).

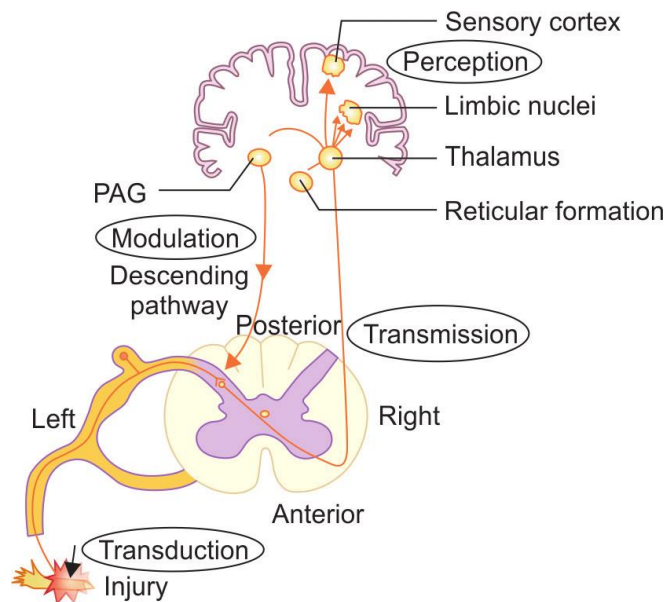
Από το βρεγματικό φλοιό στη συνέχεια, ξεκινούν ειδικές κατιούσες οδοί που προβάλλουν στα οπίσθια κέρατα του NM και είτε καταστέλλουν είτε ενισχύουν το πέρασμα των αλγαισθητικών μηνυμάτων στον εγκέφαλο.

Οι φυγόκεντρες οδοί είναι κυρίως ανασταλτικές και εντοπίζονται στους πυρήνες του στελέχους, στην περί τον υδραγωγό φαιά ουσία, στον πυρήνα της ραφής, τον παραγιγαντοκυτταρικό πυρήνα, τον μέλα και υπομέλα τόπο. Οι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές που ενισχύουν τις κατιούσες ανασταλτικές οδούς του πόνου είναι η νοραδρεναλίνη, το GABA, τα ενδογενή οπιοειδή κ.α. (τροποποίηση) (8).

Οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών οι οποίοι αποτελούν και φαρμακευτικό στόχο στην αντιμετώπιση του πόνου, βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια του δευτερογενούς νευρώνα του ΝΜ και είναι οι υποδοχείς νευροκινίνης, οι υποδοχείς μη NMDA, οι υποδοχείς NMDA, οι υποδοχείς νοραδρεναλίνης, οι μ-υποδοχείς των οπιοειδών κ.α. ανάλογα με τη λειτουργία που εξυπηρετεί η κάθε σύναψη (διεγερτική ή κατασταλτική) (3).

Η αντίληψη είναι η τελική διαδικασία κατά την οποία η μετατροπή, η μεταβίβαση και η τροποποίηση αλληλεπιδρούν με τη ψυχολογία του ατόμου για να δημιουργήσουν την τελική, υποκειμενική, συναισθηματική εμπειρία του πόνου. Η αντίληψη είναι μια δυναμική διαδικασία η οποία μπορεί να μεταβληθεί, να τροποποιηθεί και να επηρεαστεί από προηγούμενες εμπειρίες (8).

## Η ΟΔΟΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ



### Εικόνα 1: Οδός του πόνου

PAG - Periaqueductal gray

[https://www.researchgate.net/figure/Afferent-pain-pathway-Courtesy-basics-of-pain-management-by-Gautam-Das-reprinted-with\\_fig1\\_324776320](https://www.researchgate.net/figure/Afferent-pain-pathway-Courtesy-basics-of-pain-management-by-Gautam-Das-reprinted-with_fig1_324776320)

[accessed 13 Sep, 2022]

Η φαιά ουσία του οπίσθιου κέρατος του ΝΜ είναι οργανωμένη σε στιβάδες ή πέταλα (I έως X) και περιεγράφηκαν για πρώτη φορά από το Rexed το 1952 σε τομές ΝΜ γάτας. Οι στιβάδες I έως VI σχηματίζουν το οπίσθιο κέρατος για την επεξεργασία του πόνου και των άλλων αισθήσεων. Στις στιβάδες αυτές βρίσκονται ανασταλτικοί και διεγερτικοί νευρώνες, πολλές συνάψεις και κύτταρα. Η στιβάδα I περιέχει κύτταρα που υποδέχονται τα ερεθίσματα του πόνου και της θερμότητας (ίνες Αδ) και οι νευράξονες των κυττάρων αυτών ακολουθούν τη νωτιαιοθαλαμική οδό, καταλήγοντας στους πυρήνες του θαλάμου, στη φαιά ουσία πέριξ του υδραγωγού και στην παραβραγχιακή περιοχή. Η στιβάδα II δέχεται ερεθίσματα από αλγούποδοχείς (ίνες C) και από ίνες Αβ (αφή). Στη στιβάδα αυτή βρίσκονται υποδοχείς των οπιοειδών και της

ουσίας P. Στη στιβάδα αυτή γίνεται η τροποποίηση των ερεθισμάτων από εντολές που έρχονται διαμέσου του οπισθοπλάγιου δερματίου από ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου. Οι συνάψεις της στιβάδας II παράγουν νευροδιαβιβαστές διεγερτικούς (γλουταμινεργικούς) και κατασταλτικούς (GABAνεργικούς). Υπάρχει επικοινωνία με τις άλλες στιβάδες και πολλοί νευράξονες ακολουθούν την νωτισοθαλαμική οδό. Οι στιβάδες III και IV περιέχουν κύτταρα που επικοινωνούν με τις άλλες στιβάδες και επίσης συνδέονται με τις Αβ ίνες. Οι στιβάδες V και VI περιέχουν κύτταρα που ανταποκρίνονται σε αλγογόνα (ίνες Αδ στη στιβάδα V) και μη αλγογόνα ερεθίσματα (ίνες Αβ) και σε ερεθίσματα από σπλαχνικές ίνες. Λειτουργούν σαν τροποποιητικό σύστημα των αλγαισθητικών ινών και σαν γενικός μηχανισμός επαγρύπνησης (διάχυτος ανασταλτικός έλεγχος του επώδυνου ερεθίσματος). Βρίσκεται σε συνάφεια με τα κύτταρα της στιβάδας II (3).

### **Θεωρία της πύλης :**

Το 1965 οι Meltzack and Wall προσπαθώντας να ερμηνεύσουν τους ενδογενείς μηχανισμούς ελέγχου του πόνου υπέθεσαν ότι το επώδυνο ερέθισμα για να φτάσει στον εγκέφαλο πρέπει να περάσει από μια <>. Η πύλη βρίσκεται στη στιβάδα II του ΝΜ όπου υπάρχουν διαβιβαστικοί νευρώνες και ανασταλτικοί ενδονευρώνες. Οι διαβιβαστικοί νευρώνες μεταβιβάζουν τον πόνο σε ανώτερα κέντρα του ΚΝΣ. Χαμηλής έντασης ερέθισμα διεγείρει τις Αβ ίνες και κλείνει η πύλη εισόδου. Επί επιμονής του ερεθίσματος ενεργοποιούνται οι Αδ και C ίνες, ανοίγει η πύλη εισόδου και το ερέθισμα γίνεται επώδυνο. Ανώτερα κέντρα μπορούν να κλείσουν την πύλη εισόδου. Οι βασικές ουσίες που αποκλείουν τα ερεθίσματα είναι οι ενδορφίνες, η νοραδρεναλίνη, η σεροτονίνη, τα κανναβινοειδή, και το GABA .

Πολλοί βαρέως πάσχοντες ασθενείς βιώνουν πόνο λόγω υποκείμενης ασθένειας ή τραυματισμού, πρόσφατο χειρουργείο ή άλλη επεμβατική πράξη, ή επιβλαβή ερεθίσματα που προκαλούνται από παρεμβάσεις στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ, π.χ. διασωλήνωση τραχείας, ρινογαστρικοί σωλήνες, μηχανικός αερισμός, τακτική νοσηλευτική φροντίδα όπως η μετακίνησή).

Σε αυτήν την βιβλιογραφική ανασκόπηση, εξετάζουμε την φυσιολογία, την αξιολόγηση και την θεραπεία του πόνου στο πλαίσιο της μονάδας εντατικής θεραπείας.

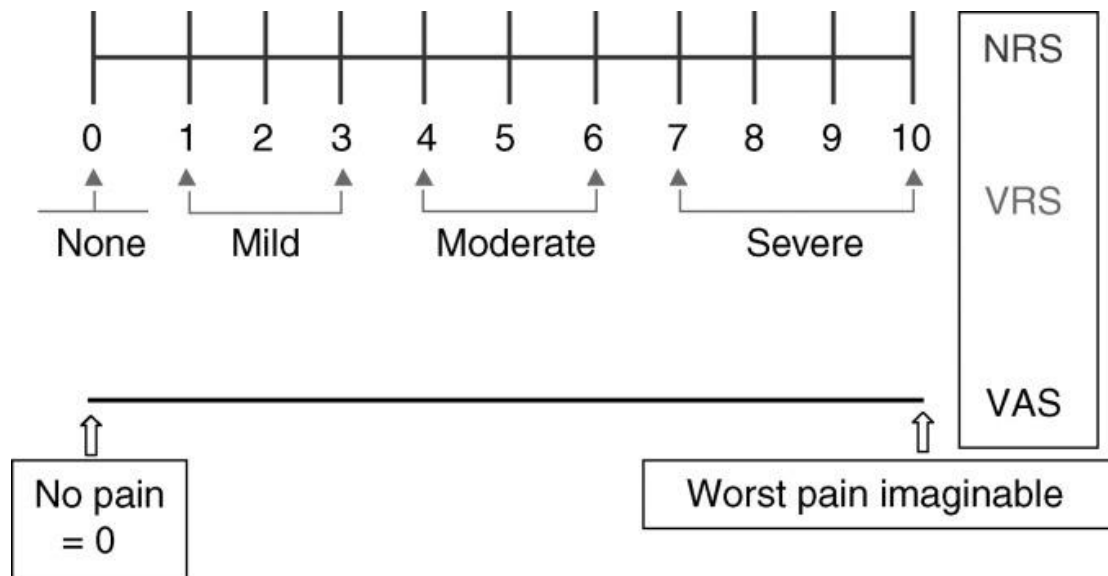
### **Εκτίμηση του πόνου :**

Η συχνή αξιολόγηση του πόνου που τεκμηριώνει την σοβαρότητα του, την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή και την εμφάνιση τυχόν παρενεργειών είναι απαραίτητη για τη διατήρηση ενός αποδεκτού επίπεδου άνεσης (10). Μια τέτοια συστηματική αξιολόγηση του πόνου βελτιώνει τα αποτελέσματα (10,11).

Η υποτίμηση και η υποθεραπεία του πόνου είναι συχνές φαινόμενα στην μονάδα εντατικής θεραπείας, αν και δεν έχουν όλοι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς πόνο (3,4,7,12-15). Διασωληνωμένοι ασθενείς με μειωμένο επίπεδο συνείδησης μπορεί να μην μπορούν να επικοινωνήσουν ότι έχουν πόνο. Ακόμη και ασθενείς που έχουν τις αισθήσεις τους και επικοινωνούν έχουν κυμαινόμενη ικανότητα να εκφράσουν την ανάγκη τους για αναλγησία.

- **Ασθενείς που διατηρούν ικανότητα επικοινωνίας :**

Για ασθενείς που μπορούν να επικοινωνήσουν η αξιολόγηση του πόνου περιλαμβάνει εργαλεία όπως η οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Score - VAS) όπου ο ασθενής μπορεί να σημειώσει οπουδήποτε κατά μήκος μιας γραμμής από το μηδενικό έως το μέγιστο που αντιπροσωπεύει τον χειρότερο δυνατό πόνο, η αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (Numeric Rating Scale - NRS) όπου ο ασθενής επιλέγει έναν διακριτό αριθμό στη γραμμή μεταξύ 0 και 10 (σχήμα 5) και η λεκτική κλίμακα αξιολόγησης (Verbal Rating Scale - VRS) όπου μπορεί να επιλέξει μια λέξη ή φράση που περιγράφει την αυξανόμενη ένταση του πόνου (σχήμα 6). Καθεμία από αυτές τις κλίμακες αξιολόγησής είναι αρκετά αξιόπιστη (16-18).



**EIKONA 2 : VAS (Visual Analogue Score) και NRS (Numerical Rating Scale)**

**VAS - Visual Analogue Score:** Ο ασθενής σημειώνει σε όποιο σημείο της γραμμής των 10 εκατοστών θέλει. Μετά μετριέται η απόσταση του σημείου από το σημείο no pain.

**NRS - Numerical Rating Scale:** Ο ασθενής βαθμολογεί τον πόνο από 1 έως 10 με το 10 να είναι ο πιο έντονος πόνος που έχει νιώσει ποτέ

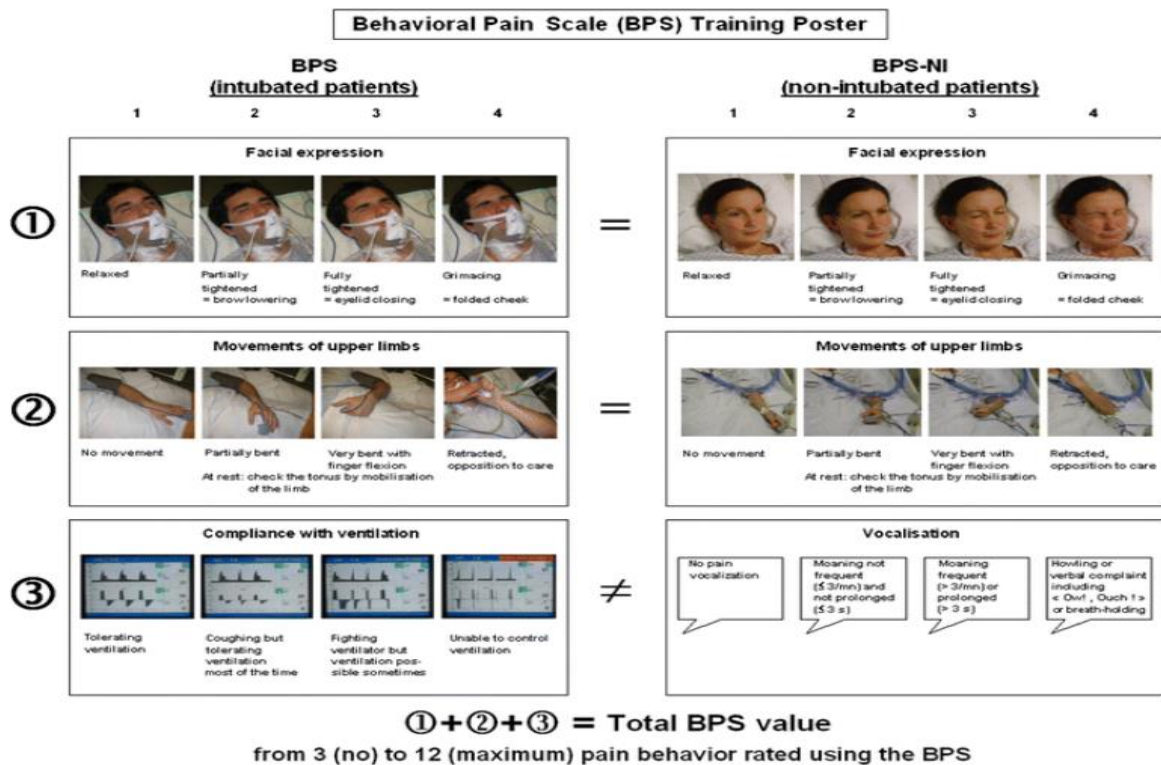
<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0007091217342630-gr1.jpg>

- Ασθενείς που δεν μπορούν να επικοινωνήσουν :

Όσοι δεν μπορούν να συμμετάσχουν στην αξιολόγηση, είναι σε αυξημένο κίνδυνο λανθασμένης αξιολόγησης και υποθεραπείας του πόνου και συνήθως χορηγείται αναλγησία όταν τα σημάδια του πόνου είναι αντικρουόμενα ή δεν είναι εύκολα να διαφοροποιηθούν από άλλα αίτια (13,19,20). Για αυτό αναπτύχθηκαν επικυρωμένα εργαλεία αξιολόγησης μη λεκτικών κριτηρίων όπως η Κλίμακα Πόνου Συμπεριφοράς (Behavioral Pain Scale - BPS) και το εργαλείο παρατήρησης πόνου στην ΜΕΘ (Critical-Care Pain Observation Tool - CPOT) (πίνακας 1 και πίνακας 2).

