



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

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

**ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ**  
**ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ, ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ**  
**ΑΛΛΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

**«ΣΥΝΟΔΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ**  
**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥ**  
**ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ»**

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια: Παντζαρή Χριστιάνα

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Παρασκευά Άντεια

**Αθήνα, 2021**



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

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

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα Παρασκευά Άντεια, για την καθοδήγηση, τις υποδείξεις και τις πολύτιμες συμβουλές της για τη διεκπεραίωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα Τσαρουχά Αθανασία και Επιμελήτρια Α ΕΣΥ κα Γαρίνη Ελέανα για το υποστηρικτικό τους έργο.

Ευχαριστώ την καθηγήτρια αναισθησιολογίας κα Θεοδωράκη Κασσιανή για τις σημαντικές επιστημονικές και κλινικές γνώσεις που μας προσέφερε κατά τη διάρκεια των μαθημάτων του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τη διπλωματική μου εργασία αφιερώνω στα παιδιά μου Γιάννη, Ασημένια, Λώρα και Φοίβο για τη χαρά και την ολοκλήρωση που μου προσφέρουν κάθε μέρα και με κάνουν υπερήφανη που είμαι η μαμά τους.

## Πίνακας περιεχομένων

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	6
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	7
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>: Η φυσιολογία του πόνου</b> .....	9
1.1 Ταξινόμηση πόνου .....	9
1.2 Παθοφυσιολογία οξέος πόνου.....	11
1.3 Στιβάδες Νωτιαίου Μυελού.....	14
1.4 Θεωρία της πύλης.....	16
1.5 Νευροβιολογία του πόνου στα παιδιά .....	17
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>: Αξιολόγηση μετεγχειρητικού πόνου στα παιδιά</b> .....	20
2.1 Κλίμακες αξιολόγησης του πόνου σε νεογνά και βρέφη .....	22
2.2 Κλίμακες αξιολόγησης πόνου σε νήπια .....	26
2.3 Κλίμακες αξιολόγησης πόνου σε παιδιά προσχολικής ηλικίας.....	29
2.4 Κλίμακες αξιολόγησης πόνου σε παιδιά σχολικής ηλικίας.....	32
2.5 Κλίμακες αξιολόγησης πόνου σε εφήβους .....	34
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>: Διαχείριση του πόνου</b> .....	35
3.1 Μη οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα .....	37
3.2 Οπιοειδή αναλγητικά.....	39
3.3 Συνοδά αναλγητικά .....	41
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	47
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>: Σχεδιασμός έρευνας</b> .....	48
4.1 ΣΚΟΠΟΣ.....	48
4.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	49
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>: Πίνακας Συστηματικής Ανασκόπησης</b> .....	50
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	60
<b>ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ</b> .....	65
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	66

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>68</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>70</b>

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 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 δυνητική 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.

Ο πόνος στους παιδιατρικούς ασθενείς συχνά υποεκτιμάται και υποθεραπεύεται εξαιτίας της λανθασμένης αντίληψης ότι οι μικροί ασθενείς δεν υποφέρουν από πόνο ή ακόμα, ότι δεν μπορούν να ανακαλέσουν στη μνήμη τους επώδυνες εμπειρίες (1-3). Συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά για παρόμοιες διαγνώσεις λαμβάνουν μικρότερες αναλγητικές δόσεις και όσο μικρότερος είναι ο ασθενής τόσο λιγότερο πιθανόν να λάβει επαρκή αναλγησία για την κατάστασή του (4). Η καλή ποιότητα, η αποτελεσματική διαχείριση του πόνου στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι απαραίτητη και ουσιαστική συνιστώσα της παιδιατρικής αναισθησίας.

Η μελέτη των Lee et al (5) έδειξε ότι σημαντικοί λόγοι της ανεπαρκούς θεραπείας του οξέος μετεγχειρητικού πόνου στα παιδιά είναι λόγω των αντικειμενικών δυσκολιών για την εκτίμηση του πόνου και επιφυλάξεις λόγω

των ανεπιθύμητων ενεργειών των οπιοειδών αναλγητικών. Τα οπιοειδή αναλγητικά έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, οι παρενέργειες όμως που μπορεί να εμφανίσουν όπως η αναπνευστική καταστολή, η βραδυκαρδία, η ναυτία και ο έμετος έχουν οδηγήσει στον περιορισμό της χρήσης τους ιδιαίτερα σε παιδιατρικούς πληθυσμούς.

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 σε νοσηλευόμενα παιδιά 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 παιδιατρικού πόνου με λιγότερες παρενέργειες (6).



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>: Η φυσιολογία του πόνου.

## 1.1 Ταξινόμηση 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 (7). Οι περισσότερες μελέτες είναι σύμφωνες με την ταξινόμηση του πόνου που παρουσιάζεται παρακάτω (8).

### **i) Παθοφυσιολογική ταξινόμηση**

1. 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.
2. Νευροπαθητικός: Ο πόνος που προκύπτει σαν άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή νόσου που προσβάλλει το σωματοαισθητικό νευρικό σύστημα.

### **ii) Αιτιολογική ταξινόμηση**

1. 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 χρόνιο μυοσκελετικό πόνο, το νευροπαθητικό πόνο, το σπλαχνικό πόνο και το χρόνιο πόνο σε κάποιες αναιμίες. Η φυσικοθεραπεία και η κινητοποίηση είναι οι ενδεδειγμένες θεραπείες σε αυτή την κατηγορία.

2. Κακοήθης: Είναι ο πόνος που προκαλείται από ασθένειες οι οποίες περιορίζουν δυνητικά το προσδόκιμο επιβίωσης, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, το HIV/AIDS, η τελικού σταδίου οργανική ανεπάρκεια, η πλάγια μυατροφική 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.

### iii) Ταξινόμηση με κριτήριο τη διάρκεια

1. 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.
2. 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.

### iv) Ταξινόμηση με κριτήριο την εντόπιση

Ανάλογα με το σημείο του σώματος που πάσχει (αυχέννας, 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.

## 1.2 Παθοφυσιολογία οξέος πόνου

Το αρχικό ερέθισμα για την οδό του πόνου αποτελεί η ενεργοποίηση των αλγούποδοχέων. Οι αλγούποδοχοίς 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 (9).

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  $\mu\text{m}$  και μεταφέρουν το αίσθημα της αφής. Οι ίνες Αδ είναι επίσης εμμύελες με ταχύτητα 5-30 msec και διαμέτρου 1-5  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  και μεταφέρουν τα ερεθίσματα του διάχυτου και βύθιου πόνου. Μεταφέρουν μόνο μεγάλου δυναμικού ενέργειας ερεθίσματα και αποτελούν το 70% των ινών του πόνου (10).

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 αλγούποδοχοίς 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 ινών C, παίζουν οι θερμοευαίσθητοι μη ειδικοί διάυλοι ιόντων (TRPV) οι οποίοι επιτρέπουν να περάσουν στο εσωτερικό της νευρικής ίνας ιόντα ασβεστίου, ιόντα μαγνησίου και μερικά ιόντα νατρίου, οι ηλεκτροευαίσθητοι ειδικοί διάυλοι νατρίου (NaV) και οι ηλεκτροευαίσθητοι διάυλοι καλίου (Kv) (10).

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 (10,12).

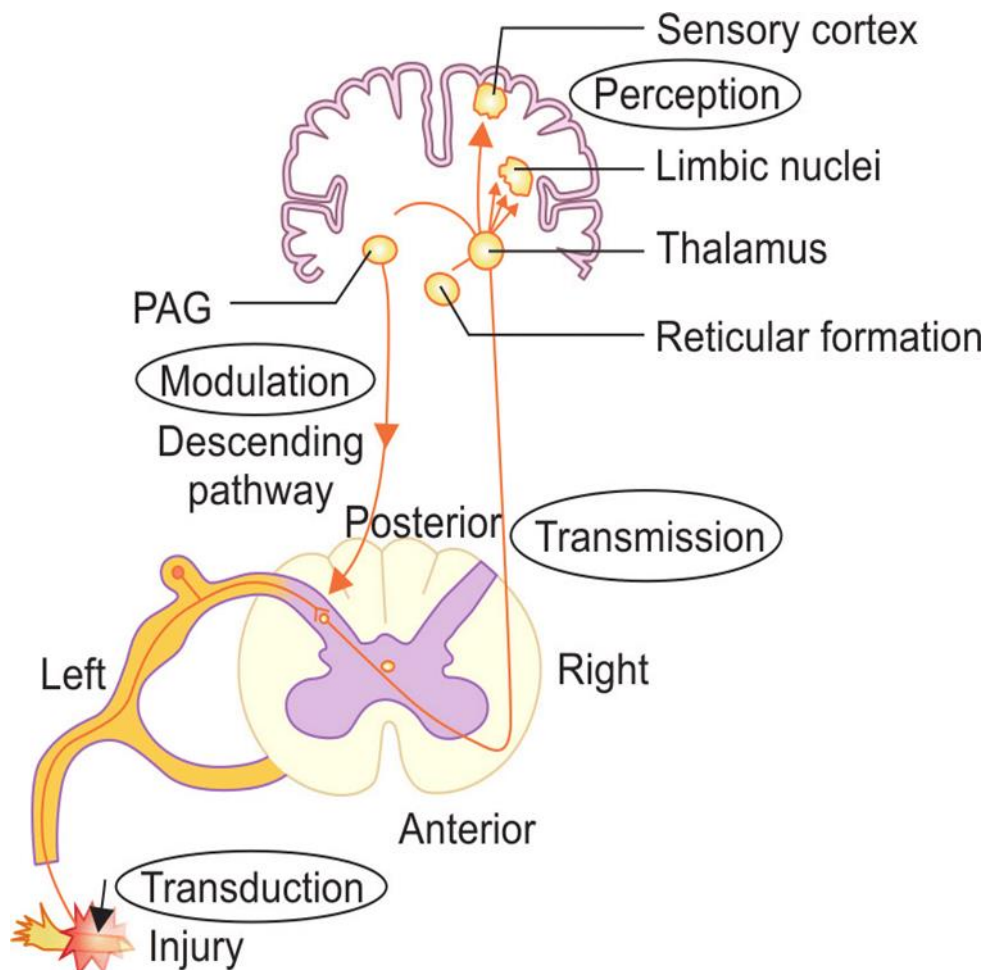
Οι νευρώνες του οπίσθιου κέρατος του NM συνάπτονται με νευρώνες του οπίσθιου κοιλιακού πυρήνα του θαλάμου και η πληροφορία του πόνου καταλήγει στην οπισθοκεντρική έλικα του βρεγματικού λοβού (11).

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 περι 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, η σεροτονίνη, το GABA, τα ενδογενή οπιοειδή κ.α (**τροποποίηση**) (12).

Οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών οι οποίοι αποτελούν και φαρμακευτικό στόχο στην αντιμετώπιση του πόνου, βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια του δευτερογενούς νευρώνα του NM 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) (10).

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 (12).



Εικόνα 1: Η οδός του πόνου ((Courtesy, basics of pain management by Gautam Das)

### 1.3 Στιβάδες Νωτιαίου Μυελού

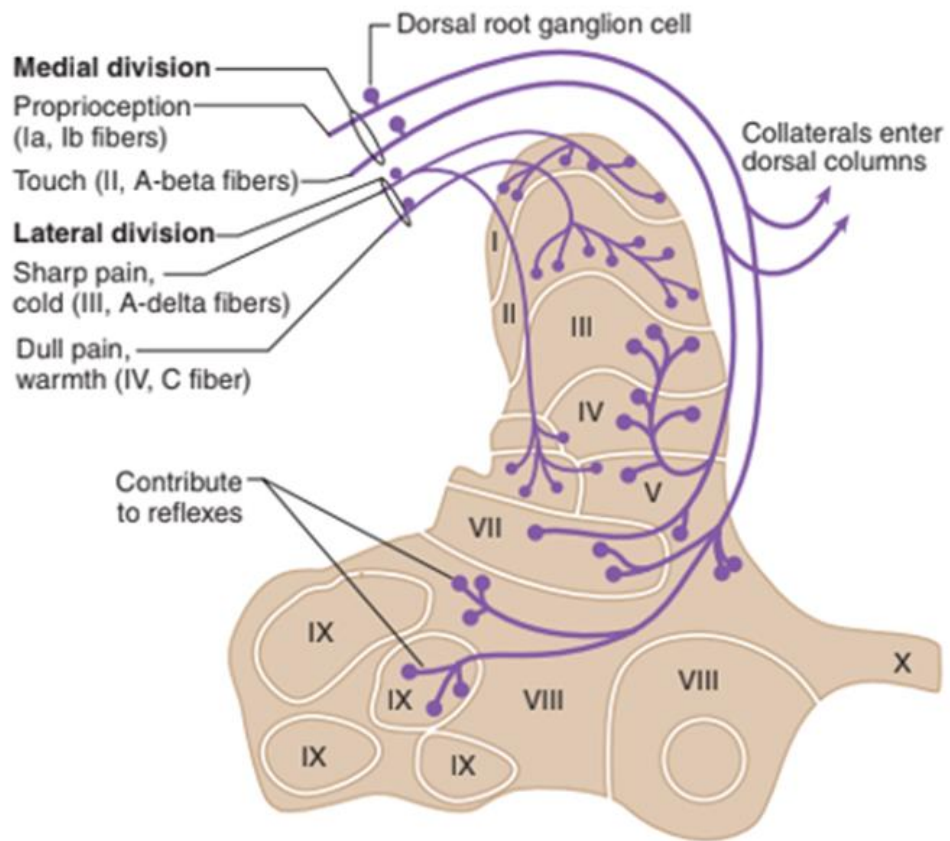
Η φαιά ουσία του οπίσθιου κέρατος του ΝΜ είναι οργανωμένη σε στιβάδες ή πέταλα (I έως X) και περιεγράφηκαν για πρώτη φορά από το Rexed το 1952 σε τομές ΝΜ γάτας. Οι στιβάδες I έως VI σχηματίζουν το οπίσθιο κέρασ για την επεξεργασία του πόνου και των άλλων αισθήσεων. Στις στιβάδες αυτές βρίσκονται ανασταλτικοί 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 νωπαιοθαλαμική οδό, καταλήγοντας στους πυρήνες του θαλάμου, στη φαιά ουσία πέριξ του υδραγωγού και στην παραβραγχιακή περιοχή.

Η στιβάδα II δέχεται ερεθίσματα από αλγουποδοχείς (ίνες C) και από ίνες Αβ (αφή). Στη στιβάδα αυτή βρίσκονται υποδοχείς των οπιοειδών και της ουσίας Ρ. 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 νωπιοθαλαμική 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 (10).



Εικόνα 2: Οι στιβάδες του NM

## 1.4 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 <<πύλη>>. 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 νοραδrenalίνη, η σεροτονίνη, τα κανναβινοειδή, και το GABA (13).



## 1.5 Νευροβιολογία του πόνου στα παιδιά

Η οδός του πόνου στα παιδιά έχει τις δικές της ιδιαιτερότητες οι οποίες καθορίζουν την αίσθηση και την αντίληψη στον πόνο. Η παρανόηση και η παρεξήγηση υπάρχει στην εντύπωση ότι τα παιδιά δεν αισθάνονται πόνο ή ότι δεν είναι τόσο ισχυρός όσο των ενηλίκων. Γνωρίζουμε όμως ότι το αλγαισθητικό σύστημα ξεκινά τη λειτουργία του πολύ νωρίς, από την 20η εβδομάδα κύησης (14). Η οδός του πόνου αλλάζει κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, τα πρόωρα νεογνά όμως, όπως και οι ενήλικες έχουν πλήρως διαμορφωμένους τους αλγαισθητικούς. Αυτό που διαφέρει είναι οι συνδέσεις μεταξύ των αλγαισθητικών νευρώνων με τους νευρώνες στο ΝΜ και οι οποίες δεν λειτουργούν με τον τρόπο που λειτουργούν στην ενήλικη ζωή. Οι αλγαισθητικοί νευρώνες δεν έχουν τη συγκεκριμένη διάταξη και κατανομή στο ΝΜ και συγκεκριμένα οι νευράξονες αλληπικαλύπτονται στη στιβάδα II του ΝΜ, εμποδίζοντας τη διαφοροποίηση μεταξύ αφής και επώδυνου ερεθίσματος. Οι φλοιώδεις απαντήσεις στην αφή και τον πόνο είναι πολύ διαφορετικές στα πρόωρα νεογνά με αποτέλεσμα το ΚΝΣ να είναι πιο ευαίσθητο και να διακρίνει φτωχά τα επώδυνα από τα μη επώδυνα ερεθίσματα (15).

Το βλαβερό ερέθισμα ενεργοποιεί μια νευροανοσολογική απάντηση, κάνοντας τις αλγαισθητικές αντανάκλασεις στο οπίσθιο κέρασ του ΝΜ και τις αντιδράσεις της μικρογλοίας πιο ισχυρές στο σώμα ενός νεογνού. Οι αντιδράσεις αυτές σταματούν σε μια προφλεγμονώδη φάση και η νευροφλεγμονή δεν αναπτύσσεται. Το ανοσοποιητικό σύστημα ωριμάζει μεταγεννητικά και μπορεί να πυροδοτηθεί από βλαβερά ερεθίσματα κατά τη διάρκεια της πρώιμης ζωής και να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση αρκετά χρόνια αργότερα (16). Οι Beggs et al, σε μελέτες που έγιναν σε ζώα έδειξαν ότι οι αλλαγές στη μικρογλοία που προκαλούνται από πόνο που συμβαίνει στη νεογνική περίοδο, αφήνουν μη αναστρέψιμες αλλαγές, παρόλο που σταματούν σε μια προφλεγμονώδη φάση. Αυτές οι αλλαγές είναι παρούσες και στην ενηλικίωση, προκαλώντας υπεραλγησία και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιου πόνου (17). Ο πόνος εκκλύει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στο ΠΝΣ και ΚΝΣ και υπερδιεγείρει τους ανώριμους νευρώνες οδηγώντας σε τροποποιήσεις στη δομή του εγκεφάλου (18).

