



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

**«Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΠΟΥ
ΠΕΡΙΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ»**

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια: Ιωάννα Χριστοδούλου

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Α. Παρασκευά

Αθήνα, 2024

Ευχαριστίες

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

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας, καθηγήτρια Παρασκευά Άντεια που με καθοδήγησε για την ολοκλήρωση της με σημαντικές υποδείξεις και διορθώσεις. Την ευχαριστώ για την υπομονή, την κατανόηση και τον πολύτιμο χρόνο που αφιέρωσε για τη διεκπεραίωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τις καθηγήτριες Α. Μελεμενή, και Α. Αμανίτη, για το υποστηρικτικό τους έργο.

Θερμές ευχαριστίες στην Α΄ Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική Κλινική- Κέντρο Πόνου και Παρηγορητικής Φροντίδας του Αρεταιείου Νοσοκομείου και σε όλο το προσωπικό του Ιατρείου πόνου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράσταση, τη στήριξη και την κατανόηση, όλο αυτό το διάστημα των μεταπτυχιακών σπουδών μου.

Αφιερώνω τη διπλωματική μου εργασία, στα παιδιά μου,

Αλεξία -Ευαγγελία και Γιώργο-Άγγελο

και στους ασθενείς μου.

Τριμελής επιτροπή

Α. Παρασκευά, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια ΕΚΠ

Α. Μελεμενή, Καθηγήτρια ΕΚΠ

Α. Αμανίτη, Αν. Καθηγήτρια Α.Π.Θ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	3
1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
1.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	4
1.3. ΟΠΙΟΕΙΔΗ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗ ΣΤΟΥΣ.....	7
1.3.1. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ.....	10
1.4. ΠΟΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	13
1.4.1. ΟΞΥΣ ΠΟΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	14
1.4.2. ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	15
1.4.3. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	16
1.4.4. ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	18
1.4.5. ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΗ ΜΕΘ.....	20
1.5. ΧΡΗΣΗ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗ ΜΕΘ.....	21
1.5.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΤΥΠΟΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥΣ.....	22
1.5.2. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗ ΜΕΘ.....	23
1.5.2.1 ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΟΥΣ.....	23
1.5.2.2. ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΜΕΘ.....	24
1.6 ΧΡΗΣΗ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΗ ΜΕΘ.....	25
2. <u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	35
2.1. ΣΚΟΠΟΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	35
2.2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	35
2.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	37
2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	40
3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	48
4.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	51
5. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	72

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Εισαγωγή

Ο πόνος αποτελεί μια δυσάρεστη, αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη ή που περιγράφεται με όρους τέτοιας βλάβης, σύμφωνα με τη διεθνή εταιρεία του Πόνου (International Association Study of Pain, IASP).(1) Στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας, ο πόνος είναι συχνό σύμπτωμα και συνήθως ανεπαρκώς ελεγχόμενο με δυσμενή αποτελέσματα. Σχεδόν οι μισοί από αυτούς, εμφανίζουν μέτριο ως σοβαρό πόνο. Ο πόνος σε αυτούς τους ασθενείς συχνά αναγνωρίζεται ως κύρια αιτία άγχους και έλλειψης ύπνου κατά τη διάρκεια μιας σοβαρής ασθένειας τους, ενώ πολλοί από αυτούς αναφέρουν τον έντονο πόνο ως την πιο τραυματική ανάμνηση κατά τη νοσηλεία τους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).(2,3)

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς στις μονάδες εντατικής θεραπείας υποφέρουν και βιώνουν τόσο τον οξύ όσο και τον χρόνια πόνο. Ο οξύς πόνος είναι μια συχνή και οδυνηρή επιπλοκή της κρίσιμης νόσου που αντιμετωπίζει η πλειονότητα των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ που μπορεί να προκληθεί από την υποκείμενη νόσο και φλεγμονή, από διαγνωστικές ή θεραπευτικές διαδικασίες, από την εφαρμογή ιατρικών επεμβατικών συσκευών καθώς και από την ακινησία, τον παρατεταμένο κλινοστατισμό, τα έλκη κατάκλισης και την πολυμυονευροπάθεια.(4)

Εκτός όμως από τον οξύ πόνο που βιώνουν οι ασθενείς της ΜΕΘ, πολλοί από αυτούς που θα επιβιώσουν, συνεχίζουν να πονούν σε σημαντικό βαθμό για μήνες ή και χρόνια και μετά την αντιμετώπιση της οξείας κρίσιμης ασθένειάς τους. Σημαντικό είναι το ποσοστό εμφάνισης χρόνιου πόνου, τόσο κατά τη διάρκεια μεγάλης νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας όσο και μετά το εξιτήριο τους από αυτή.(5) Επίσης στη βιβλιογραφία, δίνεται έμφαση στην εμφάνιση του συνδρόμου μετά-ΜΕΘ (Post-Intensive Care Syndrome, PICS), αφού αποτελεί σοβαρή νοσηρότητα που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα της ζωής των βαρέως πασχόντων ασθενών.

Τα οπιοειδή είναι ένα από τα πιο κοινά φάρμακα που χορηγούνται στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς τόσο για την αντιμετώπιση του πόνου τους όσο και ως συμπληρωματικό φάρμακο καταστολής για διευκόλυνση του μηχανικού αερισμού.

Αποτέλεσμα της έκθεσης των ασθενών αυτών σε υψηλές συγκεντρώσεις οπιοειδών είναι η πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών οξέων και χρόνιων όπως είναι: το παραλήρημα, η ανοχή στα οπιοειδή (Opioid Induced Tolerance, OIT), το ιατρογενές στερητικό σύνδρομο, η επαγόμενη από τα οπιοειδή υπεραλγησία (Opioid Induced Hyperalgesia, OIH), η παρατεταμένη χρήση οπιοειδών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους αλλά και μετά την έξοδό τους από τη μονάδα. Στην κλινική πρακτική η OIH και η OIT έχουν μελετηθεί σε ομάδες ασθενών με χρόνια χρήση οπιοειδών καθώς επίσης, σε χειρουργικούς ασθενείς, διεγχειρητικά και περιεγχειρητικά.

Η ιδιαιτερότητα των ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας καθιστά δυσχερή τη μελέτη των φαινομένων αυτών και η διάγνωσή τους είναι δύσκολη. Στην ανασκόπηση αυτή αρχικά θα αναφερθούν βασικοί μηχανισμοί του πόνου και της δράσης των οπιοειδών, οι ιδιαιτερότητες των ασθενών της ΜΕΘ κάνοντας αναφορά στην οπιοειδική και μη οπιοειδική καταστολή σύμφωνα με τη νεότερη βιβλιογραφία.

Η ανασκόπηση περιλαμβάνει μελέτες της τελευταίας οκταετίας που σχετίζονται με τη κατανάλωση οπιοειδών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ και παρεμβάσεις για τον περιορισμό της χρήσης τους. Θα συζητηθεί κατά πόσο άλλοι τρόποι αναλγησίας φαρμακευτικοί και μη, μπορούν να εφαρμοστούν στη ΜΕΘ, και θα ολοκληρωθεί με στρατηγικές που προτείνονται για την περιορισμό της κατανάλωσης οπιοειδών στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας.

1.2 Μηχανισμός του Πόνου

Ο φυσιολογικός μηχανισμός του πόνου περιλαμβάνει την ενεργοποίηση οδών που προκαλούν πόνο μετά από άμεση τοπική βλάβη ιστού. Με την εξέλιξη της νευροανατομίας και της νευροφυσιολογίας φάνηκε ότι ο πόνος, δεν είναι μια απλή απάντηση σε ένα βλαπτικό ερέθισμα. Μεταξύ της ενεργού βλάβης και της αντίληψης

του πόνου εξελίσσεται μια πολύπλοκη σειρά ηλεκτροχημικών γεγονότων, που συνολικά ονομάζονται αλγαισθησία ή αντίληψη άλγους (nociception).(6)

Ο όρος αλγαισθησία, χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη νευρική απάντηση σε ερεθίσματα δυνητικά βλαπτικά για το άτομο και περιλαμβάνει τέσσερις φυσιολογικές διαδικασίες: τη μετατροπή (transduction) των βλαπτικών ερεθισμάτων σε ηλεκτρική δραστηριότητα στις αισθητικές απολήξεις των νευρών, τη μεταβίβαση (transmission) των ηλεκτρικών ώσεων δια μέσου του αισθητικού νευρικού συστήματος, την τροποποίηση (modulation) των αισθητικών πληροφοριών από τον φλοιό μέσω ποικίλων νευρικών ρυθμίσεων, και την αντίληψη (perception). Η αντίληψη του πόνου αποτελεί την τελική εξέλιξη όπου, η τροποποίηση, η μεταβίβαση και η μετατροπή αλληλεπιδρούν με τη μοναδική ψυχολογία του ατόμου, για να παραχθεί η τελική, υποκειμενική και συναισθηματική εμπειρία του πόνου.(7)

Οι υποδοχείς που μετατρέπουν επώδυνα ερεθίσματα ονομάζονται αλγούποδοχείς και είναι ελεύθερες νευρικές απολήξεις που αναγνωρίζουν θερμότητα, μηχανική και χημική ιστική βλάβη. Χαρακτηρίζονται από υψηλή ουδό ενεργοποίησης και άγουν το ερέθισμα μέσω Αδ και C ινών.(8) Η οδός μετάδοσης του πόνου από τη θέση της βλάβης γίνεται μέσω τοπικών χημικών φλεγμονωδών μεσολαβητών του πόνου. Αυτό το ρόλο κατέχουν νευροπεπτίδια και διεγερτικά αμινοξέα, από τα οποία τα σημαντικότερα είναι η ουσία P (sP), το πεπτίδιο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης, ενώ το γλουταμινικό είναι το πιο σημαντικό διεγερτικό αμινοξύ.(9)

Η ουσία P συντίθεται και απελευθερώνεται από τους νευρώνες πρώτης τάξης περιφερικά και στο οπίσθιο κέρασ. Διευκολύνει τη μετάδοση στις οδούς του πόνου μέσω ενεργοποίησης του NK-1 υποδοχέα. Η ουσία P ευαισθητοποιεί τους αλγούποδοχείς, προκαλεί αποκοκκίωση της ισταμίνης από τα σιτευτικά κύτταρα και σεροτονίνης από τα αιμοπετάλια και είναι ισχυρός αγγειοδιαστολέας και χημειοτακτικός παράγοντας για το λευκοκύτταρο. Επίσης, στις απολήξεις των αμύελων περιφερικών νευρών είναι εγκατεστημένοι υποδοχείς οπιοειδών καθώς και α-αδρενεργικοί υποδοχείς που αν και ο ρόλος τους δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος, φαίνεται να συμμετέχουν στην αναλγησία.(9,10)

Η τροποποίηση του πόνου γίνεται είτε περιφερικά στον αλγούποδοχέα (νωτιαίο μυελό), είτε σε υπερωτιαίες δομές. Οι αλγούποδοχείς μετά την έκθεση στα επιβλαβή

ερεθίσματα και τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, μεταδίδουν στη συνέχεια νευρικές ώσεις στο νωτιαίο μυελό και κεντρικά στον εγκέφαλο, συγκεκριμένα τον φλοιό και το μεταιχμιακό σύστημα, μέσω προσαγωγών οδών. Οξύς επαναλαμβανόμενος πόνος οδηγεί σε περιφερική ευαισθητοποίηση, βραχυπρόθεσμη αύξηση της ευαισθησίας των προσαγωγών νευρικών ινών και ενίσχυση των σημάτων του πόνου. Αυτό παρακινεί δύο μηχανισμούς υπεραλγησίας έως ότου η βλάβη-φλεγμονή-τραυματισμός υποχωρήσει.(11)

Η πρωτοπαθής υπεραλγησία εμφανίζεται από την απελευθέρωση τοπικά, αλγογόνων ουσιών όπως η ισταμίνη, η βραδυκινίνη και η σεροτονίνη από κατεστραμμένους ιστούς στην περιοχή της βλάβης, οι οποίες ευαισθητοποιούν αλγουποδοχείς προκαλώντας μείωση της ουδού, αύξηση της απάντησης σε ερεθίσματα της ίδιας έντασης, ελάττωση της λανθάνουσας περιόδου της απάντησης και πυροδότηση ερεθισμάτων ακόμη και μετά την απομάκρυνση του ερεθίσματος.(12)

Η δευτεροπαθής υπεραλγησία αναφέρεται ως νευρογενής φλεγμονή και παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην περιφερική ευαισθητοποίηση μετά από τραυματισμό.

Εκδηλώνεται με την «τριπλή αντίδραση»: ερυθρότητα γύρω από την βλάβη, τοπικό οίδημα του ιστού και υπερευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα. Οφείλεται σε παλίνδρομη απελευθέρωση sP από παράπλευρους άξονες του πρώτου προσαγωγού νευρώνα.(12)

Η κεντρική ευαισθητοποίηση στο νωτιαίο μυελό (η ενίσχυση) γίνεται μέσω μηχανισμών όπως το «κούρδισμα» (wind up), με ευαισθητοποίηση των νευρώνων δευτέρας τάξης, αλλά και με την επέκταση του πεδίου του υποδοχέα και την υπερδιεγερσιμότητα των αντανεκλαστικών κάμψης. Από την άλλη μεριά, η αναστολή της μετάδοσης των αλγαισθητικών ερεθισμάτων μπορεί να επιτευχθεί τόσο από δραστηριότητα στα νευροτόμια του νωτιαίου μυελού, όσο και από κατιούσα νευρική δραστηριότητα από υπερνωτιαία κέντρα.(9,13)

Η επαναλαμβανόμενη και παρατεταμένη διέγερση των αλγουποδοχέων από μεσολαβητές όπως κυτοκίνες, επινεφρίνη, αδενοσίνη, μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις τροποποίησης και υπερευαισθησίας μέσω μηχανισμών που οδηγούν τον οξύ σε χρόνια πόνο. Η αυξημένη ευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα ονομάζεται υπεραλγησία και είναι αποτέλεσμα της υπερβολικής διεγερσιμότητας των νευρώνων

του νωτιαίου μυελού προκαλώντας πόνο αλλά και αυξάνοντας τη μετάδοση μη επώδυνων ερεθισμάτων ή παράγοντας αυτόματες νευρικές ώσεις ακόμα και απουσία ερεθίσματος. Η αντίληψη από το κεντρικό νευρικό σύστημα, των μη επιβλαβών ερεθισμάτων ως επώδυνα, είναι γνωστή ως αλλοδυνία. Και οι δυο αυτές παθολογικές καταστάσεις θεωρούνται δυσπροσαρμοστικές αιτίες χρόνιου πόνου, γνωστό ως νευροπαθητικό, ο μηχανισμός του οποίου έχει περιγραφεί ως νευρωνική δυσπλαστικότητα.(14,15)

1.3 Οπιοειδή-Μηχανισμός δράσης τους

Τόσο τα φυσικά όσο και τα συνθετικά οπιοειδή δρουν τουλάχιστον εν μέρει, στο μ υποδοχέα των οπιοειδών, με μερικά να έχουν επιπρόσθετη δράση και σε άλλους υποδοχείς οπιοειδών ή υποδοχείς διαφορετικούς από την οικογένεια των οπιοειδών.(16) Οι μ υποδοχείς που είναι εγκατεστημένοι στις κύριες περιοχές των οδών του πόνου, είναι απαραίτητοι για την αναλγητική τους δράση. Η ενεργοποίησή τους καταστέλλει τόσο τα αντανακλαστικά όσο και τα συναισθηματικά στοιχεία του πόνου. Η τοπογραφική τους κατανομή χαρτογραφείται σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα, στο νωτιαίο μυελό και στους περιφερικούς ιστούς νευρικής και μη νευρικής προέλευσης. Κεντρικά, η περιυδραγωγός φαιά ουσία του μεσεγκεφάλου, ο υπομέλας πυρήνας και ο κρανιακός μεσοκοιλιακός πυρήνας (Rostral Ventromedial Medulla, RMV) του προμήκη μυελού, περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις υποδοχέων οπιοειδών. Επίσης εντοπίζονται και στη ζελατινώδη ουσία του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού.

Οι μ υποδοχείς είναι υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G (G Protein Couple Receptors, GPCRs) και μεταδίδουν σήματα μέσω πρωτεϊνών G α βγ οι οποίες διασπώνται σε διμερή, υπομονάδες G α και G β γ όταν το οπιοειδές δεσμευτεί στον υποδοχέα. Οι υπομονάδες G-πρωτεΐνης στη συνέχεια, αναστέλλουν τα κανάλια ασβεστίου προκαλώντας ελάττωση της απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή, ενεργοποιούν τα κανάλια καλίου, οδηγώντας σε υπερπόλωση της μεμβράνης και αναστέλλουν τα ένζυμα αδενυλικής κυκλάσης μειώνοντας τα επίπεδα του c-AMP. Αυτά τα συμβάντα μειώνουν τη διεγερσιμότητα και τον πόνο και έχουν ως αποτέλεσμα αναλγητικά αποτελέσματα.

Η ενεργοποίηση των μ υποδοχέων στο κύκλωμα ανταμοιβής του εγκεφάλου εμποδίζει την ανασταλτική νευροδιαβίβαση στην κοιλιακή καλυπτική περιοχή (Ventral Tegmental Area, VTA), μέσω της μείωσης των ανασταλτικών μετασυναπτικών ερεθισμάτων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (G-AminoButyric Acid, GABA), και διεγείρει το ντοπαμινεργικό σύστημα με αποτέλεσμα να αυξάνει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα και τον προμετωπιαίο φλοιό. Επίσης, η δέσμευση του οπιοειδούς στον υποδοχέα του, δημιουργεί συνθήκες υποστρώματος φωσφορυλίωσης από κινάση συζευγμένη με πρωτεΐνη G (G Receptor Kinase, GRK), προκαλώντας τη δέσμευση της πρωτεΐνης β-αρρεστίνης στον υποδοχέα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απευαισθητοποίηση και μερικές φορές ενδοκυττάρωση του υποδοχέα. Μετά την απομάκρυνση του ερεθίσματος (αγωνιστή), ο απευαισθητοποιημένος υποδοχέας ανακάμπτει με την πάροδο του χρόνου (λεπτά έως ώρες, ανάλογα με τον αγωνιστή), το G_α επανασυνδέεται με το Gβγ και σχηματίζει ξανά G_αβγ και ο υποδοχέας που έχει υποστεί ενδοκυττάρωση εκφράζεται εκ νέου στη μεμβράνη, σε νέα κατάσταση ευαισθητοποίησης,(17)

Βασική θέση της αναλγητικής δραστηριότητας των οπιοειδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα αποτελεί η περιωδραγωγός φαιά ουσία του μεσεγκεφάλου. (Periaqueductal Gray, PAG). Αρκετές μελέτες έχουν εντοπίσει τις μετασυναπτικές αλλαγές που προκαλούνται από τη μακροχρόνια χορήγηση των οπιοειδών στη PAG και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου (18,19). Τα οπιοειδή ενεργοποιούν ένα αναλγητικό σύστημα εντός της PAG, αναστέλλοντας την ενέργεια του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA).(20)

Η ενεργοποίηση της οδού αδενυλυλοκυκλάσης-Camp (cyclic Adenosine Monophosphate)-πρωτεϊνικής κινάσης A (Protein Kinase A, PKA), οδηγεί σε υπερπόλωση και μειωμένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στη PAG, που οδηγεί στην αντιμετώπιση του πόνου. Συγκεκριμένα, η δέσμευση των οπιοειδών στους συζευγμένους με πρωτεΐνη G υποδοχείς, οδηγεί στην ενεργοποίηση των υποδοχέων οι οποίοι αλληλοεπιδρούν με τις πρωτεΐνες G και γίνεται η διάσπαση του GTP σε GDP το οποίο συνδέεται με την υποομάδα G_α με αποτέλεσμα τη διάσπαση της G πρωτεΐνης στις υποομάδες α, βγ. Ο ενεργός υποδοχέας φωσφορυλιώνεται από τις κινάσες υποδοχέα συζευγμένες με πρωτεΐνη G (G Receptor Kinase, GRK). Οι αρρεστίνες δεσμεύουν ενεργούς φωσφορυλιωμένους υποδοχείς με υψηλή συγγένεια. Η δέσμευση