Αυτά τα εργαλεία χρησιμοποιούν συμπεριφορές που σχετίζονται με τον πόνο μαζί με δείκτες φυσιολογίας και έχουν εξαιρετική εγκυρότητα και αξιοπιστία και συνιστώνται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Εταιρεία

Εντατικής Θεραπείας (Society of Critical Care Medicine - SCCM ) Pain Agitation and Delirium (PAD) guidelines (16,21,22). Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν πιθανή αποτελεσματικότητα και νεότερων μεθόδων αξιολόγησης του πόνου όπως ο δείκτης πόνου της κόρης, ο οποίος βασίζεται σε φορητές υπέρυθρες μετρήσεις του μεγέθους της κόρης και αντανakλαστικές αποκρίσεις της κόρης στο φως (δείγμα της ακεραιότητας της λειτουργίας του μεσεγκεφάλου) ή επώδυνα ερεθίσματα (με μετρήσεις του πλάτους της αντανakλαστικής διαστολής της κόρης) (23,24).



### ΕΙΚΟΝΑ 3 :BEHAVIORAL PAIN SCALE

1 + 2 + 3 = συνολική βαθμολογία BPS

3= καθόλου πόνος 12= μέγιστος πόνος

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-009-1590-5/figures/1>

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1: CRITICAL CARE PAIN OBSERVATION TOOL

Sub-scale	Description	Score
Facial expression	Relaxed, neutral	0
	Tense	1
	Grimacing	2
Body movements	Absence of movements	0
	Protection	1
	Restlessness	2
Muscle tension	Relaxed	0
	Tense, rigid	1
	Very tense or rigid	2
Compliance with ventilation	Tolerating ventilator or movement	0
	Coughing but tolerating	1
	Fighting ventilator	2
Vocalization (extubated patients)	Talking in normal tone or no sound	0
	Sighing, moaning	1
	Crying out, sobbing	2

<https://www.researchgate.net/publication/269793850/figure/tbl4/AS:669077102149685@1536531820978/The-Critical-Care-Pain-Observation-Tool.png>

Όταν χρειάζεται, η οικογένεια μπορεί να εμπλακεί στη διαδικασία αξιολόγησης του πόνου του αγαπημένου της προσώπου, αν και δεν θα πρέπει να υποκαθιστά τον ρόλο και τη δέσμευση μιας ομάδας ΜΕΘ στην συστηματική αξιολόγηση του πόνου. Υπάρχει υποψία πόνου εάν παρατηρούνται μορφασμοί, συσπάσεις και σημάδια διέγερσης του συμπαθητικού ( π.χ. ταχυκαρδία, υπέρταση, ταχύπνοια , εφίδρωση)

Οι διαταραχές των ζωτικών σημείων από μόνες τους δεν είναι έγκυροι δείκτες για τον πόνο σε βαρέως πάσχοντες ενήλικες και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ως ενδείξεις για την έναρξη περαιτέρω αξιολόγησης με χρήση κατάλληλων και επικυρωμένων μεθόδων.



## **Στόχοι του ελέγχου του πόνου:**

Ο πρωταρχικός στόχος της αναλγησίας είναι η παροχή βέλτιστης άνεσης στον ασθενή. Αυτός ο στόχος είναι εξατομικευμένος για τον ασθενή και εξαρτάται από την κλινική κατάσταση, την αντοχή στον πόνο και τις παρενέργειες της αναλγητικής θεραπείας. Μερικοί ασθενείς προτιμούν να ανέχονται ένα ορισμένο επίπεδο πόνου προκειμένου να διατηρηθεί η εγρήγορση, ενώ άλλοι όχι.

Οι δευτερεύοντες στόχοι περιλαμβάνουν:

- Ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων φυσιολογικών αποκρίσεων στον πόνο (π.χ., αυξημένος υπερμεταβολισμός, κατανάλωση οξυγόνου, υπερπηκτικότητα και μεταβολές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού).
- Πρόληψη της ανάπτυξης συνδρόμων χρόνιου πόνου. Ανεπαρκής έλεγχος του οξέος πόνου μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα που έχουν ως αποτέλεσμα την επακόλουθη ανάπτυξη χρόνιου πόνου (8,25,26). Η αποφυγή επώδυνων ερεθισμάτων μπορεί να μην είναι δυνατή για ασθενείς σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), αλλά ο επαρκής έλεγχος του πόνου μπορεί να μειώσει την πιθανότητα για μακροχρόνιο πόνο, ο οποίος εμφανίζεται σε πολλούς επιζώντες βαριάς νόσου (27-30).

## **Πολυπαραγοντική Αναλγησία**

Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, η ανακούφιση του πόνου κατά κύριο λόγο επιτυγχάνεται με αναλγητικά φάρμακα που αλλοιώνουν τους κεντρικούς μηχανισμούς. Ένα ιδανικό φάρμακο θα είχε ταχεία έναρξη, ταχεία ανάνηψη, έλλειψη συσσώρευσης φαρμάκων, καμία τάση για πρόκληση αλλοδυνίας, υπεραλγησία ή εξάρτηση και καμία παρενέργεια ή τοξικότητα. Κανένα αναλγητικό δεν έχει όλα αυτά τα χαρακτηριστικά.

Τα οπιοειδή παραμένουν βασικός πυλώνας για τη διαχείριση του πόνου σε πολλούς βαρέως πάσχοντες ασθενείς, όπως σημειώνεται στις

κατευθυντήριες οδηγίες του PADIS (Clinical practice guidelines for the prevention and management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in adult patients in the ICU - PADIS) του 2018 της Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας (16). Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την χρήση των χαμηλότερων αποτελεσματικών δόσεων οπιοειδών λόγω ανησυχιών για την ασφάλεια που περιλαμβάνουν καταστολή της συνείδησης και αναπνοής, παραλήρημα, υπόταση, ειλεό, ναυτία, έμετο, κατακράτηση ούρων, κνησμό, ανοσοκαταστολή και ανάπτυξη ανοχής.

Έτσι, συνήθως χρησιμοποιείται μια πολυπαραγοντική προσέγγιση (δηλ. ένας συνδυασμός αναλγητικών φαρμάκων και τεχνικών, καθεμία με διαφορετικό μηχανισμό δράσης στο κεντρικό ή περιφερειακό νευρικό σύστημα) (11,16). Βασική αρχή: ο πόνος είναι ένα πολυπαραγοντικό, πολύπλοκο φαινόμενο και απαιτεί πολυπαραγοντική αντιμετώπιση με χορήγηση τουλάχιστον δυο παραγόντων με διαφορετικό τρόπο δράσης για την επίτευξη αναλγησίας με ελάττωση επιμέρους δόσεων και ελάττωση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αυτή η προσέγγιση μπορεί να περιλαμβάνει οπιοειδή και μη οπιοειδή ενδοφλέβια φάρμακα. Στα μη οπιοειδή φάρμακα περιλαμβάνονται η παρακεταμόλη, η κεταμίνη, φάρμακα για το νευροπαθητικό πόνο (π.χ. γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη, καρβαμαζεπίνη) και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Επίσης, η περιοχική αναισθησία και άλλες συμπληρωματικές θεραπείες (π.χ. μασάζ, μουσική, τεχνικές χαλάρωσης) (16) κατέχουν σημαντικό ρόλο. Η συγκεκριμένη προσέγγιση μπορεί να εξατομικευτεί με βάση την πηγή και τη σοβαρότητα του πόνου του ασθενούς (1,6,31). Πιθανά πλεονεκτήματα μιας πολυπαραγοντικής προσέγγισης περιλαμβάνουν βελτιωμένη αναλγησία, μειωμένη δόση οπιοειδών για την επίτευξη αποτελεσματικής αναλγησίας και μειωμένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα οπιοειδή.

## Χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών:

- **Ενδοφλέβια χορήγηση:**

Η ενδοφλέβια (IV) χορήγηση γενικά προτιμάται σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (16). Η απορρόφηση των φαρμάκων από το γαστρεντερικό είναι απρόβλεπτη λόγω δυσλειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος σε πολλούς βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Ωστόσο, χορήγηση υγρών σκευασμάτων από του στόματος μπορεί να είναι αποτελεσματική εάν η λήψη από το στόμα ή η λήψη με σωληνάριο σίτισης είναι καλά ανεκτή.

Η υποδόρια ή ενδομυϊκή (IM) χορήγηση φαρμάκων συχνά οδηγεί σε απρόβλεπτη και δυνητικά ανεπαρκή απορρόφηση (11), ιδιαίτερα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που έχουν οίδημα ή περιφερική υποαιμάτωση (π.χ. σοκ).

Ο έλεγχος του πόνου είναι πιο αποτελεσματικός εάν τα αναλγητικά χορηγούνται συνεχώς, σε τακτά χρονικά διαστήματα ή με τον έλεγχο του ασθενούς, παρά να χορηγείται όταν χρειάζεται / περιστασιακά (Pro Re Nata - PRN) ή από τον θεράποντα όταν ο ασθενής παραπονείται για πόνο) (32).

Για τα οπιοειδή αναλγητικά, συγκεκριμένες επιλογές περιλαμβάνουν (22):

- **Συνεχείς IV εγχύσεις**

Οι συνεχείς IV εγχύσεις οπιοειδών χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με συνεχή πόνο που δεν υποχωρεί γρήγορα ή/και για μέτριο έως σοβαρό πόνο που ελέγχεται ανεπαρκώς με επαναλαμβανόμενες δόσεις bolus.

Τυπικά, χορηγείται μια αρχική δόση bolus, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση σε χαμηλή δόση. Η έγχυση στη συνέχεια τιτλοποιείται στο επιθυμητό αποτέλεσμα, με στενή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα οπιοειδή. Εάν χρειάζεται, χορηγούνται συμπληρωματικές δόσεις bolus (16).

- **Bolus IV εγχύσεις**

Ενέσεις Bolus IV - Οι ενέσεις Bolus IV οπιοειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο του μέτριου πόνου, με τιτλοποίηση των επόμενων δόσεων.

Προληπτική αναλγησία για πόνο που σχετίζεται με γεγονότα (π.χ. αλλαγές επιδέσμου ή μετακίνηση) μπορεί να αντιμετωπιστεί με μια δόση IV bolus που χορηγείται ακριβώς πριν από την επώδυνη διαδικασία, με πρόσθετες δόσεις κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εάν χρειαστεί (16).

- **Ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία**

Ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία (Patient Controlled Analgesia - PCA) - Η PCA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν τις αισθήσεις τους για έλεγχο του μετεγχειρητικού ή άλλου πόνου που υποχωρεί γρήγορα (11,33). Αυτή η τεχνική επιτρέπει αυτοδοσολογία μέχρι ένα προκαθορισμένο όριο που έχει ορίσει ο κλινικός ιατρός.

Για τους περισσότερους ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών σ μηχανικό αερισμό τα ενδοφλέβια (IV) οπιοειδή αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για μη νευροπαθητικό πόνο (16). Σε ορισμένους ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση που είναι σε θέση να επικοινωνούν και έχουν μόνο ήπιο έως μέτριο πόνο, τα μη οπιοειδή αναλγητικά μπορεί να είναι επαρκή χωρίς συμπλήρωμα οπιοειδών.

Όλα τα οπιοειδή έχουν δράση σε έναν υποδοχέα οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένων αγωνιστών, ανταγωνιστών και μικτών αγωνιστών-ανταγωνιστών. Η αποτελεσματικότητα των οπιοειδών αναλγητικών οφείλεται κυρίως στη δέσμευση του μ υποδοχέα οπιοειδών (34). Ωστόσο, τουλάχιστον τέσσερις διακριτοί υποδοχείς οπιοειδών έχουν ταυτοποιηθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), υπεύθυνοι για πολλαπλές πιθανές παρενέργειες.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Receptor	Clinical Effects	Location
μ	Analgesia	Mesenteric plexus
	Changes smooth muscle tone	Brain
	Sedation	Spinal cord
	Mood alteration	Sub-mucosal
	Nausea/vomiting	plexus
δ	Decreases colonic transit time	Mesenteric plexus
		Brain
κ	Central analgesia	Mesenteric plexus
	Decreases colonic transit time	Brain
	Visceral nociception	Spinal cord
	antagonist	

<https://www.researchgate.net/publication/262342697/figure/tbl1/AS:601628902166554@1520450916593/Opioid-receptors-and-their-functions.png>

### Παρενέργειες χορήγησης οπιοειδών

Κίνδυνοι έναντι οφελών από τη χορήγηση οπιοειδών αξιολογούνται καθημερινά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, με επαγρύπνηση για την αναγνώριση των παρενεργειών (16).

#### ● Μειωμένη συνείδηση

Τα οπιοειδή ενισχύουν τις κατασταλτικές επιδράσεις άλλων συχνά χρησιμοποιούμενων ηρεμιστικών - αναλγητικών στο ΚΝΣ. Σε ασθενείς που είναι σε μηχανικό αερισμό, αυτή η παρενέργεια είναι πλεονέκτημα καθώς ενισχύει την καταστολή, επιτρέποντας χαμηλότερες δόσεις άλλων ηρεμιστικών. Ωστόσο, σε ασθενείς που αναρρώνουν από βαριά νόσο η μείωση της υπνηλίας και η ψυχική θόλωση είναι συνήθως επιθυμητή. Οι στρατηγικές για να επιτευχθεί αυτό περιλαμβάνουν πολυπαραγοντική αναλγησία (π.χ. χρήση μη οπιοειδών αναλγητικών, περιοχική αναισθησία και/ή μη φαρμακολογική θεραπεία), μείωση οπιοειδών ή αλλαγή οπιοειδών (π.χ. χρήση μεγαλύτερης διάρκειας δράσης οπιοειδών από του στόματος μεθαδόνη,

οξυκωδόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, θειική μορφίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, αντί για εγχύσεις φεντανύλης).