Στα νεογνά, η κατιούσα ανασταλτική οδός δεν είναι ενεργός επειδή οι ενδονευρώνες δεν έχουν ακόμα αναπτυχθεί πλήρως και η παραγωγή σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης είναι πολύ λιγότερη συγκριτικά με τους ενήλικες (19). Άλλη διαφορά στην οδό του πόνου είναι η διαφορετική δομή των νευρικών ινών. Η μυελινοποίηση δεν είναι ολοκληρωμένη στο Νευρικό Σύστημα ενός παιδιού, αυτό όμως δεν σημαίνει ότι δεν αισθάνονται πόνο ή ότι η αντίληψη δεν είναι τόσο ισχυρή. Η μη ολοκληρωμένη μυελινοποίηση δείχνει μια πιο αργή μετάδοση του σήματος παρά μια πιο ασθενή, που τελικά όμως δεν είναι και τόσο πιο αργή λόγω της μικρότερης απόστασης που έχει να διανύσει το ερέθισμα του πόνου στο ΝΣ ενός παιδιού (20).

Επιπλέον, ο αριθμός των αλγουποδοχέων ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος, είναι μεγαλύτερος στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες. Ο αριθμός των νευροδιαβιβαστών είναι επίσης μεγαλύτερος, γεγονός που δείχνει μεγαλύτερη ευαισθησία στον πόνο στην παιδική ηλικία. Στα παιδιά το σήμα του πόνου είναι πιο έντονο και διαρκεί περισσότερο (20). Εξαιτίας της πλαστικότητας του ΝΣ των παιδιών, παρατεταμένος ή επαναλαμβανόμενος πόνος στην πρώιμη ζωή, αυξάνει τον κίνδυνο για καταστροφή νευρώνων ή δυσλειτουργία τους στο μέλλον (17). Αρκετές πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ερεθίσματα πόνου έχουν άμεσες αλλά και μακροπρόθεσμες συνέπειες εάν παραμείνουν αθεράπευτα. Τα νεογνά παρουσιάζουν μια αυξημένη ευαισθησία στον πόνο. Ο οξύς πόνος στα πρόωρα νεογνά έχει συσχετιστεί με παρατεταμένη υπεραλγησία που οδηγεί τελικά σε χρόνια πόνο (21). Επιπλέον τα πρόωρα νεογνά που έχουν εκτεθεί σε αλγογόνα ερεθίσματα και στρες, είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν αναπτυξιακές διαταραχές στο ΚΝΣ και να επηρεαστούν πρωτοπαθώς κάποιες υποφλοιώδεις δομές και δευτεροπαθώς να δημιουργηθούν αλλαγές και στη λευκή ουσία (18). Μελέτες που έχουν γίνει σε ποντίκια, προσφέρουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα επώδυνα ερεθίσματα συσχετίζονται με δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο (22), καθώς και με αυξημένη απόπτωση σαν αποτέλεσμα οξέος πόνου που προκλήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενες ενέσεις (23).

Εμπειρία πόνου που συμβαίνει νωρίς στη ζωή μεταβάλλει την κατιούσα οδό ελέγχου του πόνου. Σημαντικές μεταβολές παρατηρούνται μεταγεννητικά και στους υποδοχείς των οπιοειδών οδηγώντας σε μειωμένη έκφραση τους στη

φαιά ουσία πέριξ του υδραγωγού (24). Επιπλέον, η λειτουργία του άξονα υποθάλαμος- υπόφυση- επινεφρίδια απορρυθμίζεται σε νεαρά και ενήλικα ποντίκια τα οποία είχαν υποστεί επώδυνα ερεθίσματα ως νεογέννητα (25). Ακόμα, η ψυχοπαθολογία στην ενήλικη ζωή όπως η κατάθλιψη και η μετατραυματική αγχώδης διαταραχή, μπορούν να συσχετιστούν με επαναλαμβανόμενα, αθεράπευτα και επώδυνα ερεθίσματα σε μια πρώιμη περίοδο (26).

Τα πειράματα που έχουν γίνει στα ζώα, προσέφεραν μεγάλη βοήθεια στην κατανόηση ότι τα παιδιά είναι ευαίσθητα και υποφέρουν από πόνο. Έτσι λοιπόν, όλες οι παρεμβάσεις στα παιδιά που δυνητικά προκαλούν πόνο, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με μεγαλύτερη προσοχή, όχι μόνο για την άμεση εξάλειψη του πόνου όταν αυτό είναι δυνατόν, αλλά επίσης και για να περιορίσουν τις μακροπρόθεσμες ή μόνιμες επιπτώσεις του στην ενήλικη ζωή.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>: Αξιολόγηση μετεγχειρητικού πόνου στα παιδιά**

Αν και οι αρχές αξιολόγησης και διαχείρισης του πόνου εφαρμόζονται σε όλη τη διάρκεια της ζωής, τα βρέφη και τα παιδιά παρουσιάζουν ιδιαίτερες προκλήσεις που απαιτούν την εκτίμηση της ηλικίας του παιδιού, του επιπέδου ανάπτυξης, των γνωστικών και επικοινωνιακών δεξιοτήτων, των προηγούμενων εμπειριών πόνου και των συναφών πεποιθήσεων. Επειδή ο πόνος στα παιδιά είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, αυτό οδήγησε στη δημιουργία πολυάριθμων εργαλείων και βαθμολογιών για τον πόνο, ανάλογα με την ηλικία. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να είναι σε θέση να εντοπίσουν τα συμπτώματα και τα σημάδια του πόνου σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και να προσδιορίσουν εάν αυτά τα συμπτώματα προκαλούνται από πόνο ή από άλλους παράγοντες (27).

Τρεις κύριες μέθοδοι χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για την εκτίμηση της έντασης του πόνου: αυτοαναφορά του παιδιού, παρατήρηση συμπεριφοράς και μετρήσεις φυσιολογικών παραμέτρων. Η αυτοαναφορά, όταν μπορεί να επιτευχθεί θεωρείται η πιο έγκυρη και βέλτιστη μέθοδος εκλογής. Τόσο οι λεκτικές όσο και οι μη λεκτικές αναφορές απαιτούν ένα ορισμένο επίπεδο γνωστικής και γλωσσικής ανάπτυξης, ώστε το παιδί να κατανοήσει και να δώσει αξιόπιστες απαντήσεις. Η ικανότητα των παιδιών να περιγράψουν τον πόνο βελτιώνεται με την ηλικία και την εμπειρία, καθώς και οι μεταβολές σε όλα τα αναπτυξιακά τους στάδια (28). Οι κλίμακες παρατήρησης συμπεριφοράς συνίστανται στην αξιολόγηση του κλάματος, των εκφράσεων του προσώπου, των στάσεων του σώματος και των κινήσεων. Χρησιμοποιούνται συχνότερα σε βρέφη και μικρότερα παιδιά όπου η επικοινωνία είναι δύσκολη (29). Οι μετρήσεις φυσιολογικών παραμέτρων περιλαμβάνουν την αξιολόγηση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης, της αναπνοής, του κορεσμού σε οξυγόνο, της εφίδρωσης της παλάμης και μερικές φορές των νευροενδοκρινικών αποκρίσεων (30). Ωστόσο χρησιμοποιούνται γενικά σε συνδυασμό με παρατήρηση συμπεριφοράς και αυτοαναφοράς, καθώς χρησιμοποιούνται συνήθως για οξύ πόνο μικρής

διάρκειας και διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία, την υγεία και την ωριμότητα του βρέφους ή του παιδιού (30). Επιπλέον, παρόμοιες φυσιολογικές αποκρίσεις εμφανίζονται επίσης κατά τη διάρκεια του στρες που οδηγεί σε δυσκολία διάκρισης του στρες έναντι των αντιδράσεων του πόνου.

## 2.1 Κλίμακες αξιολόγησης του πόνου σε νεογνά και βρέφη

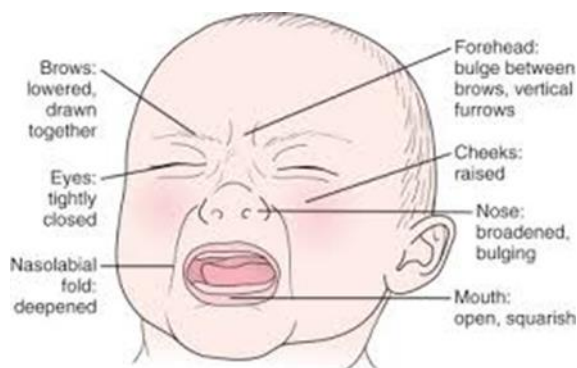
Παρά τις πρώτες μελέτες, η τρέχουσα έρευνα υποστηρίζει ότι τα βρέφη διαθέτουν τις ανατομικές και λειτουργικές δομές για να αντιληφθούν τον πόνο. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν επίσης ότι τα βρέφη εμφανίζουν ορισμένες συμπεριφορικές αποκρίσεις στην αντίληψη του πόνου (31). Ο πόνος στα βρέφη παρόλα αυτά παραμένει υποθεραπευόμενος και συχνά δεν διαχειρίζεται σωστά. Οι πιο συνηθισμένοι δείκτες για τον πόνο που χρησιμοποιούνται για τα βρέφη είναι οι δείκτες παρατήρησης συμπεριφοράς. Αυτοί οι δείκτες περιλαμβάνουν το κλάμα, τις εκφράσεις του προσώπου, τη στάση του σώματος και τις κινήσεις. Η ποιότητα αυτών των συμπεριφορών εξαρτάται από την ηλικία του βρέφους και την ωριμότητα. Τα πρόωρα ή πολύ άρρωστα βρέφη, για παράδειγμα, δεν παράγουν παρόμοιες απαντήσεις στον πόνο λόγω ασθένειας και έλλειψης ενέργειας. Επιπλέον, η ερμηνεία του κλάματος στα βρέφη είναι ιδιαίτερα δύσκολη καθώς μπορεί να υποδηλώνει γενική δυσφορία και όχι πόνο. Τα χαρακτηριστικά της έντασης του κλάματος δεν είναι επίσης καλοί δείκτες σε πρόωρα ή πολύ άρρωστα βρέφη, καθώς είναι δύσκολο για αυτά να παράγουν έντονο κλάμα (32).

Πολλές κλίμακες είναι διαθέσιμες για τη μέτρηση δεικτών συμπεριφοράς στα βρέφη, οι πιο συχνές είναι το Neonatal Facial Coding System (NFCS) και το Neonatal Infant Pain Scale (NIPS). Άλλες κλίμακες που χρησιμοποιούνται για βρέφη είναι πολύπλοκες κλίμακες μέτρησης, που χρησιμοποιούν συνδυασμό συμπεριφοράς και φυσιολογικών παραμέτρων. Ορισμένες κλίμακες λαμβάνουν επίσης υπόψη την ηλικία κύησης και τη γενική συμπεριφορική κατάσταση του βρέφους. Παραδείγματα αυτών των κλιμάκων είναι το Premature Infant Pain Profile (PIPP), το Crying Requires Increased Vital Signs Expression Sleeplessness (CRIES) και το Maximally Discriminate Facial Movement (MAX) (33-35).

### **1) Neonatal Facial Coding System (NFCS)**

Χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση των εκφράσεων του προσώπου στα νεογνά. Μάτια σφικτά κλεισμένα, κατεβασμένα φρύδια, επίταση

ρινοχειλικής αύλακας, ανοικτά χείλη, τεντωμένο στόμα και γλώσσα και τρόμος πηγουνιού σαφώς δηλώνουν οξύ πόνο (36). Οι δείκτες καταγράφονται σε βίντεο, κωδικοποιούνται και βαθμολογούνται. Έχει αποδειχθεί αξιόπιστο για σύντομης διάρκειας, οξύ πόνο σε βρέφη και νεογνά (37). Δεδομένου ότι ορισμένες εκφράσεις του προσώπου συμβαίνουν και σε άλλες μη επώδυνες καταστάσεις, το NFCS δεν είναι σε θέση να κάνει διάκριση μεταξύ πόνου και δυσφορίας που δεν σχετίζεται με πόνο. Το σύστημα αυτό είναι επίσης δύσκολο να εκτιμηθεί σε διασωληνωμένα νεογνά (38).



Εικόνα 3: Εκφράσεις προσώπου νεογνού. Neonatal Pain and Stress: Assessment and Management – ScienceDirect

## 2) Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)

Είναι ένα εργαλείο εκτίμησης συμπεριφοράς για την αξιολόγηση του πόνου που αναπτύχθηκε στο Νοσοκομείο Παιδών του Ανατολικού Οντάριο. Η κλίμακα αυτή λαμβάνει υπόψιν τη μέτρηση του πόνου πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από μια επώδυνη διαδικασία- επέμβαση και βαθμολογείται σε διαστήματα ενός λεπτού. Οι δείκτες περιλαμβάνουν πρόσωπο, κλάμα, μοτίβο αναπνοής, άνω και κάτω άκρα και επίπεδο συνείδησης. Για το τελικό σκορ προστίθενται οι βαθμολογίες για τους έξι δείκτες (όπου 0 καθόλου πόνος και 2 έντονος πόνο), με μέγιστο σκορ το 7 (39). Είναι ένα καλό σύστημα για την αξιολόγηση του οξέος πόνου, είναι όμως χρονοβόρο και δύσκολο να ερμηνευθεί σε διασωληνωμένα βρέφη.

## 3) Premature Infant Pain Profile (PIPP)

Πρόκειται για μια σύνθετη κλίμακα με επτά δείκτες που αναπτύχθηκε στο Πανεπιστήμιο του Τορόντο για την αξιολόγηση του οξέος πόνου στα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά. Οι δείκτες περιλαμβάνουν την ηλικία κύησης, τη συμπεριφορά πριν από το επώδυνο ερέθισμα, την αλλαγή του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια του ερεθίσματος, την αλλαγή στον κορεσμό του οξυγόνου, το σφίξιμο των φρυδιών, το σφίξιμο των ματιών καθώς και τη ρινοχειλική αύλακα κατά τη διάρκεια του επώδυνου ερεθίσματος. Η ηλικία κύησης λαμβάνεται υπόψιν. Η βαθμολογία γίνεται αρχικά πριν από την επώδυνη διαδικασία. Το βρέφος παρατηρείται για 15 δευτερόλεπτα και καταγράφονται τα ζωτικά του σημεία. Στη συνέχεια το βρέφος παρακολουθείται για 30 δευτερόλεπτα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας όπου καταγράφονται και βαθμολογούνται αλλαγές στην έκφραση ή σε φυσιολογικές παραμέτρους. Το σκορ κυμαίνεται από 0-21 (33). Ωστόσο το PIPP είναι χρονοβόρο για κλινικούς σκοπούς και η χρήση του για διασωληνωμένα νεογνα παραμένει αμφισβητήσιμη.

#### **4) Crying Requires Increased Vital Signs Expression Sleeplessness (CRIES)**

Αποτελείται από πέντε φυσιολογικές και συμπεριφορικές μεταβλητές που υποδηλώνουν νεογνικό πόνο. Χρησιμοποιείται συνήθως στα νεογνά τον πρώτο μήνα της ζωής. Η κλίμακα αναπτύχθηκε στο Πανεπιστήμιο του Μισσούρι και έχει τη δυνατότητα να παρακολουθεί την ανταπόκριση του βρέφους σε διάφορες παρεμβάσεις με την πάροδο του χρόνου. Το CRIES εξετάζει πέντε παραμέτρους: το κλάμα, τις αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου, την έκφραση του προσώπου, τα ζωτικά σημεία και την ποιότητα του ύπνου (34). Οι δείκτες βαθμολογούνται από 0-2 με μέγιστη δυνατή βαθμολογία το 10.

#### **5) Maximally Discriminate Facial Movement Coding System (MAX)**

Χρησιμοποιείται σε βρέφη για την εκτίμηση των συναισθημάτων που σχετίζονται με την έκφραση του προσώπου. Εξετάζει τις κινήσεις των φρυδιών, των ματιών και του στόματος (35). Το MAX παρέχει ένα σύστημα μέτρησης



ένδειξης συναισθημάτων και προσδιορίζει εννέα θεμελιώδη συναισθήματα: ενδιαφέρον, χαρά, έκπληξη, θλίψη, θυμό, αηδία, περιφρόνηση, φόβο και άγχος ή πόνο. Η βαθμολογία περιλαμβάνει 68 κωδικούς αριθμών MAX, καθένας από τους οποίους αντιπροσωπεύει μια διαφορετική έκφραση του προσώπου. Η περιγραφή της έκφρασης κάθε κωδικού αριθμού βασίζεται στις κινήσεις των μυών του προσώπου και είναι μια περιγραφή του πώς φαίνεται το πρόσωπο όταν έχουν πραγματοποιηθεί οι κινήσεις (35).

## 2.2 Κλίμακες αξιολόγησης πόνου σε νήπια.

Στα νήπια, οι λεκτικές δεξιότητες παραμένουν περιορισμένες και αρκετά ασυνεπείς. Οι σχετιζόμενες με τον πόνο συμπεριφορές εξακολουθούν να είναι ο κύριος δείκτης για την αξιολόγηση του πόνου σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Οι μη λεκτικές συμπεριφορές, όπως η έκφραση του προσώπου, η κίνηση των άκρων, η σύλληψη, το κράτημα και το κλάμα, θεωρούνται πιο αξιόπιστα και αντικειμενικά μέτρα πόνου από την αυτοαναφορά. (40). Ωστόσο, τα περισσότερα παιδιά αυτής της ηλικίας είναι σε θέση να δείξουν τη δυσφορία τους, με τα μεγαλύτερα παιδιά να εμφανίζουν σχετικά περιορισμένη συμπεριφορά πόνου (π.χ., κλαίει και γκρινιάζουν λιγότερο συχνά). Τα περισσότερα παιδιά δύο ετών μπορούν να αναφέρουν τη συχνότητα και τη θέση του πόνου, αλλά δεν έχουν τις κατάλληλες γνωστικές δεξιότητες για να περιγράψουν την έντασή του (41). Τα παιδιά τριών ετών, ωστόσο, μπορούν να αρχίσουν να διακρίνουν την ένταση του πόνου και μπορούν να χρησιμοποιήσουν μια κλίμακα έντασης πόνου τριών επιπέδων με απλούς όρους όπως «χωρίς πόνο, λίγο πόνο ή πολύ» (41). Τα παιδιά σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα είναι συνήθως σε θέση να συμμετάσχουν σε έναν απλό διάλογο και να δηλώσουν εάν αισθάνονται πόνο και «πόσο άσχημος είναι» (41). Στη συνέχεια θα γίνει περιγραφή κάποιων κλιμάκων που χρησιμοποιούνται για παιδιά σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα

### **1) The Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scales (CHEOPS)**

Είναι ένα από τα πρώτα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση και την τεκμηρίωση συμπεριφορών πόνου σε μικρά παιδιά (42). Χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων που πραγματοποιούνται για την ανακούφιση του πόνου. Περιλαμβάνει έξι κατηγορίες συμπεριφοράς: κλάμα, εκφράσεις προσώπου, λεκτική συμπεριφορά, στάση κορμού, προσπάθεια σύλληψης-αγγίγματος και στάση ποδιών. Κάθε συμπεριφορά βαθμολογείται ξεχωριστά (κυμαίνεται από 0-2 ή 1-3) και προστίθεται για το τελικό σκορ πόνου (μέγιστο σκορ 13) (42). Θεωρείται περίπλοκο και δύσκολο στη χρήση σε σύγκριση με άλλες κλίμακες παρατήρησης.