των πρωτεϊνών G στον υποδοχέα είναι παροδική λόγω της αφθονίας της τριφωσφορικής γουανοσίνης (Guanosine TriPhosphate, GTP), στο κυτταρόπλασμα, ενώ η δέσμευση των αρρεστινών με τους υποδοχείς δεν είναι. Έτσι, μετά τη φωσφορυλίωση του υποδοχέα, οι αρρεστίνες ανταγωνίζονται τις πρωτεΐνες G, με αποτέλεσμα την απευαισθητοποίηση της πρωτεΐνης G. Ο σχηματισμός του συμπλέγματος αρρεστίνης-υποδοχέα «ενεργοποιεί» επίσης τις αρρεστίνες, προκαλώντας καθολικές αλλαγές στο μόριο της αρρεστίνης επιτρέποντας τη μετάβασή του σε μια κατάσταση ικανή να δεσμεύει τον υποδοχέα με υψηλή συγγένεια.(21)

Οι «ενεργές» δεσμευμένες με GPCR υποδοχέα, προσλαμβάνουν πολυάριθμες πρωτεΐνες, προάγοντας την εσωτερίκευση των υποδοχέων και διευκολύνοντας την απευαισθητοποίησή τους. Στη δραστηριότητα της αρρεστίνης περιλαμβάνονται επτά άτυποι διαμεμβρανικοί υποδοχείς (7 TransMembrane Receptors, TMRs) ,(κινάσες υποδοχέα τυροσίνης, υποδοχείς κυτοκίνης και κανάλια ιόντων). Η μακροχρόνια χρήση των οπιοειδών, προάγει τροποποιήσεις που συμβάλλουν στην ανοχή στα οπιοειδή. Η παρατεταμένη δέσμευση β-αρρεστίνης στον υποδοχέα οδηγεί σε εσωτερίκευση, αποικοδόμηση και μειωμένο αριθμό υποδοχέων στη μεμβράνη.(22)

Η αυξημένη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης, η ενεργοποίηση της PKA, η ενεργοποίηση των υποδοχέων N-methyl-d-aspartate (NMDA) και η μείωση των υποδοχέων του γλουταμικού, εμπλέκονται στο φαινόμενο της εξασθένησης των αναλγητικών αποτελεσμάτων, στην επιδείνωση της έντασης του πόνου, καθώς και στην εμφάνιση ανοχής (OIT) και υπεραλγησίας (OIH) από οπιοειδή.(23,24) Η OIT και η OIH φαίνεται να έχουν παρόμοιους μηχανισμούς εμφάνισης καθώς και οι μηχανισμοί που διέπουν τη μείωση των υποδοχέων, μπορεί να εξαρτώνται από τον συγκεκριμένο αγωνιστή. Για παράδειγμα, η μορφίνη δεν επιστρατεύει εύκολα τη β-αρρεστίνη ούτε εσωτερικεύει τον υποδοχέα, σε αντίθεση με πιο ισχυρούς αγωνιστές όπως η φαιντανύλη. Οι διαφορές αυτές στην ενεργοποίηση του υποδοχέα, υποδηλώνουν ότι οι μηχανισμοί μπορεί να είναι διαφορετικοί. Η μορφίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει έναν μηχανισμό που εξαρτάται από την G-πρωτεΐνη, ενώ άλλα οπιοειδή μπορεί να χρησιμοποιούν έναν εξαρτώμενο από τη β-αρρεστίνη μηχανισμό.(25–28) Με αυτό τον τρόπο, χρησιμοποιώντας τα χαρακτηριστικά του κάθε οπιοειδούς μπορεί να γίνει πρόληψη των φαινομένων αυτών εφαρμόζοντας την εναλλαγή τους.(29)

1.3.1 Διαφορική διάγνωση καταστάσεων που σχετίζονται με τη χρήση των οπιοειδών

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, φαίνεται ότι φαινόμενα που σχετίζονται με τη χρήση οπιοειδών όπως η ανοχή στα οπιοειδή και η υπεραλγησία επαγόμενη από τα οπιοειδή, έχουν κοινά μονοπάτια στους μηχανισμούς παθοφυσιολογίας τους, προκαλώντας τον κίνδυνο σύγχυσης στην κλινική πρακτική. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια διάκρισης των καταστάσεων αυτών και συγκεκριμένα να γίνεται διαφοροδιάγνωση της υπεραλγησίας, της ανοχής στα οπιοειδή, της στέρησης και της κατάχρησης οπιοειδών.(30) Ενώ η υπεραλγησία από οπιοειδή είναι μια κατάσταση ενισχυμένου πόνου που σχετίζεται με οξεία ή χρόνια έκθεση σε οπιοειδή, η ανοχή στα οπιοειδή, είναι μια κατάσταση στην οποία απαιτείται υψηλότερη δόση οπιοειδούς για να επιτευχθεί ένα δεδομένο αναλγητικό αποτέλεσμα. Από την άλλη, το σύνδρομο «στέρησης» στα οπιοειδή, είναι ένα σύνολο κλινικών σημείων και συμπτωμάτων που αναπτύσσονται από τη διακοπή των οπιοειδών. Αντίθετα, τα άτομα με ανεξέλεγκτη χρήση οπιοειδών «κατάχρηση», μπορεί να έχουν συμπτώματα ανοχής και στέρησης, ανάλογα με την παρουσία ή την έλλειψη των οπιοειδών.

Οι διαγνώσεις αυτές μπορεί να εμφανίζονται ταυτόχρονα, αλλά και να έχουν παρόμοιες αιτίες ή και κλινικές εκδηλώσεις. Ιδιαίτερα στον χώρο της εντατικής θεραπείας όπου νοσηλεύονται ασθενείς με ποικιλία ασθενειών και πολύπλοκης συμπτωματολογίας με διασταυρούμενη αιτιολογία, στις καταστάσεις αυτές δύσκολα αναγνωρίζονται σαφή όρια. Για παράδειγμα, η κλινική συμπτωματολογία του συνδρόμου στέρησης μπορεί να εμφανιστεί και στην υπεραλγησία από οπιοειδή μετά τη διακοπή τους.(31) Η ανοχή στα οπιοειδή και η υπεραλγησία, μπορεί να σχετίζονται με μειωμένη αναλγητική απόκριση παρά την αυξημένη χορήγηση οπιοειδών ή να εμφανίζονται μετά από οξεία έκθεση (π.χ. συνεχής χορήγηση ρεμιφεντανύλης) ή μετά από χρόνια έκθεση σε οπιοειδή και να εκδηλώνονται με αυξημένες απαιτήσεις σε οπιοειδή στο περιεγχειρητικό περιβάλλον.(32)

Είναι γνωστό ότι με τη χρόνια επαναλαμβανόμενη έκθεση στα οπιοειδή, οι νευρώνες γίνονται ανθεκτικοί και τα επίπεδα νορεπινεφρίνης ομαλοποιούνται που φυσιολογικά στην αρχική φάση της ενεργοποίησης των μ υποδοχέων είναι χαμηλά. Η διακοπή των οπιοειδών οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης και προκαλεί τη συμπτωματολογία της «απόσυρσης» των οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένων των

μυϊκών σπασμών και κραμπών, των κοιλιακών συσπάσεων, του άγχους, του αισθήματος παλμών, των εξάψεων, κ.α.(33) Συγχρόνως η ανοχή εκτός από τη μειωμένη αναλγησία μπορεί να προκαλέσει μείωση των παρενεργειών των οπιοειδών όπως ναυτία, αναπνευστική καταστολή και γενικευμένη καταστολή.(34) Τα χαρακτηριστικά της υπεραλγησίας, της ανοχής, της στέρησης και της κατάχρησης των οπιοειδών συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Σύγκριση διαταραχής υπεραλγησίας, ανοχής, στέρησης και κατάχρησης οπιοειδών

	ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ	ΑΝΟΧΗ	ΣΤΕΡΗΣΗ	ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ
Πιθανοί μηχανισμοί	Κεντρική Ευαισθητοποίηση του πόνου εντός ΚΝΣ	Απευαισθητοποίηση του μ-υποδοχέα με συνέπεια τη μειωμένη δράση του οπιοειδούς	Αδυναμία διέγερσης του μ-υποδοχέα, Συστηματικές αντιδράσεις (Αύξηση νοραδρεναλίνης)	Χρήση ανεξέλεγκτη (πιθανή η απευαισθητοποίηση)
Δοσοεξαρτώμενη Κλινική εκδήλωση	Ο πόνος δε μειώνεται, αλλά αντιθέτως αυξάνεται με την αύξηση της δόσης χορήγησης	Με την αύξηση της δόσης ο πόνος βελτιώνεται. Ανοχή δεν εμφανίζεται στην κεντρική άπνοια και τη δυσκοιλιότητα	Τα συμπτώματα βελτιώνονται με τη χορήγηση οπιοειδών. Κλινικά χαρακτηριστικά: αίσθημα παλμών, ανησυχία, μυϊκές κοιλιακές κράμπες, ερυθρότητα δέρματος.	Απρόβλεπτη και μεταβαλλόμενη απάντηση στην αύξηση της δόσης. Κλινικά χαρακτηριστικά παρόμοια αυτών της στέρησης, δοσοεξαρτώμενα.

Η οριστική διάγνωση των καταστάσεων της ανοχής και της υπεραλγησίας επαγόμενη από οποιοιδή παραμένει δύσκολη λόγω της απουσίας ειδικών εξετάσεων που να τις επιβεβαιώνουν, παρόλο που έχουν περιγραφεί κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση τους.(35) Για επαλήθευση της ΟΙΗ προτείνεται η χορήγηση αυξημένης δόσης οπιοειδών. Η βελτιωμένη αναλγησία πιθανότατα υποδηλώνει ανοχή, ενώ ο περισσότερος πόνος πιθανώς υποδεικνύει ΟΙΗ.(36) Εναλλακτικά, η αναλγησία που βελτιώνεται μετά τη μείωση της δόσης των οπιοειδών είναι επίσης ενδεικτικό για την ΟΙΗ.(35)

Επειδή υπάρχουν πολύπλοκες ταξινομήσεις για τον χαρακτηρισμό της ΟΙΗ,(37) οι Wilson S «και συν»,(29) προτείνουν έναν απλό ορισμό: «Η ΟΙΗ θα μπορούσε να οριστεί ως η έξαρση του εκτεταμένου πόνου απουσία ενός εναλλακτικού επεξηγηματικού παράγοντα (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο, τραυματισμός του νωτιαίου μυελού και εξέλιξη της νόσου), όπου ο πόνος είτε επιδεινώνεται με υψηλότερη δόση οπιοειδών είτε βελτιώνεται με χαμηλότερη δόση οπιοειδών».

Αν και η ΟΙΗ και η ανοχή στα οπιοειδή μπορεί να έχουν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις, απαιτούν διαφορετικές στρατηγικές διαχείρισης. Η ανοχή εμφανίζεται μετά από παρατεταμένη χορήγηση οπιοειδών με πόνο που προκύπτει από μειωμένη αποτελεσματικότητα και απαιτεί αύξηση των δόσεων οπιοειδών. Καθώς η ανοχή είναι συχνά μια μεγέθυνση του βασικού πόνου του ασθενούς, η αύξηση της δόσης (κλιμάκωση) ή η εναλλαγή του οπιοειδούς, μπορεί να υπερνικήσει το αποτέλεσμα. Επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν επικουρικά αναλγητικά φάρμακα όπως και να εφαρμοστούν παρεμβάσεις όπως περιοχική αναλγησία.

Αντίθετα, η ΟΙΗ τυπικά εμφανίζεται ως κλινικό σύνδρομο ανοχής στην αναλγησία των οπιοειδών σε συνδυασμό με υπερευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα.(34) Στην ΟΙΗ, οι αυξημένες δόσεις οπιοειδών επιδεινώνουν τον πόνο ή ο πόνος του υποκειμένου αλλάζει ως προς τον χαρακτηρισμό (π.χ. κάψιμο) ή τη δερματική εντόπιση χωρίς ενδείξεις νέας πηγής πόνου ή τραυματισμού.(35) Στην περίπτωση της υπεραλγησίας από οποιοιδή η αντιμετώπιση είναι η μείωση της δόσης του οπιοειδούς, η εναλλαγή οπιοειδών, καθώς και η χρήση επικουρικών φαρμάκων και παρεμβάσεων που θα περιορίσουν τη δόση των οπιοειδών και θα μειώσουν τον πόνο.

1.4 Πόνος στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς, κατά την εισαγωγή τους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας έχουν να αντιμετωπίσουν το στρες της σοβαρής επικείμενης νόσου τους και του θανάτου, τον φόβο της άγνωστης εξέλιξης της κατάστασής τους και επιπλέον τον πόνο. Ο πόνος είναι αρχικά οξύς και επιδεινώνεται με τους παράγοντες άγχους και φόβου για επιβίωση, επιδεινώνεται ανάλογα την ψυχοσύνθεση και ψυχοπαθολογία του ασθενούς αλλά και τη συνυπάρχουσα οργανική και ή μη οργανική παθολογία του. Ανάλογα του χρόνου παραμονής των ασθενών στη μονάδα, των αιτιών του οξέως πόνου, της διάρκειας του πόνου και το εάν αντιμετωπίζεται επαρκώς, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να βιώσουν χρόνιο πόνο, αλλά και σύνδρομο μετατραυματικού στρες,(38) που σχετίζονται με τον ανεπαρκή έλεγχο του πόνου και με επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων τους.(39) Ο μη ελεγχόμενος πόνος στη ΜΕΘ, σχετίζεται με μεγαλύτερο χρόνο μηχανικού αερισμού, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και παραλήρημα.(40–42)

Ο πόνος μπορεί να επηρεαστεί σημαντικά από το άγχος. Η επίδραση γενικά του στρες στον πόνο εξαρτάται συνήθως από τη φύση, τη διάρκεια και την έντασή του, αλλά και από το είδος του πόνου. Στρεσογόνοι παράγοντες που εμφανίζονται οξέως και με μεγάλη ένταση, με άμεση απειλή για την ομοιόσταση του οργανισμού, οδηγούν σε μια βραχυπρόθεσμη καταστολή του πόνου γνωστή ως αναλγησία που προκαλείται από το στρες (stress induced analgesia SIA).(43) Η SIA έχει μελετηθεί ευρέως και αποτελεί μέρος της αμυντικής απάντησης του σώματος «μάχη ή φυγή». Κατά τη διαδικασία αυτή, ενεργοποιείται η κατιούσα ανασταλτική οδός του πόνου ξεκινώντας από το ανώτερο φλοιό αμυγδαλή, την περιυδραγωγό φαιά ουσία του μεσεγκεφάλου, και συνεχίζεται στον υπομέλα πυρήνα και τον κρανιακό μεσοκοιλιακό πυρήνα του προμήκη μυελού, από όπου οι νευρώνες κατεβαίνουν στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Στην επαγόμενη από το στρες αναλγησία συμμετέχει το ενδογενές σύστημα οπιοειδών.(44)

Όταν αυτή η διαδικασία είναι επιμένουσα και παρατείνεται, υπάρχει έντονη ενεργοποίηση και τροποποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών με αποτέλεσμα τη συμμετοχή του συστήματος της χολοκυστοκινίνης, του γλουταμικού και ενεργοποίηση προφλεγμονωδών μεσολαβητών με αποτέλεσμα την μετατροπή της αναλγησίας σε υπεραλγησία επαγόμενη από στρες (Stress Induced Hyperalgesia, SIH).

1.4.1 Οξύς πόνος στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Τα αίτια οξέος πόνου στη ΜΕΘ περιλαμβάνουν: τη βασική νόσο εισαγωγής στη ΜΕΘ (π.χ. σήψη, τραύμα, εγκαύματα, χειρουργική επέμβαση), διαδικασίες για τη διευκόλυνση της υποστηρικτικής θεραπείας (π.χ. παρουσία ενδοτραχειακού σωλήνα, ουροκαθετήρα, παρατεταμένη ακινησία), διαδικασίες όπως περιστροφή για φροντίδα της περιοχής πίεσης, αναρρόφηση και αγγειακή πρόσβαση.(45,46) Πιθανές ψυχοκοινωνικές αιτίες οξέος πόνου περιλαμβάνουν παραλήρημα, στέρηση ύπνου, φόβο, κοινωνική απομόνωση, κατάθλιψη, διαταραχή άγχους και μετατραυματικού στρες (47) (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Οξύς πόνος στη ΜΕΘ- αίτια

1. <u>Υποκείμενα νοσήματα</u>
<u>Χειρουργείο, τραύμα, έγκαυμα, έλκη κατακλίσεων</u>
2. <u>Ιατρικές παρεμβάσεις</u>
<u>Τοποθέτηση καθετήρων παροχετεύσεων, αγγειακές προσπελάσεις, παρακεντήσεις, χειρουργικοί καθαρισμοί, διενέργεια ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, τραχειοστομίας, γαστροστομίας κ.α</u>
3. <u>Επιπλοκές</u>
<u>Χειρουργικές, επιπλεγμένες λοιμώξεις</u>
4. <u>Κακή διαχείριση του πόνου</u>
<u>Έλλειψη ειδικών γνώσεων, εφαρμογή πρωτοκόλλων, ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, ανοχή και υπεραλγησία από οπιοειδή</u>
5. <u>Παρατεταμένη ακινησία</u>
<u>Πολυμυονευροπάθεια, νευρολογικές νόσοι, καταστολή, μηχανικός αερισμός.</u>
6. <u>Ψυχογενή Αίτια-Ψυχικός Πόνος</u>

Άγχος, ανησυχία, παραλήρημα, κατάθλιψη, μετατραυματικό στρες, αυπνία, φόβος επικείμενου θανάτου.

7. Προυπάρχων χρόνιος πόνος



Εικόνα 1. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη χρόνιου πόνου μετά τη ΜΕΘ
(46,48)

1.4.2 Χρόνιος πόνος στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Οι ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπεραλγητικής νευροτροποποίησης μέσω του μηχανισμού νευρογενούς δυσπλαστικότητας. Τα αίτια που προκαλούν οξύ πόνο, παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, και μαζί με το στρες, την ακινησία, την αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης και την σοβαρές ανεπάρκειες και αναπηρίες, οδηγούν σε αυξημένο αίσθημα του πόνου, σε

υπεραλγησία και αλλοδυνία, και σε υψηλή συχνότητα χρόνιου πόνου σε επιζώντες της ΜΕΘ.(46,48) (εικόνα 1)

Ο μηχανισμός ανάπτυξης χρόνιου νευροπαθητικού πόνου με υπεραλγησία και αλλοδυνία, έχει περιγραφεί ως νευρογενής δυσπλαστικότητα.(14,15) Τα φαινόμενα αυτά, μπορεί να αναπτυχθούν, είτε λόγω επαναλαμβανόμενης νευρωνικής βλάβης, είτε λόγω παρατεταμένων φλεγμονωδών διεργασιών.

1.4.3 Εκτίμηση του πόνου

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας έχουν μεγάλη ετερογένεια και ποικιλομορφία στα χαρακτηριστικά τους. Αυτό δυσχεραίνει την εκτίμηση του πόνου με κλίμακες που δεν προσαρμόζονται στην ιδιαιτερότητα του καθενός. Καμία κλίμακα δεν είναι αρκετά ευαίσθητη για να εκτιμήσει σωστά τον πόνο των ασθενών της ΜΕΘ. Φαίνεται ότι οι κλινικοί ιατροί υποεκτιμούν τον πόνο των ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας.(49) Υπάρχουν ασθενείς που βρίσκονται σε θέση να περιγράψουν τον πόνο τους χρησιμοποιώντας την γνωστή και απλή λεκτική αριθμητική κλίμακα του πόνου (verbal numeral rate score vNRS 0-10).(50) Το μεγαλύτερο πρόβλημα όμως βρίσκεται στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε καταστολή, με αδυναμία ομιλίας, έκφρασης του πόνου τους και επικοινωνίας.

Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιούνται. Η κλίμακα Πόνου και συμπεριφοράς (Behavioral Pain Scale, BPS) (51) και η κλίμακα παρατήρησης πόνου στην εντατική φροντίδα (Critical care Pain Observation Tool, CPOT).(51–53) Το εργαλείο

παρακολούθησης του πόνου στην εντατική φροντίδα (CPOT), αναπτύχθηκε για πρώτη φορά από τους Gelinas και συνεργάτες.(54) Η αξιολόγηση του πόνου για παράδειγμα σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη, εγκαύματα, παραλήρημα, άνοια, εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση. Το εργαλείο CPOT, εφαρμόστηκε σε ανάλογες υποομάδες ασθενών με καλά αποτελέσματα.(55)

Οι μελέτες που εξετάζουν αυτό το προφίλ ασθενών, ιδιαίτερα εκείνων που βρίσκονται σε κώμα ή σε βαθιά καταστολή, υποδεικνύουν τη χρήση του διφασματικού δείκτη (Bispectral Index, BIS) και τη χρήση της κόρης του ματιού ως μια προσπάθεια να γίνει

περισσότερο αντικειμενική αυτή η αξιολόγηση.(56) Ανάλογη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε άμεσα μετεγχειρητικούς ασθενείς όπου φάνηκε υψηλή συσχέτιση μεταξύ της έντασης του πόνου (vNRS) και του μεγέθους της κόρης του οφθαλμού, τιτλοποιώντας ανάλογα την χορήγηση ενδοφλέβιας μορφίνης.(57)

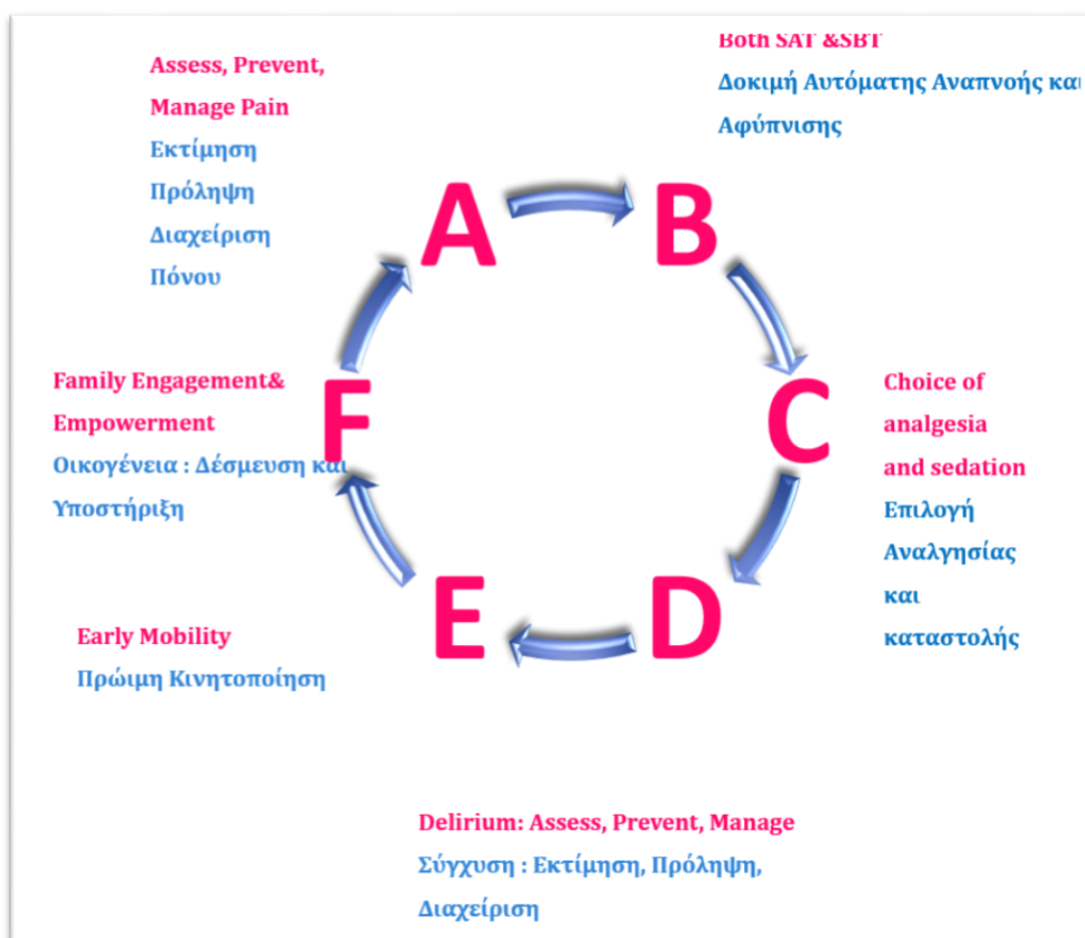
Επίσης γίνεται προσπάθεια στο χώρο του χειρουργείου, να εφαρμοστεί ένας νέος τρόπος εκτίμησης της αναλγησίας (Analgesia Nociception Index),(58,59) προκειμένου να μειωθεί η κατανάλωση οπιοειδών περιεγχειρητικά.(60) Για ειδικές περιπτώσεις ασθενών που αδυνατούν να εκφράσουν τον πόνο τους, μελετώνται εργαλεία για ανίχνευση και ανάλυση του πόνου με εφαρμογή προηγμένης τεχνολογίας, εκτιμώντας μεταβολές καρδιακής συχνότητας, θερμοκρασίας, αγωγιμότητας του δέρματος, λαρυγγικών αντανακλαστικών, ανάλυση εικόνας έκφρασης μορφασμών στο πρόσωπο.(61) Η δυσκολία του ακριβή διαχωρισμού της καταστολής από τον πόνο του ασθενούς της ΜΕΘ, οδήγησε στην πρακτική εφαρμογή μιας ευρέως χρησιμοποιούμενης κλίμακας που εμπεριέχει συνδυασμό εκτίμησης καταστολής και πόνου είναι η κλίμακα Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).(62)

Τα τελευταία χρόνια η Intensive Care Unit Liberation Collaborative of Society Critical care Medicine,(63) αποτελεί ένα εκτεταμένο στρατηγικό πρόγραμμα εφαρμογής της Προσέγγισης Δέσμης μέτρων ABCDEF. Είναι μια πρωτοβουλία που υλοποιείται από 76 ΜΕΘ, με στόχο την πραγματική βελτίωση της ποιότητας της κατάστασης των ασθενών της ΜΕΘ. Η εκστρατεία αυτή στοχεύει στην απελευθέρωση των ασθενών από τις βλαβερές συνέπειες της παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας και στο μετριασμό του Συνδρόμου Μετά την Εντατική Θεραπεία (PICS).(64)

Η προσέγγιση είναι γνωστή ως δέσμη μέτρων ABCDEF,(65) και συμπεριλαμβάνει αξιολόγηση, πρόληψη και διαχείριση του πόνου (Εικόνα 2).

Εικόνα 2. Προσέγγιση με δέσμη μέτρων ABCDEF -Εκτίμηση, πρόληψη,

αντιμετώπιση (66)



1.4.4 Συνέπειες του πόνου

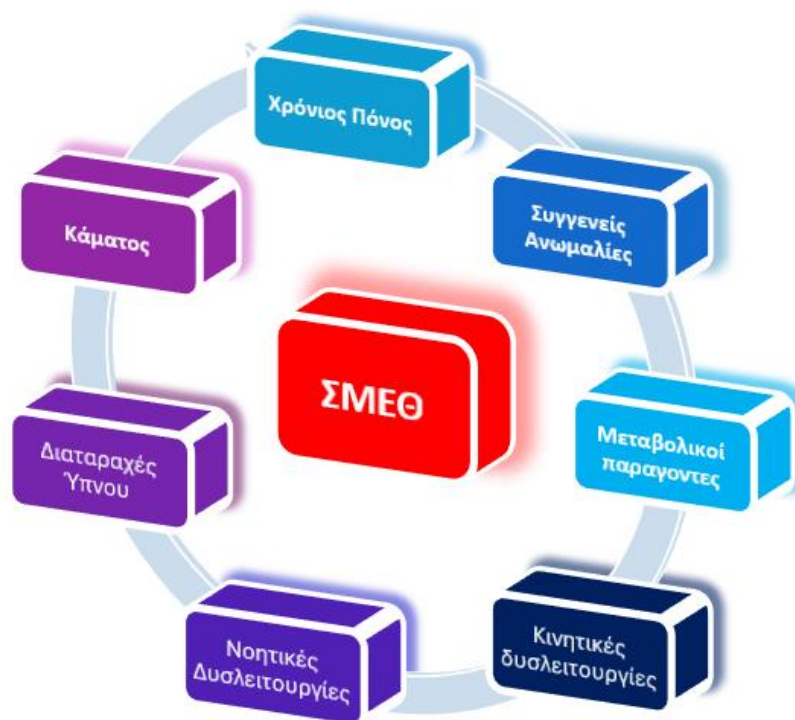
Οι συνέπειες του ανεξέλεγκτου πόνου ή της ανεπαρκούς αντιμετώπισης του, περιλαμβάνουν τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες διαταραχές. Στην περίπτωση του οξέος πόνου, ο πλημμελής έλεγχός του, σχετίζεται με την ανάπτυξη άγχους, κατάθλιψης και διαταραχών ύπνου.

Στον ασθενή της ΜΕΘ, η απορρύθμιση του πόνου έχει επίσης συσχετιστεί με ανοσοκαταστολή και επιρρέπεια στις λοιμώξεις, ισχαιμία μυοκαρδίου, ασυνέργεια με το μηχανικό αερισμό, μειωμένη οξυγόνωση των ιστών, διαταραχές ηλεκτρικής δραστηριότητας, ανεπαρκής ρύθμιση γλυκόζης. Το αυξημένο στρες λόγω πόνου και άγχους, οδηγεί μέσω ενός καταρράκτη μηχανισμών σε έκλυση φλεγμονωδών μεσολαβητών και απελευθέρωση ενδογενών στεροειδών με αποτέλεσμα την πυροδότηση

υπερκαταβολισμού, υπεργλυκαιμίας, καθυστέρηση επούλωσης τραυμάτων και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων.(67,68)

Αυτή η εναλλαγή πόνου και ασθένειας στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που παρατείνεται, οδηγεί σε μεγάλα ποσοστά χρόνιου πόνου, ή και χρόνιου νευροπαθητικού πόνου, κατάχρησης αναλγητικών, εξάρτηση από οπιοειδή, σύνδρομο μετατραυματικού στρες (post-traumatic stress disease,PTSD), σύνδρομο μετά την Εντατική, με αποτέλεσμα σοβαρό ποσοστό νοσηρότητας, σοβαρού βαθμού αναπηρίας και περίπου 4-πλάσια αύξηση του ποσοστού θνητότητας.(69)

Ο παραμένον πόνος στους επιζήσαντες μετά την εντατική (Chronic Post Intensive care Pain, CPIP), στη βιβλιογραφία καλύπτει ένα ευρύ φάσμα διάρκειας από τρεις μήνες μέχρι και δυο χρόνια ενώ το ποσοστό εμφάνισής του, κυμαίνεται μεταξύ 28-77%. Οι παράγοντες κινδύνου αναφέρονται αυτοί που αναφέρονται και ως αίτια στον χρόνια πόνο.(70)



Εικόνα 3. Σύνδρομο Μετά Εντατική Θεραπεία (ΣΜΕΘ)- Αίτια(70)

Δεν υπάρχει συναίνεση των επιστημόνων στη βιβλιογραφία για τον ορισμό του CIP. Ο αναθεωρημένος ορισμός του είναι: πόνος σε μία ή περισσότερες ανατομικές περιοχές που επιμένει ή υποτροπιάζει για περισσότερο από τρεις μήνες και σχετίζεται με σημαντική συναισθηματική δυσφορία ή λειτουργική αναπηρία και που δε μπορεί να εξηγηθεί από μια άλλη πάθηση χρόνιου πόνου.(71)

Ο ακριβής επιπολασμός του, όπως και ο ακριβής καθορισμός των ορίων του, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί και να διαγνωστεί, σε ένα χώρο με τις ιδιαιτερότητες των ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας. Ο Hayhurst και οι συνεργάτες του, έλεγξαν ξεχωριστά ως προδιαθεσικό παράγοντα την έκθεση στα οπιοειδή, βρίσκοντας ότι υπάρχει συσχέτιση του παραμένου πόνου με την κατανάλωση οπιοειδών, την ένταση του πόνου καθώς και την αρνητική επίδρασή του στην καθημερινότητα μετά από την κρίσιμη ασθένεια(72) (εικόνα 3).

1.4.5 Ειδικές ομάδες βαρέως πασχόντων ασθενών στη ΜΕΘ

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με τραύμα και κακώσεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), έχουν υποστεί κάποια μορφή τραυματισμού σε μαλακούς ιστούς και σε νευρικές απολήξεις προκαλώντας τους συστηματικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Μετά τον τραυματισμό τους, ξεκινάει μια σειρά γεγονότων, συμπεριλαμβανομένης και της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών ουσιών και της ενεργοποίησης του N-methyl-d-aspartate (NMDA).

Η προκαλούμενη από χημειοταξία εξαγγείωση λευκοκυττάρων στις τραυματισμένες περιοχές, εκκρίνει ενδογενή πεπτίδια που αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς οπιοειδών με αποτέλεσμα την προς τα πάνω (κεντρική) ρύθμιση κατά μήκος των νευρικών οδών με στόχο τη μείωση του πόνου. Η επαγόμενη από τραυματισμό, μείωση του ανασταλτικού ελέγχου του πόνου μέσω υποδοχέων γλυκίνης και γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) ενισχύει περαιτέρω την κεντρική ευαισθητοποίηση. Αυτές οι τοπικές και κεντρικές αλλαγές οδηγούν στην εκδήλωση υπερβολικού πόνου και εμφάνιση του φαινομένου της υπεραλγησίας (υπερβολικός πόνος σε επώδυνα ερεθίσματα, π.χ. τσίμπημα καρφίτσας) και αλλοδυνία (πόνος σε μη επώδυνα ερεθίσματα, π.χ. άγγιγμα).

Οι αλλαγές που προκαλούνται από τον τραυματισμό στις οδούς του πόνου αυξάνονται όταν υπάρχει συστηματική φλεγμονή, γεγονός που εξηγεί την υπερβολική ανοχή και την απαίτηση αυξημένων δόσεων οπιοειδών κατά τη διάρκεια μιας σοβαρής νόσου. Ο πόνος που σχετίζεται με τραυματισμό ή φλεγμονή, έχει χαρακτηριστικά μεγαλύτερης έντασης και διάρκειας που δεν μπορούν να εξηγηθούν μόνο με τη νευρωνική ενεργοποίηση.

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τα μη νευρωνικά κύτταρα (π.χ. αστρογλοία και μικρογλοία) παίζουν σημαντικό ρόλο στην κεντρική ευαισθητοποίηση. Η συνεχής ενεργοποίηση του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού από τον επαγόμενο τραυματισμό με την ανάλογη απελευθέρωση ενδογενών μοριακών ουσιών από την περιοχή της βλάβης (Damage Associated Molecular pattern molecules, DAMPS), πυροδοτεί την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών (π.χ. κυτοκινών) από γλοιακά κύτταρα που ενισχύουν τη διεγερσιμότητα γειτονικών νευρώνων.(73) Αν και το οξύ στρες οδηγεί σε αναλγησία που προκαλείται από το στρες, η επίμονη συμπαθητική υπερδραστηριότητα οδηγεί σε υπεραλγησία που προκαλείται από το στρες.(43,74) Μια άλλη κατηγορία βαρέως πάσχοντων ασθενών, είναι αυτοί με έγκαιμα, φλεγμονώδεις νόσους και βλάβες του ΚΝΣ. Οι συστηματικές φλεγμονώδεις ασθένειες (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα) αλλά και οι τραυματισμοί από εγκαύματα, καθώς και οι νόσοι του ΚΝΣ, μπορεί να οδηγήσουν σε νευροφλεγμονή. Η νευροφλεγμονή προκαλεί επιλεκτική διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στα φλεγμονώδη M1 μονοκύτταρα, γεγονός που αυξάνει περαιτέρω τις νευροφλεγμονώδεις απαντήσεις που ρυθμίζουν τη διάθεση και τον πόνο.(75,76)

1.5 Χρήση οπιοειδών στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ

Τα οπιοειδή αποτελούν το πρώτο φάρμακο εκλογής για μέτριο και σοβαρό πόνο που χρησιμοποιείται ευρέως στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), σχεδόν το 80% των ασθενών σε μηχανικό αερισμό λαμβάνουν οπιοειδή.(77)(78) Ένα σημαντικό ποσοστό, περίπου το 20% από αυτούς που εξέρχονται της ΜΕΘ, συνεχίζουν τη χρήση φαρμάκων της ομάδας των οπιοειδών για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα και μετά την έξοδό τους από την εντατική με σοβαρές

συνέπειες.(79) Η κυρίαρχη ένδειξη για τη χρήση τους είναι η θεραπεία του οξέος πόνου ή και της δυσφορίας.

1.5.1 Χαρακτηριστικά των οπιοειδών που χρησιμοποιούνται στη ΜΕΘ

Ένα από τα σοβαρά προβλήματα της χρήσης των οπιοειδών στην αναλγησία σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό είναι η αθροιστική συγκέντρωσή τους. Μικρές δόσεις οπιοειδούς συνεχούς έγχυσης, μπορεί να οδηγήσουν σε μεγάλες ημερήσιες συσσωρευτικές δόσεις οπιοειδών το οποίο επιτείνεται με την ανεπάρκεια οργάνων στους ασθενείς της ΜΕΘ. Στο παρελθόν, η μορφίνη ήταν το επικρατές οπιοειδές που χρησιμοποιήθηκε ευρέως για την αναλγησία στους ασθενείς σε μηχανικό αερισμό έναντι των συνθετικών οπιοειδών.(80,81)

Αργότερα η φαιντανύλη έγινε πιο δημοφιλής, λόγω της φαρμακοκινητικής της, της έλλειψης συσώρευσης ενεργών μεταβολιτών και της μειωμένης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.(82) Βέβαια, σε μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται ότι οι δόσεις της φαιντανύλης που τιτλοποιήθηκαν, ήταν πολύ μεγαλύτερες από τις αθροιστικές δόσεις μορφίνης. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στη χαμηλότερη αναλγητική αποτελεσματικότητα της φαιντανύλης σε σύγκριση με τη μορφίνη ή στη συσώρευση ενεργών μεταβολιτών της μορφίνης.(82–84) Οι μελέτες είναι ελάχιστες και αυτές με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Όσο αφορά στη ρεμιφεντανύλη, η σύγκρισή της με τη μορφίνη και τη φαιντανύλη σε ασθενείς της ΜΕΘ, με οξείες νευρολογικές βλάβες, είχε ως αποτέλεσμα μικρότερο χρόνο για τη νευρολογική αξιολόγηση του ασθενούς.(85) Σε άλλη μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν ρεμιφεντανύλη είχαν μικρότερο χρόνο αποσωλήνωσης σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μορφίνη, αλλά όχι φαιντανύλη.(86) Οι ασθενείς όπου έλαβαν ρεμιφεντανύλη διεγχειρητικά, εμφάνισαν μεγαλύτερη διάρκεια πόνου κατά την αποσωλήνωση και μετά την αποσωλήνωση καθώς και μετεγχειρητικά κατά τη θεραπεία του πόνου.(87) Μια εξήγηση αυτής της παρατηρούμενης επίδρασης ίσως να είναι ο αυξημένος κίνδυνος υπεραλγησίας από οπιοειδή (ΟΙΗ) που προκαλείται, και η ταχεία ανοχή στα οπιοειδή που παρατηρείται με τη χρήση της ρεμιφεντανύλης.(88) Σε

ένα, κατά τα άλλα φαρμακοκινητικά ιδανικό οπιοειδές, η πιθανότητα ανοχής και ΟΙΗ έχει ενδεχομένως περιορίσει την ευρεία χρήση του.

Ένας άλλος φαρμακευτικός παράγοντας ιδιαίτερα σημαντικός για τους ασθενείς της ΜΕΘ, αναλγητικό κεντρικής δράσης, οπιοειδές, που σχετίζεται δομικά με την κωδεΐνη και τη μορφίνη, είναι η τραμαδόλη. Χρησιμοποιείται συνήθως στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας για τη θεραπεία οξέος μετεγχειρητικού πόνου, λόγω της χαμηλής πιθανότητας εμφάνισης αναπνευστικής καταστολής και δυσκοιλιότητας σε σύγκριση με άλλα οπιοειδή.(89) Το φάρμακο αυτό, αποτελείται από δύο εναντιομερή, τα οποία και τα δύο συμβάλλουν στο αναλγητική δραστηριότητά του, μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Εκτός από τις επιδράσεις του στους μ υποδοχείς, σε αντίθεση με άλλα οπιοειδή, δρα επίσης με νευροτροποποιήσεις του πόνου στην κατιούσα ανασταλτική οδό, αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η αναλγητική ισχύς της τραμαδόλης είναι περίπου 10% αυτής της παρεντερικής χορήγησης μορφίνης.