- **Καταστολή του αναπνευστικού κέντρου**

Η καταστολή της αναπνευστικής ώσης μπορεί να μην είναι κλινικά σημαντική σε ασθενείς που αερίζονται με μηχανικό αερισμό. Ωστόσο, είναι σημαντικό να μειώσουμε τη συνολική δόση οπιοειδών σε ασθενείς που αναπνέουν αυθόρμητα, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του απογαλακτισμού από τον μηχανικό αερισμό (35,36).

Οι ασθενείς που είναι πιο ευάλωτοι στις δυσμενείς συνέπειες της αναπνευστικής καταστολής είναι αυτοί που λαμβάνουν συνδυασμό οπιοειδών και ηρεμιστικών φαρμάκων (37,38). Σε μια μεγάλη μελέτη με πάνω από 4.500.000 ασθενείς σε παθολογικές και χειρουργικές κλινικές, αυτοί που λαμβάνουν και τους δύο τύπους των φαρμάκων είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιοπνευμονικής και αναπνευστικής ανακοπής (αναλογία πιθανοτήτων [OR] 3,83, 95% CI 3,74-3,92 για ασθενείς παθολογικής κλινικής, και OR 2,34, 95% CI 2,25-2,42 για ασθενείς χειρουργικής κλινικής), σε σύγκριση με αυτούς που δεν λαμβάνουν κανένα είδος φαρμάκου (37). Οι παράγοντες κινδύνου σε αυτή τη μελέτη περιλάμβαναν συννοσηρότητες, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (ΧΑΠ), ηπατική ανεπάρκεια ή παχυσαρκία.

Η θεραπεία με ναλοξόνη χρησιμοποιείται σε επικείμενη αναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς που δεν είναι σε μηχανικό αερισμό. Εάν ο ασθενής έχει ακόμα αυτόματη αναπνοή, η ναλοξόνη χορηγείται σε μικρές, αρχικές δόσεις bolus 0,04 mg διαλύματος (δηλαδή, με αραίωση των 0,4 mg σε αμπούλα 1 mL με 9 mL φυσιολογικού ορού, με συνολικό όγκο τα 10 mL). Αυτή η δόση τιτλοποιείται προς τα πάνω κάθε λίγα λεπτά έως ότου ο αναπνευστικός ρυθμός είναι 12 ή μεγαλύτερος.

Εάν ο ασθενής είναι απνοϊκός, χορηγούνται υψηλότερες αρχικές δόσεις ναλοξόνης (π.χ. 0,2 έως 1mg). Οι ασθενείς σε καρδιακή ανακοπή θα πρέπει να λαμβάνουν μια αρχική δόση ναλοξόνης 2 mg. Ο αερισμός με μάσκα πρέπει να ξεκινά πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης ναλοξόνης σε

ασθενείς που έχουν άπνοια ή έχουν λίγες ή ρηχές αναπνοές. με χορήγηση ναλοξόνης ή η τραχεία διασωληνώνεται για μηχανικό αερισμό.

Η χορήγηση ναλοξόνης μπορεί να προκαλέσει ξαφνική αναστροφή του ελέγχου του πόνου, με ταχυκαρδία, υπέρταση και πνευμονικό οίδημα.

- **Ψευδαισθήσεις και παραλήρημα**

Αν και ο ίδιος ο πόνος είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για παραισθήσεις και παραλήρημα, αυτά τα συμπτώματα μπορεί επίσης να παρατηρηθούν μετά τη χορήγηση των οπιοειδών για την ανακούφιση του πόνου. Οι ασθενείς πρέπει να καθησυχαστούν και να ενημερωθούν για το που βρίσκονται. Εάν είναι δυνατόν, οι δόσεις φαρμάκων που σχετίζονται με παραλήρημα (π.χ. πεθιδίνη , βενζοδιαζεπίνες) πρέπει να μειωθούν ή να διακοπούν (π.χ. με τη χρήση προληπτικών αναλγητικών σχημάτων ή πολυπαραγοντικής αναλγησίας (39).

- **Απελευθέρωση ισταμίνης**

Όλα τα οπιοειδή δρουν απευθείας στα κύτταρα του αίματος και των ιστών και προκαλούν την απελευθέρωση ισταμίνης, η οποία μπορεί να προκαλέσει έξαψη, ταχυκαρδία, υπόταση, κνησμό και βρογχόσπασμο. Η απελευθέρωση ισταμίνης συσχετίζεται αντιστρόφως με την αναλγητική ισχύ και είναι μεγαλύτερη με μεγάλες δόσεις πεθιδίνης ή μορφίνης, ενώ η φεντανύλη και η ρεμιφεντανίλη απελευθερώνουν ελάχιστη ισταμίνη (41,42).

- **Περιφερική αγγειοδιαστολή**

Λόγω κεντρικών και περιφερικών αγγειοδιασταλτικών επιδράσεων, τα οπιοειδή μπορούν να αυξήσουν τον όγκο του υγρού που απαιτείται κατά την ανάνηψη μετά από σοβαρό τραύμα ή εγκαύματα (43). Σε τέτοιες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται εναλλακτικά αναλγητικά φάρμακα όταν είναι δυνατόν (40).

## ● Ναυτία και έμετος

Μπορεί να εμφανιστούν ναυτία και έμετος λόγω διέγερσης της ζώνης ενεργοποίησης των χημειοϋποδοχέων (44). Οι ναρκωμένοι ασθενείς μπορεί να μην παραπονιούνται για ναυτία και έμετο και μπορεί να μην είναι εμφανείς σε ασθενείς με μειωμένο επίπεδο συνείδησης ή σε ασθενείς με εντερικό ή ρινογαστρικό σωλήνα. Η θεραπεία προβλέπει αρχική χορήγηση 4 mg οντασετρόνης ή 8 mg δεξαμεθαζόνης.

## ● Ειλεός

Η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα (GI) μπορεί να επιβραδυνθεί με την παρατεταμένη χορήγηση οπιοειδών λόγω της σύνδεση με τοπικούς υποδοχείς οπιοειδών στο έντερο, με αποτέλεσμα ειλεό και δυσκοιλιότητα (45).

Οι στρατηγικές για την ελαχιστοποίηση αυτής της παρενέργειας περιλαμβάνουν πολυπαραγοντική αναλγησία, μείωση οπιοειδών, και εναλλαγή οπιοειδών

## ● Κατακράτηση ούρων

Η κατακράτηση ούρων μπορεί να είναι αρκετά σοβαρή ώστε να χρειαστεί εισαγωγή ενός ουροκαθετήρα. Αυτό εξαρτάται από τα συμπτώματα του ασθενούς, το χρονικό διάστημα από την τελευταίο εκκένωση, και εάν ο όγκος της ουροδόχου κύστης είναι αυξημένος, όπως εκτιμάται με σαρωτή υπερήχων (συνήθως, >300 mL) (46).

## ● Κνησμός

Η συχνότητα του κνησμού που σχετίζεται με τα οπιοειδή ποικίλλει ανάλογα με το οπιοειδές και την οδό χορήγησης (47). Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη χορήγηση ενός αντιισταμινικού, εναλλαγή οπιοειδών ή χαμηλές δόσεις ανταγωνιστή οπιοειδών (π.χ. IV ναλοξόνη 40 έως 80 mcg ή τον μικτό αγωνιστή-ανταγωνιστή οπιοειδών IV ναλβουφίνη 1 έως 5



mg. αυτές οι δόσεις μπορεί να είναι αποτελεσματικές για τη θεραπεία του κνησμού χωρίς αναστροφή της αναλγησίας των οπιοειδών) (48).

- **Αυξημένη ενδοκράνια πίεση (ICP)**

Η φεντανύλη και άλλα οπιοειδή μπορεί σπάνια να προκαλέσουν αύξηση της ICP (49-51). Ο μηχανισμός και η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι άγνωστος. Τα οπιοειδή χορηγούνται συχνά σε ασθενείς με σοβαρό τραύμα στο κεφάλι, αλλά η δόση θα πρέπει να μειωθεί ή να εξλειφθεί σε ασθενείς με κακοήθη ενδοκράνια υπέρταση η οποία δεν εξηγείται από ευρήματα στη νευροαπεικόνιση (50).

- **Επίδρασεις στο ανοσοποιητικό σύστημα**

Η επίδραση των οπιοειδών στο ανοσοποιητικό σύστημα είναι ασαφής και δεν πρέπει να επηρεάζει την χρησιμοποίηση οπιοειδών για ασθενείς που τα χρειάζονται στην ΜΕΘ (52).

- **Ανοχή**

Οι ασθενείς που λαμβάνουν παρατεταμένες ή υψηλές ημερήσιες δόσεις οπιοειδών συνήθως αναπτύσσουν ανοχή, ένα φαινόμενο κατά το οποίο η χορήγηση οπιοειδών έχει φθίνουσα επίδραση στο πέρασμα του χρόνου. Απαιτούνται υψηλότερες δόσεις για να επιτευχθεί επαρκής έλεγχος του πόνου. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν συμπλήρωμα με μη οπιοειδή αναλγητικά (π.χ. κεταμίνη (53,54)) ή χρήση άλλων στρατηγικών για τον έλεγχο του πόνου (π.χ. τεχνικές τοπικής αναισθησίας).

Η εναλλαγή οπιοειδών σπάνια χρησιμοποιείται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που αναπτύσσουν ανοχή, αν και αυτή είναι μια επιτυχημένη στρατηγική σε άλλα κλινικά περιβάλλοντα.

- **Στερητικό σύνδρομο οπιοειδών**

Οξεία απόσυρση οπιοειδών μπορεί να συμβεί όταν τα οπιοειδή μειώνονται γρήγορα ή διακόπτονται απότομα, ιδιαίτερα εάν έχουν χορηγηθεί υψηλές ημερήσιες δόσεις για παρατεταμένη περίοδο (55,56). Κλασικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν λόγω των αυξήσεων αναπήδησης στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (π.χ. εφίδρωση, εμετός, δακρύρροια, υπέρταση, πυρετός και άγχος) (πίνακας 5), αν και αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποδοθούν σε άλλες διαταραχές σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (55,57).

Για την πρόληψη των οξέων συμπτωμάτων στέρησης, τα οπιοειδή θα πρέπει να μειώνονται αργά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που έχουν λάβει εγχύσεις για περισσότερο από μία εβδομάδα (16). Όταν υπάρχει υποψία στερητικού συνδρόμου, η δόση οπιοειδών μπορεί να αυξηθεί προσωρινά ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα οπιοειδές με μεγαλύτερης διάρκειας δράση. Μερικοί κλινικοί γιατροί μετατρέπουν τους ασθενείς σε θεραπεία γεφύρωσης με δόσεις από του στόματος μεθαδόνης ή βουπρενορφίνης που μειώνονται ώστε να ελαχιστοποιούνται τα σημεία και τα συμπτώματα της στέρησης (58-60). Οι α2 αγωνιστές (π.χ. δεξμεδετομιδίνη ή κλονιδίνη) μπορεί να μειώσουν τις ανεπιθύμητες φυσιολογικές και ψυχολογικές επιδράσεις της στέρησης οπιοειδών (56).

- **Υπεραλγησία που προκαλείται από οπιοειδή**

Θεωρείται η κατάσταση παθητικής ευαισθητοποίησης που προκαλείται από την έκθεση σε οπιοειδή. Η κατάσταση χαρακτηρίζεται από παράδοξη απάντηση, όταν ένας ασθενής λαμβάνει οπιοειδή για τη θεραπεία του πόνου και στην πραγματικότητα γίνεται πιο ευαίσθητος σε ορισμένα επώδυνα ερεθίσματα. Οι επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν μείωση της δόσης οπιοειδών, εναλλαγή οπιοειδών, συμπλήρωση με μη οπιοειδή αναλγητικά, και τη χρήση τεχνικών περιοχικής αναισθησίας (61).

- **Οπιοειδή προς αποφυγή**

Δεν είναι όλα τα παρεντερικά οπιοειδή κατάλληλα για ασθενείς στην ΜΕΘ. Αναλγητικά που δεν συνιστώνται λόγω ειδικών ανησυχιών για την ασφάλεια ή/και χαμηλότερα ισχύς περιλαμβάνουν:

- **Πεθιδίνη**

Ένας μεταβολίτης της πεθιδίνης, η νορπεθιδίνη, έχει νευροτοξικές επιδράσεις (π.χ. παραλήρημα και επιληπτικές κρίσεις). Η πεθιδίνη σπάνια χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια επειδή η νορπεθιδίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς (62).

- **Κωδεΐνη**

Η κωδεΐνη έχει χαμηλή αναλγητική ισχύ όταν χορηγείται παρεντερικά. Επίσης, ο χρόνος έναρξης της δράσης είναι αργός γιατί το μεγαλύτερο μέρος της αναλγητικής του δράσης οφείλεται στον ηπατικό μεταβολισμό σε μορφίνη (63).

- **Αγωνιστές-ανταγωνιστές οπιούχων**

Αγωνιστές-ανταγωνιστές οπιοειδών (π.χ., βουπρενορφίνη, βουτορφανόλη, δεζοκίνη, ναλβουφίνη, πενταζοκίνη) μπορεί να επιδεινώσουν το στερητικό σύνδρομο σε χρόνιους χρήστες οπιοειδών ή σε ασθενείς που έχουν λάβει έγχυση οπιοειδών για παρατεταμένη περίοδο (64).

### **Επιλογή οπιοειδούς αναλγητικού**

Η Επιλογή ενός συγκεκριμένου οπιοειδούς ως βασικού παράγοντα ελέγχου του πόνου σε έναν βαρέως πάσχοντα ασθενή εξαρτάται από την επιθυμητή έναρξη και διάρκεια της αναλγητικής δράσης, καθώς και πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του παράγοντα (16). Εάν χορηγηθεί σε ισοαναλγητικές δόσεις, δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφορετικών

οπιοειδών παραγόντων ως προς την αναλγητική αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, η φαρμακοκινητική, ο μεταβολισμός και οι παρενέργειες ποικίλλουν σημαντικά. Συγκριτικά πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα και τα τυπικά δοσολογικά σχήματα κάθε οπιοειδούς περιγράφονται στον πίνακα παρακάτω. Οι ρόλοι των μη οπιοειδών αναλγητικών, ηρεμιστικών, αγχολυτικών και αντιψυχωσικών σε περιγράφονται επίσης στον πίνακα.

## **ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΕΘ**

### **● Ασθενείς σε μηχανικό αερισμό**

Για πόνο και/ή αγωνία σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό, προτιμάται η φεντανύλη, η μορφίνη ή η υδρομορφόνη, επειδή αυτοί οι παράγοντες είναι ταχείας δράσης και τιτλοποιήσιμοι. Εάν αναμένεται πρώιμη αποσωλήνωση (early weaning), η ρεμφεντανίλη προτιμάται λόγω της εξαιρετικά βραχείας διάρκειας δράσης (65).