## **2) The Faces Legs Activity Cry Consolability Scale (FLACC)**

Είναι μια κλίμακα συμπεριφοράς για τη μέτρηση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου στα μικρά παιδιά (43). Περιλαμβάνει πέντε δείκτες (εκφράσεις προσώπου, θέση-στάση ποδιών, δραστηριότητα, κλάμα και παρηγοριά) με κάθε στοιχείο να κατατάσσεται σε κλίμακα τριών βαθμών (0-2) ανάλογα με τη σοβαρότητα στην περιγραφή της συμπεριφοράς, με συνολική βαθμολογία μεταξύ 0–10 (43). Το FLACC είναι μια εύχρηστη και πρακτική κλίμακα που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση και τη μέτρηση του πόνου, ιδίως σε παιδιά ηλικίας 2 μηνών έως 7 ετών. Η εγκυρότητα και η αξιοπιστία της έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες.

## **3) The COMFORT scale**

Είναι μια κλίμακα συμπεριφοράς που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του στρες σε σοβαρά νοσούντα βρέφη, παιδιά και εφήβους, χωρίς συνείδηση, σε μηχανικό αερισμό (44). Αυτή η κλίμακα αποτελείται από 8 δείκτες: εγρήγορση, ηρεμία / διέγερση, αναπνευστική απόκριση σε ερεθίσματα, σωματική κίνηση, αρτηριακή πίεση, καρδιακό ρυθμό, μυϊκό τόνο και εκφράσεις προσώπου. Σε κάθε δείκτη δίνεται βαθμολογία μεταξύ 1 και 5 ανάλογα με τη συμπεριφορά που εμφανίζεται στο παιδί και η συνολική βαθμολογία προκύπτει προσθέτοντας όλους τους δείκτες (εύρος από 8-40). Οι ασθενείς παρακολουθούνται για δύο λεπτά. Η κλίμακα COMFORT έχει αποδειχθεί ότι είναι κλινικά χρήσιμη για να προσδιοριστεί εάν ένα παιδί είναι αρκετά κατεσταλμένο (44).

## **4) The Observational Scale of Behavioral Distress (OSBD)**

Αποτελείται από 11 δείκτες συμπεριφορών που εντοπίζονται και εκτιμώνται από ειδικούς επαγγελματίες υγείας και οι οποίες σχετίζονται με μια διαδικασία - επέμβαση που προκαλεί άγχος και πόνο στα παιδιά. Το τελικό σκορ υπολογίζεται από το άθροισμα και των 11 δεικτών. Οι δείκτες αυτοί συνήθως οργανώνονται σε κατηγορίες αυξανόμενης έντασης (από 1 έως 4)

(45). Οι συμπεριφορές καταγράφονται εάν παρατηρούνται ή όχι, σε διαστήματα 15 δευτερολέπτων, εντός τεσσάρων φάσεων της ιατρικής πράξης. Το τελικό σκορ προκύπτει από το άθροισμα των βαθμολογιών στις τέσσερις φάσεις.

### **5) Observational Pain Scale (OPS)**

Χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του πόνου σε παιδιά ηλικίας 1 έως 4 ετών, μικρής ή μεγάλης διάρκειας. Η κλίμακα μετρά 7 παραμέτρους: την έκφραση του προσώπου, το κλάμα, την αναπνοή, τη θέση του κορμού, των άνω και κάτω άκρων και την ύπαρξη διέγερσης (46). Το OPS διαθέτει ένα απλό σύστημα βαθμολόγησης που το καθιστά εύκολο στη χρήση από όλους τους επαγγελματίες υγείας για έγκυρα και αξιόπιστα αποτελέσματα. Οι δείκτες βαθμολογούνται από 0-1 με μέγιστη βαθμολογία 7, όπου η υψηλότερη βαθμολογία δείχνει μεγαλύτερη ένταση του πόνου.

### **6) The Toddler-Preschooler Postoperative Pain Scale (TPPPS)**

Χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του πόνου σε μικρά παιδιά κατά τη διάρκεια και μετά από χειρουργική επέμβαση. Χρησιμοποιείται συνήθως για παιδιά ηλικίας 1-5 ετών. Για να γίνει εκτίμηση της λεκτικής απόκρισης, των εκφράσεων του προσώπου και των σωματικών κινήσεων, το παιδί πρέπει να είναι ξύπνιο. Αυτή η κλίμακα βασίζεται σε παρατηρήσεις συμπεριφοράς, αλλά περιλαμβάνει επίσης και στοιχεία αυτοαναφοράς. Το TPPPS περιλαμβάνει επτά δείκτες χωρισμένους σε τρεις ομάδες συμπεριφοράς πόνου: λεκτική έκφραση πόνου (παράπνο, κλάμα, γκρίνια), έκφραση προσώπου (ανοιχτό στόμα, κλειστά μάτια, κατεβασμένα φρύδια ) και ενδείξεις σωματικού πόνου (ανησυχία, άγγιγμα επώδυνης περιοχής) (47). Είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στη χορήγηση αναλγητικών φαρμάκων στα παιδιά. Εάν παρατηρείται μια συμπεριφορά κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρατήρησης 5 λεπτών, δίνεται βαθμολογία 1, ενώ βαθμολογία 0 δίνεται εάν η συμπεριφορά δεν ήταν παρούσα. Η μέγιστη βαθμολογία που λαμβάνεται είναι 7, πράγμα που δείχνει υψηλή ένταση πόνου (48).

## 2.3 Κλίμακες αξιολόγησης πόνου σε παιδιά προσχολικής ηλικίας

Μέχρι την ηλικία των τεσσάρων ετών, τα περισσότερα παιδιά είναι συνήθως σε θέση να χρησιμοποιούν κλίμακες διάκρισης πόνου 4-5 αντικειμένων. Η ικανότητά τους να αναγνωρίζουν την επίδραση του πόνου εμφανίζεται περίπου στην ηλικία των πέντε ετών όταν είναι σε θέση να αξιολογήσουν την ένταση του πόνου (49). Οι κλίμακες έκφρασης του προσώπου χρησιμοποιούνται πιο συχνά με αυτήν την ηλικιακή ομάδα για τη λήψη αυτοαναφορών για τον πόνο. Αυτές οι κλίμακες απαιτούν από τα παιδιά να δείχνουν το πρόσωπο που αντιπροσωπεύει το πώς αισθάνονται ή τον πόνο που αντιμετωπίζουν (50). Στη συνέχεια θα γίνει περιγραφή των κλιμάκων που χρησιμοποιούνται συνήθως σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

### **1) The Child Facial Coding System (CFCS)**

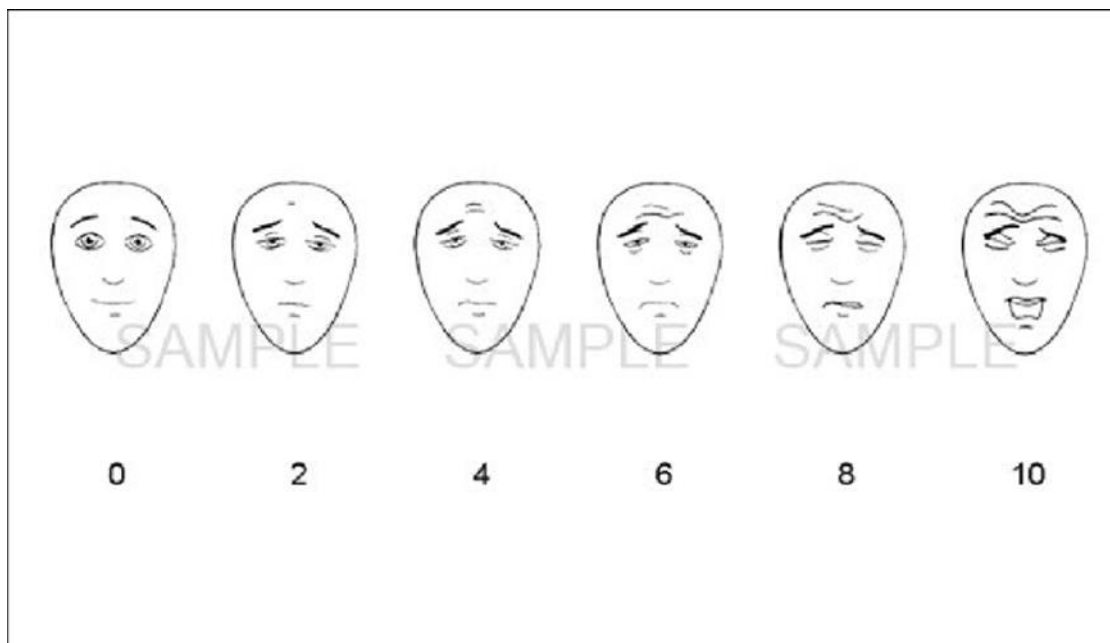
Έχει αναπτυχθεί με προσαρμογή του Neonatal Facial Coding System (NFCS) για χρήση σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (ηλικίας 2-5 ετών). Αποτελείται από 13 εκφράσεις προσώπου και χρησιμοποιείται για εκτίμηση πόνου βραχείας διάρκειας που σχετίζεται με κάποια ιατρική πράξη ή χειρουργική επέμβαση (51).

### **2) Poker Chip Tool**

Είναι μία μέθοδος εκτίμησης πόνου που αναπτύχθηκε για παιδιά προσχολικής ηλικίας και αξιολογεί τα «κομμάτια του πόνου». Η μέθοδος αυτή, χρησιμοποιεί τέσσερις μάρκες πόκερ, όπου μία μάρκα συμβολίζει «λίγο πόνο» και τέσσερις μάρκες «το χειρότερο πόνο». Το εργαλείο χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της έντασης του πόνου. Οι επαγγελματίες υγείας βάζουν σε μια ευθεία γραμμή τα τσιπ μπροστά από το παιδί σε μια επίπεδη επιφάνεια και εξηγούν, με απλούς όρους, ότι τα τσιπ είναι «κομμάτια πληγών». Το παιδί διαλέγει "πόσα κομμάτια πληγών" αισθάνεται ότι έχει. (52).

### 3) Faces Pain Scale

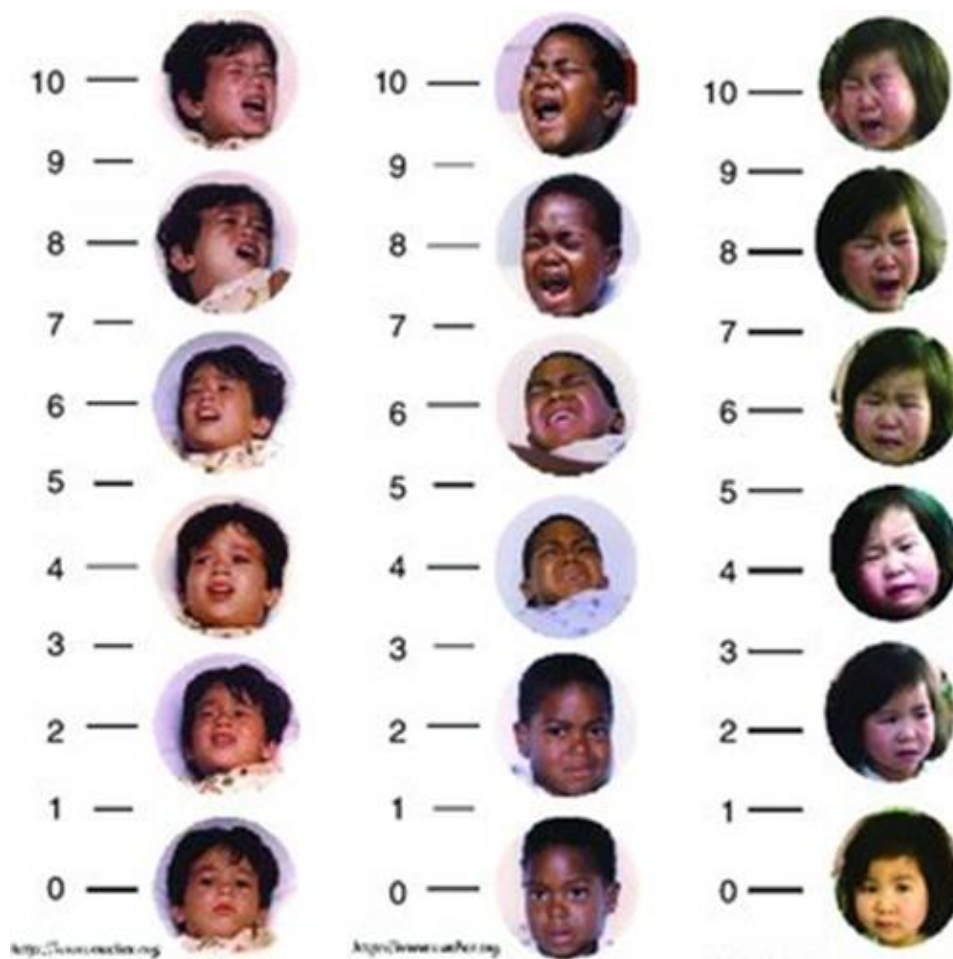
Αναπτύχθηκε από τους Wong και Baker για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω. Οι επαγγελματίες υγείας δείχνουν στα παιδιά μια σειρά από παιδικά πρόσωπα και περιγράφουν την ένταση του πόνου στο κάθε πρόσωπο. Στη συνέχεια ζητούν από το παιδί να επιλέξει το πρόσωπο που περιγράφει με μεγαλύτερη ακρίβεια την ένταση του πόνου του (53). Οι περισσότερες κλίμακες αξιολόγησης του πόνου που χρησιμοποιούν πρόσωπα, χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: αυτές που ξεκινούν με ουδέτερο πρόσωπο ως ένδειξη «χωρίς πόνο» και εκείνες με χαμογελαστό πρόσωπο. Μια μελέτη των Chambers et al έδειξε ότι η αξιολόγηση του πόνου στα παιδιά διαφέρει ανάλογα με τις κλίμακες προσώπων που χρησιμοποιούνται και ότι οι κλίμακες προσώπων με χαμογελαστά πρόσωπα μπορεί να συγχέουν τις συναισθηματικές καταστάσεις με την ένταση του πόνου (54). Η αναθεωρημένη κλίμακα πόνου (FPS-R) είναι μια απλοποιημένη προσαρμογή με 6 πρόσωπα, η οποία δεν περιέχει χαμογελαστά πρόσωπα ή δάκρυα, αποφεύγοντας έτσι τη σύγχυση στα παιδιά (50).



Εικόνα 4: Faces Pain Scale-Revised (FPS-R). 2001 International Association for the Study of Pain

#### 4) The OUCHER Scale

Αναπτύχθηκε από τον Beyer το 1980. Πρόκειται για μια κλίμακα αυτοαναφοράς. Χρησιμοποιείται για παιδιά άνω των 5 ετών και είναι διαθέσιμη σε έκδοση για αγόρια και για κορίτσια και με πολυπολιτιστικές μορφές. Έχει δύο ξεχωριστές κλίμακες: την αριθμητική κλίμακα (από 0–100) και τη φωτογραφική κλίμακα που χρησιμοποιείται για τα μικρότερα παιδιά. Η φωτογραφική κλίμακα περιλαμβάνει έξι διαφορετικές φωτογραφίες ενός παιδιού και απεικονίζει εκφράσεις «χωρίς πόνο» έως «το χειρότερο πόνο». Τα παιδιά καλούνται να επιλέξουν την εικόνα ή τον αριθμό που αντιστοιχεί στον πόνο που αισθάνονται (55).



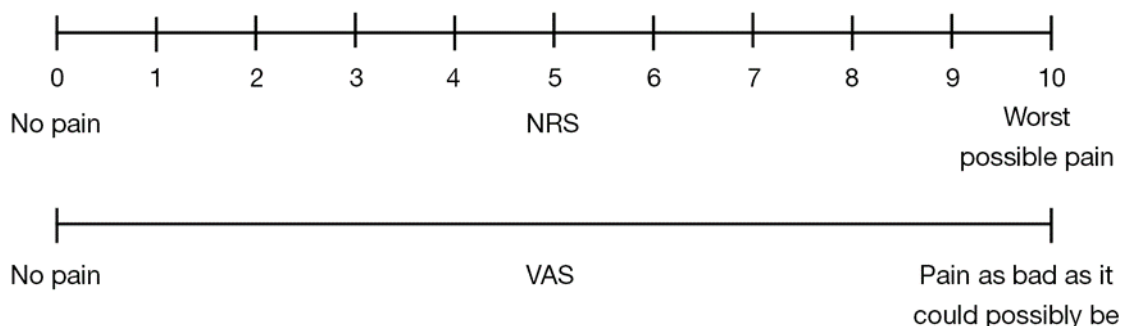
Εικόνα 5: The OUCHER Scale

## 2.4 Κλίμακες αξιολόγησης πόνου σε παιδιά σχολικής ηλικίας

Αν και τα παιδιά σε αυτήν την ηλικία καταλαβαίνουν τον πόνο, η χρήση της γλώσσας για την αναφορά του, διαφέρει από τους ενήλικες. Η αυτοαναφορά σε οπτικές αναλογικές και αριθμητικές κλίμακες είναι αποτελεσματική σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Μερικά ερωτηματολόγια για τον πόνο έχουν επίσης αποδειχθεί αποτελεσματικά για αυτές τις ηλικίες, όπως το Pediatric Pain Questionnaire και το Adolescent Pediatric Pain Tool. (58 , 59).