Η τραμαδόλη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε υψηλού κινδύνου ασθενείς για καρδιαγγειακά συμβάματα, σε ασθενείς μετά χειρουργικές επεμβάσεις θώρακα ή άνω κοιλίας. Είναι ένας αποτελεσματικός και καλά ανεκτός φαρμακευτικός παράγοντας για τη μείωση του πόνου μετά από τραύμα, σε κολικούς νεφρών ή χοληφόρων, καθώς και για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου, κακοήθους ή μη κακοήθους προέλευσης, ιδιαίτερα του νευροπαθητικού. Λόγω των ιδιοτήτων της, του ηπατικού μεταβολισμού της και της νεφρικής απέκκρισής της αλλά και τις αλληλεπιδράσεις με άλλους παράγοντες καθιστά την χρήση της κατάλληλη αλλά με περιορισμούς και με καλή τιτλοποίηση της δόσης της.(90)

1.5.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης των οπιοειδών στη ΜΕΘ

Η χρήση των οπιοειδών οδηγεί σε μια σειρά ανεπιθύμητων ενεργειών τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες με αποτέλεσμα να αποτελεί ανάγκη η προσπάθεια περιορισμού της χρήσης τους με διάφορους τρόπους και παρεμβάσεις.

1.5.2.1 Βραχυπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης τους στη ΜΕΘ

Οι πιθανές βραχυπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με οπιοειδή στη ΜΕΘ περιλαμβάνουν: παραλήρημα και ψυχολογική ή γνωστική εξασθένηση,(91) οξεία ανοχή και στέρηση οπιοειδών, υπεραλγησία που προκαλείται από οπιοειδή,(92–96) ανοσοκαταστολή με συμμετοχή αρκετών μηχανισμών,(92) γαστρεντερικές διαταραχές, ενδοκρινολογικές διαταραχές, διαταραχές κύστης, κνησμό.(97) Οι παρενέργειες είναι πανομοιότυπες με τη θεραπεία με οπιοειδή εκτός της ΜΕΘ, παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα μπορεί να είναι υπερβολικά για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς λόγω της έκθεσής τους σε υψηλότερη δόση οπιοειδών για παρατεταμένες περιόδους με αθροιστικές δράσεις εξαιτίας της δυσλειτουργίας διαφόρων οργάνων τους και της συνεπακόλουθης κρίσιμης νόσου τους.

1.5.2.2 Μακροπρόθεσμες συνέπειες της χρήσης τους στη ΜΕΘ

Οι πιθανές μακροχρόνιες συνέπειες της χρήσης των οπιοειδών στη ΜΕΘ οι οποίες είναι δυσμενείς είναι: η επίμονη χρήση των οπιοειδών και μετά το εξιτήριο των ασθενών από τη ΜΕΘ, η εμφάνιση χρόνιου πόνου (εικόνα 1), πριν την έξοδό τους από τη μονάδα, που διαρκεί και μετά, καθώς και το σύνδρομο μετά εντατικής μονάδας θεραπεία (Post Intensive Care Syndrome, PICS),(98) που εμπεριέχει τον πόνο που παραμένει μετά την έξοδο από τη μονάδα εντατικής θεραπείας (Chronic Post- Icu Pain, CPIP).(99) Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες για το πρόβλημα αυτό,(100,101)και αναφέρεται ότι το ποσοστό εμφάνισης της επίμονης χρήσης των οπιοειδών εκτός ΜΕΘ κυμαίνεται μεταξύ 2.6%-70%. Το μεγάλο εύρος οφείλεται στην ποικιλομορφία των ασθενών της εντατικής θεραπείας που έχουν συμπεριληφθεί μετά το εξιτήριο τους (μετεγχειρητικοί ασθενείς, παθολογικοί, χρήστες οπιοειδών ή μη, πριν την εισαγωγή τους, καρκινοπαθείς και μη).(101–103)

Η έκθεση στα οπιοειδή, έχει ελεγχθεί ξεχωριστά ως προδιαθεσικός παράγοντας στην εμφάνιση του παραμένοντος πόνου και έχει βρεθεί συσχέτιση τόσο με την κατανάλωση των οπιοειδών όσο και την ένταση του πόνου ενώ σημαντική είναι η συμμετοχή του

πόνου αυτού στον περιορισμό δραστηριοτήτων στην καθημερινότητα μετά από κρίσιμη ασθένεια.(72)

1.6 Χρήση επικουρικών φαρμάκων και άλλων παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του πόνου στη ΜΕΘ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας, 2018,(Society of Critical Care of Medicine, Prevention and Management Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption, SCCM PADIS), προτείνουν την πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του πόνου συμπεριλαμβάνοντας την κατηγορία των μη οπιοειδών, επικουρικών αναλγητικών φαρμάκων με επιπλέον αναφορά τους ως τρόπο περιορισμού της κατανάλωσης οπιοειδών στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ.(104) Λόγω του περιορισμένου αριθμού διαθέσιμων μελετών για κάθε ένα από αυτούς τους φαρμακευτικούς παράγοντες, στις οδηγίες αναφέρεται ότι “προτείνεται“ ή “δε συστήνεται“ η χρήση του καθενός. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν φάρμακα όπως η ακεταμινοφαίνη, τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), η κεταμίνη, η ενδοφλέβια (Intravenous, IV) λιδοκαΐνη, η γκαμπαμπετίνη, η δεξμεδετομιδίνη, η μελατονίνη.

Συγκεκριμένα, η **ακεταμινοφαίνη (ή παρακεταμόλη)**, είναι ένα από τα δημοφιλέστερα, ευρέως χρησιμοποιούμενα, και το συχνότερο σε χρήση αναλγητικό και αντιπυρετικό, με αρκετά καλό εύρος ασφάλειας στη χρήση του και αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα.(105) Ο μηχανισμός δράσης του είναι πολλαπλός. Έχει δράση περιφερική, αντιφλεγμονώδη αναστέλλοντας τη παραγωγή των προσταγλανδινών μέσω αναστολής του ισοενζύμου της κυκλοξυγενάσης-3.

Επίσης έχει κεντρική δράση στο ανασταλτικό σεροτονινικό και ενδοκαναβινοειδές σύστημα, στο σύστημα ενδογενών οπιοειδών καθώς και δράση στη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου.(106) Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ηπατοτοξικότητα του φαρμάκου η οποία προκαλείται από τον τοξικό μεταβολίτη του.

Η συνιστώμενη δόση του είναι 4 gr ημερησίως, και μόνο σε υπερδοσολογία μπορεί να εμφανιστεί η ηπατοτοξικότητα αλλά και σε ηπατική βλάβη ή σε μειωμένη διαθεσιμότητα του ενζύμου της γλουταθειόνης όπως μπορεί να συμβαίνει στους ασθενείς με κατάχρηση αλκοόλ.(105,107).

Αρκετές μετανalύσεις έχουν δείξει ότι η παρακεταμόλη μπορεί να μειώσει την κατανάλωση των οπιοειδών μέχρι και 20%,(108,109) ενώ μπορεί να συνδυαστεί με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα με καλά αποτελέσματα.(110) Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται μείωση της ημερήσιας δόσης. Λόγω της έλλειψης δεδομένων για την από του στόματος χορήγηση της ακεταμινοφαίνης σε ασθενείς ΜΕΘ, συνίσταται να χρησιμοποιείται η ενδοφλέβια οδός.(104)

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), είναι αναστολείς της κυκλοξυγενάσης-2 και εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετική και αναλγητική δράση. Έχουν συνεργική δράση με τα οπιοειδή και μειώνουν τις παρενέργειες τους,(111) όπως επίσης και συνεργική δράση με την παρακεταμόλη.(107,110) Τόσο οι μη εκλεκτικοί όσο και οι εκλεκτικοί αναστολείς του ενζύμου, εμφανίζουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μη εκλεκτικοί: Νεφρική δυσλειτουργία, διάβρωση πεπτικού βλεννογόνου, αιμορραγική διάθεση, υπέρταση, βρογχόσπασμος. Εκλεκτικοί: Αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων, υπέρταση, κατακράτηση υγρών, κεφαλαλγία, ίλιγγος, γαστρεντερικές διαταραχές.(112,113) Λόγω των ανησυχιών για τις αρνητικές επιπτώσεις, λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό ποσοστό ανεπάρκειας οργάνων των ασθενών της ΜΕΘ, αλλά και της έλλειψης στοιχείων να τεκμηριώσουν τη χρήση τους οι θεραπείες πολλαπλών δόσεων ΜΣΑΦ, δε συνιστανται στη μονάδα εντατικής θεραπείας.(104)

Η ενδοφλέβια χρήση της λιδοκαΐνης (τοπικό αναισθητικό), ανήκει στη κατηγορία των σταθεροποιητών μεμβράνης. Είναι αναστολέας των καναλιών νατρίου και με δράση στους υποδοχείς του πόνου στο ΚΝΣ και το νωτιαίο μυελό.(114) Μειώνει την ένταση του διεγχειρητικού και μετεγχειρητικού πόνου, την κατανάλωση οπιοειδών και την επίπτωση της ναυτίας. Η συνήθης δόση χορήγησης είναι 1.5 mg/kg εφάπαξ δόση και 2-3mg/kg καθ' όλη τη διάρκεια του χειρουργείου.(115–118) Είναι επίσης ιδιαίτερα

αποτελεσματική σε καταστάσεις οξέος πόνου, αλλά και νευροπαθητικού πόνου.(119,120) Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου παρατείνεται σε καρδιακή, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια.

Οι δυο ενεργοί μεταβολίτες της, ενοχοποιούνται για την τοξική δράση της στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Δε συνίσταται σε ρουτίνα η χρήση της σε συνδυασμό με οπιοειδή, στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.(104) Η ενδοφλέβια συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης σχετίζεται με καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως: αρρυθμίες, υπέρταση, κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Λόγω των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (σύγχυση, αποπροσανατολισμός, σπασμοί, κώμα),(121) και της μη απόδειξης της αποτελεσματικότητας της, ότι μπορεί να ελαττώσει τη δόση της φεντανύλης σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, συστήνεται η αποφυγή της. (104)

Η **κεταμίνη** ένα αναισθητικό, ιδιαίτερο για το χαρακτηριστικό της διαχωριστικής αναισθησίας που παρέχει, αποτελεί επικουρικό αναλγητικό παράγοντα στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου, έχοντας δοσοεξαρτώμενη και ανταγωνιστική δράση στον υποδοχέα N-methyl-d-aspartate (NMDA).(122) Υπάρχουν ενδείξεις ότι μειώνει την προσυναπτική απελευθέρωση του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή (γλουταμινικό), και διαχωρίζει τον εγκεφαλικό φλοιό από το μεταιχμιακό σύστημα από αισθητικά ερεθίσματα, προκαλώντας αναισθησία, αμνησία και αναλγησία.

Εναλλακτικοί μηχανισμοί δράσης είναι: δράση στους υποδοχείς των οπιοειδών, στους μουσκαρινικούς υποδοχείς, στο χολινεργικό σύστημα, στα κανάλια ασβεστίου και νατρίου. Διαπερνά γρήγορα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με αποτέλεσμα την ταχεία έναρξη δράσης και της γρήγορης αφύπνισης. Σε υποαναισθητικές δόσεις (0,1-0,5mg/kg), και σε έγχυση από 1-2/μg/kg/min, είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως επικουρικό μαζί με οπιοειδή αναλγητικά, η κεταμίνη έχει δείξει αποτελεσματική αναλγησία διατηρώντας παράλληλα καλό αερισμό προκαλώντας βρογχοδιαστολή αλλά και καρδιαγγειακή σταθερότητα λαμβάνοντας υπόψιν την επιρρέπεια των βαρέως πασχόντων ασθενών σε αναπνευστική ανεπάρκεια και αστάθεια του καρδιαγγειακού.(123,124)

Δεδομένων αυτών των ιδιοτήτων της, η κεταμίνη αποτελεί μια αναλγητική μέθοδο για παράδειγμα σε ασθενείς με ανθεκτικό πόνο (υπεραλγησία, ανοχή στα οπιοειδή), σε ασθενείς αιμοδυναμικά ασταθείς ή και με αναπνευστικά προβλήματα.

Η κεταμίνη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για παραλήρημα, σε συν χορήγηση με οπιοειδή ή βενζοδιαζεπίνες σε μετεγχειρητικούς και βαρέως πάσχοντες ασθενείς.(125)

Η αποτελεσματικότητα της χαμηλής δόσης κεταμίνης βασίζεται σε δεδομένα που αφορούν χειρουργικούς και καρδιοχειρουργικούς ασθενείς στη ΜΕΘ.(124)

Ο περιορισμένος αριθμός μελετών δε μπορεί να υποστηρίξει τη χρήση της κεταμίνης ως αναλγητικό στη διαχείριση του πόνου στη ΜΕΘ με αποτέλεσμα να οδηγεί στη σύσταση ότι η χρήση του πρέπει πάντα να εξατομικεύεται στην ιδιαίτερη και συχνά μεταβαλλόμενη κλινική κατάσταση του καθενός βαρέως πάσχοντος ασθενούς.(104)

Το **σεβοφλουράνιο** ανήκει στα πτητικά αναισθητικά που χρησιμοποιούνται για την χορήγηση γενικής αναισθησίας μέσω της εισπνοής. Χαρακτηριστική ιδιότητα του σεβοφλουρανίου είναι η χαμηλή διαλυτότητά του στο αίμα (συντελεστής κατανομής αίματος/αερίου: 0,69), που έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία πρόσληψη, τον ικανοποιητικό έλεγχο του βάθους της αναισθησίας καθώς και τη γρήγορη αποβολή του και την ταχεία ανάκτηση του επιπέδου συνείδησης.(126) Η ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (Minimal Alveolar Concentration, MAC) του σεβοφλουρανίου είναι 2,05%. Σε ένα ποσοστό 2-5% του φαρμάκου που εισέρχεται στην κυκλοφορία, μεταβολίζεται από το ήπαρ.

Η φαρμακοκινητική του σεβοφλουρανίου δεν αλλάζει στους παχύσαρκους παιδιατρικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό, σε συνδυασμό με την ευχάριστη οσμή μέντας το κάνουν ιδανικό για την χρήση του στην εισαγωγή της αναισθησίας με τη χρήση μάσκας, κάτι το οποίο αποτελεί πλεονέκτημα στην παιδιατρική αναισθησία. Ο ηπατικός μεταβολισμός του σεβοφλουρανίου έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ανόργανου φθορίου. Μια μικρή ποσότητα σεβοφλουρανίου, αποικοδομείται όταν έρχεται σε επαφή με το αλκαλικό προσρροφητικό (νατράσβεστος), του διοξειδίου του άνθρακα (CO₂), και σχηματίζεται ένας μεταβολίτης (ένωση Α) που εισπνέεται σε ίχνη. Το ανόργανο φθόριο και η ένωση Α είναι νεφροτοξικά.(127)

Τα πτητικά αναισθητικά όπως το σεβοφλουράνιο έχουν χρησιμοποιηθεί για την χορήγηση γενικής αναισθησίας στο χειρουργείο αρκετές δεκαετίες καθώς επίσης και την χορήγηση καταστολής χρησιμοποιώντας τις αναλγητικές του ιδιότητες.(128,129) Τα τελευταία χρόνια όμως, η εισπνεόμενη καταστολή χρησιμοποιείται και στη ΜΕΘ και αποτελεί μια διαθέσιμη επιλογή καταστολής τουλάχιστον στις χώρες όπου έχουν

αναπτυχθεί και εγκριθεί για χρήση, ειδικοί εξοπλισμοί για την εξάτμιση και την απομάκρυνση αλογονωμένων παραγόντων όπως το σεβοφλουράνιο.(130–133) Η χρήση πτητικών αναισθητικών για καταστολή στη ΜΕΘ αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της πρόσφατης νόσου του κορονοϊού (Πανδημία, COVID-19), λόγω ελλείψεων ενδοφλέβιας αναισθητικής αγωγής και λόγω της μεγάλης ανάγκης κρεβατιών στις ΜΕΘ.(134,135)

Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι το σεβοφλουράνιο έχει σημαντικές προστατευτικές επιδράσεις στους πνεύμονες που προκαλούνται μέσω μηχανισμών που σχετίζονται με την παθογένεση του ARDS.(135,136) Τα πτητικά αναισθητικά εμφανίζουν καρδιοπροστατευτικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες.(130,132) Ο όρος “αναισθητική προετοιμασία” υποδηλώνει προστατευτική δράση από πτητικά αναισθητικά μέσω της διάνοιξης των εξαρτώμενων καναλιών καλίου από την τριφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine TriPhosphate, ATP), τα οποία είναι υπεύθυνα για την προστασία του μυοκαρδίου κατά την περίοδο ισχαιμίας.

Τα πτητικά αναισθητικά εμφανίζουν αρνητική ινότροπη δράση μειώνοντας το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας και αρνητική χρονότροπη δράση στο φλεβόκομβο, επηρεάζοντας ευνοϊκά την σχέση παροχής- κατανάλωσης οξυγόνου.(130) Η προληπτική χορήγηση εισπνεόμενων αναισθητικών προκαλεί μείωση της έκτασης του εμφράγματος και βελτίωση του κλινικής νευρολογικής εικόνας.(137,138)

Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι τα πτητικά αναισθητικά επάγουν ενδογενείς προστατευτικούς μηχανισμούς μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G και κανάλια ATP-Καλίου. Με αυτό τον τρόπο, μηχανισμοί όπως η νέκρωση και η απόπτωση αναστέλλονται. Η εμφάνιση νευροπροστασίας έχει δειχθεί ειδικά για το σεβοφλουράνιο, σε πειραματικά μοντέλα, μετά από πρόκληση υποξίας και ολικής εγκεφαλικής ισχαιμίας στον ιππόκαμπο αρουραίων.(138,139)

Πρόσφατες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι τα εισπνεόμενα πτητικά αναισθητικά όπως το σεβοφλουράνιο, χρησιμοποιούνται στη νευροχειρουργική αναισθησία με ασφάλεια και χωρίς συχνότερες ανεπιθύμητες από την ενδοφλέβια αναισθησία που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αυτές.(140)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του σεβοφλουρανίου που αναφέρονται στη βιβλιογραφία(141) είναι: θάμβος όρασης, θωρακικό άλγος, δυσφορία, αίσθημα πνιγμονής, σύγχυση, ζάλη, αίσθημα κόπωσης, αδυναμία, ανησυχία, νευρικότητα, άκαμπτοι μύες, επιληπτικές κρίσεις, αστάθεια, αρρυθμίες, σπασμοί, κακοήθης υπερπυρεξία.(128,142)

Η **δεξμεδετομιδίνη**, ένας αδρενεργικός αγωνιστής υψηλής συγγένειας των άλφα-2 υποδοχέων, προκαλεί καταστολή ενώ διατηρεί ένα δοσοεξαρτώμενο βαθμό εγρήγορσης στους ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας.(143) Η εκλεκτική δράση στον υπότυπο α -2^A υποδοχέα εξηγεί την αναλγητική του δράση. Λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής (2 ώρες), η χρήση της έχει οδηγήσει σε γρήγορη αφύπνιση, σε μικρότερο χρόνο αποσωλήνωσης και μηχανικού αερισμού, μικρότερο διάστημα κώματος, μειωμένη συχνότητα τρομώδους παραληρήματος ενώ συγχρόνως βοηθάει στην πρόληψη του παραληρήματος, με χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε σύγκριση με άλλους παράγοντες.(144,145)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν, η υπόταση και η βραδυκαρδία. Η συνιστώμενη δόση χορήγησης είναι 0.2-0.6μγ/kg/h σε έγχυση και με συνεχή παρακολούθηση ζωτικών σημείων. Λόγω της επίδρασής του στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, συστήνεται ο περιορισμός της αναλγητικής δόσης σε μικρότερη του 0.5 μγ/kg/h.