### **● Ασθενείς που έχουν αποσωληνωθεί**

Για μέτριο έως σοβαρό μη νευροπαθητικό πόνο σε αποσωληνωμένους ασθενείς, προτιμάται η ενδοφλέβια φεντανύλη, μορφίνη ή υδρομορφόνη, επειδή αυτοί οι παράγοντες μπορούν συνήθως να τιτλοποιηθούν για να επιτευχθεί ικανοποιητική αναλγησία χωρίς να προκαλέσουν σοβαρή αναπνευστική καταστολή (66).

### **● Ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια**

Για βαρέως πάσχοντες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και/ή ηπατική ανεπάρκεια, συνήθως επιλέγουμε IV φεντανύλη ή υδρομορφόνη, με προσαρμογές της δόσης όπως απαιτείται. Σε ασθενείς με σοβαρή πολυοργανική ανεπάρκεια, η ρεμφεντανίλη προτιμάται, επειδή ο μεταβολισμός της δεν εξαρτάται από την ηπατική ή νεφρική λειτουργία.

- **Ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια :**

Για ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, προτιμώνται παράγοντες βραχύτερης δράσης όπως η φεντανύλη ή η ρεμιφεντανίλη, αντί για έναν παράγοντα μεγαλύτερης διάρκειας δράσης όπως η μορφίνη. Επίσης, η μορφίνη προκαλεί περισσότερη απελευθέρωση ισταμίνης, η οποία θα μπορούσε να επιδεινώσει την υπόταση, σε σύγκριση με τη φεντανύλη ή τη ρεμιφεντανυλη (67).

- **Ασθενείς με βρογχόσπασμο :**

Για ασθενείς με γνωστό ή ενεργό βρογχόσπασμο, προτιμάται η φεντανύλη ή η υδρομορφόνη παρά η μορφίνη, γιατί απελευθερώνεται πολύ λιγότερη ισταμίνη από αυτά τα συνθετικά οπιοειδή (68).

- **Ασθενείς που χρειάζονται συχνές νευρολογικές αξιολογήσεις :**

Για ασθενείς που χρειάζονται συχνές νευρολογικές αξιολογήσεις, προτιμάμε τη ρεμιφεντανίλη λόγω της εξαιρετικά βραχείας διάρκειας δράσης, επιτρέποντας την άμεση αναστροφή για κάθε αξιολόγηση.

- **Ασθενείς που χρειάζονται διαλείπουσες δόσεις οπιοειδών (bolus) :**

Για ασθενείς με μέτριο πόνο που απαιτεί διαλείπουσες δόσεις οπιοειδών αντί για συνεχή έγχυση και για αυτού που απαιτείται προληπτική αναλγησία πριν από μια επώδυνη διαδικασία, προτιμούμε τη μορφίνη ή υδρομορφόνη λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας δράσης τους σε σύγκριση με τη φεντανύλη.

- Ασθενείς που μπορεί να ωφεληθούν με την από το στόμα χορήγηση, την εντερική ή τη διαδερμική :

Εάν είναι επιθυμητή η από του στόματος ή η εντερική χορήγηση (π.χ. ασθενής που αναρρώνει και που προετοιμάζεται για εξιτήριο από τη μονάδα εντατικής θεραπείας ή ασθενή με συμπτώματα στέρησης οπιοειδών), χρησιμοποιούμε συνήθως από του στόματος οπιοειδή μακράς διάρκειας δράσης (π.χ. μεθαδόνη, παρατεταμένης αποδέσμευσης οξυκωδόνη, θειική μορφίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης).

Μια διαδερμική οδός χορήγησης είναι δυνατή για τη φεντανύλη. Αυτή η οδός δεν χρησιμοποιείται για διαχείριση οξέος πόνος λόγω της καθυστέρησης 12 έως 24 ωρών μέχρι το μέγιστο αποτέλεσμα μετά την διαδερμική εφαρμογή του φαρμάκου. Ωστόσο, αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς με χρόνιες αναλγητικές ανάγκες μπορεί να ωφεληθούν από την σταθερή διαδερμική χορήγηση του φαρμάκου.

#### **Ειδικότερα:**

- **Μορφίνη**

Η μορφίνη είναι ο πρωτότυπος παράγοντας οπιοειδών και παραμένει ευρέως χρησιμοποιούμενος στην ΜΕΘ. Η έναρξη της αναλγησίας είναι από 5 έως 10 λεπτά, με το μέγιστο αποτέλεσμα να εμφανίζεται σε μια με δύο ώρες. Οι δόσεις τιτλοποιούνται αναλόγως του επιθυμητού αποτελέσματος, με στενή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα οπιοειδή. Η μορφίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής απέκκρισης από τρεις έως πέντε ώρες. Μετά από ηπατική σύζευξη με μεταβολίτες του γλυκουρονιδίου, η νεφρική αποβολή συνήθως συμβαίνει εντός 24 ωρών. Νεφρική ανεπάρκεια επιτρέπει τη συσσώρευση ενός ενεργού μεταβολίτη (μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο), ο οποίος έχει επίσης ιδιότητες διέγερσης των υποδοχέων mu (65). Επομένως, είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για να αποφευχθεί η υπερβολική καταστολή και την αναπνευστική καταστολή σε ασθενείς με

μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 mL/λεπτό) (68).

- **Φεντανύλη**

Η φεντανύλη είναι ένα συνθετικό παράγωγο της μορφίνης. Σε σύγκριση με άλλα οπιοειδή, η φεντανύλη ουσιαστικά στερείται ιδιοτήτων απελευθέρωσης ισταμίνης. Έτσι, προτιμάται σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια ή βρογχόσπασμο. Σε σύγκριση με τη μορφίνη, είναι περίπου 100 φορές πιο ισχυρή και έχει ταχύτερη έναρξη δράσης λόγω της μεγαλύτερης λιποδιαλυτότητας και βελτιωμένης διείσδυση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, αν και το μέγιστο αναλγητικό αποτέλεσμα και η αναπνευστική καταστολή μπορεί να μην είναι εμφανή για αρκετά λεπτά. Τυπικά, η φεντανύλη χορηγείται ως συνεχής IV έγχυση. Οι δόσεις τιτλοποιούνται στο επιθυμητό αποτέλεσμα, με στενή παρακολούθηση. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί με ώσεις IV κάθε 30 έως 60 λεπτά, αν και αυτή η μέθοδος είναι λιγότερο βολική και μπορεί επιτρέψει την εμφάνιση παροξυσμικού πόνου.

Η φεντανύλη είναι εξαιρετικά λιπόφιλη, με ταχεία κατανομή σε ιστούς υψηλής αιμάτωσης (π.χ. καρδιά, νεφρό και γαστρεντερικό σωλήνα) και πιο αργή ανακατανομή στους μύες και στο λίπος (69). Σε σύγκριση με την μορφίνη, η φεντανύλη έχει μικρότερο χρόνο ημισείας ζωής (δύο έως τρεις ώρες). Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε νορφεντανύλη, έναν ανενεργό μεταβολίτη που στη συνέχεια απεκκρίνεται στα ούρα. Νεφρική ανεπάρκεια δεν φαίνεται να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της. Ωστόσο, συσσωρευμένα αποθέματα σε λίπος και άλλους ιστούς κινητοποιούνται μετά τη διακοπή της έγχυσης φεντανύλης και μπορεί να οδηγήσουν σε παρατεταμένη καταστολή.

- **Ρεμιφεντανίλη**

Η Ρεμιφεντανίλη είναι ένα παράγωγο της φεντανύλης εξαιρετικά βραχείας δράσης με ταχεία έναρξη δράσης (<3 λεπτά), μικρή διάρκεια δράσης (5 έως 10 λεπτά μετά τη διακοπή της έγχυσης), και αναλγητική ισχύ περίπου ίση με τη φαιντανύλη. Η ρεμιφεντανίλη μπορεί να χορηγηθεί ως κύριος ηρεμιστικός-αναλγητικός παράγοντα (π.χ. όταν επιδιώκεται αποσωλήνωση

λίγο μετά την άφιξη στη ΜΕΘ ή απαιτούνται συχνές νευρολογικές αξιολογήσεις) (70-72). Η ρεμφεντανίλη μεταβολίζεται από μη ειδικές εστεράσες του πλάσματος σε ανενεργούς μεταβολίτες.

Τα πιθανά πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν την ταχεία έναρξη και αποδρομή και την έλλειψη συσσώρευσής σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια . Παρά αυτά τα πλεονεκτήματα, μια μεταανάλυση του 2009 σε 1067 ενήλικες ασθενείς στην ΜΕΘ διαπίστωσε ότι η χρήση της ρεμφεντανίλης δεν μείωσε τις δυσμενείς εκβάσεις (π.χ. διέγερση, διάρκεια μηχανικού αερισμού, διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, ή κίνδυνο θνησιμότητας) σε σύγκριση με άλλους αναλγητικούς παράγοντες (73). Η χρήση της είναι περιορισμένη στις Ηνωμένες Πολιτείες λόγω ανησυχιών για ταχυφυλαξία, κόστος και πιθανή υπεραλγησία μετά από την διακοπή της (74-76).

- **Υδρομορφίνη**

Η υδρομορφίνη είναι ένα ημισυνθετικό παράγωγο μορφίνης. Σε σύγκριση με τη μορφίνη, η υδρομορφίνη είναι 5 έως 10 φορές πιο ισχυρή και έχει πιο γρήγορη έναρξη αναλγησία (εντός 30 λεπτών) και μικρότερος χρόνος ημιζωής. Λόγω της διαθεσιμότητάς του σε υψηλά συμπυκνωμένο παρασκεύασμα (10 mg/mL), αυτός ο παράγοντας μπορεί να είναι ιδανικός σε ασθενείς που θέλουμε περιορισμένη χορήγηση υγρών αλλά με υψηλές απαιτήσεις σε οπιοειδή.

Οι δόσεις είναι τιτλοποιήσιμες στο επιθυμητό αποτέλεσμα και οι ασθενείς παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο Η υδρομορφίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Ένας μεταβολίτης της υδρομορφίνης, η υδρομορφίνη-3-γλυκουρονίδιο (H3G) προκαλεί νευροδιεγερτικά συμπτώματα και έχει νεφρική απέκκριση. Αν και η H3G απομακρύνεται αποτελεσματικά κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, αυτός ο μεταβολίτης μπορεί συσσωρευτεί μεταξύ των θεραπειών.



- **Μεθαδόνη**

Η μεθαδόνη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές μακράς δράσης με ανταγωνιστικές ιδιότητες στον υποδοχέα NMDA. Έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για αποφυγή στερητικού συνδρόμου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (77,78) και ως εναλλακτική λύση σε άλλα οπιοειδή σε περίπτωση υπεραλγησίας προκαλούμενης από οπιοειδή (Opioid Induced Hyperalgesia - OIH) (61). Σε ενήλικες που υποστηρίζονται με μηχανικό αερισμό, η εντερικά χορηγούμενη μεθαδόνη μπορεί να επιτρέψει τη διακοπή της έγχυσης οπιοειδών με βελτίωση της αναπνευστικής προσπάθειας και τελικά απογαλακτισμό από τον μηχανικό αερισμό (77,79). Παρενέργειες της μεθαδόνης περιλαμβάνουν υπερκαταστολή λόγω της μεγάλης διάρκειας δράσης. Η μεθαδόνη παρατείνει το διάστημα QTc, το οποίο σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε torsades de pointes, μια απειλητική για τη ζωή καρδιακή αρρυθμία. Συνιστώνται συχνότερες μετρήσεις με τηλεμετρία ή ΗΚΓ.

## **ΜΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ**

Δεδομένου ότι τα οπιοειδή δεν είναι καλά ανεκτά ή απαραίτητα σε όλους τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς μια η περισσότερες ενδοφλέβιες μη οπιοειδείς αναλγητικές ουσίες χρησιμοποιούνται συχνά ως κύρια θεραπεία για έλεγχο του πόνου ή ως μέρος μιας πολυπαραγοντικής προσέγγισης .

Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να επιτρέψουν τη μείωση ή την εξάλειψη των οπιοειδών και των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα οπιοειδή

Επιλογή συγκεκριμένου IV μη οπιοειδούς αναλγητικού παράγοντα εξαρτάται από τον τύπο του πόνου (μη νευροπαθητικό έναντι του νευροπαθητικού), τη σοβαρότητα του πόνου, επιθυμητό βαθμό καταστολής έναντι εγρήγορσης και πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του παράγοντα.

Οι εκτιμήσεις για την επιλογή ενός IV μη οπιοειδούς αναλγητικού περιλαμβάνουν:

- **Ασθενείς με πυρετό**

Για βραχυπρόθεσμη θεραπεία πυρετού σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, η ενδοφλέβια παρακεταμόλη είναι αποτελεσματική ως αντιπυρετικό και συμπληρωματικός αναλγητικός παράγοντας (80-84).

- **Ασθενείς με σοβαρό έγκαυμα ή μετεγχειρητικό πόνο ανεπαρκώς ελεγχόμενο με οπιοειδή.**

Κεταμίνη που χορηγείται ως έγχυση χαμηλής δόσης (δηλ. <2,5 mcg/kg/λεπτό) τυπικά διευκολύνει τη μείωση της συνολικής δόσης οπιοειδών σε βαρέως πάσχοντες χειρουργικούς ασθενείς με εγκαύματα ή άλλες επεμβάσεις που σχετίζονται με σημαντικό μετεγχειρητικό πόνο (π.χ. θωρακικό, άνω κοιλίας, μεγάλες ορθοπεδικές επεμβάσεις) (85-87).

- **Ασθενείς με ανοχή, στερητικό σύνδρομο ή υπεραλγησία μετά από θεραπεία με οπιοειδή.**

Ασθενείς που αναπτύσσουν ανοχή, συμπτώματα στέρησης ή υπεραλγησία που προκαλείται από οπιοειδή μπορεί να ωφεληθούν από την προσθήκη της κεταμίνης ως αναλγητικού παράγοντα (53,54,61). Η δεξμεδετομιδίνη χρησιμοποιείται περιστασιακά για να βοηθήσει στη διαχείριση της στέρησης οπιοειδών (56).

- **Ασθενείς με μέτριο οξύ πόνο και πυρετό.**

Ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) (π.χ. ιβουπροφαίνη ή κετορολάκη) είναι μια επιλογή για ασθενείς με πυρετό και μέτριο οξύ πόνο (11). Ωστόσο, οι αντενδείξεις για τη χρήση ΜΣΑΦ περιλαμβάνουν οποιαδήποτε ιστορικό νεφρικής δυσλειτουργίας, αιμορραγία από το γαστρεντερικό (GI), πρόσφατη χειρουργική αιμορραγία, ανωμαλία αιμοπεταλίων, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, άσθμα, ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της

αγγειοτενσίνης ή πρόσφατη καρδιοχειρουργική ή αγγειακή χειρουργική επέμβαση. Δεδομένου ότι πολλοί ασθενείς ΜΕΘ έχουν τουλάχιστον μία από αυτές τις αντενδείξεις, η χρήση ΜΣΑΦ στην ΜΕΘ είναι σπάνια.