### 1) Visual Analogue Scale (VAS)

Είναι μια οριζόντια γραμμή, μήκους 100 mm, που το ένα άκρο αντιπροσωπεύει το «καθόλου πόνος» και το άλλο άκρο «ισχυρός πόνος». Τα παιδιά καλούνται να επισημάνουν στη γραμμή το σημείο που αντιπροσωπεύει τον πόνο τους εκείνη τη στιγμή (57). Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί αναλογική κλίμακα χρώματος, όπου τα πιο σκούρα και πιο έντονα χρώματα (δηλαδή κόκκινο) αντιπροσωπεύουν πιο ισχυρό πόνο (58).



Εικόνα 6: Visual Analogue Scale

### 2) Pediatric Pain Questionnaire (PPQ)

Είναι μια πολυδιάστατη μέθοδος εκτίμησης του πόνου σε παιδιά και εφήβους και διαθέτει ξεχωριστά μέρη για το παιδί, το γονέα και τον επαγγελματία υγείας. Αξιολογεί την εκτίμηση του ιατρού, του ασθενούς και του γονέα για τον πόνο του ασθενούς. Εκτιμά την ένταση του πόνου, το σημείο που εντοπίζεται καθώς και τις συναισθηματικές συνιστώσες του πόνου (59)



### **3) Adolescent Pediatric Pain Tool (APPT)**

Είναι μια πολυδιάστατη μέθοδος αξιολόγησης του πόνου όπου χρησιμοποιείται αυτοαναφορά του πόνου και εκτιμά την ένταση, τη θέση και την ποιότητα του πόνου σε παιδιά ηλικίας άνω των 8 ετών. Το APPT είναι πιο χρήσιμο σε παιδιά και εφήβους που αντιμετωπίζουν πολύπλοκο και δύσκολο στη διαχείριση πόνο. Αποτελείται από ένα χάρτη του σώματος που επιτρέπει στα παιδιά να εντοπίζουν τη θέση του πόνου στο σώμα τους και μια κλίμακα με λέξεις που περιγράφουν την ένταση του πόνου. Η κλίμακα αποτελείται από μία λίστα 67 λέξεων που περιγράφει τη διαφορετική διάσταση του πόνου και μια οριζόντια γραμμή με λέξεις «όχι», «λίγο», «μέτρια», «πολύ» έως «πάρα πολύ» για την ένταση του (60).

## 2.5 Κλίμακες αξιολόγησης πόνου σε εφήβους

Οι έφηβοι τείνουν να μειώνουν ή να αρνούνται την ύπαρξη πόνου, ειδικά μπροστά σε φίλους, οπότε είναι σημαντικό να τους παρέχεται απομόνωση και επιλογή. Για παράδειγμα, μπορεί ή όχι να επιλέξουν να έχουν παρόντες τους γονείς τους. Οι έφηβοι αναμένουν πληροφορίες σχετικά με τις ιατρικές διαδικασίες και πώς θα αισθάνονται μετά. Πρέπει επίσης να τους δίνεται η δυνατότητα να αποδεχτούν ή να απορρίψουν κάποιες στρατηγικές και φάρμακα που τους προτείνονται. Για την εκτίμηση του πόνου και ιδιαίτερα του χρόνιου πόνου, είναι χρήσιμο το Adolescent Pediatric Pain Tool και το McGill Pain Questionnaire.

### **1) McGill Pain Questionnaire. (MPQ)**

Αναπτύχθηκε από τον Melzack το 1971. Είναι μία πολυδιάστατη μέθοδος αξιολόγησης που εκτιμά την ένταση του πόνου με μια οπτική αναλογική κλίμακα, βοηθά στην εντόπιση της πηγής του πόνου μέσω ενός χάρτη σώματος και την ποιότητα του πόνου επιλέγοντας λέξεις από ένα ευρετήριο κατάταξης του πόνου ώστε να αξιολογηθεί αξιόπιστα η συνολική εμπειρία του πόνου. Το σκορ κυμαίνεται από 0-78 με το υψηλότερο σκορ να δείχνει πιο ισχυρό πόνο (61).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>: Διαχείριση του πόνου.

Η φαρμακευτική θεραπεία με αναλγητικά φάρμακα παραμένει ο κύριος τρόπος διαχείρισης του πόνου. Παρόλο που ταυτόχρονη χρήση και άλλων μη φαρμακευτικών θεραπειών είναι χρήσιμη σε αρκετούς ασθενείς, τα αναλγητικά φάρμακα χρειάζονται σχεδόν σε κάθε περίπτωση. Η αρχή της φαρμακευτικής διαχείρισης βασίζεται στην εξατομίκευση της θεραπείας. Μέσω των επαναλαμβανόμενων εκτιμήσεων, της επιλογής του φαρμάκου και του τρόπου χορήγησης, η θεραπεία εξατομικεύεται ώστε να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ισορροπία μεταξύ της ανακούφισης από τον πόνο και των ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα αναλγητικά φάρμακα διαχωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: Τα μη οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα, τα οπιοειδή αναλγητικά και τα συνοδά αναλγητικά φάρμακα.

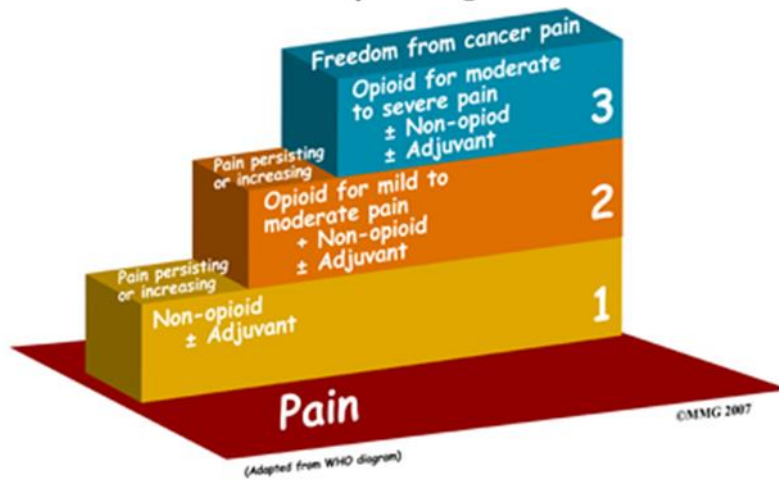
Ο ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) έχει προτείνει μια χρήσιμη προσέγγιση στην επιλογή του φαρμάκου για οξύ και χρόνιο πόνο, η οποία έχει γίνει γνωστή ως «αναλγητική κλίμακα» (WHO: World Health Organization 1986). Δίνοντας έμφαση ότι η ένταση του πόνου πρέπει να είναι ο κύριος παράγοντας όσον αφορά την επιλογή του αναλγητικού φαρμάκου, η προσέγγιση στη θεραπεία του πόνου αποτελείται από τρία βασικά σκαλοπάτια (62).

1ο σκαλοπάτι: Ασθενείς με ήπιο προς μέτριο πόνο πρέπει να θεραπεύονται με μη οπιοειδή αναλγητικά, τα οποία μπορεί να συνδυαστούν με συνοδά αναλγητικά εφόσον υπάρχει ένδειξη

.2ο σκαλοπάτι: Ασθενείς με μέτριο προς ισχυρό πόνο οι οποίοι δεν ανακουφίστηκαν με τη χρήση μόνο μη οπιοειδών αναλγητικών, πρέπει να θεραπεύονται με ασθενή οπιοειδή σε συνδυασμό με μη οπιοειδή αναλγητικά. Επίσης μπορούν να συγχρηγηθούν και συνοδά αναλγητικά φάρμακα.

3ο σκαλοπάτι: Ασθενείς με ισχυρό πόνο ή που δεν ανακουφίστηκαν με την κατάλληλη χορήγηση αναλγητικών στο 2ο σκαλοπάτι, πρέπει να θεραπεύονται με ισχυρά οπιοειδή τα οποία επίσης μπορούν να συνδυαστούν με μη οπιοειδή αναλγητικά ή συνοδά αναλγητικά φάρμακα.

## WHO Three-Step Analgesic Ladder



Εικόνα 6: Αναλγητική κλίμακα ΠΟΥ (Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας)

### 3.1 Μη οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα

Στα μη οπιοειδή αναλγητικά ανήκουν η παρακεταμόλη (ή ακεταμινοφαίνη) και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

#### **1) Παρακεταμόλη**

Η παρακεταμόλη είναι από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην περιεγχειρητική περίοδο και χρησιμοποιείται σε όλα τα στάδια διαχείρισης του πόνου. Ο μηχανισμός δράσης της είναι μέσω αναστολής της PGE2 και της κυκλο-οξυγενάσης 3 (COX 3) που βρίσκονται στο ΚΝΣ (63). Η παρακεταμόλη έχει τόσο αντιπυρετική όσο και αναλγητική δράση και έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα ΜΣΑΦ στον έλεγχο του πόνου, με μείωση των αναγκών για οπιοειδή αναλγητικά. Είναι ασφαλής με λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν χορηγείται στη σωστή δοσολογία (64). Στα παιδιά δεν είναι συνήθης η ηπατοτοξικότητα από υπερδοσολογία παρακεταμόλης λόγω ανωριμότητας του ενζύμου P450 και συγκεκριμένα του CYP2E1, οπότε δημιουργείται λιγότερη συσσώρευση του τοξικού μεταβολίτη NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine) (65). Μελέτες που έχουν γίνει σε ποντίκια υποστηρίζουν ότι στις μικρές ηλικίες παράγονται μεγαλύτερες ποσότητες της σουλφυδριλικής ομάδας της γλουταθειόνης η οποία δεσμεύει το NAPQI και παρέχει προστασία έναντι της ηπατοτοξικότητας (66).

Η παρακεταμόλη μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα, από το ορθό ή ενδοφλέβια ως προ-παρακεταμόλη (65). Η αρχική δόση εφόδου είναι 30 mg/Kg και στη συνέχεια 10-15mg/Kg κάθε τέσσερις με έξι ώρες με μέγιστη δόση 90 mg/kg/day για τα παιδιά ηλικίας > 3 μηνών. Για τα τελειόμηνα νεογνά η ημερήσια δόση είναι 60 mg/kg ενώ για τα πρόωρα 45mg/kg. Η χορήγηση από το ορθό χρησιμοποιείται για παιδιά τα οποία δεν μπορούν ή δεν θέλουν να το λάβουν από το στόμα. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι η απορρόφηση από το ορθό είναι συγκριτικά λιγότερο αποτελεσματική και αργή (67).

## 2) Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ δρουν μέσω αναστολής της κυκλο-οξυγενάσης 2 και εμποδίζουν τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες και θρομβοξάνη. Αυτό είναι σημαντικό καθώς οι προσταγλανδίνες είναι προφλεγμονώδεις παράγοντες οι οποίοι ευαισθητοποιούν τους αλγούποδοχείς και ενισχύουν το σήμα του πόνου (63). Τα ΜΣΑΦ χορηγούνται συχνά σε παιδιά όλων των ηλικιών για ήπιο έως μέτριο πόνο. Ο συνδυασμός με παρακεταμόλη ενδείκνυται καθώς λόγω της συνέργειας προσφέρεται καλύτερης ποιότητας αναλγησία και μειώνονται οι ανάγκες σε οπιοειδή. Τα πιο συχνά ΜΣΑΦ που χρησιμοποιούνται στους παιδιατρικούς πληθυσμούς είναι η δικλοφενάκη, η ιβουπροφένη και η κετολοράκη

Η **ιβουπροφένη** χρησιμοποιείται σε παιδιά βάρους σώματος >7 Kg για περιεγχειρητική αναλγησία και επίσης σε νεογνά για κλείσιμο του ανοικτού βοτάλειου πόρου. Η δόση είναι 30 mg/kg διαιρεμένη σε 3-4 δόσεις

Η **δικλοφενάκη** είναι διαθέσιμη σε δισκία, υπόθετα και παρεντερικές μορφές και η δόση είναι 0.3-1 mg/kg (max 50 mg) τρεις φορές τη μέρα.

Η **κετολοράκη** μπορεί να δοθεί ενδομυικά, ενδοφλέβια ή από το στόμα αλλά δεν ενδείκνυται για παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών. Έχει ένδειξη για μικρής διάρκειας διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου. Η δόση για παιδιά 16-18 ετών είναι 10 mg κάθε 4-6 ώρες μέχρι 40 mg την ημέρα για 7 ημέρες (63).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα ΜΣΑΦ περιλαμβάνουν αναστολή της οστικής ανάπτυξης και επούλωσης, γαστρίτιδα, ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής, αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, αυξημένη επίπτωση για καρδιαγγειακές επιπλοκές και παρόξυνση βρογχικού άσθματος. Εξαιτίας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα ΜΣΑΦ δεν πρέπει να συγχορηγούνται ως ρουτίνα (68).

### 3.2 Οπιοειδή αναλγητικά

Τα οπιοειδή είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στη διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι μέσω εξειδικευμένων υποδοχέων: των  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  και ORL-1 (orphanin like receptor). Οι υποδοχείς των οπιοειδών κατανέμονται σε διάφορες περιοχές του ΚΝΣ όπως το στέλεχος του εγκεφάλου (υπομέλας τόπος, πυρήνες της ραφής), στην περί τον υδραγωγό φαιά ουσία, στον έσω θάλαμο και στην πηκτωματώδη ουσία του ΝΜ. Ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει - εκτός από αναλγησία - αναπνευστική καταστολή, μύση, ευφορία, καταστολή, φυσική εξάρτηση, ναυτία και έμετο, επίσχεση ούρων, κνησμό, δυσκοιλιότητα και δυσκαμψία μυών του θώρακα (69). Οι ενδείξεις για χορήγηση οπιοειδών στα παιδιά, περιλαμβάνουν το μετεγχειρητικό πόνο, πόνος λόγω δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και καρκινικός πόνος (67).

Η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική απόκριση στα οπιοειδή ποικίλλει σημαντικά σε παιδιατρικούς ασθενείς και οι δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με την ηλικία, την ανταπόκριση στη θεραπεία και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Στη συνέχεια θα γίνει αναφορά σε μερικά από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα οπιοειδή.

**Κωδεΐνη:** Είναι προφάρμακο και μετατρέπεται σε μορφίνη μετά από Ο-διμεθυλίωση από το κυτοχρωμα CYP2D6. Ωστόσο, η δραστηριότητα αυτού του ενζύμου είναι πολύ μεταβλητή και υπάρχει διακύμανση μεταξύ των ατόμων όσον αφορά την αναλγητική δράση της κωδεΐνης. Το 9% περίπου των Καυκασίων εκτιμάται ότι είναι «υπερ-μεταβολιστές», δηλαδή υπάρχει αυξημένη μετατροπή της κωδεΐνης σε μορφίνη. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική ανταπόκριση ακόμη και σε χαμηλές δόσεις κωδεΐνης και να κινδυνεύσουν από αναπνευστική καταστολή (63). Το 2017 ο Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA: Food and Drug Administration), απαγόρευσε τη λήψη κωδεΐνης από παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών (70).

**Τραμαδόλη:** Η τραμαδόλη είναι ένα ρακεμικό μείγμα δύο εναντιομερών τα οποία έχουν διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες αλλά παρουσιάζουν αθροιστική δράση όσον αφορά τον πόνο. Βιομετασχηματισμός στο ήπαρ από

το κυτόχρωμα P450 (CYP2D6) οδηγεί στο σχηματισμό Ο-δεμεθυλ-τραμαδόλης που έχει συγγένεια με τους μ υποδοχείς οπιοειδών 200 φορές μεγαλύτερη από ότι η μορφίνη (67). Επίσης προκαλεί αύξηση της δράσης της σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης λόγω αναστολής της επαναπρόσληψης των δύο αυτών ουσιών στο επίπεδο των συνάψεων. Δεν έχει άδεια χρήσης για παιδιά κάτω των 12 ετών (70). Η δοσολογία σε παιδιά ηλικίας 12-18 ετών είναι 50-100 mg κάθε 4 ώρες (max 400mg/day) (63).

**Μορφίνη:** Παραμένει το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο οπιοειδές αναλγητικό για σοβαρό πόνο και είναι το πρότυπο με το οποίο συγκρίνονται τα άλλα οπιοειδή. Μπορεί να δοθεί από το στόμα, ενδοφλέβια, ενδομυϊκά, υποδόρια, από το ορθό, ενδορραχιαία, επισκληρίδια και ενδορρινικά. Υπάρχει σημαντική διακύμανση στη φαρμακοκινητική στις μικρές ηλικίες με τα νεογνά και τα βρέφη να εμφανίζουν παρατεταμένο χρόνο ημιζωής. Η ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης εξαρτάται από την ηλικία, το βάρος και την ανταπόκριση του παιδιού στη θεραπεία. Στα παιδιά ηλικίας 1 έως 6 μηνών δίνεται αρχικά σε δόση 50-150 μg/kg κάθε 4 ώρες. Στα παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 12 ετών δίνεται σε δοσολογία 100-300 μg/kg κάθε 4 ώρες και στα παιδιά ηλικίας 12 έως 18 ετών δίνεται σε δοσολογία 5-20 mg κάθε 4 ώρες (63).

**Φεντανύλη:** Η φαιντανύλη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές και παρόλο που έχει ανενεργούς μεταβολίτες, παρουσιάζει 100 φορές πιο ισχυρή αναλγητική δράση από τη μορφίνη. Λόγω της σύντομης διάρκειας δράσης της, χρησιμοποιείται ως αναλγητικό κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως, διαβλεννογόνια, διαδερμικά, ενδορρινικά ή μέσω εισπνοής (67). Από κάποιες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι τα νεογνά παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα αναπνευστικής καταστολής, σε σχέση με τα βρέφη άνω των έξι μηνών ή τα μεγαλύτερα παιδιά (71). Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 1 μg/Kg κάθε 1-2 ώρες.



### 3.3 Συνοδά αναλγητικά

Ο όρος «συνοδό αναλγητικό» περιγράφει ένα φάρμακο το οποίο έχει πρωταρχική ένδειξη χορήγησης άλλη, εκτός από την αντιμετώπιση του πόνου, αλλά εμφανίζει αναλγητική δράση σε ορισμένες καταστάσεις. Τα φάρμακα αυτά προέρχονται από διαφορετικές ομάδες και χρησιμοποιούνται για διαχείριση του μη κακοήθους πόνου, πολύ συχνά του νευροπαθητικού. Μπορούν να συνδυαστούν με τα κλασικά αναλγητικά και στα τρία βήματα της «αναλγητικής κλίμακας» ώστε να ενισχύσουν το αναλγητικό αποτέλεσμα, με ελάττωση της δοσολογίας και των ανεπιθύμητων ενεργειών (67).