Ο φαρμακευτικός αυτός παράγοντας, αποτελεί ένα εναλλακτικό ηρεμιστικό για περιορισμό των συνήθων φαρμάκων καταστολής στη ΜΕΘ, με πολύ καλά αποτελέσματα επιτυχούς απογαλακτισμού.(146–149) Ως παράγοντας παρέμβασης για μείωση της κατανάλωσης των οπιοειδών στη Μεθ, οι μελέτες είναι περιορισμένες για να το υποστηρίξουν.(104)

Η **γκαμπαπεντίνη**, ένα ανάλογο γ-αμινοβουτυρικού οξέος (Gamma-AminoButyric Acid, GABA), που χρησιμοποιείται συνήθως ως αντιεπιληπτικό, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου που προκαλείται από διαβήτη, χρόνιες ασθένειες και σε μια μεγάλη ποικιλία χειρουργικών επεμβάσεων, με εξαιρετικό αποτέλεσμα. Όταν χορηγείται πριν και μετά την επέμβαση, η γκαμπαπεντίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά το ποσοστό του μετεγχειρητικού πόνου. Η περιεγχειρητική χρήση της γκαμπαπεντίνης συσχετίστηκε επίσης με τη

μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών. Η δόση χορήγησης είναι 10-15mg/kg, διαιρεμένη σε τρεις δόσεις. Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 1200mg/24 ώρες και μπορεί να φτάσει με σταδιακή αύξηση σε 2400mg/24 ώρες.

Αν και είναι ανάλογο GABA, δεν έχει καμία άμεση δράση στο GABA-νεργικό σύστημα. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της γκαμπαπεντίνης στη μείωση της μετεγχειρητικής υπεραλγησίας και αλλοδυνίας.(150) Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο περιορίζει τον πόνο, είναι ελάχιστα κατανοητός. Η γκαμπαπεντίνη πιστεύεται ότι μειώνει την κεντρική ευαισθητοποίηση μέσω της εξασθένησης της διέγερσης των νευρώνων των νωτιαίων γαγγλίων των οπισθίων κέρατων μετά από βλάβη. Το φάρμακο συνδέεται μετασυναπτικά σε α-2δ υπομονάδες των διαύλων ασβεστίου (VGCCs) των νευρώνων του ραχιαίου κέρατος που σε καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου αυξάνονται. Τροποποιεί την είσοδο του ασβεστίου στις προσυναπτικές απολήξεις και μειώνει την απελευθέρωση διαφόρων νευροδιαβιβαστών (νορεπινεφρίνη, ουσία P, γλουταμικό).(151)

Ένα από τα παράγωγα της γκαμπαπεντίνης, η GABA αδαμαντάνη (AdGABA), δρα στην α-2δ υπομονάδα των διαύλων ασβεστίου με τριπλάσια ισχύ και συγγένεια, και ίσως σε αυτό να οφείλεται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στον πόνο λόγω κεντρικής ευαισθητοποίησης.(20) Οι αναλγητικές ιδιότητες της γκαμπαπεντίνης μπορεί να μην περιορίζονται μόνο στην αλληλεπίδραση στα κλειστά κανάλια ασβεστίου, αλλά μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις με την οδό της ιντερλευκίνης (IL)-10-αίμης οξυγενάσης-1 (HO-1). Το σύστημα αυτό, παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της ομοιόστασης των ιστών κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, αναστέλλοντας τη σύνθεση προφλεγμονώδους κυτοκίνης και αποτρέποντας αντιαποπτωτικές διεργασίες. Η συμμετοχή του συστήματος Αίμης- οξυγενάσης (Heme-Oxygenase, HO), στην άμβλυνση του νευροπαθητικού πόνου είναι σημαντική. Αν και οι μηχανισμοί της γκαμπαπεντίνης καθώς και της υπεραλγησίας που προκαλείται από οπιοειδή δεν είναι πλήρως κατανοητοί, τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας της γκαμπαπεντίνης στην εξασθένηση της ΟΙΗ είναι σημαντικά.(152) Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι: διαταραχές προσοχής και συγκέντρωσης, ζάλη, ξηροστομία, κατακράτηση υγρών, θάμβος όρασης.(153)

Η μελατονίνη

Η μελατονίνη (N-ακετυλ-5-μεθοξυτροπταμίνη) είναι μια νευροορμόνη που εκκρίνεται κυρίως από την επίφυση αλλά συντίθεται και στο γαστρεντερικό σωλήνα, στον αμφιβληστροειδή και στα πολυμορφοπύρηννα λευκοκύτταρο.(154) Προέρχεται από τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης σε υδροξυτροπτοφάνη, σεροτονίνη και N-ακετυλοσεροτονίνη. Εκκρίνεται από την επίφυση τη νύχτα, ρυθμίζοντας τον κιρκάδιο ρυθμό και την έναρξη του ύπνου.(155) Η ορμόνη επιδρά στον μιτοχονδριακό μεταβολισμό και εμφανίζει αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση. Διεγείρει την ενεργοποίηση των ενζύμων όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η καταλάση και αναγωγή της γλουταθειόνης, βοηθώντας στη δράση άλλων αντιοξειδωτικών όπως είναι η γλουταθειόνη. Μειώνει τον φλεγμονώδη πόνο αναστέλλοντας την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO).(156) Απομακρύνει αποτελεσματικά τις ελεύθερες ρίζες και αποτελεί ένα έμμεσο αντιοξειδωτικό με νευροπροστατευτικά αποτελέσματα σε καταστάσεις ισχαιμικής υποξίας(157,158).

Η εξωγενής μελατονίνη έχει δείξει ότι βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου σε υγιείς εθελοντές σε περιβάλλον προσομοίωσης ΜΕΘ.(159) Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες εντατικής θεραπείας του 2018, δεν προτείνουν τη χρήση εξωγενούς χορήγησης μελατονίνης.(104,160) Ο Zhu Y., και οι συνεργάτες του, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εννέα τυχαιοποιημένες μελέτες, όπου χρησιμοποιήθηκε η εξωγενώς χορήγηση μελατονίνης, έδειξαν σημαντική μείωση του κινδύνου παραληρήματος.(161)

Η μελατονίνη εμφανίζει ισχυρή αντιφλεγμονώδη, αντιαποπτωτική και αντιοξειδωτική δράση και έχει αντιβακτηριακές ιδιότητες.(162,163) Τα μειωμένα επίπεδα μελατονίνης στο αίμα σχετίζονται με τη σοβαρότητα της σήψης, το παραλήρημα και τη σοβαρότητα της αλλαγής του ύπνου κατά τη διάρκεια κρίσιμης ασθένειας.(160,164) Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται είναι οι εξής: Υπνηλία και αίσθημα κόπωσης, κεφαλαλγία, επιγαστραλγία, αδιαθεσία, ναυτία, ζάλη, ξηροστομία, ξηροδερμία, εφιάλτες, νυχτερινές εφιδρώσεις.(165)

Εκτός από τη χρήση φαρμακολογικών παραγόντων ως αναλγητικά για την αντιμετώπιση του πόνου, εφαρμόζονται και μη φαρμακολογικές τεχνικές, όπως η διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation TENS), ο βελονισμός, η διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση στα σημεία του βελονισμού (Transcutaneous Electrical Acupuncture Stimulation TEAS).

Διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TENS)

Είναι μια μη φαρμακολογική μέθοδος αναλγησίας. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία καταστάσεων οξέος και χρόνιου πόνου με εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος μέσω ηλεκτροδίων που τοποθετούνται επάνω στο δέρμα, στην επώδυνη περιοχή.(166) Η συχνότητα και η ένταση του ρεύματος που χρησιμοποιείται, είναι μεταβλητές που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα του TENS. Το TENS ενεργοποιεί ένα πολύπλοκο νευρωνικό δίκτυο για να οδηγήσει σε μείωση του πόνου.(167–170)

Σε συχνότητες και εντάσεις που χρησιμοποιούνται κλινικά, το TENS διεγείρει προσαγωγές ίνες μεγάλης διαμέτρου προκαλώντας ενεργοποίηση των καθοδικών ανασταλτικών οδών περιορίζοντας την εμφάνιση της υπεραλγησίας. Ο αποκλεισμός της νευρικής διέγερσης στον περιδραγωγό φαιά ουσία (PAG), τον κρανιακό μεσοκοιλιακό πυρήνα (RVM) και το νωτιαίο μυελό αναστέλλουν τα αναλγητικά αποτελέσματα του TENS, δείχνοντας ότι η αναλγησία TENS διατηρείται μέσω αυτών των οδών.(171)

Ο βελονισμός

Ο βελονισμός αποτελεί μια μη φαρμακολογική, επεμβατική τεχνική, στην οποία τοποθετούνται μικρές βελόνες στο δέρμα σε διαφορετικά ανατομικά σημεία στο σώμα και χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία του οξέος και χρόνιου πόνου.(168,169) Ο βελονισμός ενώ αρχικά αποτελούσε σημαντική βοηθητική πρακτική στην αντιμετώπιση του πόνου στην Κινέζικη Ιατρική, γρήγορα αναπτύχθηκε και χρησιμοποιείται τόσο στη Δυτική Ιατρική όσο και Παγκοσμίως.(172)

Ο μηχανισμός δράσης του αφορά στη θεωρία της πύλης, την παραγωγή ενδογενών οπιοειδών (ενδορφίνες), την ανασταλτική δράση σε υπερνωτιαία σεροτονινεργικά και νοραδρενεργικά συστήματα, σε αναστολή του γ-αμινοβουτυρικού οξέος και των νευροδιαβιβαστών του νωτιαίου μυελού.(173) Η διέγερση των σημείων μπορεί να επιτευχθεί επίσης χρησιμοποιώντας τρόπους όπως ηλεκτρικός βελονισμός εφαρμόζοντας ρεύμα στις βελόνες.(174) Η θεραπεία του βελονισμού, αποτελεί μια εναλλακτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του πόνου.(175)

Έχουν διεξαχθεί συστηματικές ανασκοπήσεις για την αξιολόγηση του ρόλου του βελονισμού στη μείωση του πόνου, τα αποτελέσματα των οποίων δεν είναι ομόφωνα. Η πλειοψηφία τους δείχνει θετικά αποτελέσματα για τη βελτίωση του πόνου στην οστεοαρθρίτιδα,(176) και του πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο,(177) Ο Lu και οι συνεργάτες έδειξαν ότι, ο βελονισμός μείωσε τον μετεγχειρητικό πόνο,(178) ενώ η αποτελεσματικότητα του βελονισμού ως θεραπεία του πόνου σε άλλες καταστάσεις, όπως ο νευροπαθητικός πόνος ή η ινομυαλγία δεν έχει αποδειχθεί. (179) Ο Xiang A., και οι συνεργάτες του, έδειξαν ότι ο βελονισμός μειώνει σημαντικά τον πόνο σε σχέση με την τοπική διήθηση με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή τοπικό αναισθητικό.(180)

Στη μελέτη του Zheng και των συνεργατών του, ο ηλεκτροβελονισμός μείωσε σημαντικά τη δόση της μιδαζολάμης που απαιτείται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε μηχανικό αερισμό,(181) ενώ τα αποτελέσματα της μελέτης των Feeney και συνεργατών έδειξαν ότι, οι ασθενείς ανέφεραν όφελος από τον βελονισμό μειώνοντας τα συμπτώματα του πόνου τους στη ΜΕΘ.(182) Αντιθέτως, ο Ernst και οι συνεργάτες του, σε μια ανασκόπηση ανασκοπήσεων που πραγματοποίησαν, συμπέρανε ότι ο βελονισμός δεν είναι αποτελεσματικός στη μείωση του πόνου, ενώ ανέφεραν ως συχνότερες επιπλοκές του βελονισμού, τον πνευμοθώρακα και τις βακτηριακές λοιμώξεις.(183)

Διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση στα σημεία του βελονισμού (Transcutaneous Electrical Acupuncture Stimulation TEAS)

Το TEAS είναι μια μη επεμβατική τεχνική, καθώς δεν περιλαμβάνει εισαγωγή βελόνων στο σώμα και έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη θεραπεία βελονισμού. Η τεχνική αυτή μπορεί να είναι συμπληρωματική ή εναλλακτική των φαρμακευτικών αναλγητικών και των αντιεμετικών.(184) Η εφαρμογή του TEAS αποτελεί ένα συνδυασμό βελονισμού με TENS και έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία οσφυϊκού πόνου,(185) διεγχειρητικά για τη μείωση της κατανάλωσης φαρμάκων γενικής αναισθησίας και παρενεργειών τους.(186) Η αποτελεσματικότητα του TEAS όπως και του βελονισμού στην αντιμετώπιση διαφόρων κατηγοριών πόνου έχει δειχθεί σε αρκετές μελέτες.(187) Συγκεκριμένα, Ο Peng και οι συνεργάτες του, ανέφεραν στα αποτελέσματα της έρευνάς τους ότι η εφαρμογή του TENS στα σημεία βελονισμού μειώνει τον πόνο του τοκετού.(188) Ο Fox και οι συνεργάτες του, χρησιμοποίησαν το

ΤΑΕS για τον πόνο στην πλάτη και διαπίστωσαν ότι ο συνδυασμός του ΤΕΝS και του βελονισμού είχαν καλύτερα αποτελέσματα από ότι η κάθε μια τεχνική ξεχωριστά.(189) Επίσης ο Chen και οι συνεργάτες του, ανέφεραν ότι η ηλεκτρική διέγερση των σημείων βελονισμού με χρήση ΤΕΝS, είναι αποτελεσματική στη μείωση του κοιλιακού πόνου μετά από κολονοσκόπηση.(190)

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Τα οπιοειδή παραμένουν τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αναλγητικά για τη θεραπεία του πόνου αλλά και συμπληρωματικός παράγοντας καταστολής σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, παρά τις πολλές ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τις προκαλούμενες από τα οπιοειδή, φλεγμονώδεις και δυσπλαστικές διεργασίες του πόνου δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Η ανάπτυξη στρατηγικών για την καλύτερη διαχείριση του πόνου που σχετίζεται με την κρίσιμη ασθένεια και τον τραυματισμό, είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χρήσης των οπιοειδών και για την ελαχιστοποίηση των μακροπρόθεσμων βλαβών.

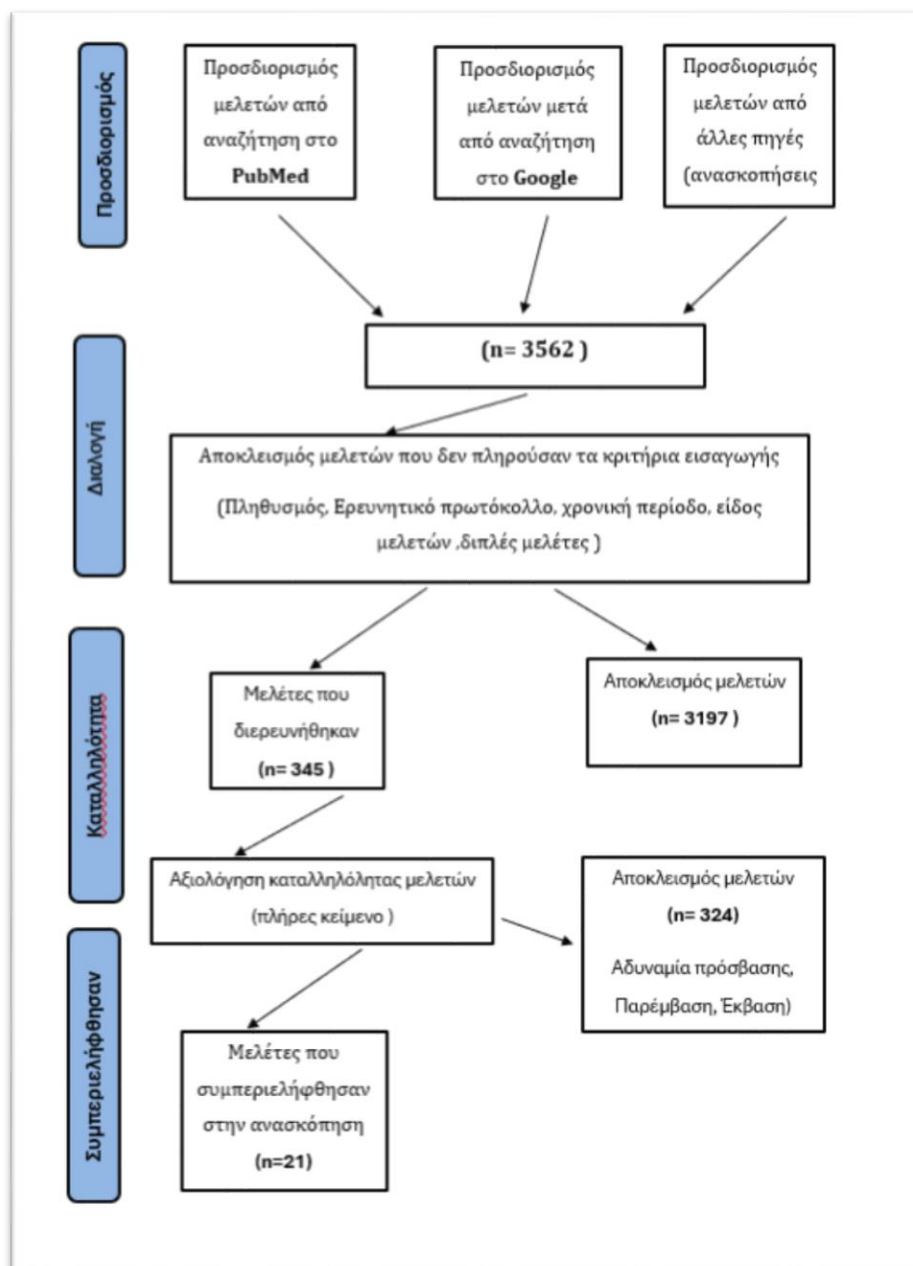
2.1 Σκοπός της ανασκόπησης

Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι η αναζήτηση στη βιβλιογραφία μελετών που αφορούν παρεμβάσεις με στόχο τον περιορισμό των οπιοειδών στη ΜΕΘ, με ελαχιστοποίηση της χρήσης των οπιοειδών, με εναλλαγή τους, με χρήση επικουρικών φαρμάκων σε συνδυασμό ή όχι, αλλά και την εφαρμογή μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων.

Η ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μελέτες από πληθυσμούς των ενηλίκων βαρέως πασχόντων ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας που αναζητούν τρόπους περιορισμού της χρήσης των οπιοειδών.

2.2 Μεθοδολογία

Διενεργήθηκε στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας τις βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar βάζοντας τις εξής λέξεις και φράσεις κλειδιά: “critical illness”, “intensive care unit”, “critical patients”, “opioid complications”, “pain management in icu”, “adjuvant analgesic agents”. Επίσης πραγματοποιήθηκε αναζήτηση χρησιμοποιώντας τη βιβλιογραφία άλλων μελετών και ανασκοπήσεων.



Εικόνα 4.: Διάγραμμα ροής επιλογής των άρθρων (PRISMA)

Στην επιλογή των μελετών χρησιμοποιήθηκαν τυχαιοποιημένες και αναδρομικές μελέτες, σε ενήλικες (≥ 18 ετών), βαρέως πάσχοντες ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ. Η παρέμβαση βάσει της οποίας αναζητήθηκαν οι μελέτες ήταν: ο περιορισμός της χρήσης οπιοειδών με την εφαρμογή διαφόρων τρόπων παρέμβασης.

Αποκλείστηκαν οι μελέτες που εκτιμούσαν το αποτέλεσμα της παρέμβασης μόνο στον πόνο και όχι στη δόση χορήγησης των οπιοειδών, οι μελέτες που οι ασθενείς δεν νοσηλεύτηκαν σε μονάδες εντατικής θεραπείας αλλά σε μονάδες αυξημένης φροντίδας, όπως επίσης μελέτες αναφοράς περιστατικών (case reports), μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου, μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις.

Αποκλείστηκαν μελέτες σε άλλη γλώσσα εκτός των αγγλικών, καθώς και μελέτες που δεν ήταν διαθέσιμες ή ήταν διαθέσιμη μόνο η περίληψή τους. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε για το χρονικό διάστημα από το 2016 έως το 2023 με αποτέλεσμα να αποκλειστούν παλαιότερες μελέτες.

Από την αναζήτηση αυτή επιλέχθηκαν συνολικά 21 μελέτες με αριθμό ασθενών που συμμετείχαν, N:7894, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας όπως φαίνεται στην εικόνα 4.