- **Ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο**

Για βαρέως πάσχοντες ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο (π.χ. Σύνδρομο Guillain-Barré (88-90), διαβητική περιφερική νευροπάθεια, κάκωση νωτιαίου μυελού, μεθερπητική νευραλγία, ινομυαλγία) (16,91)), συχνά χορηγούμε γκαμπαπεντίνη ή πρεγκαμπαλίνη, είτε ως μοναδικός αναλγητικό παράγοντα είτε ως συμπλήρωμα στην αναλγησία με οπιοειδή.

- **Πρόληψη της ανάπτυξης συνδρόμων χρόνιου πόνου**

Κεταμίνη (92,93), καθώς και γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη [99], μπορεί να είναι χρήσιμα για την πρόληψη του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου.

### **Μη οπιοειδή αναλγητικά**

- **Παρακεταμόλη**

Η παρεντερική παρακεταμόλη είναι ένα αποτελεσματικό αναλγητικό και αντιπυρετικό που χρησιμοποιείται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς για τη θεραπεία του πυρετού και/ή του ήπιου πόνου και συχνά χρησιμοποιείται ως συμπλήρωμα σε αναλγησία με οπιοειδή αναλγητικά (11,16,80-84,94-96). Ως συμπληρωματικός παράγοντας μετά από χειρουργική επέμβαση, η ενδοφλέβια παρακεταμόλη μειώνει τη συνολική δόση μορφίνης (96,97) ή ΜΣΑΦ (98), αν και το μέγεθος του αποτελέσματος είναι μικρό. Μία δοκιμή σε ηλικιωμένους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς επίσης σημείωσε μείωση του παραληρήματος όταν προστέθηκε παρακεταμόλη σε έγχυση προποφόλης ή δεξμεδετομιδίνης στην μετεγχειρητική περίοδο (97). Έχουν αναφερθεί αρκετές μελέτες που η υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση  $\leq$  90 mmHg ή  $\geq$  20 τοις εκατό μείωση από την αρχική τιμή) συσχετίζεται με παρεντερική παρακεταμόλη, με μία μελέτη να αναφέρει υψηλότερο επιπολασμό σε σύγκριση με την εντερική

χορήγηση (99,100). Οι δόσεις είναι μειωμένες σε ενήλικες ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, χρόνια αλκοολισμός, υποσιτισμό, αφυδάτωση ή χαμηλό σωματικό βάρος ( $\leq 50$  kg). Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 30$  mL/λεπτό) μπορεί να λάβει την τυπική δόση, αλλά όχι πιο συχνά από κάθε έξι ώρες. Η παρακεταμόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή σοβαρή προοδευτική ηπατική νόσο.

#### • Κεταμίνη

Η κεταμίνη παρέχει έντονη αναλγησία αναστέλλοντας το N-μεθυλ-D-ασπαρτικό Υποδοχείς (NMDA) για μείωση της απελευθέρωσης γλουταμικού και δεσμεύοντας σε υποδοχείς σίγμα-οπιοειδών (101,102). Χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο ή συμπλήρωμα για τη μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών σε επιλεγμένους μετεγχειρητικούς ασθενείς (11,16). Η κεταμίνη χρησιμοποιείται περιστασιακά για να βοηθήσει στη διαχείριση της ανοχής στα οπιοειδή, στέρηση, υπεραλγησία ή νευροπαθητικό πόνος (53,54,61,103). Οι συγκεντρώσεις της κεταμίνης στο πλάσμα που προκαλούν αναλγησία είναι συνήθως χαμηλότερες από τις συγκεντρώσεις που παράγουν ψυχομιμητικές επιδράσεις (π.χ. παραισθήσεις, σύγχυση, εφιάλτες) (104,105).

#### • Δεξμεδετομιδίνη

Η δεξμεδετομιδίνη είναι ένας εκλεκτικός άλφα αγωνιστής με αναλγητικές και ηρεμιστικές ιδιότητες. Συχνά επιλέγεται για αρχική καταστολή σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό (δηλαδή 24 ώρες). Ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η χρήση της δεξμεδετομιδίνης μπορεί να μειώσει την διάρκεια του μηχανικού αερισμού και τον κίνδυνο παραληρήματος σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η χρήση της δεξμεδετομιδίνης ως μοναδικού ή κύριου ηρεμιστικού αναλγητικού παράγοντα δεν προσφέρει όφελος στην μείωση της θνησιμότητας. Η χρήση της δεξμεδετομιδίνης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα βραδυκαρδίας και υπότασης σε σύγκριση με άλλους ηρεμιστικούς παράγοντες (π.χ. μιδαζολάμη) (106). Η δεξμεδετομιδίνη χρησιμοποιείται συνήθως και ως συμπλήρωμα για μετεγχειρητική αναλγησία. Είναι ένα ασθενές αναλγητικό από μόνη της, αλλά και ένας ισχυρός ενισχυτής

των αναλγητικών επιδράσεων των οπιοειδών και των ενδογενών εγκεφαλικών (107,108). Η δεξμεδετομιδίνη μερικές φορές χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην διαχείριση της στέρησης οπιοειδών και αλκοόλ (56).

- **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα**

Τα ΜΣΑΦ (π.χ. ιβουπροφαίνη και κετορολάκη) αναστέλλουν μη εκλεκτικά την κυκλοοξυγενάση, έναν ισχυρό φλεγμονώδη μεσολαβητή. Τα ΜΣΑΦ μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματικά σε πολυπαραγοντικά θεραπευτικά σχήματα, αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως περιορίζουν τη χρήση τους σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (11,16).

- **Γκαμπαπεντινοειδή**

Τα ανάλογα γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη είναι αντιεπιληπτικά φάρμακα που ενδείκνυνται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς για αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου (π.χ. πόνος από το σύνδρομο Guillain-Barré (88-90), διαβητική περιφερική νευροπάθεια, κάκωση νωτιαίου μυελού, μεθερπητική νευραλγία ή ινομυαλγία) και έχουν χρησιμοποιηθεί ως συστατικό της πολυπαραγοντικής αναλγησίας (11,16,100). Αν και δομικά σχετίζεται με GABA, τα γκαμπαπεντινοειδή δεν συνδέονται με τους υποδοχείς GABA ούτε επηρεάζουν τη σύνθεση GABA ή την πρόσληψη της. Η αναλγησία αποδίδεται σε διάφορους μηχανισμούς συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της διεγερτικής απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών με τη μεσολάβηση ασβεστίου, καθώς και αναστολή της κατιούσης σεροτονινεργικής διευκόλυνσης, αντιφλεγμονώδεις δράσεις και επίδραση στο συναισθηματικό συστατικό του πόνου (109). Η προσαρμογή δόσης είναι απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Και η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη διατίθενται μόνο ως από του στόματος φάρμακα. Αν και τα δύο είναι καλά ανεκτά, δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν υπνηλία, ζάλη και σύγχυση. Συγκεκριμένα, συνδυασμοί των γκαμπαπεντινοειδών με άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. οπιοειδή, αγχολυτικά) αυξάνουν τον κίνδυνο

αναπνευστικής καταστολής, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε αυτούς με πνευμονική νόσο (π.χ. χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [ΧΑΠ]) (110).

- **Καρβαμαζεπίνη**

Η καρβαμαζεπίνη είναι ένα αντιεπιληπτικό που έχει χρησιμοποιηθεί για την διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου στη νευραλγία του τριδύμου και του γλωσσοφαρυγγικού και σε σύνδρομο Guillain-Barré. Είναι λιγότερο αποτελεσματική από τα γκαμπαπεντινοειδή, έτσι θα έπρεπε να θεωρείται ως μέρος ενός πολυπαραγοντικού σχήματος αντιμετώπισης του πόνου όταν υπάρχει δυσανεξία σε γκαμπαπεντινοειδή (90).

## ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Οι τεχνικές τοπικής αναισθησίας και η μη φαρμακολογική θεραπεία μπορούν να μειώσουν την απαίτηση για ενδοφλέβια (IV) αναλγητικά σε επιλεγμένους ασθενείς (11).

- **Νευροαξονική αναλγησία και αποκλεισμοί περιφερικών νεύρων:**

Αν και δεν χρησιμοποιείται συνήθως ως μέθοδος για αναλγησία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οι χειρουργικοί ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση μπορεί να επωφεληθούν από την μετεγχειρητική αναλγησία που παρέχεται από μια τεχνική νευροαξονικής αναισθησίας. Τυπικά, ένας νευροαξονικός ή περιφερικός νευρικός αποκλεισμός ξεκινά στο χειρουργείο για τον έλεγχο του πόνου της χειρουργικής τομής.

- **Ανακούφιση της στέρησης ύπνου και του άγχους:**

Στέρηση ύπνου, η οποία είναι κοινή σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, μειώνει τον ουδό πόνου και αυξάνει την αγωνία και την απόκριση στο στρες (16). Τα ερεθίσματα που ενδέχεται να διαταράξουν τα κανονικά πρότυπα ημερήσιου ύπνου θα πρέπει να ελαχιστοποιούνται όταν είναι δυνατό (π.χ.

θόρυβος, τεχνητός φωτισμός, δυσάρεστη θερμοκρασία περιβάλλοντος, πρακτική μέτρησης ζωτικών σημείων) (111,112).

Πόνος και αγωνία λόγω ενοχλητικών ερεθισμάτων (π.χ. έλξη στον ενδοτραχειακό σωλήνα), άβολη τοποθέτηση, δύσπνοια, νευρομυϊκή παράλυση ή αδυναμία επικοινωνίας θα πρέπει επίσης να ανακουφιστούν, εάν είναι δυνατόν (112-114). Η αναγνώριση της αιτίας της αγωνίας είναι σημαντική. Η έναρξη ενός αναλγητικού ή ηρεμιστικού φαρμάκου ενδείκνυται όταν η θεραπεία με μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις δεν επαρκεί.

#### ● Συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες

Συμπληρωματικές θεραπείες όπως π.χ. διαδερμική ηλεκτρική διέγερση νεύρων, τεχνικές χαλάρωσης, θεραπεία μασάζ και η μουσικοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμες σε επιλεγμένους ασθενείς (11,16,22,115-119).

#### Συμπερασματικά

- Οι ασθενείς οποίοι νοσηλεύονται σε ΜΕΘ μπορεί να εμφανίσουν πόνο λόγω υποκείμενης ασθένειας ή τραυματισμού, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης ή επιβλαβή ερεθίσματα. Η υποτίμηση και η υποθεραπεία του πόνου είναι συχνές.
- Η διατήρηση ενός αποδεκτού εξατομικευμένου επιπέδου άνεσης απαιτεί μια συχνή ρουτίνα αξιολόγησης του πόνου που τεκμηριώνει τη σοβαρότητα, την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή και την εμφάνιση παρενεργειών.
- Για ασθενείς που μπορούν να επικοινωνήσουν, χρησιμοποιούμε οπτική αναλογική κλίμακα (φόρμα 1) ή αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης του πόνου (σχήμα 5).
- Για ασθενείς που δεν μπορούν να επικοινωνήσουν, χρησιμοποιούμε ένα επικυρωμένο εργαλείο αξιολόγησης πόνου (π.χ. Κλίμακα Πόνου Συμπεριφοράς [Behavioral Pain Scale - BPS] (πίνακας 1) ή Εργαλείο Παρατήρησης Πόνου Εντατικής Θεραπείας [Critical Care Pain Observation Tool - CPOT] (πίνακας 2).

Οι στόχοι ελέγχου του πόνου περιλαμβάνουν

- Πρωταρχικός στόχος:

Παροχή βέλτιστης άνεσης στον ασθενή

- Δευτερεύοντες στόχοι:

- Μείωση τις ανεπιθύμητων φυσιολογικών αντιδράσεων στον πόνο
- Αποτροπή της ανάπτυξης συνδρόμων χρόνιου πόνου
- Έλεγχος του άγχους και του παραληρήματος

- Τα ενδοφλέβια οπιοειδή χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής του μη νευροπαθητικού πόνου για τους περισσότερους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αερίζονται με μηχανικό αερισμό.

Οι σκέψεις για την επιλογή ενός συγκεκριμένου οπιοειδούς IV περιλαμβάνουν:

- Για πόνο και/ή αγωνία σε ασθενείς που είναι υπό μηχανικό αερισμό, προτιμούμε φεντανύλη, μορφίνη ή υδρομορφόνη επειδή αυτοί οι παράγοντες είναι ταχείας δράσης και τιτλοποιήσιμοι. Εάν αναμένεται πρόωμη αποσωλήνωση (early weaning), η ρεμιφεντανίλη μπορεί να επιλεγθεί λόγω της εξαιρετικά σύντομης διάρκειας δράσης .

- Για μέτριο έως σοβαρό μη νευροπαθητικό πόνο σε διασωληνωμένους ασθενείς, προτιμούμε ενδοφλέβια φεντανύλη, μορφίνη ή υδρομορφόνη επειδή αυτοί οι παράγοντες μπορεί να τιτλοποιηθούν εύκολα για την επίτευξη ικανοποιητικής αναλγησίας χωρίς να προκληθεί έντονη αναπνευστική καταστολή.

- Για ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια, συνήθως επιλέγουμε ενδοφλέβια φαιντανύλη ή υδρομορφόνη, με προσαρμογές της δόσης όπως απαιτείται. Σε ασθενείς με σοβαρή πολυοργανική ανεπάρκεια (MOF), η



ρεμιφεντανίλη μπορεί να προτιμηθεί επειδή ο μεταβολισμός της δεν είναι εξαρτάται από την ηπατική ή νεφρική λειτουργία.

- Για ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, προτιμούμε τη φεντανύλη ή τη ρεμιφεντανίλη επειδή αυτοί οι παράγοντες είναι βραχείας δράσης και απελευθερώνουν ελάχιστη ισταμίνη.
- Για ασθενείς με οξύ βρογχόσπασμο, προτιμούμε παράγοντες που απελευθερώνουν ελάχιστη ισταμίνη (π.χ. φεντανύλη, ρεμιφεντανίλη ή υδρομορφόνη) αντί για μορφίνη.
- Για ασθενείς που χρειάζονται συχνές νευρολογικές αξιολογήσεις, προτιμούμε τη ρεμιφεντανίλη λόγω της εξαιρετικά σύντομης διάρκειας δράσης του, επιτρέποντας την άμεση αντιστροφή για την κάθε εκτίμηση.
- Για ασθενείς που χρειάζονται μόνο διαλείπουσες δόσεις οπιοειδών bolus, προτιμούμε τη μορφίνη ή υδρομορφόνη λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας δράσης τους σε σύγκριση με την φεντανύλη.

Εάν είναι επιθυμητή η από του στόματος ή εντερική χορήγηση, συνήθως επιλέγουμε από του στόματος μεγαλύτερης διάρκειας δράσης οπιοειδή (π.χ. μεθαδόνη, οξυκωδόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης και μορφίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η διαδερμική φεντανύλη μπορεί να ωφελήσει αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με χρόνιες αναλγητικές ανάγκες, αν και υπάρχει καθυστέρηση 12 έως 24 ωρών μέχρι την κορύφωση της αναλγητικής δράσης

- Η δόση των οπιοειδών μπορεί να μειωθεί ή να εξαλειφθεί με τη χρήση ενός ή περισσότερων ενδοφλεβίων μη οπιοειδών αναλγητικών παραγόντων. Η επιλογή εξαρτάται από τον τύπο του πόνου (μη νευροπαθητικό έναντι νευροπαθητικό), τη σοβαρότητα του πόνου, τον επιθυμητό βαθμό καταστολής ή εγρήγορσης και πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις των παραγόντων.