Στα συνοδά αναλγητικά φάρμακα περιλαμβάνονται οι α2 αγωνιστές (κλονιδίνη, δεξμετομιδίνη), τα κορτικοστεροειδή (δεξαμεθαζόνη), οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων (κεταμίνη, μαγνήσιο), τα τοπικά αναισθητικά (λιδοκαΐνη), τα αντιεπιληπτικά (γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη), τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ιμιπραμίνη, αμιτριπυλίνη), κ.α.

#### **1) Κορτικοστεροειδή**

Η **δεξαμεθαζόνη** είναι ένα συνθετικό γλυκοκορτικοειδές που χρησιμοποιείται περιεγχειρητικά για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου, διαθέτει πάραυτα και αναλγητικές ιδιότητες. Τα γλυκοκορτικοειδή ελαττώνουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών μέσω αναστολής του ενζύμου φωσφολιπάση και της κυκλο-οξυγενάσης 2 στους περιφερικούς ιστούς και στο ΚΝΣ. Επίσης περιορίζουν τη φλεγμονή μέσω μηχανισμών οι οποίοι περιλαμβάνουν τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α), την ιντερλευκίνη 1B, και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (72, 73) . Αναφέρεται ακόμα ότι η δεξαμεθαζόνη καταστέλλει τη βραδυκινίνη στους ιστούς και μειώνει την παραγωγή νευροπεπτιδίων στις τελικές απολήξεις των νευρώνων με αποτέλεσμα την ανακούφιση από τον πόνο (73). Η δεξαμεθαζόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Ο χρόνος ημιζωής υπολογίζεται περίπου στις 3 ώρες, η διάρκεια δράσης της όμως είναι μεγαλύτερη λόγω των αλλαγών στη μεταγραφή του DNA σε πρωτεΐνες (73). Οι Hval et al έδειξαν ότι η αναλγητική δράση της δεξαμεθαζόνης παρατάθηκε για τρεις ημέρες όταν συγχορηγήθηκε με ένα ΜΣΑΦ μακράς διάρκειας δράσης (74).

## 2) Αγωνιστές α-2 αδρενεργικών υποδοχέων

Οι α2 υποδοχείς εντοπίζονται στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου των τελικών απολήξεων των συμπαθητικών νεύρων, των λείων μυών των αγγείων και των αιμοπεταλίων. Η ενεργοποίηση των α2 αδρενεργικών υποδοχέων αναστέλλει την απελευθέρωση γλουταμικού και της ουσίας P από τους νευρώνες στο οπίσθιο κέρασ του ΝΜ όπως επίσης και τη λειτουργία των τασεοεξαρτώμενων διάυλων Νατρίου και Καλίου σε αυτούς τους νευρώνες (75). Ενεργοποίηση των α2 αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνει ακόμα τη συγκέντρωση ακετυλοχολίνης στο ΕΝΥ και αναστέλλει την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τις τελικές απολήξεις των συμπαθητικών νευρώνων μέσω ενεργοποίησης των προσυναπτικών α2 αδρενεργικών υποδοχέων (81). Οι α2 αγωνιστές έχουν αποδειχθεί χρήσιμοι λόγω των κατασταλτικών, αγχολυτικών και αναλγητικών ιδιοτήτων τους και προσφέρουν αιμοδυναμική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας (75).

Η **κλονιδίνη** είναι ένας α-2 αδρενεργικός αγωνιστής που έχει χρησιμοποιηθεί στα παιδιά για προεγχειρητική και μετεγχειρητική καταστολή και αγχώλυση, μετεγχειρητική αναλγησία με ελάττωση των αναγκών για οπιοειδή αναλγητικά και για αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού ρίγους. Μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως, ενδομυϊκά, επισκληριδίως, ενδοραχιαία και από το στόμα. Η συνιστώμενη δόση εφόδου ενδοφλεβίως είναι 3 μγ/Κg και συνεχής στάγδην έγχυση 0.3 μγ/kg/h (77). Οι κύριες παρενέργειες που παρουσιάζει είναι η βραδυκαρδία και η υπόταση, κυρίως σε υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις εφόδου ή όταν χορηγείται στάγδην (76).

Η **δεξμεδετομιδίνη** είναι το δεξιόστροφο ενεργό ισομερές της μεδετομιδίνης με υψηλή συγγένεια στους α2 υποδοχείς. Η σχέση α2:α1 είναι 1620:1, οκτώ φορές μεγαλύτερη από ότι η κλονιδίνη. Έχει αγχολυτικές, κατασταλτικές και αναλγητικές ιδιότητες χωρίς να προκαλεί καταστολή του αναπνευστικού συστήματος. Έχει πάρει έγκριση από τον FDA για χρήση στους ενήλικες, δεν έχει εγκριθεί όμως η χορήγηση της στα παιδιά (78). Από μελέτες που έχουν γίνει σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει προταθεί η προφυλακτική της επίδραση στο μετεγχειρητικό παραλήρημα μετά από γενική αναισθησία με σεβοφλουράνιο και ως κατασταλτικό σε ΜΕΘ παιδών. (78,79). Υψηλές δόσεις

δεξμεδετομιδίνης έχουν συσχετιστεί με καθυστερημένη αποσωλήνωση , παρατεταμένη καταστολή και παραμονή στη MMAΦ. Η συνήθης ενδοφλέβια δόση είναι 0,5μg/kg χορηγούμενη εντός 10 λεπτών μετά την εισαγωγή στην αναισθησία ώστε να αμβλυθεί η δοσοεξαρτώμενη, διφασική, αιμοδυναμική απάντηση που προκαλείται από τη διέγερση των περιφερικών α2 αδρενεργικών υποδοχέων (79,80).

### 3) Γκαμπαπεντινοειδή

Τα γκαμπαπεντινοειδή είναι μια ομάδα φαρμάκων που μιμούνται την ανασταλτική δράση του νευροδιαβιβαστή GABA (γ- αμινοβουτυρικό οξύ) και η πρωταρχική ένδειξη χορήγησης τους είναι για αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων και σε αγχώδεις διαταραχές. Είναι αποτελεσματικά σε αρκετές καταστάσεις υπερευαισθησίας και νευροπαθητικού πόνου, ενώ την τελευταία δεκαετία έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου. Η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη είναι αυτά που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην κλινική πράξη. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι μέσω δέσμευσης της α2δ υπομονάδας των διαύλων των ιόντων ασβεστίου στο NM και στον εγκέφαλο, προκαλώντας προσυναπτική αναστολή της εισροής των ιόντων ασβεστίου , εμποδίζοντας το φαινόμενο της υπεραλγησίας και της κεντρικής ευαισθητοποίησης (75).

Η **γκαμπαπεντίνη** έχει χρησιμοποιηθεί σε παιδιά όλων των ηλικιών για νευροπαθητικό και μετεγχειρητικό πόνο και οι δοσολογίες που προτείνονται είναι από 15 έως 50 mg/kg/day. Σε μελέτες που έχουν γίνει για τη διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου σε παιδιατρικούς ασθενείς οι δοσολογίες που χορηγήθηκαν ως μία και μοναδική δόση ήταν μεταξύ 10-20mg/kg (82). Η γκαμπαπεντίνη έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει αποτελεσματικά το προεγχειρητικό άγχος, την ένταση του πόνου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, την κατανάλωση οπιοειδών αναλγητικών και τη συχνότητα μετεγχειρητικής ναυτίας, εμέτου και κνησμού (83). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν είναι υπνηλία, αίσθημα κόπωσης, ζάλη, περιφερικό οίδημα, διάρροια και αταξία (84). Η γκαμπαπεντίνη μπορεί να χορηγηθεί και σε παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους (82).

Η **πρεγκαμπαλίνη** έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε παιδιά με εστιακές επιληπτικές κρίσεις που δεν απαντούν στη θεραπευτική αγωγή και σε παιδιά που λαμβάνουν χημειοθεραπεία (85). Η συνήθης δοσολογία της πρεγκαμπαλίνης για νευροπαθητικό πόνο είναι 1 με 2 mg/kg δύο φορές την ημέρα. Η αποτελεσματικότητα της πρεγκαμπαλίνης για μείωση των μετεγχειρητικών αναγκών σε οπιοειδή αναλγητικά στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί αποτελεσματικά και οι μελέτες που έχουν γίνει για τη διαχείριση του μετεγχειρητικού παιδιατρικού πόνου είναι σποραδικές (86). Οι συχνότερες παρενέργειες της πρεγκαμπαλίνης είναι η υπνηλία και η καταστολή (75).

#### **4) Ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων**

Ο NMDA είναι υποδοχέας που ενεργοποιείται από το γλουταμικό, το οποίο είναι ένας διεγερτικός νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται μετά από περιφερικό επώδυνο ερέθισμα. Η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων έχει συσχετιστεί με υπεραλγησία, νευροπαθητικό πόνο και ελάττωση της λειτουργικότητας των οπιοειδών υποδοχέων. Η υπεραλγησία και ο νευροπαθητικός πόνος προκύπτουν ως αποτέλεσμα αυξημένης ευαισθητοποίησης των νωτιαίων νευρώνων. Η ελάττωση της λειτουργικότητας των οπιοειδών υποδοχέων προκύπτει μετά από μείωση της ευαισθησίας των υποδοχέων με αποτέλεσμα να απαιτείται μεγαλύτερη δόση οπιοειδούς για να προκύψει το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα (αντοχή) (86,87). Για το λόγο αυτό, οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων μπορούν να έχουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση του πόνου.

Υπάρχουν αρκετοί διαθέσιμοι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων: Η κεταμίνη, η μεθαδόνη, η μεναντίνη, η δεξτρομεθορφάνη, το μαγνήσιο κ.α. Διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά τη συγγένεια τους με τους υποδοχείς NMDA. Η σοβαρότητα και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτώνται από τη συγγένεια του ανταγωνιστή για τον υποδοχέα NMDA. Στους ενήλικες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ανταγωνιστών NMDA είναι κυρίως από το ΚΝΣ: ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις, αίσθημα ζάλης και κόπωσης, κεφαλαλγία, διαχωριστική αναισθησία, εφιάλτες (86).

Η **κεταμίνη** είναι ισχυρός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων και για το λόγο αυτό είναι λιγότερο ανεκτή λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης παρενεργειών. Σε υποαναισθητικές δόσεις φάνηκε ότι μειώνει τις ανάγκες σε οπιοειδή αναλγητικά και την επίπτωση ναυτίας και εμέτου άμεσα μετεγχειρητικά. Έχει αναφερθεί ότι προσθήκη κεταμίνης σε μορφίνη για αναλγησία ελεγχόμενη από τον ασθενή (PCA: Patient Control Anaesthesia) οδηγεί σε ελάττωση της κατανάλωσης μορφίνης το 24ωρο με μικρότερα σκορ πόνου στις κλίμακες αξιολόγησης (88). Συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση ως προχορήγηση για την αναισθησία αναφέρεται το 0,1-0,5 mg/kg, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (88,89).

Το **μαγνήσιο** τροποποιεί την αντίληψη και τη διάρκεια του πόνου μέσω ανταγωνισμού των NMDA υποδοχέων. Επίσης έχει κατασταλτικές και αντιεπιληπτικές ιδιότητες. Στους ενήλικες έχει αποδειχθεί ότι βοηθά στον έλεγχο του πόνου μειώνοντας την κατανάλωση σε οπιοειδή αναλγητικά, στα παιδιά όμως δεν υπάρχουν ακόμα ισχυρές ενδείξεις για σημαντικό κλινικό αποτέλεσμα όσον αφορά τη μετεγχειρητική αναλγησία μετά από συστηματική χορήγηση μαγνησίου (90,91). Σε δοσολογία 20-50mg/kg και ακολούθως 5-20mg/kg/h μειώνει την ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση ( MAC: Minimum Alveolar Concentration) του σεβοφλουρανίου κατά 50%, την αρχική δόση της προποφόλης για εισαγωγή στην αναισθησία και ελαττώνει την κατανάλωση οξυγόνου και την παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα διεγχειρητικά (91). Επίσης φαίνεται να πλεονεκτεί όσον αφορά την επίπτωση μετεγχειρητικού παραληρήματος, την επίπτωση λαρυγγόσπασμου και ελαττώνει τις ανάγκες για αναλγησία διάσωσης χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (92).

## **5) Τοπικά Αναισθητικά**

Η **λιδοκαΐνη** σε χαμηλές δόσεις αναστέλλει τη λειτουργία των διαύλων Na, του γλυκερινικού συστήματος, κάποιων διαύλων K και υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες. Υψηλότερες δόσεις λιδοκαΐνης δρουν σε διαύλους Ca και σε NMDA υποδοχείς. Μετά από βλάβη των περιφερικών νεύρων, υπάρχει αυξημένη έκφραση διαύλων Na στις κυτταρικές μεμβράνες με αποτέλεσμα να δημιουργούνται αυτόματες εκπολώσεις και υπερδραστηριότητα του ΚΝΣ (94). Η λιδοκαΐνη μέσω αναστολής αυτών των διαύλων Na

προλαμβάνει την κεντρική ευαισθητοποίηση και αναστέλλει τη νωτιαία και περιφερική ευαισθητοποίηση ως απάντηση σε αλγαισθητικά ερεθίσματα (93,94). Επίσης διαθέτει αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που επίσης βοηθούν στην ελάττωση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου (93,95).

Η λιδοκαΐνη θεωρείται ασφαλής για παιδιατρικούς πληθυσμούς, η κατανομή και η απέκκριση αυτού του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των έξι μηνών είναι παρόμοια με των ενηλίκων (95). Σύμφωνα με μελέτες η συστηματικά χορηγούμενη λιδοκαΐνη διαθέτει αναλγητικές ιδιότητες και οδηγεί σε μείωση των αναγκών για οπιοειδή αναλγητικά μετεγχειρητικά με μικρότερη επίπτωση ναυτίας και εμέτου (93-95). Επίσης ελαττώνει το μετεγχειρητικό παραλήρημα και καταστέλλει το βήχα και το λαρυγγόσπασμο. Μπορεί να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στην αναισθησία, αλλά και μετά την αποσωλήνωση (96). Οι ευεργετικές δράσεις της λιδοκαΐνης στα παιδιά εξακολουθούν να υπάρχουν έως 48 ώρες μετεγχειρητικά (93,94). Συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση εφόδου αναφέρεται το 1-1.5mg/kg ακολουθούμενη από στάγδην έγχυση 1.5-2 mg/kg/h (93). Ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω τοξικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα είναι συμπτώματα από το ΚΝΣ όπως αιμωδία της γλώσσας και περιστοματική αιμωδία, ζάλη, εμβοές ωτών, διαταραχές προσανατολισμού, μυικές συσπάσεις, τονικοκλονικοί σπασμοί καθώς και συμπτώματα από το καρδιαγγειακό, όπως αρρυθμίες και κυκλοφορική καταπληξία.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>: Σχεδιασμός έρευνας**

### **4.1 ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να μελετήσει τη χρήση και την αποτελεσματικότητα των συνοδών αναλγητικών φαρμάκων (αντιεπιληπτικά, κορτικοστεροειδή, α2 αγωνιστές, ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων, τοπικά αναισθητικά) στον παιδιατρικό πληθυσμό, στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας για την αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου. Τα οπιοειδή αναλγητικά έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, οι παρενέργειες όμως που μπορεί να εμφανίσουν όπως η αναπνευστική καταστολή, η βραδυκαρδία, η ναυτία και ο έμετος έχουν οδηγήσει στον περιορισμό της χρήσης τους ιδιαίτερα σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. 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.



## 4.2 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 και Cochrane Library.

**Λέξεις Κλειδιά:** Pediatric, children, pain, analgesia, placebo, control, saline, clonidine, dexmedetomidine, dexamethasone, ketamine, pregabalin, gabapentin, magnesium, lidocaine.

**Κριτήρια επιλογής** των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες, που εκτιμούν την προ- ή διεγχειρητική χορήγηση ενός μη οπιοειδούς, συνοδού αναλγητικού φαρμάκου που χορηγήθηκε συστηματικά σε παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας < 18 ετών), που υποβλήθηκε σε γενική αναισθησία χρησιμοποιώντας ως ομάδα ελέγχου «placebo» για την μετεγχειρητική αναλγησία ως πρωτογενή ή δευτερογενή έκβαση. Τα άρθρα αυτά δημοσιεύτηκαν την τελευταία πενταετία (10/06/2015-07/06/2020), 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.