2.3 Αποτελέσματα

Τα χαρακτηριστικά των μελετών φαίνονται στον πίνακα 3. Πρόκειται για 21 κλινικές δοκιμές, σχεδόν όλες τυχαιοποιημένες και εκ των οποίων δυο ήταν πολυκεντρικές αναδρομικές μελέτες. Συμπεριλήφθηκαν μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ): γενικές (9/21), τραύματος (7/21), χειρουργικές (1/21), καρδιοχειρουργικές (5/21). Οι περισσότεροι ασθενείς (N:7763), που συμμετείχαν σε 17 μελέτες, ήταν σε μηχανικό αερισμό, εκτός από 4 μελέτες από ΜΕΘ τραύματος που οι ασθενείς (N:131) ήταν πολυτραυματίες μη διασωληνωμένοι. Το είδος των παρεμβάσεων που εφαρμόστηκαν ποικίλουν και περιλάμβαναν φαρμακολογικούς και μη φαρμακολογικούς παράγοντες.

Στους διασωληνωμένους ασθενείς (N:7763) στις 17 μελέτες, έγιναν οι εξής παρεμβάσεις: Σε μία μελέτη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ακεταμινοφαίνη, σε 5 μελέτες έγινε ενδοφλέβια χορήγηση κεταμίνης, σε 3 μελέτες εφαρμόστηκαν μη

φαρμακολογικές παρεμβάσεις (πρωτόκολλο πόνου, δείκτης μέτρησης πόνου μέσω μεγέθους κορών οφθαλμών, διαδερμική νευρική ηλεκτρική διέγερση στα σημεία βελονισμού). Σε 5 μελέτες χορηγήθηκαν σε κάθε μια ξεχωριστά: ενδοφλέβια λιδοκαΐνη, δεξμεδετομιδίνη, εισπνεόμενο σεβοφλουράνιο, από του στόματος μελατονίνη και από του στόματος συνδυασμός τραμαδόλης-παρακεταμόλης. Σε τρεις μελέτες εφαρμόστηκαν περιοχική αναλγησία (κεντρικού τύπου με μια δόση χορήγησης υπαραχνοειδώς μορφίνη, συνεχής περιφερικός νευρικός αποκλεισμός άκρων και αποκλεισμός μεσοπλευρίων νευρών).

Στους μη διασωληνωμένους ασθενείς (N:131) σε 4 μελέτες, (ασθενείς χωρίς μηχανικό αερισμό), χρησιμοποιήθηκαν οι παρεμβάσεις : ενδοφλέβια κεταμίνη (δύο μελέτες), γκαμπαμπετίνη (μία μελέτη) και μουσικοθεραπεία (μία μελέτη).

Πίνακας 3. Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση και αποτελέσματα

Μελέτες (No 21)	N 7894	Είδος Μελέτης	Είδος Ασθενών ΜΕΘ	Είδος οπιοειδούς	Τρόποι Παρέμβασης	Έκβαση (μείωση)	P
Srdjan Jelacic 2016 (191)	68	D-b,RCT	ΚΑΡΔΧ ΜΕΘ-M.A	Φ,Ο,ΥδροΜ, Μ (Ισοδύναμα Μ)	Ακεταμινοφαίνη (Ε.Φ)/Ρ (Δ: 1g/6H)	NAI (24 ^h) 0 (48 ^h)	0.024 0.059
Kaitlin A. Pruskowski 2017(192)	36	RCT-sp	ΜΕΘ Τραύμα-M.A	Δ.Α (Ισοδύναμα Μ)	Κεταμίνη (Ε.Φ) (Δ: 0.25-1.56mg/kg/h)	NAI (72 ^h)	0.026
Lara M. Groetzinger 2017(193)	91	RCT-sp	ΜΕΘ -M.A	Φεντανύλη	Κεταμίνη(Ε.Φ) (Δ: 0.04-2.5mg/kg/h)	NAI	<0.05
Jessica L. Buchheit 2017(194)	40	2-c, RCT-sp	ΜΕΘ -M.A	Δ.Α (Ισοδύναμα Μ)	Κεταμίνη (Ε.Φ) (Δ: 3.5-5μg/kg/min)	NAI (6 ^h) NAI (24 ^h)	0.004 <0.001
Sheila C. Takieddine 2018 (122)	20	D-b,RCT	ΜΕΘ Τραύμα	Δ.Α (Ισοδύναμα Μ)	Κεταμίνη(Ε.Φ) vs Υδ/νη (Δ: 1.5-6mg/)	NAI(1-2-3d)	<0.001
Sebastien (195) Perbet 2018	162	D-b,RCT	ΜΕΘ -M.A	Ρεμιφεντανύλη	Κεταμίνη (Ε.Φ) (Δ: 0.20 mg/kg/h)	OXI	0.0548
Mary K. (196) Walters 2018	30	RCT-sp,	ΜΕΘ-Τραύμα	Υδρομορφόνη κ.α (Ισοδύναμα Μ)	Κεταμίνη (Ε.Φ) (Δ: 0.10 mg/kg/h)	NAI	0.015
Paige M. (197) Garber 2019	104	2-c, RCT-sp	ΜΕΘ Γ/Τ -M.A	Φεντανύλη κ.α	Κεταμίνη (Ε.Φ) (Δ: 2.6 -5μg/kg/min)	NAI(24 ^h - 72 ^h)	<0.002
Dilek Altun (198)2017	50	D-b, p. RCT	ΚΑΡΔΧ ΜΕΘ-M.A	Μορφίνη	Τραμαδόλη &Παρακεταμόλη p.o (Δ:37.5/325mg X4/d x48H)	NAI	<0.001

Yoonsun Mo, (199) Thomas M 2017	21	2-c, RCT-sp	MEΘ -M.A	Δ.A (Ισοδύναμα M)	λιδοκαΐνη (IVLI) (Δ: 0.93mg/min)	NAI(6 ^H ,12 ^H ,24 ^H)	0.037
Y. Shehabi 2019(200)	3904	M-c, RCT	MEΘ -M.A	Φεντανύλη, μορφίνη, Αλφεντανύλη	Δεξμεδετομιδίνη (Ε.Φ) (Δ: 1-1.5μg/kg/h)	OXI	>0.05
Eliza E. (201) Moskowitz 2018	40	D-b, RCT	MEΘ-Τραύμα	Φ.Μ ΥδροM, Οξυκ.κ.α (Ισοδύναμα M)	Γκαμπαπεντίνη/P p.o (Δ:300mgX3/d x1mo)	OXI	0.87
Jens Soukup 2023(202)	79	p. RCT	MEΘ -M.A	Ρεμιφεντανύλη Σουφεντανύλη	Σεβοφλουράνιο inh (0.9-1.1%) vs Προποφόλη/Μιδαζολάμη	OXI	>0.05
Farhad Soltani 2020 (203)	56	D-b, RCT	MEΘ- M.A	Μορφίνη Φεντανύλη Μεθαδόνη	Μελατονίνη/P p.o(Δ:3mg/d)	NAI OXI OXI	<0.037 0.354 0.540
Richa Dhawan 2021 (204)	70	D-b, RCT -P	ΚΑΡΔΧ-MEΘ	Μορφίνη, Φ, Σ, κ.α (Ισοδύναμα M)	Μορφίνη I.T (Δ/X) (Δ:5μg/kg)	NAI(24 ^H - 48 ^H)	<0.001
Severin Ramin 2023 (205)	76	p. RCT-P	MEΘ-Τραύμα-M.A	Σουφεντανύλη	CPNB	NAI (24 ^H) OXI (48 ^H)	<0.03 0.16
Tanvi Khara 2020 (206)	80	Q-b, p.RCT-P	ΚΑΡΔΧ-MEΘ	Δ.A (Ισοδύναμα M)	PIFB	OXI (48 ^H)	0.14
Vivien Berthoud 2020 (207)	50	p. RCT	ΚΑΡΔΧ-MEΘ	Μορφίνη	PPI	OXI (48 ^H)	0.95
Bruno Adler M. P. Besen 2019(208)	2826	Q-E, retrospect.CS	MEΘ -M.A	Φεντανύλη (διπυρονη)	Πρωτόκολλο Πόνου	NAI	<0.001
Javad Amini Saman 2018(209)	50	D-b, RCT	MEΘ -M.A	Φεντανύλη	TENS/P	NAI	0.04
Nancy Ames 2017 (210)	41	RCT	X-MEΘ	Φ, M, ΥδροM, Επισκλ	Μουσικοθεραπεία	OXI (48 ^H)	>0.05

p. RCT-P: prospective randomized control trial placebo, D-b: Double-blinded M-c: multicenter Q-b: quadruple blinded, Q-E, retrospect.CS: quasi-experimental retrospective cohort study. TENS: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, PIFB: Pecto-Intercostal Fascial Block CPNB: continuous peripheral nerve blocks IVLI: intravenous lignocaine IT: intrathecal. PPI: Pupillometry Pain Index. RCT-P: προοπτική τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου εικονικό φάρμακο, D-b: διπλά τυφλή M-c: πολυκεντρική Q-b: τετραπλά τυφλή, Q-E, retrospect.CS: πειραματική αναδρομική μελέτη κοόρτης. TENS: Διαδερμική ηλεκτρική διέγερση νευρών, PIFB: Μεσοπλεύριος Αποκλεισμός. CPNB: συνεχείς αποκλεισμοί περιφερικών νευρών IVLI: ενδοφλέβια λιδοκαΐνη IT: ενδορραχιαία, PPI: Δείκτης πόνου με μέτρηση διαμέτρου κορών οφθαλμών.

Εικόνα 5. Έκβαση στο σύνολο των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες (ΝΑΙ:ΘΕΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ, ΟΧΙ: ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ, όσο αφορά στη μείωση των οπιοειδών).



2.4 Συζήτηση

Αυτή η ανασκόπηση συμπεριέλαβε τυχαιοποιημένες και αναδρομικές μελέτες των τελευταίων οκτώ ετών που διενεργήθηκαν σε μονάδες εντατικής θεραπείας, γενικές ή και τραύματος, διασωληνωμένους ή μη, βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που εφάρμοσαν παρεμβάσεις φαρμακολογικές ή μη, με στόχο την έκβαση στον περιορισμό της χρήσης των οπιοειδών. Σε όλες τις μελέτες ένας από τους πρωτογενείς στόχους ήταν η εκτίμηση του πόνου για την οποία χρησιμοποιήθηκαν κλίμακες: η κλίμακα vNRS (211)

για τους ασθενείς σε εγρήγορση, ενώ οι κλίμακες RASS,(62) CPOT(51) και BPS,(212) για τους ασθενείς σε καταστολή (παράρτημα).

Από το σύνολο των ασθενών (N:7894) που συμμετείχαν στις μελέτες, το 44,82% (N:3538) είχαν θετική έκβαση στην παρέμβαση που τους εφαρμόστηκε για μείωση των οπιοειδών που τους χορηγήθηκαν ενώ στο 55,18 % (N:4356), δεν υπήρξε κάποια διαφορά στην χρήση των οπιοειδών (εικόνα 5). Ο αριθμός των μελετών με θετική έκβαση (14/21), ήταν περισσότερες από αυτές με το αρνητικό αποτέλεσμα (7/21). Αξίζει να σημειωθεί ότι, η πολυκεντρική μελέτη της δεξμεδετομιδίνης με αριθμό ασθενών:3904, (49,45% του συνόλου των ασθενών), αυξάνει κατά πολύ το ποσοστό της αρνητικής έκβασης στο σύνολο των μελετών.

Συγκεκριμένα, οι Jelacic S., και συν, σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που διεξήχθη σε 68 καρδιοχειρουργημένους διασωληνωμένους μετεγχειρητικούς ασθενείς, όπου χρησιμοποιήθηκε ως μόνος φαρμακευτικός παράγοντας η ακεταμινοφαίνη ενδοφλεβίως ή placebo, ελέγχθηκε η ανταπόκριση στη δόση των οπιοειδών που χρησιμοποιήθηκαν (μετατροπή τους σε ισοδύναμα μορφίνης), σε 24 κ 48 ώρες μετά το χειρουργείο. (191) Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η ακεταμινοφαίνη μείωσε σημαντικά την κατανάλωση των οπιοειδών στις 24 ώρες, αλλά δεν υπήρξε διαφορά στις 48ώρες μετεγχειρητικά στους 68 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.

Ανάλογη προοπτική διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη πραγματοποιήθηκε από τους Altun D., και συν, σε 50 καρδιοχειρουργικούς μετεγχειρητικούς ασθενείς χρησιμοποιώντας ακεταμινοφαίνη σε συνδυασμό με την τραμαδόλη. Χορηγήθηκε σκεύασμα (συνδυασμός παρακεταμόλης 325mg και τραμαδόλης 37.5mg) από το στόμα, σε 25 από τους 50 ασθενείς, και στους υπόλοιπους placebo.(198) Σε αυτή τη μελέτη επίσης σημειώθηκε σημαντική μείωση της χορήγησης μορφίνης που έλαβαν οι ασθενείς με πρωτόκολλο PCA, σε όλες τις μετρήσεις που έγιναν ανά 6ωρο μέχρι και 48 ώρες μετεγχειρητικά αλλά και στη συνολική δόση χορήγησής της.

Τρεις από τις 21 μελέτες αφορούσαν παρεμβάσεις μέσω περιοχικών τρόπων αναλγησίας και όχι ενδοφλέβια χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων.

Η διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Dhawan R., και συνεργάτες, αφορούσε κεντρικό περιοχικό αποκλεισμό, χορήγηση υπαραχνοειδώς μορφίνης (5μg/kg),

προεγχειρητικά σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν ενδοσκοπικά-ρομποτικά για παράκαμψη στεφανιαίων αγγείων.(204) Σε 33 ασθενείς χορηγήθηκε η μορφίνη και σε 37 δόθηκε placebo. Οι ασθενείς μεταφέρθηκαν διασωληνωμένοι μετεγχειρητικά σε καρδιοχειρουργική ΜΕΘ και εκτιμήθηκε το ποσοστό της μείωσης των οπιοειδών που χορηγήθηκαν στις 24 και 48 ώρες μετά το χειρουργείο αφού μετατράπηκαν σε ισοδύναμα μορφίνης. Το αποτέλεσμα ήταν η σημαντική μείωση της μορφίνης. Οι άλλες δυο μελέτες αφορούσαν περιοχικούς περιφερικούς αποκλεισμούς νεύρων.

Οι Khera T, και συν, μελέτησαν 80 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη με ή χωρίς αντικατάσταση βαλβίδας, συμμετέχοντας σε 4-πλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου εντός δυο ωρών από την εισαγωγή τους στη καρδιοχειρουργική ΜΕΘ τους εφαρμόστηκε μεσοπλεύριος αποκλεισμός νεύρων, στους μισούς με μπουπιβακαΐνη 0.25% και στους υπόλοιπους με placebo.(206) Εκτιμήθηκε η χορήγηση οπιοειδών αφού μετατράπηκαν σε ισοδύναμα μορφίνης, 48 ώρες μετά την παρέμβαση, και φάνηκε μη στατιστικά σημαντική διαφορά.

Οι Ramin S., και συνεργάτες, πραγματοποίησαν προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, με 76 διασωληνωμένους ασθενείς με πολλαπλά τραύματα, σε μονάδα τραύματος.(205) Στους 40 από αυτούς χορηγήθηκε η συνήθης ενδοφλέβια αναλγησία και στους 36 εφαρμόστηκε συνεχής περιφερικός νευρικός αποκλεισμός (Continuous peripheral neural block, CPNB). Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι 24 ώρες μετά την εφαρμογή του νευρικού αποκλεισμού υπήρχε σημαντική μείωση της σουφεντανίλης, κάτι που δεν παρατηρήθηκε σε 48 ώρες όπου η μείωση του ίδιου οπιοειδούς δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Η κεταμίνη χρησιμοποιήθηκε ως φαρμακευτικός παρεμβατικός παράγοντας σε επτά τυχαιοποιημένες μελέτες (N:483), που διενεργήθηκαν και δημοσιεύτηκαν από το 2017 έως το 2019 και αφορούσαν τόσο ασθενείς που νοσηλεύτηκαν διασωληνωμένοι (N:433), σε γενικές μονάδες εντατικής θεραπείας αλλά και ΜΕΘ τραύματος, όσο και ασθενείς μη διασωληνωμένους σε δυο εντατικές μονάδες τραύματος (N:50). Μελέτη με 30 μη διασωληνωμένους ασθενείς με κατάγματα πλευρών, πραγματοποιήθηκε από τους Walters M., και συν.(196) Στη μελέτη αυτή, στους 15 ασθενείς χορηγήθηκε κεταμίνη σε συνεχή έγχυση 0.10mg/kg/h, για 1-2 ημέρες, και εκτιμήθηκε η μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών, κυρίως υδρομορφόνη, (μετατροπή σε ισοδύναμα μορφίνης) με θετικά στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Στη τυχαιοποιημένη μελέτη των Takieddine S., και συν, συμμετείχαν 20 μη διασωληνωμένοι ασθενείς, πολυτραυματίες που νοσηλεύτηκαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας τραύματος.(122) Στους 10 από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκε ενδοφλεβίως κεταμίνη με σύστημα ελεγχόμενο από τον ασθενή (Patient-Controlled Analgesia, PCA) σε δόση 1.5-6mg με χρόνο κλειδώματος στα 6 λεπτά, για 1-3 ημέρες και στους υπόλοιπους 10 ασθενείς χορηγήθηκε ενδοφλέβια υδρομορφίνη (0.1-0.4mg) με τον ίδιο τρόπο. Σκοπός ήταν να μελετηθεί κατά πόσο η κεταμίνη μειώνει τη συσσώρευση των οπιοειδών συγκριτικά με την υδρομορφίνη, με τελικό αποτέλεσμα θετικό υπέρ της κεταμίνης. Στις υπόλοιπες πέντε μελέτες σε διασωληνωμένους ασθενείς, χορηγήθηκε κεταμίνη, σε έγχυση με δόσεις κυμαινόμενες (0.04-2,5 mg/kg/h), και εκτιμήθηκε η μείωση της δόσης οπιοειδών που χρησιμοποιήθηκαν (φεντανύλης, μορφίνης, ρεμιφεντανύλης κ.α.). Σε όλες τις μελέτες της κεταμίνης, εκτός αυτή της ρεμιφεντανύλης τα αποτελέσματα ήταν θετικά για τη μείωση των οπιοειδών.