- Μια πολυπαραγοντική προσέγγιση για τον έλεγχο του πόνου περιλαμβάνει έναν συνδυασμό οπιοειδών και μη οπιοειδών αναλγητικών, νευροαξονικούς ή περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς, μη φαρμακολογικές θεραπείες και/ή ηρεμιστικούς παράγοντες. Τα πλεονεκτήματα αυτής της προσέγγισης περιλαμβάνουν βελτιωμένη αναλγησία, χαμηλότερες δόσεις οπιοειδών και μειωμένο κίνδυνο παρενεργειών που σχετίζονται με οπιοειδή ή ανάπτυξη ανοχής, στερητικού συνδρόμου ή υπεραλγησία που προκαλείται από οπιοειδή ( Opioid Induced Hyperalgesia -OIH).

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

### ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να μελετήσει τη χρήση και την αποτελεσματικότητα των αναλγητικών φαρμάκων στους ασθενείς που νοσηλεύονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας, στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας για την αντιμετώπιση του οξέος και χρόνιου πόνου. Τα οπιοειδή αναλγητικά έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αντιμετώπιση του πόνου, οι παρενέργειες όμως που μπορεί να εμφανίσουν όπως η αναπνευστική καταστολή, η βραδυκαρδία, η ναυτία και ο εμετός έχουν οδηγήσει στον περιορισμό της χρήσης τους ιδιαίτερα στους βαρέως πάσχοντες. Η έννοια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας εισήχθη την τελευταία δεκαετία και στοχεύει στην βελτίωση της αναλγησίας, λόγω της συνέργειας ανάμεσα σε διάφορα αναλγητικά (οπιοειδή, ΜΣΑΦ, συνοδά αναλγητικά) με παράλληλη μείωση των δόσεων κάθε ομάδας φαρμάκων και επομένως μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

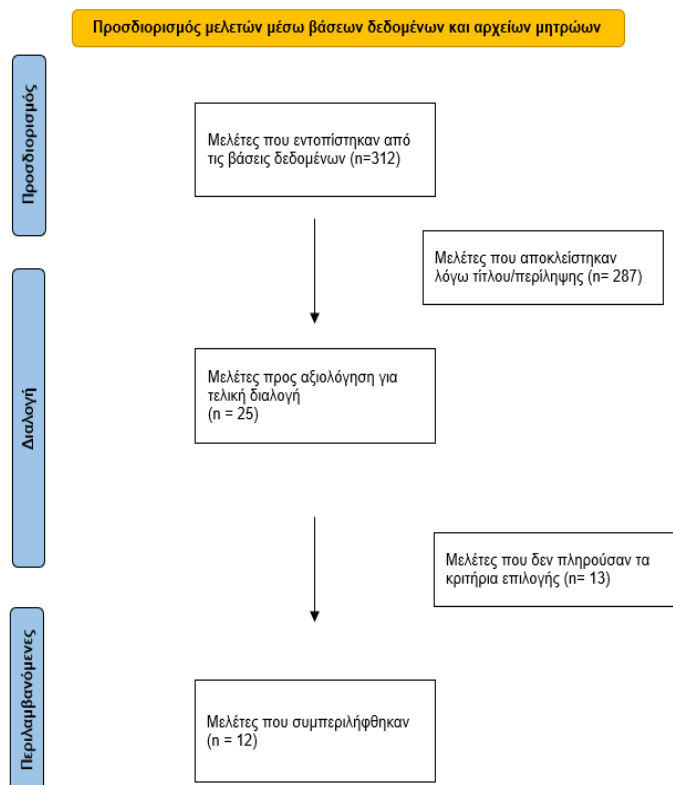
### ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Το μεθοδολογικό υπόβαθρο αυτής της εργασίας θα βασιστεί στην αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Θα χρησιμοποιηθούν προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες μέσω των βάσεων δεδομένων PubMed, Embase, Medline, Web of Science και Cochrane Library.

Λέξεις κλειδιά : ICU, pain, analgesia, dexmedetomidine, ketamine, pregabalin, gabapentin, remifentanyl, morphine, fentanyl, hydromorphone, epidural, regional anesthesia.

Κριτήρια επιλογής των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες, που εκτιμούν την χορήγηση ενός οπιοειδούς ή συνοδού αναλγητικού φαρμάκου που χορηγήθηκε συστηματικά σε ενήλικες ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ (ηλικίας > 18 ετών και τα οποία δημοσιεύτηκαν την τελευταία δεκαπενταετία (1/01/2007-02/01/2022), ήταν διαθέσιμα σε πλήρες κείμενο και γραμμένα στην αγγλική γλώσσα. Η αναζήτηση των άρθρων με τις λέξεις-κλειδιά έγινε στον τίτλο/περίληψη του κάθε άρθρου.

PRISMA 2020 Διάγραμμα ροής για νέες συστηματικές μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνουν έρευνες από βάσεις δεδομένων, αρχεία μητρώων και άλλες πηγές



**ΕΙΚΟΝΑ 4:** Διάγραμμα ροής των συμπεριλαμβανομένων μελετών (PRISMA Diagram).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3:** Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΤΙΤΛΟΣ ΑΡΘΡΟΥ	ΜΕΛΕΤΟΥΜΕΝΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΕΙΓΜΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Chang S-Y et al. 2019 (120)	The use of remifentanil in critically ill patients undergoing percutaneous dilatational tracheostomy	Ρεμιφεντανίλη με προποφόλη vs προποφόλη	99	Στα 10 λεπτά VAS 2.21 VS 3.56 (p=0.011) Στα 20 λεπτά VAS 1.57 VS 2.58 (p=0.023) Στα 30 λεπτά 1.23 vs 3.13 (p=0.028)
Claudia Spies et al. 2010 (121)	A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanil with fentanyl in mechanically ventilated patients	Ρεμιφεντανίλη vs φεντανύλη	60	VAS ≤ 3 και BPS ≤6 στους 50% των ασθενών υπό ρεμιφεντανίλη vs 63% των ασθενών υπό φεντανύλη (p=0.44)
Eoin Casey et al. 2010 (122)	Bolus remifentanil for chest drain removal in ICU: a randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients	Placebo vs remifentanyl 0.5 μg/kg Vs remifentanyl 1 μg/kg	60	VAS την στιγμή της αφαίρεσης 5 vs 1 vs 0 (p=0.0001)
Syed Moied et al. 2015 (123)	Acute pain services in flail chest-a prospective randomized trial of epidural versus parenteral analgesia in mechanically	Θωρακική επισκληρίδιος 4ml 0,125% bupivacaine bolus και μετά συνεχή χορήγηση 4 ml/h (E) vs ενδοφλέβια φεντανύλη 2 μg/kg(P)	20	Διάρκεια ΜΥΑ 6±2 (E) vs 9±3 (P) (p = 0.02) Πνευμονία 20% vs 40% Διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ (9.5 ± 1.6 ημέρες v/s 12.8 ± 2.8 ημέρες (p = 0.004)

	ventilated ICU patients			
Hervé Quintard et al. (124)	Adjunctive remifentanil infusion in deeply sedated and paralyzed ICU patients during fiberoptic bronchoscopy procedure: a prospective, randomized, controlled study	Placebo vs remifentanyl χρησιμοποιώντας το BIS όργανο μέτρησης του πόνου σε βαθιά κατεσταλμένους ασθενείς	133	BIS πριν την βρογχοσκόπηση $36 \pm 12$ vs $36 \pm 11$ και $p > 0.05$ BIS κατά την διάρκεια $53 \pm 8$ vs $54 \pm 11$ με $p > 0.05$ BIS μετά την βρογχοσκόπηση $42 \pm 6$ vs $46 \pm 9$ και $p > 0.05$
Gemma Robleda et al. 2016 (125)	Fentanyl as pre-emptive treatment of pain associated with turning mechanically ventilated patients: a randomized controlled feasibility study	Φεντανύλη vs placebo	75	Η ομάδα της φεντανύλης είχε μικρότερη ένταση του πόνου (AUC) σε σχέση με την ομάδα placebo $132$ (IQR 108-150) vs. $147$ (IQR 125-180); $p = 0.016$
Mehran Koucheika et al. 2012 (126)	A Comparative Study of Intravenous Paracetamol and Fentanyl for Pain Management in ICU	Παρακεταμόλη vs φεντανύλη	40	Ημέρα 0 VAS 4.40 vs 4.35 ( $p=0.84$ ) Ημέρα 1 VAS 2.60 vs 2.40 ( $p=0.64$ ) Ημέρα 2 VAS 2.25 vs 2.05 ( $p=0.54$ )
Sheila C. et al. 2018 (127)	Ketamine versus hydromorphone patient-controlled analgesia for acute	Κεταμίνη vs υδρομορφόνη	20	Ημέρα 1 NRS 6.5 vs 5 ( $p= 0.30$ ) Ημέρα 2 NRS 5.5 vs 4.25 ( $p = 0.26$ ) Ημέρα 3 NRS 7 vs 3.5 ( $p = 0.13$ ) Συνολικά NRS 6.3 vs 5.3 ( $p= 0.19$ )

	pain in trauma patients			
Raquel Wanzuita et al. 2012 (79)	Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial	Μεθαδόνη vs placebo	68	Μέσος χρόνος απογαλακτισμού από ΜΥΑ 5 ημέρες vs 7 ημέρες (p < 0.02)
Srinivas Kalyanaraman et al. 2015 (128)	Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery	Tapentadol vs tramadol	60	VAS στις 3 ώρες 2.68 vs 3.91 (p=0.001) PONV 4 vs 12 (p<0.05)
A. Pesonen et al. 2011 (129)	Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial	Πρεγκαμπαλίνη vs placebo	70	Μέση κατανάλωση οξυκωδόνης τις πρώτες 16 ώρες μετά την αποσωλήνωση ήταν μειωμένη κατά 43% (8 mg vs 14) (p<0.001) και κατά 44% τις πρώτες 24 ώρες 9mg vs 16mg (p<0.001) και 53% μέχρι την πέμπτη μετεγχειρητική μέρα ήταν κατά 53% μειωμένη 25 vs 41 mg (p<0.001).
Steven Greenberg et al. 2017 (130)	Postoperative Intravenous Acetaminophen for Craniotomy Patients: A Randomized Controlled Trial	Παρακεταμόλη vs placebo	140	VAS score Είσοδος στην ΜΕΘ 35 vs 50 8 ώρες 30 vs 45 (p=0.111) 16 ώρες 30 vs 30 (p=0.577) 24 ώρες 30 vs 20 (p=0.372)

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο πόνου και πονούν ακόμη και όταν ξεκουράζονται. Εάν ο πόνος δεν αντιμετωπιστεί επαρκώς, οδηγεί σε δυσμενείς επιπτώσεις και αυξάνει τις πιθανότητες χρόνιου πόνου και διαταραχών μετατραυματικού στρες σε αυτούς τους ασθενείς. Στον ασθενή της ΜΕΘ, το άγχος, το παραλήρημα και η στέρηση ύπνου αυξάνουν την ευαισθησία στον πόνο. Οι δυσλειτουργίες οργάνων σε αυτούς τους ασθενείς θα μειώσουν την ισχύ του αναλγητικού φαρμάκου και θα αυξήσουν την τοξικότητα. Η εκτίμηση του πόνου είναι ο βασικός παράγοντας για την επαρκή διαχείριση του πόνου. Οι διαφορετικές κλίμακες πόνου χρησιμοποιούνται ανάλογα με τις ικανότητές τους να επικοινωνούν. Το συχνά χρησιμοποιούμενο αναλγητικό φάρμακο σε ασθενείς ΜΕΘ είναι τα οπιοειδή, αλλά υπάρχει αυξημένη χρήση πολυπαραγοντικής αναλγησίας .

Ο Chang et. al. (120) στην μελέτη του όσον αφορά την χρήση της ρεμιφεντανίλη μαζί με προποφόλη κατά την διάρκεια διαδερμικής τραχειοστομίας ανέδειξε την σημασία της αναλγησίας στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς οι οποίοι σε μεγάλο ποσοστό θα υποστούν αυτήν την επέμβαση κατά την διάρκεια της παραμονής τους στην ΜΕΘ. Η πρώτη ομάδα ασθενών η οποία έλαβε προποφόλη και ρεμιφεντανίλη παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερο (50%) (Visual Analog Scale VAS) μετά την διαδερμική τραχειοστομία σε σχέση με την δεύτερη ομάδα η οποία έλαβε μόνο προποφόλη. Επίσης οι δόσεις προποφόλης στην πρώτη ομάδα ήταν χαμηλότερες. Η ανάνηψη ήταν πολύ πιο ταχεία στην πρώτη ομάδα. Τέσσερις ασθενείς της ομάδας της ρεμιφεντανίλης - προποφόλης εμφάνισαν μυϊκή δυσκαμψία η οποία όμως αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με την χορήγησή ροκουρονίου.

Στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς η φαρμακοδυναμική των οπιοειδών συχνά μεταβάλλεται από αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία. Η Claudia Spies et. al. (121) σε μια πολυκεντρική μελέτη που διήρκεσε 3 χρόνια σε ασθενείς ΜΕΘ οι οποίοι νοσηλεύτηκαν



τουλάχιστον ένα 24ωρο ανέδειξε ότι η χορήγηση ρεμιφεντανίλη δεν υπερτερεί της φεντανύλης παρόλο τον εξαιρετικά γρήγορο μεταβολισμό της πρώτης από μη ειδικές εστεράσες στο πλάσμα. 50% των ασθενών της ομάδας της ρεμιφεντανίλης διατήρησαν τον αναλγητικό στόχο (VAS <3 and BPS < 6 ) σε σχέση με το 63% της ομάδας της φεντανύλης. Προγενέστερες μεταanalύσεις δεν έδειξαν οφέλη από την χρήση ρεμιφεντανίλη σε σχέση με τη θνησιμότητα, την διάρκεια του μηχανικού αερισμού, διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, και κίνδυνο διέγερσης. Μια προοπτική μελέτη (131) σε βάθος τριετίας η οποία συμπεριέλαβε 8.165 ασθενείς ανέδειξε την υπεροχή της σουφεντανίλης και της ρεμιφεντανίλης σε σύγκρισή με την χορήγηση φεντανύλης όσον αφορά την μειωμένη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, της διασωλήνωσης και της παραμονής σε ΜΕΘ. Τα ευρήματα οφείλονται στην διαφορετική φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική αυτών των οπιοειδών καθώς η συσσώρευση οπιοειδών μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή, ανοσοκαταστολή και ειλεό. Στην ομάδα που λάμβανε ρεμιφεντανίλη παρουσιάστηκαν πιο συχνά φαινόμενα υπεραλγησίας οφειλόμενης στα οπιοειδή σε σχέση με την ομάδα της σουφεντανίλης. Αυτή είναι και μια από τις πιο βασικές παρενέργειες της συνεχής χορήγησης ρεμιφεντανίλης στις ΜΕΘ.