**Κριτήρια αποκλεισμού** των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν άρθρα στα οποία γινόταν σύγκριση του φαρμάκου ενδιαφέροντος με κάποιο άλλο φάρμακο οπιοειδές ή μη, με χρήση περιοχικής αναισθησίας ή με διήθηση με τοπικό αναισθητικό. Επίσης αποκλείστηκαν άρθρα στα οποία υπήρχε ελλιπής περιγραφή της μελέτης, ήταν γραμμένα σε άλλη γλώσσα πλην της αγγλικής και δημοσιευμένα πριν το 2015.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>: Πίνακας Συστηματικής Ανασκόπησης

Συγγραφέας / Έτος	Μελετούμενο φάρμακο	Δείγμα πληθυσμού / Ηλικία	Χειρουργική επέμβαση	Δόση φαρμάκου	Διάρκεια χορήγησης φαρμάκου	Διάρκεια παρατήρησης	Συμπεράσματα
Shirazi et al, 2016 (73)	Δεξαμεθαζόνη vs placebo	42 / 1-6 ετών	Υποσπαδίας	0,5 mg/kg	Διεγχειρητικά, μετά την εισαγωγή στην αναισθησία	24 ώρες	Ελάττωση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου, ελάττωση των αναγκών για αναλγητικά μετεγχειρητικά στην ομάδα δεξαμεθαζόνης
EI Batawi et al, 2016 (97)	Δεξαμεθαζόνη vs Ονδασετρόνη vs συνδιασμός Δεξαμεθαζόνης-Ονδασετρόνης vs placebo	352 / -	Οδοντιατρική αποκατάσταση	0,2 mg/kg max 8 mg	Διεγχειρητικά	24 ώρες	Ελάττωση των αναγκών για αναλγητικά μετεγχειρητικά στην ομάδα δεξαμεθαζόνης και δεξαμεθαζόνης-ονδασετρόνης

Frelich et al, 2018 (98)	Δεξαμεθαζόνη vs placebo	118 / 3-9 ετών	Ενδοσκοπική αδενотоμή	0,15 mg/kg Max 4 mg	Διεγχειρητικά μετά την εισαγωγή στην αναισθησία	24 ώρες	Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου μετεγχειρητικά μεταξύ των δύο ομάδων
Kheirabadi et al, 2020 (99)	Δεξαμεθαζόνη vs Λιδοκαΐνη vs placebo	87 / 6-24 μηνών	Υπερωισχιστία	0,2 mg/kg	Προεγχειρητικά, προ εισαγωγής στην αναισθησία	1 ώρα στη ΜΜΑΦ	Στατιστικά μεγαλύτερη ένταση πόνου στην ομάδα ελέγχου. Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ή ένταση του πόνου στην ομάδα δεξαμεθαζόνης και στην ομάδα λιδοκαΐνης
Ydemann et al, 2017 (76)	Κλονιδίνη vs placebo	379 / 1-5 ετών	Όλα τα χειρουργεία (Γενικής Χειρουργικής, Λαπαροσκοπικά Οφθαλμολογικά, Ουρολογικά, ΩΡΛ)	3 μg/kg	Διεγχειρητικά, 20 λεπτά πριν το τέλος της χειρουργικής επέμβασης	24 ώρες	Η ομάδα κλονιδίνης έλαβε λιγότερα οπιοειδή αναλγητικά μετεγχειρητικά με μεγαλύτερο μεσοδιάστημα για την πρώτη χορήγηση αναλγητικών

Hauber et al, 2015 (80)	Δεξμεδετομιδίνη vs placebo	400 / 4-10 ετών	Αμυγδαλεκτομή +/- Αδενοτομή +/- Μυριγγοτομή	0,5 μγ/kg	Διεγχειρητικά, 5 λεπτά πριν το τέλος της χειρουργικής επέμβασης σαν δόση εφόδου	30 λεπτά στη ΜΜΑΦ	Λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα δεξμεδετομιδίνης έλαβαν μετεγχειρητικά συμπληρωματική χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών
Hongyan et al, 2016 (99)	Δεξμεδετομιδίνη vs placebo	82 / 4-6 ετών	Αμυγδαλεκτομή	0,2 μγ/kg/h	Διεγχειρητικά, μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και μέχρι το τέλος της χειρουργικής επέμβασης	20 λεπτά στη ΜΜΑΦ	Μικρότερα σκορ πόνου και μείωση των αναγκών σε οπιοειδή αναλγητικά μετεγχειρητικά στην ομάδα δεξμεδετομιδίνης
Cao et al, 2016 (81)	Δεξμεδετομιδίνη vs placebo	60 / 2-8 ετών	Αμυγδαλεκτομή +/- Αδενοτομή	1 μγ/kg για 10 λεπτά και ακολούθως 0,5 μγ/kg/h	Διεγχειρητικά μετά την εισαγωγή στην αναισθησία μέχρι 5 λεπτά πριν το τέλος της χειρουργικής επέμβασης	45 λεπτά στη ΜΜΑΦ	Μικρότερα σκορ πόνου στην ομάδα δεξμεδετομιδίνης

Yingying et al, 2017 (100)	Δεξμεδετομιδίνη (3 ομάδες) vs placebo	100 / 1-5 ετών	Λαπαροσκοπική αποκατάσταση βουβωνοκήλης	0,25 μγ/kg, 0,5 μγ/kg, 1 μγ/kg	Προεγχειρητικά, έγχυση για 10 λεπτά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία	2 ώρες	Η χορήγηση δεξμεδετομιδίνης ελάττωσε την ένταση του πόνου μετεγχειρητικά με καλύτερη αποτελεσματικότητα στη δοσολογία 0,5 μγ/kg και 1 μγ /kg
Chen et al, 2018 (78)	Δεξμεδετομιδίνη (4 ομάδες) vs placebo	100 / 3-7 ετών	Βουβωνοκήλη	0,25 μγ/kg, 0,5 μγ/kg, 0,75 μγ/kg, 1 μγ/kg	Διεγχειρητικά μετά την εισαγωγή στην αναισθησία σαν δόση εφόδου (<5 sec)	Κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΜΑΦ	Καλύτερη αποτελεσματικότητα στην ελάττωση της μετεγχειρητικής διέγερσης και σκορ πόνου στη δοσολογία 0,75 μγ/kg και 1 μγ/kg
Sharma et al, 2019 (101)	Δεξμεδετομιδίνη vs placebo	60 / 5-10	Αμυγδαλεκτομή + Αδενотоμή	1 μγ/Kg	Προεγχειρητικά, έγχυση για 10 λεπτά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία	Διεγχειρητικά και κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΜΑΦ	Αιμοδυναμική σταθερότητα διεγχειρητικά, λιγότερη μετεγχειρητική διέγερση, μικρότερη ένταση πόνου αξιολογούμενη με την κλίμακα VAS.

Mengzhu et al, 2019 (79)	Δεξμεδετομιδίνη vs placebo	90 / 2-7	Αμυγδαλεκτομή +/- Αδενотоμή	0,5 μg/kg	Διεγχειρητικά, έγχυση για 10 λεπτά μετά την εισαγωγή στην αναισθησία	Για 30 λεπτά, κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΜΑΦ	Μικρότερη ένταση πόνου με ελάττωση των αναγκών σε οπιοειδή αναλγητικά και μικρότερα σκορ μετεγχειρητικής διέγερσης στην ομάδα δεξμεδετομιδίνης.
Seyed et al, 2015 (89)	Κεταμίνη vs placebo	50 / 5-12	Αμυγδαλεκτομή	0,1 mg/kg	Προεγχειρητικά, 2 λεπτά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία	6 ώρες	Ελάττωση μετεγχειρητικού πόνου και μετεγχειρητικής διέγερσης στην ομάδα κεταμίνης για τα πρώτα 30 λεπτά μετεγχειρητικά
Hosein et al, 2016 (88)	Κεταμίνη vs placebo	98 / 3-12	Αμυγδαλεκτομή +/- Αδενотоμή	0,25 mg/kg	Διεγχειρητικά, 15 λεπτά πριν το τέλος της χειρουργικής επέμβασης	12 ώρες	Ελάττωση μετεγχειρητικού πόνου στην ομάδα κεταμίνης έως τις 6 ώρες μετεγχειρητικά

Benzon et al, 2015 (90)	Μαγνήσιο vs placebo	60 / 4-10	Αμυγδαλεκτομή +/- Αδενотоμή	30 mg/kg έγχυση για 15 λεπτά και ακολούθως 10 mg/kg/h	Διεγχειρητικά μέχρι το τέλος της χειρουργικής επέμβασης	1,5 ώρα	Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων στα σκορ πόνου και τις ανάγκες σε οπιοειδή αναλγητικά μετεγχειρητικά
Echeverria et al, 2018 (102)	Λιδοκαΐνη vs placebo	92 / 2-12	Αμυγδαλεκτομή	1,5 mg/kg έγχυση για 5 λεπτά και ακολούθως 2 mg/kg/h	Διεγχειρητικά, μέχρι το τέλος της χειρουργικής επέμβασης	24 ώρες	Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανάλωση οπιοειδών διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά
Koscielnia k et al, 2019 (95)	Λιδοκαΐνη vs placebo	44 / ηλικίες >18 ετών	Χειρουργείο Σπονδυλικής Στήλης	1,5 mg/kg δόση εφόδου 30 λεπτά πριν την τομή του δέρματος και ακολούθως 1 mg/kg/h διεγχειρητικά έως και 6 ώρες μετεγχειρητικά	Διεγχειρητικά έως και 6 ώρες μετεγχειρητικά	12 ώρες	Μικρότερη ένταση πόνου αξιολογούμενη με την κλιμακα NRS έως τις 6 ώρες μετεγχειρητικά και μικρότερες ανάγκες για οπιοειδή αναλγητικά έως τις 12 ώρες μετεγχειρητικά στην ομάδα λιδοκαΐνης

Jae Young Ji et al, 2019 (96)	Λιδοκαΐνη vs Λιδοκαΐνη και Εσμολόλη vs placebo	84 / 3-9	Χειρουργείο στραβισμού	1,5 mg/kg	Διεγχειρητικά, στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης	Για 30 λεπτά κατά τη παραμονή στη ΜΜΑΦ	Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου μετεγχειρητικά στην ομάδα λιδοκαΐνης. Μικρότερη ένταση πόνου στην ομάδα που έλαβε συνδιασμό λιδοκαΐνης - εσμολόλης
Hye-Mi Lee et al, 2019 (93)	Λιδοκαΐνη vs placebo	66 / 6 μηνών -6 ετών	Λαπαροσκοπική αποκατάσταση βουβωνοκήλης	1 mg/kg δόση εφόδου και ακολούθως 1,5 mg/kg/h	Δόση εφόδου με την εισαγωγή στην αναισθησία και ακολούθως στάγδην έγχυση έως το τέλος της χειρουργικής επέμβασης	48 ώρες	Μικρότερη ένταση του πόνου στην ομάδα λιδοκαΐνης μετεγχειρητικά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στη χορήγηση αναλγησίας διάσωσης



Batko et al, 2020 (94)	Λιδοκαΐνη vs placebo	41 / ηλικίες κάτω των 18 ετών	Χειρουργείο Σπονδυλικής Στήλης	1,5 mg/kg δόση εφόδου 30 λεπτά πριν την τομή του δέρματος και ακολούθως 1 mg/kg/h διεγχειρητικά έως και 6 ώρες μετεγχειρητικά	Διεγχειρητικά έως και 6 ώρες μετεγχειρητικά	48 ώρες	Μικρότερες ανάγκες σε οπιοειδή αναλγητικά έως και 24 ώρες μετεγχειρητικά, μικρότερη ένταση του πόνου έως και 9 ώρες μετεγχειρητικά στην ομάδα λιδοκαΐνης
Kheirabadi et al, 2020 (99)	Λιδοκαΐνη vs Δεξαμεθαζόνη vs placebo	87 / 6-24 μηνών	Υπερωιοσχιστία	1 mg/kg	Προεγχειρητικά, προ της εισαγωγής στην αναισθησία	1 ώρα στη MMA Φ	Στατιστικά μεγαλύτερη ένταση πόνου στην ομάδα ελέγχου. Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά η ένταση του πόνου στην ομάδα λιδοκαΐνης και στην ομάδα δεξαμεθαζόνης
Pinto Filho et al, 2019 (82)	Γκαμπαπεντίνη vs placebo	84 / 3 μηνών έως 16 ετών	Ορθοπεδικό χειρουργείο κάτω άκρου	10 mg/kg από το στόμα μέχρι 600 mg	Προεγχειρητικά, 2 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση	24 ώρες	Ελάττωση της έντασης του πόνου έως και 8 ώρες μετεγχειρητικά. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανάλωση οπιοειδών μεταξύ των δύο ομάδων

Tomaszek et al, 2019 (83)	Γκαμπαπεντίνη vs placebo	40 / 9-17 ετών	Χειρουργείο θώρακος	15 mg/kg προεγχειρητικά και 7,5 mg/kg μετεγχειρητικά από το στόμα	Προεγχειρητικά 1 ώρα πριν τη χειρουργική επέμβαση και μετεγχειρητικά 2 φορές την ημέρα για 3 ημέρες	72 ώρες	Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στην ελάττωση της έντασης του πόνου μετεγχειρητικά μεταξύ των δύο ομάδων
Pinto Filho et al, 2019 (84)	Γκαμπαπεντίνη (2 ομάδες) vs placebo	135 / 1-6 ετών	Ογκολογικοί ασθενείς για μυελόγραμμα ή οσφυϊκή παρακέντηση	15 mg/kg, 30 mg/kg από το στόμα	Προεγχειρητικά, 1-2 ώρες πριν την εισαγωγή στην αναισθησία	30 λεπτά	Μικρότερα σκορ πόνου στην ομάδα γκαμπαπεντίνης (15 και 30 mg/kg). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων γκαμπαπεντίνης
Anderson et al, 2019 (103)	Γκαμπαπεντίνη vs placebo	50 / 10-19 ετών	Ιδιοπαθής σκολίωση	15 mg/kg προεγχειρητικά 10 mg/kg κάθε 8 ώρες μετεγχειρητικά από το στόμα	Προεγχειρητικά 1-2 ώρες πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και μετεγχειρητικά 3 φορές την ημέρα για 5 ημέρες	5 ημέρες	Μικρότερα σκορ πόνου άμεσα μετεγχειρητικά έως και την 2 <sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα

Hesham Mohamed Marouf, 2018 (85)	Πρεγκαμπ αλίνη vs placebo	60 / 4-10 ετών	Αμυγδαλεκτό μή + Αδενοτομή	1,5 mg/kg από το στόμα	Προεγχειρητικά, μισή ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία	8 ώρες	Λιγότερη μετεγχειρητική διέγερση στα 30 λεπτά μετεγχειρητικά και λιγότερες ανάγκες σε αναλγητικά μετεγχειρητικά στην ομάδα πρεγκαμπαλίνης
Helenius et al, 2019 (86)	Πρεγκαμπ αλίνη vs placebo	63 / 10-21 ετών	Ιδιοπαθής σκολίωση	2 mg/kg προεγχειρητικά και για 5 μέρες μετεγχειρητικά από το στόμα (μέγιστη δόση 150 mg 2 φορές την ημέρα)	Προεγχειρητικά 2 δόσεις, 12 ώρες και 2 ώρες πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και μετεγχειρητικά κάθε 12 ώρες για 5 ημέρες.	48 ώρες	Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην ένταση του πόνου και στις ανάγκες για οπιοειδή αναλγητικά μετεγχειρητικά

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν τη χρήση δεξαμεθαζόνης (104), κλονιδίνης (105), δεξμεδετομιδίνης (106), κεταμίνης (107), λιδοκαΐνης (108), μαγνησίου (109), γκαμπαπεντίνης (110) και πρεγκαμπαλίνης (111) σε ενήλικές για τη μείωση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, την κατανάλωση οπιοειδών και την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα οπιοειδή όπως ειλέος, ναυτία και έμετος. Οι αποδείξεις και τα στοιχεία όμως, για την περιεγχειρητική αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμακευτικών παραγόντων σε παιδιατρικούς πληθυσμούς είναι αρκετά περιορισμένα.

Τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση προτείνουν τα ακόλουθα:

1) Μια μονή δόση δεξαμεθαζόνης σε δοσολογία 0,2-0,5 mg/kg χορηγούμενη προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά μετά την εισαγωγή στην αναισθησία ελάττωσε την ένταση του πόνου σε χειρουργεία υποσπαδία, υπερωισχιστίας και οδοντιατρικής αποκατάστασης υπό γενική αναισθησία σε παιδιά. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου σε δοσολογία 0,15 mg/kg χορηγούμενη διεγχειρητικά σε χειρουργεία ενδοσκοπικής αδενотоμήs.

Παλαιότερες μελέτες έδειξαν αποτελεσματικότητα στη μείωση της έντασης του πόνου, στη διεγχειρητική χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε δοσολογία 0,5 mg/kg σε χειρουργεία αμυγδαλεκτομής +/- αδενотоμήs σε παιδιά (112,113).

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μία μετα-ανάλυση για την επίδραση της δεξαμεθαζόνης στο μετεγχειρητικό πόνο παιδιατρικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο αμυγδαλεκτομής και η οποία δημοσιεύθηκε το 2006 (Chad E Afman et al). Οι συγγραφείς σε αυτή τη μετα-ανάλυση κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση δεξαμεθαζόνης ελάττωσε τα σκορ πόνου την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα (120).

2) Μία μονή δόση κλονιδίνης σε δοσολογία 3 μγ/kg χορηγούμενη διεγχειρητικά, 20 λεπτά πριν το τέλος της χειρουργικής επέμβασης σε χειρουργεία μικρής-μεσαίας βαρύτητας οδήγησε σε ελάττωση της κατανάλωσης οπιοειδών μετεγχειρητικά και σε παράταση του χρόνου για την πρώτη χορήγηση αναλγητικών. Η αναλγητική δράση της κλονιδίνης στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε στα αγόρια (στατιστικά σημαντική διαφορά ανάλογα με το φύλο). Στο δείγμα όμως του πληθυσμού που μελετήθηκε, τα κορίτσια ήταν σε ποσοστό 20%, με πιθανότητα αυτή η διαφορά που αναφέρεται στην αναλγητική δράση της κλονιδίνης να οφείλεται σε δειγματοληπτικό λάθος.

Μία μετα-ανάλυση για την αποτελεσματικότητα της κλονιδίνης στη μετεγχειρητική αναλγησία σε παιδιατρικούς ασθενείς δημοσιεύθηκε το 2014 (Lambert et al). Σε αυτή τη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 11 κλινικές μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μικρής βαρύτητας χειρουργικές επεμβάσεις. Έγινε σύγκριση χορηγούμενης από το στόμα κλονιδίνης σε δοσολογία 4 μγ/Kg και 2 μγ/Kg με placebo, μιδαζολάμη και φεντανύλη. Παρατηρήθηκε ότι η προχορήγηση κλονιδίνης σε δοσολογία 4 μγ/Kg και όχι 2 μγ/Kg ελάττωσε τον αριθμό των ασθενών που χρειάστηκαν επιπρόσθετη μετεγχειρητική αναλγησία και ελάττωσε τα σκορ πόνου μετεγχειρητικά που αξιολογήθηκαν με τις αντίστοιχες κλίμακες πόνου (114).

3) Η χορήγηση δεξμεδετομιδίνης ήταν αποτελεσματική στην ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργεία αμυγδαλεκτομής - αδενотоμής και βουβωνοκήλης (λαπαροσκοπικά / ανοικτά). Η δεξμεδετομιδίνη χορηγήθηκε είτε ως δόση εφόδου μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και ήταν αποτελεσματική σε δοσολογία 0,75 και 1 μγ/kg, είτε ως δόση εφόδου 5 λεπτά πριν το τέλος της χειρουργικής επέμβασης σε δοσολογία 0,5 μγ/Kg, είτε σε 10λεπτη έγχυση πριν ή μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με καλύτερη αποτελεσματικότητα στη δοσολογία 0,5 και 1 μγ/kg (προ εισαγωγής στην αναισθησία). Επίσης η δεξμεδετομιδίνη χορηγήθηκε και σε στάγδην έγχυση διεγχειρητικά μέχρι το τέλος της χειρουργικής επέμβασης και ήταν αποτελεσματική σε δοσολογία 0,2-0,5 μγ/Kg/h.