Συγκεκριμένα, στις 4 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε σύνολο 271 διασωληνωμένους ασθενείς (το 56,1% της ομάδας της κεταμίνης), η κεταμίνη περιόρισε σημαντικά τη χρήση των οπιοειδών που χρησιμοποιήθηκαν.(192) (193)(194)(197)

Αντίθετα, οι Perbet S., και συν, πραγματοποίησαν διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, όπου συμπεριέλαβαν 162 διασωληνωμένους ασθενείς (το 33% της ομάδας της κεταμίνης), η οποία δεν κατάφερε να δείξει το περιορισμό της χρήσης της ρεμιφεντανύλης με την χρήση κεταμίνης σε έγχυση 0.2mg/kg/h.(195)

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη των Thomas M., και συν, που πραγματοποιήθηκε σε δυο κέντρα και συμμετείχαν 21 διασωληνωμένοι ασθενείς, η ενδοφλέβια έγχυση λιδοκαΐνης χρησιμοποιήθηκε ως φαρμακευτικός παράγοντας για τη μείωση διαφόρων οπιοειδών σε γενική ΜΕΘ (μετατροπή τους σε ισοδύναμα μορφίνης).(199) Η έκβαση εκτιμήθηκε σε 6, 12 και 24 ώρες από την έναρξη της έγχυσης της λιδοκαΐνης σε ρυθμό 0.93mg/min, και ήταν σημαντικά θετική στη μείωση της κατανάλωσης των οπιοειδών. Στην πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη της δεξμεδετομιδίνης από τους Shehabi Y., και συν, το φάρμακο χορηγήθηκε σε ρυθμό έγχυσης 1-1.5μg/kg/h, σε 3904 ασθενείς ΜΕΘ (γενικές), από 74 κέντρα σε επτά χώρες , και εκτιμήθηκε η μείωση των δόσεων των οπιοειδών: φεντανύλη μορφίνη, αλφεντανύλη, που χρησιμοποιήθηκαν, με τελικά αρνητική έκβαση.(200)

Επίσης αρνητικό ήταν και το αποτέλεσμα δυο άλλων ξεχωριστών τυχαιοποιημένων μελετών όπου χρησιμοποιήθηκε ως φαρμακευτική παρέμβαση, ένα πτητικό αναισθητικό το σεβοφλουράνιο, και η γκαμπαμπετίνη. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη των Soukup J., και συν, που διεξήχθη σε 79 ασθενείς και χρησιμοποιήθηκε ως παρέμβαση το σεβοφλουράνιο ως αναισθητικό σε συγκέντρωση 0.9-1.1 %, για τουλάχιστον 48 ώρες, δεν αποδείχθηκε ότι η χρήση του σεβοφλουρανίου μειώνει την κατανάλωση των οπιοειδών: ρεμιφεντανύλης και σουφεντανίλης, σε σχέση με την ομάδα της προποφύλης/μιδαζολάμης.(202)

Στη μελέτη της γκαμπαπεντίνης από τους Moskowitz E., και συν, στην οποία συμμετείχαν 40 ασθενείς με κατάγματα πλευρών, εκτός μηχανικού αερισμού, χορηγήθηκαν σε 20 από αυτούς τους ασθενείς τυχαία (διπλή τυφλή μελέτη), γκαμπαμπετίνη 300mg από το στόμα, τρεις φορές την ημέρα για ένα μήνα, ενώ στους υπόλοιπους 20 ασθενείς χορηγήθηκε placebo.(201) Μετρώντας την κατανάλωση διαφόρων οπιοειδών τα οποία είχαν μετατραπεί σε ισοδύναμα μορφίνης, δε φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Μια άλλη ξεχωριστή κατηγορία φαρμακευτικής παρέμβασης χρησιμοποιήθηκε σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε μονάδα τραύματος με 52 διασωληνωμένους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ήταν αυτή της μελατονίνης.(203) Οι Soltani F., και συν, χορήγησαν μελατονίνη εντερικά μέσω ρινογαστρικού σωλήνα στους 26 ασθενείς ή placebo στους υπόλοιπους 26, συγκεκριμένη ώρα το πρωί (9πμ), όλες τις ημέρες νοσηλείας των ασθενών και εκτιμήθηκε η συσσώρευση των οπιοειδών που χρειάστηκε να λάβουν οι ασθενείς: φεντανύλη, μορφίνη, μεθαδόνη. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δόσεις της μεθαδόνης και της φεντανύλης, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της δόσης της μορφίνης.

Οι τελευταίες 4 μελέτες αφορούν παρεμβάσεις μη φαρμακολογικές: εφαρμογή πρωτοκόλλου για τη διαχείριση του πόνου, εκτίμηση δείκτη μέτρησης κόρης οφθαλμού, διαθερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση και μουσικοθεραπεία.

Συγκεκριμένα, οι Adler B., και συν, σε μια αναδρομική μονοκεντρική μελέτη όπου συμμετείχαν 2826 ασθενείς σε μονάδες εντατικές θεραπείας, εκτίμησαν τον περιορισμό της φεντανύλης πριν και μετά την εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου διαχείρισης πόνου, σε

988 ασθενείς πριν τη παρέμβαση και 1838 ασθενείς μετά την παρέμβαση.(208) Το πρωτόκολλο διαχείρισης του πόνου εμπεριείχε συχνή και στενή εκτίμηση του πόνου των ασθενών με κλίμακα πόνου καθώς και κλίμακα συμπεριφοράς για τους ασθενείς χωρίς επικοινωνία, για όλο το 24ωρο, συστηματική χρήση διπυρόνης ως επικουρικό αναλγητικό φάρμακο, συστηματική χρήση φεντανύλης καθώς και εκπαίδευση του προσωπικού στην σωστή χρήση μορφίνης -φεντανύλης σύμφωνα με την ισοαναλγητική δόση τους (10μg φεντανύλης= 1mg μορφίνης).Τα αποτελέσματα της μελέτης εμφάνισαν σημαντική μείωση της χρήσης της φεντανύλης έναντι της χρήσης του μη οπιοειδούς φαρμακευτικού αναλγητικού παράγοντα: διπυρόνη, μετά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου του πόνου.

Οι Berthoud V., και συν, σε μια τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη που πραγματοποίησαν, όπου συμμετείχαν 50 καρδιοχειρουργικοί ασθενείς εκτίμησαν τη μείωση της σουφεντανίλης διεγχειρητικά ως πρωτογενή σκοπό εφαρμόζοντας το δείκτη πόνου με μέτρηση της κόρης του οφθαλμού (Pupillometry Pain Index, PPI), αλλά και μετεγχειρητικά ως δευτερογενή στόχο, τη δόση της μορφίνης σε 48 ώρες μετεγχειρητικά σε καρδιοχειρουργική ΜΕΘ.(207) Η τιτλοποίηση της δόσης της σουφεντανίλης έγινε με την εφαρμογή πρωτοκόλλου ανάλογα με το μέγεθος της κόρης. Έτσι σε μύση με κόρες από 3 mm και μικρότερες, η δόση του οπιοειδούς μειωνόταν κατά 0.1ng/ml, σε κόρες 4-6mm, καμία μεταβολή δεν γινόταν στη συγκέντρωση του οπιοειδούς, ενώ σε κόρες από 7 mm και μεγαλύτερες, η συγκέντρωση του οπιοειδούς αυξανόταν κατά 0.2ng/ml. Η παρέμβαση PPI, παρόλο που μείωσε σημαντικά τη χρήση της σουφεντανίλης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, δεν επηρέασε σημαντικά τη χορήγηση της μορφίνης μετεγχειρητικά στη ΜΕΘ, στις 48 ώρες νοσηλείας.

Οι Saman J., και συν, πραγματοποίησαν τυχαιοποιημένη μελέτη με την εφαρμογή ως παρέμβαση, τη διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση στα σημεία του βελονισμού (Transcutaneous Electrical Acupuncture Stimulation, TEAS), (τεσσάρων συνεδριών των 30λεπτών για 24 ώρες).(209) Στη μελέτη συμμετείχαν 50 ασθενείς σε μηχανικό αερισμό, που νοσηλεύονταν σε γενική ΜΕΘ. Στην ομάδα των 25 ασθενών που εφαρμόστηκε το TEAS, υπήρξε σημαντική μείωση της χρήσης φεντανύλης σε 24 ώρες μετά την εφαρμογή της παρέμβασης, σε σχέση με τη placebo ομάδα.

Οι Ames N., και συν, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποίησαν, εφάρμοσαν ως παρέμβαση τη μουσικοθεραπεία μέσω ακουστικών, για 4-6 συνεδρίες/24 ωρο, για

48 ώρες , σε 20 μη διασωληνωμένους, μετεγχειρητικούς ασθενείς που νοσηλευτήκαν σε χειρουργική ΜΕΘ.(210) Η μελέτη δεν έδειξε σημαντική διαφορά στην κατανάλωση οπιοειδών, σε σχέση με την ομάδα placebo.

Στη βιβλιογραφία δεν είναι γνωστή άλλη ανασκόπηση που να εκτιμάει τον περιορισμό των οπιοειδών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με όλα τα είδη παρεμβάσεων φαρμακευτικών και μη. Στη συστηματική ανασκόπηση των Wheeler K., και συν, σκοπός ήταν η εκτίμηση της ασφάλειας και της επάρκειας της χρήσης επικουρικών φαρμακευτικών μη οπιοειδών αναλγητικών.(213) Τα συμπεράσματα ήταν ενθαρρυντικά στην χρήση αυτών των παραγόντων στη μείωση του πόνου στις 24 ώρες, καθώς και της κατανάλωσης των οπιοειδών. Συγκεκριμένα η μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών σε βαρέως πάσχοντες από τα επικουρικά φάρμακα: ακεταμινοφαίνη, δεξμεδετομιδίνη, κεταμίνη, νεφοπάμη, και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ήταν με χαμηλή επιβεβαίωση, ενώ για τη καρβαμαζεπίνη και τη τραμαδόλη η επιβεβαίωση ήταν μέτρια.

Η συστηματική ανασκόπηση από τους Zhao H., και συνεργάτες, είχε σαν πρωτογενή σκοπό την εκτίμηση του πόνου και δευτερογενώς την εκτίμηση της κατανάλωσης οπιοειδών.(214) Στην ανασκόπηση αυτή οι φαρμακευτικοί παράγοντες από 12 συνολικά μελέτες: ακεταμινοφαίνη, καρβαμαζεπίνη, κεταμίνη, νεφοπάμη, και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, είχαν σημαντική μείωση της χρήσης των οπιοειδών, την πρώτη κι δεύτερη ημέρα, εφαρμογής της παρέμβασης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στις συστηματικές ανασκοπήσεις ήταν παλαιότερες και δεν περιλάμβαναν όλους τους τρόπους παρεμβάσεων.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες 2018, (Prevention and Management Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption, PADIS) προτείνονται η ακεταμινοφαίνη, η κεταμίνη, η γκαμπαμπετίνη, η δεξμεδετομιδίνη ως επικουρικοί παράγοντες για τον περιορισμό των οπιοειδών, όμως στηρίζονται σε μικρό αριθμό παλαιότερων τυχαιοποιημένων μελετών (low evidence).(104) Η ενδοφλέβια χρήση λιδοκαΐνης δε συστήνεται γενικά , μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Προτείνεται η χρήση περιοχικής αναλγησίας ως τρόπο περιορισμού των οπιοειδών, όπως επίσης προτείνεται η μελατονίνη, η μουσικοθεραπεία, και τρόποι χαλάρωσης των ασθενών με

στόχο τη μείωση του στρες τους. Δε συστήνεται το σεβοφλουράνιο λόγω περιορισμένων δεδομένων στη βιβλιογραφία.

Στην ανασκόπηση τα περισσότερα αποτελέσματα συμβαδίζουν με τις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών. Τα δείγματα των περισσότερων μελετών είναι πολύ μικρά. Από τις μελέτες της κεταμίνης αυτή που δεν κατάφερε να αποδείξει σημαντική μείωση του οπιοειδούς ήταν όταν το οπιοειδές που χρησιμοποιήθηκε ήταν η ρεμιφεντανύλη, που πιθανά να οφείλεται στην υπεραλγησία που προκαλεί το συγκεκριμένο οπιοειδές.(195) Η υπαραχνοειδής χορήγηση μορφίνης είναι μια καλή μέθοδος μείωσης της χρήσης οπιοειδών μετεγχειρητικά όμως έχει συσχετιστεί με καθυστέρηση του χρόνου στο μηχανικό αερισμού. Όλοι οι φαρμακευτικοί παράγοντες εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικά στην ομάδα των ασθενών της ΜΕΘ, αφού συνυπάρχουν ανεπάρκειες οργάνων και χρήση πολυφαρμακίας. Η μελέτη της δεξμεδετομιδίνης ήταν μεγάλη πολυκεντρική μελέτη η οποία δεν κατάφερε να δείξει θετική έκβαση στο περιορισμό της φεντανύλης, παρόλο που υπήρχε σημαντικό όφελος στο περιορισμό της καταστολής.(200)

Η παρούσα ανασκόπηση έχει αρκετούς περιορισμούς. Οι περισσότερες από τις μελέτες που έχουν συμπεριληφθεί, έχουν μικρό δείγμα ασθενών. Κάποιες από αυτές δεν είχαν πρωτογενή σκοπό την εκτίμηση της μείωσης της κατανάλωσης των οπιοειδών. Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών καθώς και ετερογένεια μεταξύ των ασθενών. Επίσης δεν έχουν μελετηθεί οι ανεπιθύμητες ενέργειες των παρεμβάσεων ώστε να εκτιμηθεί το τελικό όφελός τους.

Η ανάγκη περισσότερων καλά σχεδιασμένων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών είναι μεγάλη. Πιθανώς ο περιορισμός είναι καλύτερα εφικτός και πετυχημένος με χρήση συγχρόνως φαρμακευτικών και μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων, συνδυασμό κλιμάκων εκτίμησης πόνου, συστηματική εφαρμογή πρωτοκόλλων πόνου, εκπαίδευση του προσωπικού, στοχεύοντας στη σωστή εκτίμηση του πόνου με σκοπό την πρόληψη και τη σωστή και επιτυχή αντιμετώπιση του. Η εφαρμογή των παραπάνω, μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη χρήση των οπιοειδών και σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες φαρμακευτικούς και μη, προλαμβάνοντας δυσμενείς καταστάσεις.

Ο πόνος των βαρέως πασχόντων ασθενών στο χώρο της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας υποεκτιμάται και είναι πολυπαραγοντικός. Ο κάθε ασθενής είναι

ξεχωριστός και κανένα πρωτόκολλο δε μπορεί να εφαρμοστεί απόλυτα. Η εφαρμογή της προσέγγισης ABCDF-δέσμης μέτρων, σε συνδυασμό με εξειδικευμένες γνώσεις ειδικών, για παράδειγμα με τη δημιουργία ομάδας πόνου εντός της ΜΕΘ και την εφαρμογή εξατομικευμένων πρωτοκόλλων μπορεί να οδηγήσει σε μια ολιστική αντιμετώπιση του πόνου των βαρέως πασχόντων ασθενών με σημαντική επιτυχία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα οπιοειδή είναι ένα από τα πιο κοινά φάρμακα που χορηγούνται στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς τόσο για την αντιμετώπιση του πόνου τους όσο και ως συμπληρωματικό φάρμακο καταστολής. Αποτέλεσμα της έκθεσης των ασθενών αυτών σε υψηλές συγκεντρώσεις οπιοειδών είναι η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών με σοβαρές επιπτώσεις.

Σκοπός: Η ελαχιστοποίηση της χρήσης οπιοειδών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, με την χορήγηση επικουρικών φαρμάκων ή μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων.

Μέθοδος: Επιλέχθηκαν 21 μελέτες (N:7894), που αφορούσαν το χρονικό διάστημα 2016-2023, με παρεμβάσεις ώστε να ελαχιστοποιηθεί η χρήση των οπιοειδών, σε πληθυσμό ενηλίκων βαρέως πασχόντων ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας. Στις μελέτες οι παρεμβάσεις ήταν φαρμακολογικές παρεμβάσεις με την χρήση: ακεταμινοφαίνης, κεταμίνης, λιδοκαΐνης, τραμαδόλης, δεξμεδετομιδίνης, γκαμπαμπετίνης, σεβοφλουρανίου, μελατονίνης καθώς και την εφαρμογή περιοχικής αναισθησίας, καθώς και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, εφαρμογή πρωτοκόλλου πόνου, δείκτη μέτρησης διαμέτρου κορών οφθαλμών, διαδερμικής ηλεκτρικής διέγερσης νεύρων και μουσικοθεραπείας.

Αποτελέσματα: Οι 14 από τις 21 μελέτες, που αντιστοιχεί στο 44,82% (N:3538) είχαν θετική έκβαση στην παρέμβαση που τους εφαρμόστηκε για μείωση των οπιοειδών, ενώ στις 7 από τις 21, ποσοστό 55,18% (N:4356), δεν υπήρξε κάποια διαφορά στη χρήση οπιοειδών. Συγκεκριμένα οι 6 (N:321) από τις 7 μελέτες (N:483) της κεταμίνης, οι μελέτες : της ακεταμινοφαίνης (N:68), της παρακεταμόλης σε συνδυασμό με τραμαδόλη (N:50), της λιδοκαΐνης (N:21), της μελατονίνης (N:56), της υπαραχνοειδούς χορήγησης μορφίνης (N:70), καθώς και της εφαρμογής: συνεχούς περιοχικού αποκλεισμού νεύρων (N:76), διαδερμικής διέγερσης νεύρων (N: 50) και πρωτοκόλλου

πόνου(N:2826), είχαν θετική έκβαση όσον αφορά στον περιορισμό των οπιοειδών. Αντίθετα η μια από τις 7 μελέτες της κεταμίνης (N:162), οι μελέτες: της δεξμεδετομιδίνης (N:3904), της γκαμπαμπετίνης (N:40), του σεβοφλουρανίου (N:79), της εφαρμογής αποκλεισμού μεσοπλευρίων νεύρων (N:80), της χρήσης δείκτη μέτρησης διαμέτρου κορών οφθαλμών (N:50) και εφαρμογής μουσικοθεραπείας (N:41), είχαν αρνητική έκβαση.

Συμπέρασμα: Παρεμβάσεις φαρμακολογικές και μη όπως η χορήγηση ακεταμινοφαίνης, λιδοκαΐνης, μελατονίνης, υπαραχνοειδούς μορφίνης, ο περιοχικός αποκλεισμός ή η διέγερση νεύρων, η εφαρμογή πρωτοκόλλων πόνου, ενδέχεται να μπορούν να, μπορούν να περιορίσουν τη χρήση οπιοειδών στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας.

ABSTRACT

Introduction: Opioids are one of the most common drugs administered to critically ill patients for pain management and as an adjunctive sedation drug. The result of the exposure of these patients to high concentrations of opioids is the occurrence of adverse effects with serious consequences.

Purpose: To minimize the use of opioids in critically ill patients, by administering adjuvant drugs or non-pharmacological interventions.

Method: Twenty-one studies (N:7894), at the period of 2016-2023, included interventions on the use of opioids, in a population of adult critically ill patients in the intensive care unit. The pharmacological implemented interventions are the following: acetaminophen, ketamine, lidocaine, tramadol, dexmedetomidine, gabapentin, sevoflurane, melatonin as well as the application of regional anesthesia. The non-pharmacological interventions that implemented are a pain protocol, pupil diameter measurement index, transcutaneous electrical nerve stimulation and music therapy.

Results: Fourteenth of the 21 studies, corresponding to 44,82% (N:3538) had a positive outcome in the intervention applied to them to reduce opioids, while in seven with a percentage of 55,18% (N:4356), there was no difference in opioid use. Specifically, in 6 (N:321) to 7 studies (N:483) of ketamine, the studies of: acetaminophen (N:68),

paracetamol in combination with tramadol (N:50), lidocaine (N:21), melatonin (N:56), intrathecal administration of morphine (N:70), as well as the application of: continuous regional nerve block (N:76), transcutaneous nerve stimulation (N:50), and a pain protocol (N:2826), had a positive outcome in opioid restriction. While one study of ketamine (N:162), the studies of: dexmedetomidine (N:3904), gabapentin (N:40), sevoflurane (N:79), intercostal nerve block (N:80), pupillary diameter index (N:50), and music therapy (N:41) had a negative outcome.

Conclusion: Pharmacological and non-pharmacological interventions such as administration of acetaminophen, lidocaine, melatonin, subarachnoid morphine, regional nerve block or stimulation, application of pain protocols, may be able to limit opioid use in critically ill intensive care unit patients.

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161: 1976-1982.
2. Jones J, Hoggart B, Withey J, Donaghue K, Ellis BW. Intensive Care Medicine What the Patients Say: A Study of Reactions to an Intensive Care Unit. *Intens. Care Med*. 1979; 5: 89-92.
3. Schelling G, Richter M, Roozendaal B, Rothenhäusler HB, Krauseneck T, Stoll C, et al. Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health-related quality-of-life outcomes after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2003; 31: 1971–80.
4. Vieira Junior JM, Prinz LH. Acute pain in the critically ill patient: revisiting the literature. *Brazilian Journal of Pain*. 2022; 5: 147-535.
5. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*. 2010; 105: 69–85.
6. Holdcroft A, Power I. Clinical review Recent developments Management of pain. 2003; 326: 635-9.
7. Lee GI, Neumeister MW. Pain: Pathways and Physiology. *Clinics in Plastic Surgery*. W.B. Saunders; 2020; 47: 173–80.
8. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation*. 2010; 120:3760–72.
9. Schaible HG. Peripheral and Central Mechanisms of Pain Generation. *Handb Exp Pharmacol*. 2007; 177: 3-28.