Ωστόσο, η ρεμιφεντανίλη παραμένει αναλγητικό φάρμακο επιλογής για γρήγορες αλλά επίπονες διαδικασίες όπως η αφαίρεση Bullau στην ΜΕΘ . Μια μελέτη (122) σε ασθενείς νοσηλευόμενους στην ΜΕΘ μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση έδειξε σημαντική μείωση του πόνου ( VAS 1 αντί για 5) κατά την αφαίρεση της παροχέτευσης με την χορήγησή 0.05 μg/kg bolus ρεμιφεντανίλης σε σχέση με χορήγηση placebo έως και μηδενικό VAS score με δόση 0.1 μg/kg. Δυο ασθενείς εμφάνισαν άπνοια από την χορήγηση ρεμιφεντανίλης και χρειάστηκαν αερισμό με ασκό για 3 λεπτά.

Η χορήγησή δεξμεδετομιδίνης είναι μια λύση για την μείωση των παρενεργειών των οπιοειδών καθώς επιτρέπει την ελάττωση των απαιτούμενων δόσεων. Μια μελέτη του 2019 (132) έδειξε, ότι η χορήγηση δεξμεδετομεδίνης κατά την διάρκεια διαδερμικής τραχειοστομίας σε ασθενείς με ΚΕΚ στις ΜΕΘ μείωσε τις ακούσιες κινήσεις, τις δόσεις οπιοειδών και

προποφύλης, τα περιστατικά ταχυκαρδίας και υπέρτασης και αναπνευστικής καταστολής.

Ένα άλλο φάρμακο που επιτρέπει την μείωση της χορήγησης οπιοειδών είναι η κεταμίνη. Μια μελέτη του 2018 (127) σύγκρινε δυο ομάδες πολυτραυματιών στην ΜΕΘ, οι οποίοι χρησιμοποίησαν αντλία PCA κεταμίνης και υδρομορφόνης αντίστοιχα. Η συνολική χρήση οπιοειδών ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της κεταμίνης τις πρώτες 48 ώρες (10 mg έναντι 48,5 mg,  $P < 0,001$ ) και πρώτες 72 ώρες (10 mg έναντι 42,5 mg,  $P < 0,001$ ) της μελέτης. Επιπλέον, η συνολική ποσότητα οπιοειδούς που λάμβανε ένα άτομο ανά ημέρα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της κεταμίνης από ότι στην ομάδα της υδρομορφόνης (9,2 mg έναντι 45 mg,  $P = 0,02$ ). Σε μια άλλη μελέτη (133), η προσθήκη συνεχούς έγχυσης κεταμίνης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση τόσο της απαιτούμενης δόσης φεντανύλης (-20%) όσο και προποφύλης (-50%) λόγω της διπλής ικανότητας της κεταμίνης να προσφέρει αναλγησία και καταστολή.

Η διαχείριση του πόνου στους ηλικιωμένους είναι δύσκολη λόγω της αυξημένης ευαισθησίας στις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών με τη γήρανση. Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της πρεγκαμπαλίνης σε μετεγχειρητική ανακούφιση από τον πόνο σε μεσήλικες ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση και η πρεγκαμπαλίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει της κατανάλωσης οπιοειδών στην ΜΕΘ μετά την επέμβαση. Σε μια μελέτη του 2011 (129), 70 ασθενείς ηλικίας άνω των 75 οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ μετά από καρδιοχειρουργική επέμβασή έλαβαν πρεγκαμπαλίνη ή φάρμακο placebo. Στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης, η κατανάλωση εντερικής οξυκωδόνης τις πρώτες 16 ώρες μετά την αποσωλήνωση ήταν μειωμένη κατά 44% και η συνολική ποσότητα οξυκωδόνης ως και την πέμπτη μέρα αποσωλήνωσης ήταν μειωμένη κατά 48%. Επίσης, η πρεγκαμπαλίνη μείωσε τα περιστατικά σύγχυσης και διέγερσης, ενώ οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πρεγκαμπαλίνη είχαν σημαντικά μειωμένο πόνο κατά την κινητοποίησή τους το πρώτο τρίμηνο μετά την έξοδο τους από την ΜΕΘ.

Σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του πόνου, ειδικά στον πολυτραυματία που νοσηλεύεται στην ΜΕΘ, μπορεί να διαδραματίσει και η επισκληρίδιος αναισθησία όπως καταδεικνύει μια μελέτη του 2015 (123) σε πολυτραυματίες με ασταθή θώρακα (Flail Chest). Η επισκληρίδιος αναισθησία παρέχει ανώτερη ανακούφιση από τον πόνο σε σχέση με τα οπιοειδή καθώς και βελτίωση της λειτουργικότητας του πνεύμονα ειδικά όταν υπάρχουν πολλαπλά κατάγματα πλευρών τα οποία προκαλούν σημαντικό πόνο κατά την κίνηση του θώρακα. Παρατηρήθηκε μείωση κατά 20% της διάρκειας παραμονής στην ΜΕΘ στην ομάδα της επισκληριδίου αναισθησίας σε σχέση με την ομάδα που λάμβανε ενδοφλέβια οπιοειδή καθώς και μείωση κατά 50% της εμφάνισής πνευμονίας και ARDS. Το πρώτο 24ωρο η ομάδα της επισκληριδίου εμφάνισε βελτίωση του αναπνεόμενου όγκου (Tidal Volume-TV) (DTV στην ομάδα Epidural;  $156 \pm 24$  mL v/s  $78 \pm 13$  mL in group P;  $p < 0.001$ ).

Επίσης και η παρακεταμόλη είναι χρήσιμη ως συνοδό αναλγητικό φάρμακο στις ΜΕΘ. Μια συγκριτική μελέτη του 2012 (126) μεταξύ παρακεταμόλης και φεντανύλης στην ΜΕΘ έδειξε ότι έχουν παρόμοια αναλγητικά αποτελέσματα σε ήπιο έως μέτριο πόνο τουλάχιστον τις πρώτες 48 ώρες νοσηλείας στην ΜΕΘ. Με δόσεις έως 2 γραμμάρια ημερησίως δεν παρατηρήθηκαν δυσανεξία ή ηπατική δυσλειτουργία.

## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Αυτή η βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει κάποιους περιορισμούς. Για αρκετούς από τους φαρμακευτικούς παράγοντες που έχουν μελετηθεί υπάρχουν λίγες διαθέσιμες κλινικές μελέτες, περιορίζοντας την εξαγωγή σταθερών συμπερασμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχει ομοιογένεια στις κλινικές μελέτες αφού χρησιμοποιούνται για το ίδιο φάρμακο διαφορετικές δοσολογίες, χρόνος, διάρκεια και οδός χορήγησης. Επειδή, οι ασθενείς στην ΜΕΘ συνήθως είναι υπό καταστολή αλλά μπορεί να έχουν και βλάβη στο ΚΝΣ και ΠΝΣ ή να είναι σε κατάσταση πολυοργανικής ανεπάρκειας είναι προφανές ότι η μέτρηση του πόνου αλλά και η θεραπεία του καθώς και η αποτελεσματικότητα των αναλγητικών παρεμβάσεων είναι ιδιαίτερα δύσκολο να εκτιμηθούν. Επίσης, οι ασθενείς στις ΜΕΘ είναι ένας ετερογενής

πληθυσμός μιας και περιλαμβάνει μετεγχειρητικούς αλλά και παθολογικούς ασθενείς .

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι προφανής η αποτελεσματικότητα της χρήσης των οπιοειδών, ιδιαίτερα της ρεμφεντανίλης και της φεντανύλης καθώς και της δεξμεδετομεδίνης η οποία επιτρέπει την μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών και των παρενεργειών τους στον βαρέως πάσχοντα ασθενή.

Η επισκληρίδιος αναλγησία έχει σημαντικό ρόλο στον χειρουργικό ασθενή καθώς επιτρέπει την ταχεία κινητοποίηση του και έξοδο από την ΜΕΘ. Καθώς τα ποσοστά επιβίωσης ασθενών στις ΜΕΘ έχουν βελτιωθεί, έχει αυξηθεί η διάγνωσή του συνδρόμου CIRP (Chronic intensive care-related pain -χρόνιος πόνος μετά από νοσηλεία σε ΜΕΘ). Το CIRP έχει οριστεί ως ένας επίμονος πόνος που εμφανίζεται τουλάχιστον 6 μήνες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, διαρκεί τουλάχιστον 3-6 μήνες και δεν εμφανίζεται πριν από την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Το CIRP δεν είναι μόνο μια αρνητική συνέπεια της φροντίδας στη ΜΕΘ, αλλά και ένας λόγος για τον οποίο οι ασθενείς μετά τη ΜΕΘ μπορεί να εθιστούν στα οπιοειδή. Οι αποτελεσματικές στρατηγικές για τη μείωση ή τη θεραπεία του CIRP δεν έχουν ακόμη καθοριστεί με σαφήνεια. Ο ανεξέλεγκτος πόνος, ο πόνος υψηλής έντασης και ο πόνος μεγαλύτερης διάρκειας είναι όλοι παράγοντες κινδύνου για τη μετάβαση από τον οξύ στον χρόνια πόνου.

Μια πολυπαραγοντική προσέγγιση στη θεραπεία του πόνου μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της ανάπτυξης εξάρτησης από οπιοειδή και ανοχής μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Επομένως, η χρήση μη οπιοειδών φαρμάκων καθώς και η περιοχική αναισθησία θα αποκτήσουν όλο και πιο σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του πόνου στις ΜΕΘ.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abd-Elsayed A, Deer TR. Different Types of Pain BT - Pain: A Review Guide. In: Abd-Elsayed A, editor. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 15-6.
2. Kahsay H. Assessment and treatment of pain in pediatric patients. *Curr Pediatr Res.* 2017 Jan 1;21:148-57.
3. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). The SUPPORT Principal Investigators. *JAMA.* 1995 Nov;274(20):1591-8.
4. Mularski RA. Pain management in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2004 Jul;20(3):381-401, viii.
5. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005 Jul;6(7):507-20.
6. Γεωργιάδης ΑΕ. Χρόνιος Πόνος. «Ερμηνεία και Διαχείριση». 2018.
7. van de Leur JP, van der Schans CP, Loef BG, Deelman BG, Geertzen JHB, Zwaveling JH. Discomfort and factual recollection in intensive care unit patients. *Crit Care.* 2004 Dec;8(6):R467-73.
8. Iatrou CA. Όσα Πρέπει Να Γνωρίζουμε Για Τον Αλγαισθητικό Πόνο. *Greek E-Journal Perioper Med.* 2003;1(1):48-57.
9. Pancekauskaitė G, Jankauskaitė L. Paediatric Pain Medicine: Pain Differences, Recognition and Coping Acute Procedural Pain in Paediatric Emergency Room. *Medicina (Kaunas).* 2018 Nov;54(6).
10. Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, Mantz J, Labarere J. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology.* 2009 Dec;111(6):1308-16.
11. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Comm. *J pain.* 2016 Feb;17(2):131-57.

12. Rijkenberg S, Stilma W, Endeman H, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM. Pain measurement in mechanically ventilated critically ill patients: Behavioral Pain Scale versus Critical-Care Pain Observation Tool. *J Crit Care.* 2015 Feb;30(1):167-72.
13. Schweickert WD, Kress JP. Strategies to optimize analgesia and sedation. *Crit Care.* 2008;12 Suppl 3(Suppl 3):S6.
14. Chanques G, Pohlman A, Kress JP, Molinari N, de Jong A, Jaber S, et al. Psychometric comparison of three behavioural scales for the assessment of pain in critically ill patients unable to self-report. *Crit Care.* 2014 Jul;18(5):R160.
15. Rijkenberg S, Stilma W, Bosman RJ, van der Meer NJ, van der Voort PHJ. Pain Measurement in Mechanically Ventilated Patients After Cardiac Surgery: Comparison of the Behavioral Pain Scale (BPS) and the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT). *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017 Aug;31(4):1227-34.
16. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018 Sep;46(9):e825-73.
17. Chanques G, Viel E, Constantin J-M, Jung B, de Lattre S, Carr J, et al. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain.* 2010 Dec;151(3):711-21.
18. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med.* 2018 Apr;36(4):707-14.
19. Joffe AM, Hallman M, Gélinas C, Herr DL, Puntillo K. Evaluation and treatment of pain in critically ill adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 Apr;34(2):189-200.
20. Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, Grap MJ, Li D, Medina J, et al. Pain management principles in the critically ill. *Chest.* 2009 Apr;135(4):1075-86.
21. Gélinas C, Puntillo KA, Joffe AM, Barr J. A validated approach to evaluating psychometric properties of pain assessment tools for use in

- nonverbal critically ill adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 Apr;34(2):153-68.
22. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013 Jan;41(1):263-306.
  23. Vinclair M, Schilte C, Roudaud F, Lavolaine J, Francony G, Bouzat P, et al. Using Pupillary Pain Index to Assess Nociception in Sedated Critically Ill Patients. *Anesth Analg.* 2019 Dec;129(6):1540-6.
  24. Larson MD, Behrends M. Portable infrared pupillometry: a review. *Anesth Analg.* 2015 Jun;120(6):1242-53.
  25. Battle CE, Lovett S, Hutchings H. Chronic pain in survivors of critical illness: a retrospective analysis of incidence and risk factors. *Crit Care.* 2013 May;17(3):R101.
  26. Hayhurst CJ, Jackson JC, Archer KR, Thompson JL, Chandrasekhar R, Hughes CG. Pain and Its Long-term Interference of Daily Life After Critical Illness. *Anesth Analg.* 2018 Sep;127(3):690-7.
  27. Kyranou M, Puntillo K. The transition from acute to chronic pain: might intensive care unit patients be at risk? *Ann Intensive Care.* 2012 Aug;2(1):36.
  28. Korosec Jagodic H, Jagodic K, Podbregar M. Long-term outcome and quality of life of patients treated in surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma. *Crit Care.* 2006;10(5):R134.
  29. Timmers TK, Verhofstad MHJ, Moons KGM, van Beeck EF, Leenen LPH. Long-term quality of life after surgical intensive care admission. *Arch Surg.* 2011 Apr;146(4):412-8.
  30. Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, Maclennan G, Vale L. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Crit Care.* 2010;14(1):R6.
  31. Costantini R, Affaitati G, Fabrizio A, Giamberardino MA. Controlling pain in the post-operative setting. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011 Feb;49(2):116-27.
  32. Smith JE, Rockett M, S SC, Squire R, Hayward C, Ewings P, et al. PAIn SoluTions In the Emergency Setting (PASTIES)--patient controlled