Υπάρχουν δύο μετα-αναλύσεις της τελευταίας 5ετίας για τη διεγχειρητική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης στα παιδιά, οι οποίες δημοσιεύθηκαν το 2016 και 2018 (115,116). Στη μετα-ανάλυση του 2018 (Hye Kyung Cho et al) συμπεριλήφθηκαν 15 κλινικές μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργεία αμυγδαλεκτομής. Τα σκορ μετεγχειρητικού πόνου και η ανάγκη για χορήγηση αναλγητικών στη ΜΜΑΦ ήταν σημαντικά μειωμένες στις ομάδες δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου, ανεξάρτητα από τη μέθοδο και τον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου (116). Στη μετα-ανάλυση του 2016 (Bellon et al) συμπεριλήφθηκαν 14 κλινικές μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργεία αμυγδαλεκτομής, οφθαλμολογικές επεμβάσεις και άλλες χειρουργικές επεμβάσεις μικρής διάρκειας. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση η διεγχειρητική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης επίσης ελάττωσε την κατανάλωση οπιοειδών και την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου στη ΜΜΑΦ με τη δοσολογία > 0,5 μγ/Kg ως δόση εφόδου να είναι αποτελεσματικότερη (115).

4) Μια μονή δόση κεταμίνης σε δοσολογία 0,1-0,25 mg/kg χορηγούμενη προεγχειρητικά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία ή διεγχειρητικά πριν το τέλος της χειρουργικής επέμβασης ελάττωσε την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου και την κατανάλωση οπιοειδών άμεσα μετεγχειρητικά έως λίγες ώρες μετεγχειρητικά σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργεία αμυγδαλεκτομής +/- αδενотоμής.

Υπάρχει μία μετα-ανάλυση της τελευταίας 5ετίας για την αναλγητική δράση της κεταμίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς που δημοσιεύθηκε το 2016 από Daphnee Michelet et al (117). Σε αυτή τη μετα-ανάλυση όπου συμπεριλήφθηκαν 11 κλινικές μελέτες δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική αναλγητική δράση της κεταμίνης μετεγχειρητικά ούτε μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών και της έντασης του πόνου μετεγχειρητικά.

5) Η χορήγηση μαγνησίου σε στάγδην έγχυση διεγχειρητικά σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο αμυγδαλεκτομής – αδενотоμής δεν εμφάνισε στατιστικά ή κλινικά σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου και στην κατανάλωση οπιοειδών μετεγχειρητικά.

Υπάρχουν δύο μετα-αναλύσεις της τελευταίας 5ετίας για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης μαγνησίου σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στη μετα-ανάλυση του 2018 (Hye Kyung Cho et al) όπου συμπεριλήφθηκαν 9 κλινικές μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργεία αμυγδαλεκτομής παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο χορήγησης πρώτης αναλγησίας μετεγχειρητικά (παράταση χρόνου στην ομάδα μαγνησίου), καθώς και ελάττωση της εμφάνισης λαρυγγόσπασμου και μετεγχειρητικής διέγερσης (118). Στη μετα-ανάλυση του 2017 (Min Xie et al) συμπεριλήφθηκαν 10 κλινικές μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργεία αμυγδαλεκτομής. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της χορήγησης μαγνησίου στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, πέρα από κάποια πλεονεκτήματα όσον αφορά τη μετεγχειρητική διέγερση και την επίπτωση λαρυγγόσπασμου στους ασθενείς αυτούς (119).

6) Η διεγχειρητική χορήγηση λιδοκαΐνης είτε ως στάγδην έγχυση κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης είτε ως δόση εφόδου στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο αμυγδαλεκτομής και στραβισμού αντίστοιχα δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου μετεγχειρητικά. Σε χειρουργική επέμβαση σπονδυλικής στήλης και σε δοσολογία 1,5 mg/kg ως δόση εφόδου 30 λεπτά πριν την τομή του δέρματος και διεγχειρητικά 1 mg/kg/h σε στάγδην έγχυση έως και 6 ώρες μετεγχειρητικά οδήγησε σε ελάττωση της έντασης του πόνου για 6-9 ώρες μετεγχειρητικά και ελάττωση των αναγκών σε οπιοειδή αναλγητικά για 12-24 ώρες μετεγχειρητικά. Επίσης η διεγχειρητική χορήγηση λιδοκαΐνης οδήγησε σε ελάττωση της έντασης του πόνου σε λαπαροσκοπική αποκατάσταση βουβωνοκήλης καθώς και σε χειρουργείο υπερωισχιστίας φάνηκε αποτελεσματική μία άπαξ δόση λιδοκαΐνης 1 mg/kg προ εισαγωγής στην αναισθησία. Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει μέχρι στιγμής κάποια μετα-ανάλυση για την αποτελεσματικότητα της περιεγχειρητικής χορήγησης λιδοκαΐνης στην ελάττωση του μετεγχειρητικού παιδιατρικού πόνου.

7) Μία μονή δόση γκαμπαπεντίνης χορηγούμενη από το στόμα 2 ώρες πριν την εισαγωγή στην αναισθησία σε δοσολογία 10 – 30 mg/kg οδήγησε

σε ελάττωση της έντασης του πόνου σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικά χειρουργεία κάτω άκρων και σε ογκολογικούς ασθενείς για μικρής διάρκειας επεμβάσεις. Επίσης σε χειρουργεία σκολίωσης όπου χορηγήθηκε γκαμπαπεντίνη περιεγχειρητικά έως και 5 ημέρες μετεγχειρητικά παρατηρήθηκε ελάττωση της έντασης του πόνου έως και τη 2η μετεγχειρητική ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση του πόνου σε χειρουργεία θώρακα με χορήγηση γκαμπαπεντίνης περιεγχειρητικά. Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει κάποια μετα-ανάλυση για την αποτελεσματικότητα της γκαμπαπεντίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

8) Μία μονή δόση πρεγκαμπαλίνης σε δοσολογία 1,5 mg/kg από του στόματος χορηγούμενη μισή ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία οδήγησε σε ελάττωση της διέγερσης μετεγχειρητικά και σε μείωση των αναγκών για αναλγητικά μετεγχειρητικά σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο αμυγδαλεκτομής-αδενοτομής. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου όταν η πρεγκαμπαλίνη χορηγήθηκε περιεγχειρητικά και σε μεγαλύτερη δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο σκολίωσης. Για την πρεγκαμπαλίνη επίσης δεν υπάρχει μετα-ανάλυση για την αποτελεσματικότητα της σε παιδιατρικούς ασθενείς.



## 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.

Σαφείς είναι οι ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της δεξαμεθαζόνης, της κλονιδίνης και της δεξμεδετομιδίνης στην ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου και της κατανάλωσης οπιοειδών αναλγητικών μετεγχειρητικά σε συγκεκριμένους παιδιατρικούς χειρουργικούς πληθυσμούς. Οι ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της λιδοκαΐνης, του μαγνησίου, της κεταμίνης, της γκαμπαπεντίνης και της πρεγκαμπαλίνης είναι πολύ περιορισμένες και δεν βοηθούν στην εξαγωγή συμπερασμάτων στους ασθενείς αυτούς. Είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω κλινικές μελέτες καθώς και μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής ώστε να αποδειχθεί το κλινικό πλεονέκτημα και η αποτελεσματικότητα αυτών των μη οπιοειδών, συνοδών αναλγητικών φαρμάκων στον παιδιατρικό πληθυσμό.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί μια δυσάρεστη εμπειρία τόσο για τους ενήλικες, όσο και για τα παιδιά. Τα οπιοειδή αναλγητικά έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, οι παρενέργειες όμως που μπορεί να εμφανίσουν έχουν οδηγήσει στον περιορισμό της χρήσης τους ιδιαίτερα σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. 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.

**Σκοπός:** Η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση της χρήσης και της αποτελεσματικότητας των συνοδών αναλγητικών φαρμάκων (αντιεπιληπτικά, κορτικοστεροειδή, α2 αγωνιστές, ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων, τοπικά αναισθητικά) για μετεγχειρητική αναλγησία στον παιδιατρικό πληθυσμό.

**Υλικό και Μεθοδολογία:** Μελετήθηκε η ηλεκτρονική βιβλιοθήκη PubMed-Medline και Cochrane Library για τη χρονική περίοδο από το 2015 έως το 2020. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: “Pediatric, children, pain, analgesia, placebo, control, saline, clonidine, dexmedetomidine, dexamethasone, ketamine, pregabalin, gabapentin, magnesium, lidocaine” και ο συνδυασμός τους.

**Αποτελέσματα:** Στη βιβλιογραφική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 27 μελέτες από τις οποίες οι 4 αναφέρονται στη δεξαμεθαζόνη, 1 για κλονιδίνη, 7 για δεξμεδετομιδίνη, 2 για κεταμίνη, 1 για μαγνήσιο, 6 για λιδοκαΐνη, 4 για γκαμπαπεντίνη και 2 για πρεγκαμπαλίνη.

**Συμπεράσματα:** Σαφείς είναι οι ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της δεξαμεθαζόνης, της κλονιδίνης και της δεξμεδετομιδίνης στην ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου και της κατανάλωσης οπιοειδών αναλγητικών μετεγχειρητικά σε συγκεκριμένους παιδιατρικούς χειρουργικούς πληθυσμούς. Οι ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της λιδοκαΐνης, του μαγνησίου, της κεταμίνης, της γκαμπαπεντίνης και της πρεγκαμπαλίνης είναι πολύ

περιορισμένες και δεν βοηθούν στην εξαγωγή συμπερασμάτων στους ασθενείς αυτούς. Είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω κλινικές μελέτες καθώς και μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής ώστε να αποδειχθεί το κλινικό πλεονέκτημα και η αποτελεσματικότητα αυτών των μη οπιοειδών, συνοδών αναλγητικών φαρμάκων στον παιδιατρικό πληθυσμό.

# THE EFFICACY OF SYSTEMIC OPIOID-SPARING ANALGESICS IN PEDIATRIC SURGICAL POPULATIONS

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute postoperative pain is a frequent and stressful condition both for adults and children. Opioids are widely used for postoperative pain, but they have some serious risks raising concern for their use in pediatric surgical patients. Multimodal analgesic therapy is necessary to provide appropriate comfort for the patients after surgery and assumes that effective control of postoperative pain is achieved using different analgesics (opioids, NSAID, opioid-sparing analgesics) so that they act synergistically. The goal of this approach is to reduce opioid and other drugs administration and their related adverse effects.

**Purpose:** The systematic literature review of the use and efficacy of systemic opioid-sparing analgesics (gabapentinoids, corticosteroids,  $\alpha_2$  agonists, NMDA receptors antagonists, local anesthetics) for postoperative analgesia in pediatric surgical populations.

**Materials and Methodology:** Pubmed-Medline and Cochrane Library were searched for the time period from 2015 to 2020. Key words which have been used was “Pediatric, children, pain, analgesia, placebo, control, clonidine, dexmedetomidine, dexamethasone, ketamine, pregabalin, gabapentin, magnesium, lidocaine ” and their combinations.

**Results:** 27 studies were included in the review. 4 of them were referred to dexamethasone, 1 for clonidine, 7 for dexmedetomidine, 2 for ketamine, 1 for magnesium, 6 for lidocaine, 4 for gabapentin and 2 for pregabalin.

**Conclusions:** Current evidence suggests that dexamethasone, clonidine and dexmedetomidine decrease postoperative pain and opioid consumption in some pediatric surgical populations. There are too limited evidence to draw conclusions on the use and efficacy of lidocaine, magnesium, ketamine, gabapentin and pregabalin for postoperative analgesia in pediatric patients. Further studies to establish the clinical benefit and efficacy of nonopioid analgesic agents in pediatric patients are needed.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. General Palliative Care Guidelines for the Management of Pain at the End of Life in Adult Patients, February 2011
2. Birnie KA, Chambers CT, Fernandez CV, Forgeron PA, Latimer MA, McGrath PJ, Cummings EA, Finley GA. Hospitalized children continue to report undertreated and preventable pain. *Pain Res Manag.* 2014 Jul-Aug;19(4):198-204
3. Friedrichsdorf SJ, Postier A, Eull D, Weidner C, Foster L, Gilbert M, Campbell F. Pain Outcomes in a US Children's Hospital: A Prospective Cross-Sectional Survey. *Hosp Pediatr.* 2015 Jan;5(1):18-26
4. Schechter NL, Allen DA, Hanson K. Status of pediatric pain control: a comparison of hospital analgesic usage in children and adults. *Pediatrics.* 1986 Jan;77(1):11-5
5. Lee JY, Jo YY. Attention to postoperative pain control in children. *Korean J Anesthesiol.* 2014 Mar;66(3):183-8
6. Friedrichsdorf SJ. Prevention and Treatment of Pain in Hospitalized Infants, Children, and Teenagers: From Myths and Morphine to Multimodal Analgesia. In: *Pain 2016: Refresher Courses. 16th World Congress on Pain.*, Chapter: 33, Publisher: International Association for the Study of Pain. IASP Press, 2016. p. 309-319
7. Abd-Elsayed, A., & Deer, T. R. (2019). Different Types of Pain. *Pain*, 15–16
8. Halefom Kahsay. Assessment and treatment of pain in pediatric patients. *Curr Pediatr Res* 2017; 21(1): 148-157
9. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005 Jul;6(7):507-20
10. Δρ Αχιλ. Ε. Γεωργιάδης. Χρόνιος Πόνος. «Ερμηνεία και Διαχείριση».
11. Gabija Pancekauskaitė and Lina Jankauskaite. Paediatric Pain Medicine: Pain Differences, Recognition and Coping Acute Procedural Pain in Paediatric Emergency Room. *Medicina (Kaunas).* 2018 Dec; 54(6): 94
12. Χρήστος Ιατρού. Όσα πρέπει να γνωρίζουμε για τον αλγαισθητικό πόνο. *Ελληνικό Περιοδικό Περιεγχειρητικής Ιατρικής* 2003; 1, 48-57

13. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov 19;150(3699):971-9
14. K. J. Anand B. J. Stevens Patrick McGrath Pain in Neonates and Infants, Volume 10, 3rd Edition. Pain Research and Clinical Management Series. Elsevier, 2007
15. Fabrizi L1, Slater R, Worley A, Meek J, Boyd S, Olhede S, Fitzgerald M. A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Curr Biol*. 2011 Sep 27;21(18):1552-8
16. Boissé L, Spencer SJ, Mouihate A, Vergnolle N, Pittman QJ. Neonatal immune challenge alters nociception in the adult rat. *Pain*. 2005 Dec 15;119(1-3):133-41
17. Beggs S1, Currie G, Salter MW, Fitzgerald M, Walker SM. Priming of adult pain responses by neonatal pain experience: maintenance by central neuroimmune activity. *Brain*. 2012 Feb;135(Pt 2):404-17
18. Brummelte S1, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, Gover A, Synnes AR, Miller SP. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012 Mar;71(3):385-96
19. Fitzgerald M, Koltzenburg M. The functional development of descending inhibitory pathways in the dorsolateral funiculus of the newborn rat spinal cord. *Brain Res*. 1986 Jan;389(1-2):261-70
20. Stefan Lundeberg, Thomas Lundeberg. Pain in infants and children—Physiological background and clinical aspects. *Acupuncture and Related Therapies*, 2013 Pages 46-49
21. Bouza H. The impact of pain in the immature brain. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Sep;22(9):722-32
22. Lupien SJ1, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6):434-45
23. van den Hoogen NJ1,2, Patijn J1, Tibboel D3, Joosten BA1,2, Fitzgerald M4, Kwok CHT4. Repeated touch and needle-prick stimulation in the neonatal period increases the baseline mechanical sensitivity and postinjury hypersensitivity of adult spinal sensory neurons. *Pain*. 2018 Jun;159(6):1166-1175.

24. Stephanie C. Koch, Maria Fitzgerald. Activity-dependent development of tactile and nociceptive spinal cord circuits. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1279(1):97-102 · April 2013
25. Mengying Chen, Dongqing Xia, Cuiting Min, Xiaoke Zhao, Yinhua Chen, Li Liu, Xiaonan Li. Neonatal repetitive pain in rats leads to impaired spatial learning and dysregulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in later life
26. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Jul;5(7):374-81
27. Morton NS. Pain assessment in children. *Paediatric Anaesthesia.* 1997;7(4):267–272
28. Abu-Saad HH, Hamers JPH. Decision-making and paediatric pain: a review. *Journal of Advanced Nursing.* 1997;26(5):946–952
29. McGrath PJ. Behavioural measures of pain. In: Finley GA, McGrath PJ, editors. *Measurement of Pain in Infants and Children.* Seattle, Wash, USA: IASP Press; 1998. pp. 83–102
30. Sweet SD, McGrath PJ. Physiological measures of pain. In: Finley GA, McGrath PJ, editors. *Measurement of Pain in Infants and Children.* Seattle, Wash, USA: IASP Press; 1998. pp. 59–81
31. Grunau RVE, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain.* 1987;28(3):395–410
32. Stevens BJ, Johnston CC, Horton L. Multidimensional pain assessment in premature neonates: a pilot study. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing.* 1993;22(6):531–541
33. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature infant pain profile: development and initial validation. *The Clinical Journal of Pain.* 1996;12(1):13–22
34. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatric Anaesthesia.* 1995;5(1):53–61
35. Izard CE. *The Maximally Discriminative Facial Movement Coding System (MAX)-Manual.* Newark, NJ, USA: University of Delaware Resource Centre; 1979



36. Grunau RVE, Craig KD. Facial activity as a measure of neonatal pain expression. In: Tyler DC, Krane EJ, editors. *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 15. New York, NY, USA: Raven Press; 1990. pp. 147–155
37. Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Bedside application neonates. *Pain*. 1998;76(3):277–286
38. Kohut SA, Riddell RP. Does the neonatal facial coding system differentiate between infants experiencing pain-related and non-pain-related distress? *Journal of Pain*. 2009;10(2):214–220
39. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Network*. 1993;12(6):59–66.
40. O'Rourke D. The measurement of pain in infants, children, and adolescents: from policy to practice. *Physical Therapy*. 2004;84(6):560–570
41. Beyer JE, Wells N. The assessment of pain in children. *Pediatric Clinics of North America*. 1989;36(4):837–854
42. McGrath PJ, Johnston G, Goodman JT. CHEOPS: a behavioral scale for rating postoperative pain in children. In: Fields HL, Dubner R, Cervero F, editors. *Proceeding of the 4th World Congress on Pain: Advances in Pain Research and Therapy*, vol. 9; 1985; New York, NY, USA. Raven Press; pp. 395–401
43. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatric Nursing*. 1997;23(3):293–297
44. Wielenga JM, De Vos R, de Leeuw R, De Haan RJ. COMFORT scale: a reliable and valid method to measure the amount of stress of ventilated preterm infants. *Neonatal Network*. 2004;23(2):39–44
45. Elliot CH, Jay SM, Woody P. An observational scale for measuring children's distress during medical procedures. *Journal of Pediatric Psychology*. 1987;12(4):543–551
46. Boelen-van der Loo WJC, Scheffer E, De Haan RJ, De Groot CJ. Clinimetric evaluation of the pain observation scale for young children in children aged between 1 and 4 years after ear, nose, and throat surgery. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 1999;20(4):222–227

47. Tarbell SE, March JL, Cohen ITC. Reliability and validity of the pain assessment scale for measuring postoperative pain in young children. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1991;6:p. 196
48. Tarbell SE, Cohen IT, Marsh JL. The toddler-preschooler postoperative pain scale: an observational scale for measuring postoperative pain in children aged 1–5. Preliminary report. *Pain*. 1992;50(3):273–280
49. St-Laurent-Gagnon T, Bernard-Bonnin AC, Villeneuve E. Pain evaluation in preschool children and their parents. *Acta Paediatrica*. 1999;88(4):422–427
50. Hicks CL, Von Baeyer CL, Spafford PA, Van Korlaar I, Goodenough B. The faces pain scale revised: toward a common metric in pediatric pain measure. *Pain*. 2001;93(2):173–183
51. Chambers CT, Cassidy KL, McGrath PJ. *Child Facial Coding System: A Manual*. Vancouver, Canada: Dalhousie University, Halifax, Canada; University of British Columbia; 1996
52. Hester NO, Foster RL, Kristensen K. Measurement of pain in children: generalizability and validity of the pain ladder and poker chip tool. In: Tyler DC, Krane EJ, editors. *Advances in Pain Research and Therapy, Volume 15: Pediatric Plan*. New York, NY, USA: Raven Press; 1990. pp. 79–84
53. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatric Nursing*. 1988;14(1):9–17
54. Chambers CT, Craig KD. An intrusive impact of anchors in children's faces pain scales. *Pain*. 1998;78(1):27–37
55. Aradine CR, Beyer JE, Tompkins JM. Children's pain perception before and after analgesia: a study of instrument construct validity and related issues. *Journal of Pediatric Nursing*. 1988;3(1):11–23
56. Beyer JE, Denyes MJ, Villarruel AM. The creation, validation, and continuing development of the oucher: a measure of pain intensity in children. *Journal of Pediatric Nursing*. 1992;7(5):335–346
57. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing & Health*. 1990;13(4):227–236
58. Brinmaumer D. Colour analogue scale, a reliable measure of pain in children. *Journal of Academic Emergency Medicine*. 2009;16:p. 465

59. Varni JW, Thompson KL, Hanson V. The Varni/Thompson Pediatric Pain Questionnaire. I. Chronic musculoskeletal pain in juvenile rheumatoid arthritis. *Pain*. 1987 Jan;28(1):27-38
60. Savedra MC, Tesler MD, Holzemer WL, Ward JA. Adolescent Pediatric Pain Tool (APPT): Preliminary User's Manual. San Francisco, Calif, USA: University of California; 1989
61. Melzack R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-299
62. WHO. Cancer pain relief and palliative care in children. 1998
63. Saeda Nair, Michael J.E. Neil. Paediatric Pain: Physiology, assessment and pharmacology. *Anaesthesia Tutorial of the week* 289, 2013
64. Chiaretti A1, Pierri F, Valentini P, Russo I, Gargiullo L, Riccardi R. Current practice and recent advances in pediatric pain management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Feb;17 Suppl 1:112-26.
65. Martin LD, Jimenez N, Lynn AM. A review of perioperative anesthesia and analgesia for infants: updates and trends to watch. *F1000Res*. 2017 Feb 8;6:120
66. Nair S. Pediatrics pain: Physiology, assessment and pharmacology England: Cardiff University Hospital 2013; 289
67. Halefom Khasay. Assessment and treatment of pain in pediatric patients. *Curr Pediatr Res* 2017; 21 (1): 148-157
68. Becker DE. Pain management: part 1: Managing acute and postoperative dental pain. *Anesth Prog* 2010;57(2):67-79
69. Pain Management in Infants, Children, Adolescents and Individuals with Special Health Care Needs. *Pediatr Dent*. 2018 Oct 15;40(6):321-329
70. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women, 2018
71. Pain management at CHW practice guideline. In: Department A, editor. Children's hospital at West Mead: Staff Anaesthetist. 2015
72. Gabriel RA, Swisher MW, Sztain JF, Furnish TJ, Ilfeld BM, Said ET. State of the art opioid-sparing strategies for postoperative pain in adult surgical patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Jun;20(8):949-961

73. Shirazi M, Mahmoudi H, Nasihatkon B, Ghaffaripour S, Eslahi A. Efficacy of dexamethasone on postoperative analgesia in children undergoing hypospadias repair. *Pak J Med Sci*. 2016 Jan-Feb;32(1):125-9
74. Hval K, Thagaard KS, Schlichting E, Raeder J. The prolonged postoperative analgesic effect when dexamethasone is added to a nonsteroidal antiinflammatory drug (rofecoxib) before breast surgery. *Anesth Analg*. 2007 Aug;105(2):481-6
75. Lui F, Ng KF. Adjuvant analgesics in acute pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Feb;12(3):363-85
76. Ydemann M, Nielsen BN, Henneberg S, Jakobsen JC, Wetterslev J, Lauritsen T, Steen N, Edstrøm B, Afshari A2. Intraoperative clonidine for prevention of postoperative agitation in children anaesthetised with sevoflurane (PREVENT AGITATION): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Jan;2(1):15-24
77. Marinangeli F, Ciccozzi A, Donatelli F, Di Pietro A, Iovinelli G, Rawal N, Paladini A, Varrassi G. Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. *Eur J Pain*. 2002;6(1):35-42
78. Chen F, Wang C, Lu Y, Huang M, Fu Z. Efficacy of different doses of dexmedetomidine as a rapid bolus for children: a double-blind, prospective, randomized study. *BMC Anesthesiol*. 2018 Aug 7;18(1):103
79. Mengzhu Shi, Shuai Miao, Tianchu Gu, Dongyue Wang, Hui Zhang, Jindong Liu. Dexmedetomidine for the prevention of emergence delirium and postoperative behavioral changes in pediatric patients with sevoflurane anesthesia: a double-blind, randomized trial. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 897–905
80. Hauber JA, Davis PJ, Bendel LP, Martyn SV, McCarthy DL, Evans MC, Cladis FP, Cunningham S, Lang RS, Campbell NF, Tuchman JB, Young MC. Dexmedetomidine as a Rapid Bolus for Treatment and Prophylactic Prevention of Emergence Agitation in Anesthetized Children. *Anesth Analg*. 2015 Nov;121(5):1308-15.
81. Jun-Li Cao, Yu-Ping Pei, Jing-Qiu Wei, Yue-Ying Zhang. Effects of intraoperative dexmedetomidine with intravenous anesthesia on postoperative emergence agitation/delirium in pediatric patients undergoing

tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec; 95(49): e5566

82. Pinto Filho WA, Silveira LHJ, Vale ML, Fernandes CR, Alves Gomes J. The Effect of Gabapentin on Postoperative Pain of Orthopedic Surgery of Lower Limb by Sciatic and Femoral Blockage in Children: A Clinical Trial. *Anesth Pain Med*. 2019 Aug 6;9(4):e91207

83. Lucyna Tomaszek, Dariusz Fenikowski, Piotr Maciejewski, Halina Komotajtys, Danuta Gawron. Perioperative Gabapentin in Pediatric Thoracic Surgery Patients—Randomized, Placebo-Controlled, Phase 4 Trial. *Pain Medicine*, 0(0), 2019, 1-10

84. Pinto Filho WA, Silveira LHJ, Vale ML, Fernandes CR, Gomes JA. Gabapentin in Improvement of Procedural Sedation and Analgesia in Oncologic Pediatric Patients: A Clinical Trial. *Anesth Pain Med*. 2019 Oct 28;9(5):e91197

85. Hesham Mohamed Marouf. Effect of Pregabalin Premedication on Emergence Agitation in Children after Sevoflurane Anesthesia: A Randomized Controlled Study. *Anesth Essays Res*. 2018 Jan-Mar; 12(1): 31–35

86. Chizh BA, Headley PM. NMDA antagonists and neuropathic pain—multiple drug targets and multiple uses. *Curr Pharm Des*. 2005;11:2977-2994

87. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(suppl 1):S2-S6

88. Hosein Kimiaei Asadi, Mahshid Nikooseresht, Lida Noori, Fatholah Behnoud. The Effect of Administration of Ketamine and Paracetamol Versus Paracetamol Singly on Postoperative Pain, Nausea and Vomiting After Pediatric Adenotonsillectomy. *Anesth Pain Med*. 2016 Feb; 6(1): e31210

89. Seyed Alireza Bameshki, Mohammad Reza Salari, Mahdi Bakhshae, Majid Razavi. Effect of Ketamine on Post-Tonsillectomy Sedation and Pain Relief. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2015 Nov; 27(83): 429–434.

90. Hubert A. Benzon, Ravi D. Shah, Jennifer Hansen, John Hajduk, Kathleen R. Billings, Gildasio S. De Oliveira, Santhanam Suresh. The Effect of Systemic Magnesium on Postsurgical Pain in Children Undergoing

Tonsillectomies: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2015 Dec; 121(6): 1627–1631

91. Ramón Eizaga Rebollar, María V García Palacios, Javier Morales Guerrero, Luis M Torres. Magnesium sulfate in pediatric anaesthesia : the Super Adjuvant. *Paediatric Anaesthesia* 2017, 27 (5): 480-489

92. Xie M, Li XK, Peng Y. Magnesium sulfate for postoperative complications in children undergoing tonsillectomies: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2017 Feb;10(1):16-25

93. Hye-Mi Lee, Kwan-Woong Choi, Hyo-Jin Byon, Ji-Min Lee, Jeong-Rim Lee. Systemic Lidocaine Infusion for Post-Operative Analgesia in Children Undergoing Laparoscopic Inguinal Hernia Repair: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Clin Med*. 2019 Nov; 8(11): 2014

94. Batko I, Kościelniak-Merak B, Tomasik PJ, Kobylarz K, Wordliczek J. Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study. *Pharmacol Rep*. 2020 Apr 15

95. Barbara Koscielniak-Merak, Ilona Batko, Krzysztof Kobylarz, Krystyna Sztéfko, Przemysław J. Tomasik. Intravenous, Perioperatively Administered Lidocaine Regulates Serum Pain Modulators' Concentrations in Children Undergoing Spinal Surgery. *Pain Medicine*, 0(0), 2019, 1-10

96. Jae Young Ji, Jin Soo Park, Ji Eun Kim, Da Hyung Kim, Jin Hun Chung, Hea Rim Chun, Ho Soon Jung, and Sie Hyeon Yoo. Effect of esmolol and lidocaine on agitation in awake phase of anesthesia among children: a double-blind, randomized clinical study. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Apr 5; 132(7): 757–764

97. Hisham Y El Batawi, Ahmed A Shorrab. Intra Operative Use of Anti Emetic Drugs for Children Undergoing Full Dental Rehabilitation Under General Anesthesia. A Double Blind Randomized Clinical Trial. *J Clin Pediatr Dent* 2016;40(3):235-40.

98. Michal Frelich, Jan Divák, Vojtěch Vodička, Michaela Masárová, Ondřej Jor, Roman Gál. Dexamethasone Reduces the Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting in Children Undergoing Endoscopic Adenoidectomy Under General Anesthesia Without Increasing the Risk of Postoperative Hemorrhage. *Med Sci Monit* 2018 Nov 22;24:8430-8438.

99. Hongyan Li, Longming Zhang, Shengqiang Yang, Shengde Li, Shenqiang Gao. Impact of Dexmedetomidine on Pediatric Agitation in the Postanesthesia Care Unit. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* Feb 2018;33(1):53-57

100. Yingying Sun, Yuanhai Li, Yajuan Sun, Xing Wang, Hongwu Ye, Xianren Yuan. Dexmedetomidine Effect on Emergence Agitation and Delirium in Children Undergoing Laparoscopic Hernia Repair: a Preliminary Study. *J Int Med Res.* 2017 Jun; 45(3): 973–983.

101. Kiran Sharma, Mritunjay Kumar, Ranju Gandhi. Effect of Single-Dose Dexmedetomidine on Intraoperative Hemodynamics and Postoperative Recovery During Pediatric Adenotonsillectomy. *Anesth Essays Res.* Jan-Mar 2019;13(1):63-67.

102. Ghislaine C Echevarría, Fernando R Altermatt, Sebastian Paredes, Valentina Puga, Hernán Auad, Ana M Veloso, María F Elgueta. Intra-operative Lidocaine in the Prevention of Vomiting After Elective Tonsillectomy in Children: A Randomised Controlled Trial. *Randomized Controlled Trial Eur J Anaesthesiol.* 2018 May;35(5):343-348

103. Devon E Anderson, Nicholas T Duletzke, Elizabeth B Pedigo, Matthew F Halsey. Multimodal Pain Control in Adolescent Posterior Spinal Fusion Patients: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial to Validate the Effect of Gabapentin on Postoperative Pain Control, Opioid Use, and Patient Satisfaction. *Spine Deform.* 2020 Apr;8(2):177-185

104. N H Waldron, C A Jones, T J Gan, T K Allen, A S Habib. Impact of Perioperative Dexamethasone on Postoperative Analgesia and Side-Effects: Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Anaesth.* 2013 Feb;110(2):191-200.

105. Miguel Carlos Sanchez Munoz, Marc De Kock, Patrice Forget. What Is the Place of Clonidine in Anesthesia? Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *J Clin Anesth.* 2017 May;38:140-153.

106. A Le Bot, D Michelet, J Hilly, M Maesani, M P Dilly, C Brasher, J Mantz, S Dahmani. Efficacy of Intraoperative Dexmedetomidine Compared With Placebo for Surgery in Adults: A Meta-Analysis of Published Studies. *Minerva Anesthesiol.* 2015 Oct;81(10):1105-17.

107. Liqiao Yang, Jianwei Zhang, Zheng Zhang, Chengmi Zhang, Di Zhao, Jingjie Li. Preemptive Analgesia Effects of Ketamine In Patients Undergoing Surgery. A Meta-Analysis. *Acta Cir Bras*. 2014 Dec;29(12):819-25.
108. Ji-Bo Zhao, Yuan-Li Li, Ye-Ming Wang, Jin-Liang Teng, Deng-Yun Xia, Jin-Shi Zhao, Fu-Long Li. Intravenous Lidocaine Infusion for Pain Control After Laparoscopic Cholecystectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(5):e9771.
109. Bao-Lin Guo, Yan Lin, Wei Hu, Chen-Xi Zhen, Zhao Bao-Cheng, Huang-Hui Wu, Alan David Kaye, Jian-Hong Duan, Yan Qu. Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough?. *Pain Physician*. Sep-Oct 2015;18(5):405-18.
110. Chao Han, Ming-Jie Kuang, Jian-Xiong Ma, Xin-Long Ma. The Efficacy of Preoperative Gabapentin in Spinal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017 Nov;20(7):649-661.
111. Yi Zhang, Yu Wang, Xi Zhang. Effect of Pre-Emptive Pregabalin on Pain Management in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Surg*. 2017 Aug;44:122-127.
112. V Hermans, F De Pooter, F De Groote, S De Hert, P Van der Linden. Effect of Dexamethasone on Nausea, Vomiting, and Pain in Paediatric Tonsillectomy. *Br J Anaesth*. 2012 Sep;109(3):427-31.
113. Mohammadreza Safavi, Azim Honarmand, Mehran Rezvani Habibabady, Samira Baraty, Omid Aghadavoudi. Assessing Intravenous Ketamine and Intravenous Dexamethasone Separately and in Combination for Early Oral Intake, Vomiting and Postoperative Pain Relief in Children Following Tonsillectomy. *Med Arh*. 2012;66(2):111-5.
114. Paul Lambert, Allan M Cyna, Nicholas Knight, Philippa Middleton. Clonidine Premedication for Postoperative Analgesia in Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 28;(1):CD009633
115. Myriam Bellon, Alix Le Bot, Daphnée Michelet, Julie Hilly, Mathieu Maesani, Christopher Brasher, Souhayl Dahmani. Efficacy of Intraoperative Dexmedetomidine Compared With Placebo for Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis of Published Studies. *Pain Ther*. 2016 Jun;5(1):63-80



116. Hye Kyung Cho, Ho Young Yoon, Ho Jun Jin, Se Hwan Hwang. Efficacy of dexmedetomidine for perioperative morbidities in pediatric tonsillectomy: A metaanalysis. *Laryngoscope*. 2018 May;128(5):E184-E193.
117. Daphnée Michelet, Julie Hilly, Alia Skhiri, Rachida Abdat, Thierno Diallo, Christopher Brasher, Souhayl Dahmani. Opioid-Sparing Effect of Ketamine in Children: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Published Studies. *Paediatr Drugs*. 2016 Dec;18(6):421-433.
118. Hye Kyung Cho, In Joon Park, Ho Young Yoon, Se Hwan Hwang. Efficacy of Adjuvant Magnesium for Posttonsillectomy Morbidity in Children: A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Jan;158(1):27-35.
119. Min Xie, Xiang-Kui Li, Yu Peng. Magnesium Sulfate for Postoperative Complications in Children Undergoing Tonsillectomies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid Based Med*. 2017 Feb;10(1):16-25.
120. Chad E Afman, Jeffrey A Welge, David L Steward. Steroids for post-tonsillectomy pain reduction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Feb;134(2):181-6.