- analgesia versus routine care in emergency department patients with pain from traumatic injuries: randomised trial. *BMJ*. 2015 Jun;350:h2988.
33. Chumbley GM, Hall GM, Salmon P. Patient-controlled analgesia: an assessment by 200 patients. *Anaesthesia*. 1998 Mar;53(3):216-21.
  34. Sessler CN, Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest*. 2008 Feb;133(2):552-65.
  35. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JWW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008 Jan;371(9607):126-34.
  36. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin*. 2009 Jul;25(3):431-49, vii.
  37. Izrailtyan I, Qiu J, Overdyk FJ, Erslon M, Gan TJ. Risk factors for cardiopulmonary and respiratory arrest in medical and surgical hospital patients on opioid analgesics and sedatives. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194553.
  38. Herzig SJ, Calcaterra SL, Mosher HJ, Ronan M V, Groningen N Van, Shek L, et al. Safe Opioid Prescribing for Acute Noncancer Pain in Hospitalized Adults: A Systematic Review of Existing Guidelines. *J Hosp Med*. 2018 Apr;13(4):256-62.
  39. Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, Pun BT, Haney S, Thompson J, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients. *J Burn care Res Off Publ Am Burn Assoc*. 2010;31(5):706-15.
  40. Wibbenmeyer L, Sevier A, Liao J, Williams I, Light T, Latenser B, et al. The impact of opioid administration on resuscitation volumes in thermally injured patients. *J Burn care Res Off Publ Am Burn Assoc*. 2010;31(1):48-56.
  41. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Van Etten AP, Kripke BJ. Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg*. 1987 Aug;66(8):723-30.
  42. Baldo BA, Pham NH. Histamine-releasing and allergenic properties of



- opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesth Intensive Care*. 2012 Mar;40(2):216-35.
43. Sullivan, S.R.; Friedrich, J.B.; Engrav LH. "Opioid creep" is real and may be the cause of "fluid creep". *BURNS*. 2004;30:583.
  44. Shaikh SI, Nagarekha D, Hegade G, Marutheesh M. Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesth essays Res*. 2016;10(3):388-96.
  45. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs*. 2003;63(7):649-71.
  46. Fontanarosa PB, Roush WR. Acute urinary retention. *Emerg Med Clin North Am*. 1988 Aug;6(3):419-37.
  47. Reich A, Szepletowski JC. Opioid-induced pruritus: an update. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Jan;35(1):2-6.
  48. Tarcatu D, Tamasdan C, Moryl N, Obbens E. Are we still scratching the surface? A case of intractable pruritus following systemic opioid analgesia. *J Opioid Manag*. 2007;3(3):167-70.
  49. Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, Robertson HL, Gallagher CN, Zygun DA. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2011 Dec;39(12):2743-51.
  50. Hocker SE, Fogelson J, Rabinstein AA. Refractory intracranial hypertension due to fentanyl administration following closed head injury. *Front Neurol*. 2013;4:3.
  51. de Nadal M, Munar F, Poca MA, Sahuquillo J, Garnacho A, Rosselló J. Cerebral Hemodynamic Effects of Morphine and Fentanyl in Patients with Severe Head Injury: Absence of Correlation to Cerebral Autoregulation. *Anesthesiology*. 2000 Jan 1;92(1):11.
  52. Liang X, Liu R, Chen C, Ji F, Li T. Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. *Transl Perioper pain Med*. 2016;1(1):5-13.
  53. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 2011 Oct;58(10):911-23.
  54. De Pinto M, Jelacic J, Edwards WT. Very-low-dose ketamine for the management of pain and sedation in the ICU. *J Opioid Manag*.

- 2008;4(1):54-6.
55. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1998 Apr;26(4):676-84.
  56. Honey BL, Benefield RJ, Miller JL, Johnson PN. Alpha2-receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother*. 2009 Sep;43(9):1506-11.
  57. Awissi D-K, Lebrun G, Fagnan M, Skrobik Y. Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S57-68.
  58. Ward EN, Quaye AN-A, Wilens TE. Opioid Use Disorders: Perioperative Management of a Special Population. *Anesth Analg*. 2018 Aug;127(2):539-47.
  59. Kress JP, Pohlman AS, Hall JB. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Oct;166(8):1024-8.
  60. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Feb;2(2):CD002025.
  61. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145-61.
  62. Yasaei, R; Rosani ASA. Meperidine. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470362/>
  63. Peechakara, BV; Gupta M. Codeine. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526029>
  64. Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. *Drugs*. 1991 Mar;41(3):326-44.
  65. Paul D, Standifer KM, Inturrisi CE, Pasternak GW. Pharmacological characterization of morphine-6 beta-glucuronide, a very potent morphine metabolite. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989 Nov;251(2):477-83.
  66. Tierze, K.J; Fuchs B. Sedative-analgesic medications in critically ill adults: Properties, dose regimens, and adverse effects. *Updat Anaesth*.

- 2022;
67. Rosow CE, Moss J, Philbin DM, Savarese JJ. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 1982 Feb;56(2):93-6.
  68. Peterson GM, Randall CT, Paterson J. Plasma levels of morphine and morphine glucuronides in the treatment of cancer pain: relationship to renal function and route of administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38(2):121-4.
  69. Björkman S, Stanski DR, Harashima H, Dowrie R, Harapat SR, Wada DR, et al. Tissue distribution of fentanyl and alfentanil in the rat cannot be described by a blood flow limited model. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1993 Jun;21(3):255-79.
  70. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, List WF, Metzler H. Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study. *Anesthesiology*. 2004 Sep;101(3):640-6.
  71. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Spielberg B, et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R268-80.
  72. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig I-L, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care*. 2005 Jun;9(3):R200-10.
  73. Tan JA, Ho KM. Use of remifentanil as a sedative agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2009 Dec;64(12):1342-52.
  74. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005 Jul;103(1):147-55.
  75. Beers RA, Calimlim JR, Uddoh E, Esposito BF, Camporesi EM. A comparison of the cost-effectiveness of remifentanil versus fentanyl as an adjuvant to general anesthesia for outpatient gynecologic surgery. *Anesth Analg*. 2000 Dec;91(6):1420-5.

76. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):409-17.
77. Al-Qadheeb NS, Roberts RJ, Griffin R, Garpestad E, Ruthazer R, Devlin JW. Impact of enteral methadone on the ability to wean off continuously infused opioids in critically ill, mechanically ventilated adults: a case-control study. *Ann Pharmacother*. 2012 Sep;46(9):1160-6.
78. Meyer MM, Berens RJ. Efficacy of an enteral 10-day methadone wean to prevent opioid withdrawal in fentanyl-tolerant pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2001 Oct;2(4):329-33.
79. Wanzuita R, Poli-de-Figueiredo LF, Pfuetzenreiter F, Cavalcanti AB, Westphal GA. Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2012 Dec;16(2):R49.
80. Avellaneda C, Gómez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, de la Cuesta FS. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Feb;17(2):85-90.
81. de Maat MM, Tijssen TA, Brüggemann RJ, Ponssen HH. Paracetamol for intravenous use in medium--and intensive care patients: pharmacokinetics and tolerance. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Jul;66(7):713-9.
82. Duggan ST, Scott LJ. Intravenous paracetamol (acetaminophen). *Drugs*. 2009;69(1):101-13.
83. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger G-R, Roux-Lombard P, Fathi M, Pichard C, et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2004 Mar;30(3):401-7.
84. Hersch M, Raveh D, Izbicki G. Effect of intravenous propacetamol on blood pressure in febrile critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2008 Oct;28(10):1205-10.

85. Edrich T, Friedrich AD, Eltzschig HK, Felbinger TW. Ketamine for long-term sedation and analgesia of a burn patient. *Anesth Analg*. 2004 Sep;99(3):893-5.
86. McGuinness SK, Wasiak J, Cleland H, Symons J, Hogan L, Hucker T, et al. A systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries. *Pain Med*. 2011 Oct;12(10):1551-8.
87. Holtman JRJ, Jellish WS. Opioid-induced hyperalgesia and burn pain. *J Burn care Res Off Publ Am Burn Assoc*. 2012;33(6):692-701.
88. Hughes RAC, Wijdicks EFM, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 2005 Aug;62(8):1194-8.
89. Pandey CK, Bose N, Garg G, Singh N, Baronia A, Agarwal A, et al. Gabapentin for the treatment of pain in guillain-barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg*. 2002 Dec;95(6):1719-23, table of contents.
90. Pandey CK, Raza M, Tripathi M, Navkar D V, Kumar A, Singh UK. The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg*. 2005 Jul;101(1):220-5, table of contents.
91. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2009 Jul;(3):CD007076.
92. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Jul;2013(7):CD008307.
93. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Nov;58(10):1199-213.
94. Mamoun NF, Lin P, Zimmerman NM, Mascha EJ, Mick SL, Insler SR, et al. Intravenous acetaminophen analgesia after cardiac surgery: A randomized, blinded, controlled superiority trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Sep;152(3):881-889.e1.
95. Jelacic S, Bollag L, Bowdle A, Rivat C, Cain KC, Richebe P. Intravenous Acetaminophen as an Adjunct Analgesic in Cardiac Surgery Reduces

- Opioid Consumption But Not Opioid-Related Adverse Effects: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Aug;30(4):997-1004.
96. McDaid C, Maund E, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: A systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2010;14(17):1-196.
  97. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, Mueller A, O’Gara B, Banner-Goodspeed V, et al. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb;321(7):686-96.
  98. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010 Apr;110(4):1170-9.
  99. Kelly SJ, Moran JL, Williams PJ, Burns K, Rowland A, Miners JO, et al. Haemodynamic effects of parenteral vs. enteral paracetamol in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2016 Oct;71(10):1153-62.
  100. Cantais A, Schnell D, Vincent F, Hammouda Z, Perinel S, Balichard S, et al. Acetaminophen-Induced Changes in Systemic Blood Pressure in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med*. 2016 Dec;44(12):2192-8.
  101. Malchow RJ, Black IH. The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: Emerging concepts from the global war on terrorism. *Crit Care Med*. 2008 Jul;36(7 Suppl):S346-57.
  102. Quibell R, Prommer EE, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine\*. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Mar;41(3):640-9.
  103. Maher DP, Chen L, Mao J. Intravenous Ketamine Infusions for Neuropathic Pain Management: A Promising Therapy in Need of Optimization. *Anesth Analg*. 2017 Feb;124(2):661-74.
  104. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain

- management. *Anesthesiology*. 2005 Jan;102(1):211-20.
105. Tucker AP, Kim YI, Nadeson R, Goodchild CS. Investigation of the potentiation of the analgesic effects of fentanyl by ketamine in humans: a double-blinded, randomised, placebo controlled, crossover study of experimental pain[ISRCTN83088383]. *BMC Anesthesiol*. 2005;5(1):2.
  106. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 19;380(26):2506-17.
  107. De Kock M, Crochet B, Morimont C, Scholtes JL. Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1993 Sep;79(3):525-31.
  108. Omote K, Kitahata LM, Collins JG, Nakatani K, Nakagawa I. Interaction between opiate subtype and alpha-2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology*. 1991 Apr;74(4):737-43.
  109. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2018 Jun;120(6):1315-34.
  110. FDA. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin and pregabalin [Internet]. 2019. Available from: [https://www.fda.gov/media/133681/download %0A](https://www.fda.gov/media/133681/download%0A)
  111. Krachman SL, D'Alonzo GE, Criner GJ. Sleep in the intensive care unit. *Chest*. 1995 Jun;107(6):1713-20.
  112. Tembo AC, Parker V. Factors that impact on sleep in intensive care patients. *Intensive Crit care Nurs*. 2009 Dec;25(6):314-22.
  113. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002 Jan;30(1):119-41.
  114. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet (London, England)*. 1999 Jun;353(9169):2051-8.
  115. Bradt J, Dileo C. Music interventions for mechanically ventilated patients. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD006902.
  116. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, Tracy MF, Skaar DJ, Guttormson

- JL, et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jun;309(22):2335-44.
117. Richardson S. Effects of relaxation and imagery on the sleep of critically ill adults. *Dimens Crit Care Nurs*. 2003;22(4):182-90.
  118. Wang AT, Sundt TM 3rd, Cutshall SM, Bauer BA. Massage therapy after cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;22(3):225-9.
  119. Ziehm S, Rosendahl J, Barth J, Strauss BM, Mehnert A, Koranyi S. Psychological interventions for acute pain after open heart surgery. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Jul;7(7):CD009984.
  120. Chang, S. Y; Sun, R. Q; Feng M. The use of remifentanil in critically ill patients undergoing percutaneous dilatational tracheostomy: A prospectiveran-domized-controlled trial. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019;35.
  121. Spies C, Macguill M, Heymann A, Ganea C, Krahne D, Assman A, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanil with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2011 Mar;37(3):469-76.
  122. Casey E, Lane A, Kuriakose D, McGeary S, Hayes N, Phelan D, et al. Bolus remifentanil for chest drain removal in ICU: a randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients. *Intensive Care Med*. 2010 Aug;36(8):1380-5.
  123. Ahmed SM, Athar M, Ali S, Doley K, Siddiqi OA, Usmani H. Acute pain services in flail chest-a prospective randomized trial of epidural versus parenteral analgesia in mechanically ventilated ICU patients. *Egypt J Anaesth*. 2015;31(4):327-30.
  124. Quintard H, Pavlakovic I, Mantz J, Ichai C. Adjunctive remifentanil infusion in deeply sedated and paralyzed ICU patients during fiberoptic bronchoscopy procedure: a prospective, randomized, controlled study. *Ann Intensive Care*. 2012 Jul;2(1):29.
  125. Robleda G, Roche-Campo F, Sendra M-À, Navarro M, Castillo A, Rodríguez-Arias A, et al. Fentanyl as pre-emptive treatment of pain associated with turning mechanically ventilated patients: a randomized controlled feasibility study. *Intensive Care Med*. 2016 Feb;42(2):183-91.
  126. Kouchek, M.; Behnam M, Mokhtaria, M; Goharani, R; Mir, M; Sistanizad



- M. A Comparative Study of Intravenous Paracetamol and Fentanyl for Pain Management in ICU. *Iran J Pharm Res.* 2013;12(1):193-8.
127. Takieddine SC, Droege CA, Ernst N, Droege ME, Webb M, Branson RD, et al. Ketamine versus hydromorphone patient-controlled analgesia for acute pain in trauma patients. *J Surg Res.* 2018 May;225:6-14.
128. Iyer SK, Mohan G, Ramakrishnan S, Theodore S. Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2015;18(3):352-60.
129. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammarén E, Kontinen VK, Raivio P, Tarkkila P, et al. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth.* 2011 Jun;106(6):873-81.
130. Greenberg S, Murphy GS, Avram MJ, Shear T, Benson J, Parikh KN, et al. Postoperative Intravenous Acetaminophen for Craniotomy Patients: A Randomized Controlled Trial. *World Neurosurg.* 2018 Jan;109:e554-62.
131. Wang W, He Q, Wang M, Kang Y, Ji P, Zhu S, et al. Associations of Fentanyl, Sufentanil, and Remifentanil With Length of Stay and Mortality Among Mechanically Ventilated Patients: A Registry-Based Cohort Study. *Front Pharmacol.* 2022;13:858531.
132. Gao J, Wei L, Xu G, Ren C, Zhang Z, Liu Y. Effects of dexmedetomidine vs sufentanil during percutaneous tracheostomy for traumatic brain injury patients: A prospective randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug;98(35):e17012.
133. Garber PM, Droege CA, Carter KE, Harger NJ, Mueller EW. Continuous Infusion Ketamine for Adjunctive Analgosedation in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy.* 2019 Mar;39(3):288-96.