10. Lee GI, Neumeister MW. Pain: Pathways and Physiology. Clinics in Plastic Surgery. W.B. Saunders; 2020; 47: 173–80.
11. Treede RD. Gain control mechanisms in the nociceptive system. Pain. 2016; 157: 1199–204.
12. Treede RD, Meyr RA, Srinivasa, Raja N, Campbell JN. PERIPHERAL AND CENTRAL MECHANISMS OF CUTANEOUS HYPERALGESIA. Progress in Neurobiology 1992; 38: 397-421.
13. CROSS SA. Pathophysiology of Pain. Mayo Clin Proc. 1994; 69: 375–83.
14. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013; 41: 263–306.
15. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain Science 2000; 288:1765-9.
16. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. Br J Pain. 2012; 6:11–6.
17. Bittner EA, Steinhorn R, Martyn JAJ. Opioid-Induced Tolerance and Opioid- Induced Hyperalgesia in Critical Illness. In: Opioid Use in Critical Care N Engl J Med. 2019; 380: 365–378.
18. Wilson-Poe AR, Jeong HJ, Vaughan CW. Chronic morphine reduces the readily releasable pool of GABA, a presynaptic mechanism of opioid tolerance. Journal of Physiology. 2017 Oct 15; 595: 6541–55.
19. Wilson-Poe AR, Lau BK, Vaughan CW, Wilson-Poe A. Themed Section: Opioids: New Pathways to Functional Selectivity Repeated morphine treatment alters cannabinoid modulation of GABAergic synaptic transmission within the rat periaqueductal grey background and purpose. Br J Pharmacol. 2015; 172: 681-90.
20. Lau BK, Vaughan CW. Descending modulation of pain: The GABA disinhibition hypothesis of analgesia. Current Opinion in Neurobiology. 2014; 29: 159-64.
21. Seyedabadi M, Gharghabi M, Gurevich E V., Gurevich V V. Receptor-arrestin interactions: The gpcr perspective. Biomolecules. MDPI AG 2021; 11:218.

22. Raehal KM, Bohn LM. β -arrestins: Regulatory role and therapeutic potential in opioid and cannabinoid receptor-mediated analgesia. *Handb Exp Pharmacol*. 2014; 219: 427–43.
23. Zhao YL, Chen SR, Chen H, Pan HL. Chronic opioid potentiates presynaptic but impairs postsynaptic N-methyl-D-aspartic acid receptor activity in spinal cords: Implications for opioid hyperalgesia and tolerance. *Journal of Biological Chemistry*. 2012; 287: 25073–85.
24. Price DD, Mayer DJ, Mao J, Caruso FS. Proceedings Supplement NMDA-Receptor Antagonists: Evolving Role in Analgesia NMDA-Receptor Antagonists and Opioid Receptor Interactions as Related to Analgesia and Tolerance. *Journal of Pain and Symptom Management*. *J Pain* 2000;19: S7-11.
25. Hull LC, Llorente J, Gabra BH, Smith FL, Kelly E, Bailey C, et al. The effect of protein kinase C and G protein-coupled receptor kinase inhibition on tolerance induced by μ -opioid agonists of different efficacy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010; 332: 1127–35.
26. Melief EJ, Miyatake M, Bruchas MR, Chavkin C. Ligand-directed c-Jun N-terminal kinase activation disrupts opioid receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 11608–13.
27. Bobeck EN, Ingram SL, Hermes SM, Aicher SA, Morgan MM. Ligand-biased activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 leads to differences in opioid induced antinociception and tolerance. *Behavioural Brain Research*. 2016; 298: 17–24.
28. Morgan MM, Bobeck EN, Ingram SL. Glutamate modulation of antinociception, but not tolerance, produced by morphine microinjection into the periaqueductal gray of the rat. *Brain Res*. 2009 Oct 12; 1295: 59–66.
29. Wilson SH, Hellman KM, James D, Adler AC, Chandrakanta A. Mechanisms, diagnosis, prevention, and management of perioperative opioid-induced hyperalgesia. *Pain Manag*. 2021; 11: 405–17.
30. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *The Lancet* 2019; 393: 1558-1568.

31. Baron MJ, McDonald PW. Significant pain reduction in chronic pain patients. *J Opioid Manag.* 2006; 2: 277-82.
32. Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Remifentanyl-Acute Opioid Tolerance and Opioid-Induced Hyperalgesia: A Systematic Review. 2015; 22: 62-74.
33. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Clinical guidelines for withdrawal management and treatment of drug dependence in closed settings. World Health Organization, Western Pacific Region; 2009.
34. Rivat C, Ballantyne J. The dark side of opioids in pain management: Basic science explains clinical observation. 2016;1: e570.
35. Mao J. Clinical diagnosis of opioid-induced hyperalgesia. Vol. 40, *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2015; 40: 663-4.
36. Eisenberg E, Suzan E, Pud D. Opioid-induced hyperalgesia (OIH): A real clinical problem or just an experimental phenomenon? *J Pain Symptom Manage.* 2015; 49: 632-6.
37. Beauchamp GA, Nelson LS, Perrone J, Lyons MS. A theoretical framework and nomenclature to characterize the iatrogenic contribution of therapeutic opioid exposure to opioid induced hyperalgesia, physical dependence, and opioid use disorder. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 2020; 46: 671-83.
38. Puntillo KA, Naidu R. Chronic pain disorders after critical illness and ICU-acquired opioid dependence: Two clinical conundra. *Current Opinion in Critical Care.* 2016; 22: 506-12.
39. Olsen BF, Rustøen T, Sandvik L, Jacobsen M, Valeberg BT. Results of implementing a pain management algorithm in intensive care unit patients: The impact on pain assessment, length of stay, and duration of ventilation. *J Crit Care.* 2016; 36: 207-11.
40. Payen JF, Bosson JL, Rald Chanques G, Mantz J, Labarere J. CRITICAL CARE MEDICINE Pain Assessment Is Associated with Decreased Duration of Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit *Anesthesiology.* 2009; 111: 1308-16.
41. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1691-9.

42. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: The importance of pain and pain management. *Anesth Analg.* 2006; 102: 1267–73.
43. Jennings EM, Okine BN, Roche M, Finn DP. Stress-induced hyperalgesia *Progress in Neurobiology.* 2014; 121: 1-18.
44. Stress in the gut 1476. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 591-9.
45. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, Stanik-Hutt J, White CA, Wild LR. Pain behaviors observed during six common procedures: Results from Thunder Project II. *Crit Care Med.* 2004; 32: 421–7.
46. Puntillo K. The transition from acute to chronic pain: Might intensive care unit patients be at risk? *Annals of Intensive Care.* 2012; 2: 36.
47. Azzam PN, Alam A. Pain in the ICU: A psychiatric perspective. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2013; 28: 140-50.
48. Reardon DP, Anger KE, Szumita PM. Pathophysiology, assessment, and management of pain in critically ill adults. Vol. 72, *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2015; 72: 1531-43.
49. Seers T, Derry S, Seers K, Moore RA. Professionals underestimate patients' pain: A comprehensive review. *Pain.* 2018; 159: 811-818.
50. Ahlers SJGM, van Gulik L, van der Veen AM, van Dongen HPA, Bruins P, Belitser S V., et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care.* 2008;12: R15.
51. Severgnini P, Pelosi P, Contino E, Serafinelli E, Novario R, Chiaranda M. Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool and Behavioral Pain Scale to assess pain in critically ill conscious and unconscious patients: Prospective, observational study. *J Intensive Care.* 2016;4: 68.
52. Zhai Y, Cai S, Zhang Y. The Diagnostic Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) in ICU Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2020; 60: 847-856.
53. Rijkenberg S, Stilma W, Bosman RJ, van der Meer NJ, van der Voort PHJ. Pain Measurement in Mechanically Ventilated Patients After Cardiac Surgery: Comparison of

- the Behavioral Pain Scale (BPS) and the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT). *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31: 1227–34.
54. Gélinas C, Puntillo K, Joffe A, Barr J. A validated approach to evaluating psychometric properties of pain assessment tools for use in nonverbal critically ill adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013; 34: 153–68.
 55. Zhai Y, Cai S, Zhang Y. The Diagnostic Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) in ICU Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2020; 60: 847-856.
 56. Rouche O, Wolak-Thierry A, Destoop Q, Milloncourt L, Floch T, Raclot P, et al. Evaluation of the depth of sedation in an intensive care unit based on the photo motor reflex variations measured by video pupillometry. *Ann Intensive Care.* 2013; 3: 5.
 57. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective Assessment of the Immediate Postoperative Analgesia Using Pupillary Reflex Measurement A Prospective and Observational Study. 2012; 116: 1006-12.
 58. Abdullayev R, Yildirim E, Celik B, Topcu Sarica L. Analgesia Nociception Index: Heart Rate Variability Analysis of Emotional Status. *Cureus.* 2019; 11: e4365.
 59. Yoshida K, Obara S, Inoue S. Analgesia nociception index and high frequency variability index: promising indicators of relative parasympathetic tone. *Journal of Anaesthesia.* 2023; 37: 130-137.
 60. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative “analgesia nociception index”-guided fentanyl administration during sevoflurane anesthesia in lumbar discectomy and laminectomy: A randomized clinical trial. *Anesth Analg.* 2017; 125:81–90.
 61. Bargshady G, Zhou X, Deo RC, Soar J, Whittaker F, Wang H. Enhanced deep learning algorithm development to detect pain intensity from facial expression images. *Expert Syst Appl.* 2020; 149: 113305.
 62. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O’Neal P V, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 1338–44.

63. ICU Liberation _ SCCM.
64. Nakanishi N, Liu K, Kawakami D, Kawai Y, Morisawa T, Nishida T, et al. Post-intensive care syndrome and its new challenges in coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic: A review of recent advances and perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10 :3870.
65. Ely EW. The ABCDEF bundle: Science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med*. 2017; 45:321–30.
66. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med*. 2019; 47: 3–14.
67. Peterson PK, Chao CC, Molitor T, Murtaugh M, Sharp BM. Stress and "Pathogenesis of Infectious Disease. 1991; 13: 710-20.
68. Voiriot G, Oualha M, Pierre A, Salmon-Gandonnière C, Gaudet A, Jouan Y, et al. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Annals of Intensive Care*. Jul 2; 12:58.
69. Yanagi N, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, et al. Post-intensive care syndrome as a predictor of mortality in patients with critical illness: A cohort study. 2021;16: e0244564.
70. Mäkinen OJ, Bäcklund ME, Liisanantti J, Peltomaa M, Karlsson S, Kalliomäki ML. Persistent pain in intensive care survivors: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*. 2020; 125: 149-158.
71. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019; 160: 19-27.
72. Hayhurst CJ, Jackson JC, Archer KR, Thompson JL, Chandrasekhar R, Hughes CG. Pain and its long-Term interference of daily life after critical illness. *Anesth Analg*. 2018; 127: 690–7.

73. Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2016; 354: 572-577.
74. Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. *Progress in Neurobiology*. 2009; 88: 184-202.
75. Wohleb ES, McKim DB, Sheridan JF, Godbout JP. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: A novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Frontiers in Neuroscience*. 2015; 8: 447.
76. Anderson BJ, Mikkelsen ME. Stressing the brain: The immune system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and psychiatric symptoms in acute respiratory distress syndrome survivors. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14: 839–841.
77. Pota V, Coppolino F, Barbarisi A, Passavanti MB, Aurilio C, Sansone P, et al. Pain in Intensive Care: A Narrative Review. *Pain and Therapy*. Adis; 2022; 11: 359-367.
78. Burry LD, Williamson DR, Perreault MM, Rose L, Cook DJ, Ferguson ND, et al. Analgesic, sedative, antipsychotic, and neuromuscular blocker use in Canadian intensive care units: A prospective, multicentre, observational study. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2014; 61: 619–30.
79. Wunsch H, Hill AD, Fu L, Fowler RA, Wang HT, Gomes T, et al. New Opioid Use after Invasive Mechanical Ventilation and Hospital Discharge. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 568–75.
80. Soliman HM, Âlot CM, Vincent JL. Sedative, and analgesic Practice in the Intensive Care Unit: The Results of a European Survey, *British Journal of Anaesthesia*. 2001;87: 186-192.
81. Murdoch. Intensive care British Practice. *Intensive Care Med* 2000;26: 922-8.
82. Payen JF, Rald Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current Practices in Sedation and Analgesia for Mechanically Ventilated Critically Ill Patients A Prospective Multicentre Patient-based Study. *Anaesthesiology*. 2009; 106: 687-95.
83. Abushanab DH, Alsoukhni OA, Al-Badriyeh D. Evaluations of Morphine and Fentanyl for Mechanically Ventilated Patients with Respiratory Disorders in Intensive Care: A

Systematic Review of Methodological Trends and Reporting Quality. *Value Health Reg Issues*. 2019; 19: 7–25.

84. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, Ti LK, Howe B, Reade MC, et al. Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: A multinational prospective longitudinal cohort study. *Crit Care Med*. 2018; 46: 850–9.
85. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, List WF, Metzler H. Remifentanil versus Morphine Analgesia and Sedation for Mechanically Ventilated Critically Ill Patients A Randomized Double Blind Study. *Anaesthesiology*. 2004; 101: 640-6.
86. Payen JF, Bosson JL, Rald Chanques G, Mantz J, Labarere J. Pain Assessment Is Associated with Decreased Duration of Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit. *Anaesthesiology*. 2009; 111: 1308-16.
87. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B, et al. Open Access Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial. *Crit Care* 2004; 8: 268-80.
88. Santonocito C, Noto A, Crimi C, Sanfilippo F. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: Current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local and Regional Anaesthesia*. 2018; 11: 15-23.
89. Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43:879-923.
90. Barakat A. Revisiting Tramadol: A Multi-Modal Agent for Pain Management. *CNS Drugs*. 2019;33: 481–501.
91. Marra A, Pandharipande PP, Patel MB. Intensive Care Unit Delirium and Intensive Care Unit–Related Posttraumatic Stress Disorder. *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017; 97:1215–35.
92. Wei G, Moss J, Yuan CS. Opioid-induced immunosuppression: Is it centrally mediated or peripherally mediated? *Biochemical Pharmacology*. 2003;65:1761–6.
93. Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs*. 2019; 33:943–55.

94. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112: 991–1004.
95. Higgins C, Smith BH, Matthews K. Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2019. *Br J Anaesth* 2019; 122: 114-126.
96. Jeevendra Martyn J, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med* 2019; 380:365-378.
97. Yan Y, Chen Y, Zhang X. The effect of opioids on gastrointestinal function in the ICU. *Critical Care*. 2021; 25:370.
98. Hiser SL, Fatima A, Ali M, Needham DM. Post-intensive care syndrome (PICS): recent updates. *Journal of Intensive Care*. 2023; 11:23.
99. Mäkinen OJ, Bäcklund ME, Liisanantti J, Peltomaa M, Karlsson S, Kalliomäki ML. Persistent pain in intensive care survivors: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*. 2020; 125:149–58.
100. Von Oelreich E, Eriksson M, Sjölund KF, Discacciati A, Larsson E, Oldner A. Opioid Use After Intensive Care: A Nationwide Cohort Study. *Crit Care Med*. 2021; 49:462–71.
101. Wunsch H, Hill AD, Fu L, Fowler RA, Wang HT, Gomes T, et al. New opioid use after invasive mechanical ventilation and hospital discharge. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202:568–75.
102. Von Oelreich E, Eriksson M, Sjölund KF, Discacciati A, Larsson E, Oldner A. Opioid Use After Intensive Care: A Nationwide Cohort Study. *Crit Care Med*. 2021; 49:462–71.
103. von Oelreich E, Eriksson M, Brattström O, Sjölund KF, Discacciati A, Larsson E, et al. Risk factors and outcomes of chronic opioid use following trauma. *British Journal of Surgery*. 2020; 107:413–21.
104. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46: 825–73.

105. Oscier CD, Milner QJW. Peri-operative use of paracetamol. *Anaesthesia*. 2009;64: 65–72.
106. Klinger-Gratz PP, Ralvenius WT, Neumann E, Kato A, Nyilas R, Lele Z, et al. Acetaminophen relieves inflammatory pain through CB 1 cannabinoid receptors in the rostral ventromedial medulla. *Journal of Neuroscience*. 2018; 38:322–34.
107. Candido KD, Perozo OJ, Knezevic NN. Pharmacology of Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, and Steroid Medications: Implications for Anaesthesia or Unique Associated Risks. *Anesthesiology Clinics*. W.B. Saunders; 2017;65: 145–62.
108. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2005; 94:505–13.
109. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: Systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia*. 2017; 118: 22–31.
110. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010; 110:1170.
111. Warltier DC, Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Patient-controlled Analgesia Morphine Side Effects Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology*. 2005;102:1249-60.
112. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;357: 1909.
113. Baigent C, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2013; 382:769–79.
114. Lauretti G. Mechanisms of Analgesia of Intravenous Lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol* 2008; 58: 280-286.

115. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;6: CD009642.
116. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LHJ, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. Jun 4;6: CD009642.
117. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2011; 58: 22–37.
118. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*. 2021; 76: 238–50.
119. Masic D, Liang E, Long C, Sterk EJ, Barbas B, Rech MA. Intravenous Lidocaine for Acute Pain: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*. 2018; 38:1250–9.
120. Zhong J, Hu J, Mao L, Ye G, Qiu K, Zhao Y, et al. Efficacy of Intravenous Lidocaine for Pain Relief in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2022. Jan 17;8:706844.
121. Mo Y, Thomas MC, Antigua AD, Ebied AM, Karras GE. Continuous Lidocaine Infusion as Adjunctive Analgesia in Intensive Care Unit Patients. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57:830–6.
122. Estebe JP. Intravenous lidocaine. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. Bailliere Tindall Ltd; 2017;31: 513–21.
123. Takieddine SC, Droege CA, Ernst N, Droege ME, Webb M, Branson RD, et al. Ketamine versus hydromorphone patient-controlled analgesia for acute pain in trauma patients. *Journal of Surgical Research*. 2018; 225:6–14.
124. Manasco AT, Stephens RJ, Yaeger LH, Roberts BW, Fuller BM. Ketamine sedation in mechanically ventilated patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2020; 56:80–8.

125. Mazzeffi M, Johnson K, Paciullo C. Ketamine in adult cardiac surgery and the cardiac surgery Intensive Care Unit: An evidence-based clinical review. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2015; 38: 202–9.
126. Allen CA, Ivester JR. Ketamine for Pain Management—Side Effects & Potential Adverse Events. *Pain Management Nursing*. 2017; 18:372–7.
127. Brioni JD, Varughese S, Ahmed R, Bein B. A clinical review of inhalation anaesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *Journal of Anaesthesia*. 2017; 31:764–78.
128. Behne M, Wilke HJ, Harder S. *Clinical Pharmacokinetics* 1999;36: 13-26.
129. The_epileptogenic_property_of_sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia* 2001 May; 92:1359.
130. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A. Analgesia with sevoflurane during labour: I. Determination of the optimum concentration. *Br J Anaesth*. 2007; 98:105–9.
131. Soukup J, Schärff K, Kubosch K, Pohl C, Bomplitz M, Kompardt J. State of the art: Sedation concepts with volatile anaesthetics in critically ill patients. *Journal of Critical Care*. 2009; 24:535–44.
132. Blondonnet R, Quinson A, Lambert C, Audard J, Godet T, Zhai R, et al. Use of volatile agents for sedation in the intensive care unit: A national survey in France. 2021;16: e0249889.
133. Jabaudon M, Zhai R, Blondonnet R, Bonda WLM. Inhaled sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*. 2022; 41: 101133.
134. Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P. medical societies published the “Evidence-and Consensus-based Guidelines on the Management of Analgesia, Sedation and Delirium in Intensive Care”. Since then, several new studies and publications have considerably increased the body of evidence, including the new recom. German Interdisciplinary DAS-Taskforce; 2015. *Ger Med Sci*. 2015;13: Doc19.
135. Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Medicine*. 2020;46: 1563–6.
136. O’Gara B, Talmor D. Lung protective properties of the volatile anaesthetics. *Intensive Care Med*. 2016; 42:1487–9.

137. Yue T, Roth Z'Graggen B, Blumenthal S, Neff SB, Reyes L, Booy C, et al. Postconditioning with a volatile anaesthetic in alveolar epithelial cells in vitro. *European Respiratory Journal*. 2008; 31:118–25.
138. Kehl F, Payne RS, Roewer N, Schurr A. Sevoflurane-induced preconditioning of rat brain in vitro and the role of K ATP channels. *Brain Res*. 2004; 1021:76–81.
139. Engelhard K, Werner C, Reeker W, Lu H, Möllenberg O, Mielke L, et al. Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br J Anaesth*. 1999; 83: 415–21.
140. Werner C, Mollenberg O, Kochs E, Schulte am Esch J. Sevoflurane improves neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br J Anaesth*. 1995; 75: 756–60.
141. Zhou Z, Ying M, Zhao R, Cruz. JN. Efficacy and safety of sevoflurane vs propofol in combination with remifentanyl for anaesthesia maintenance during craniotomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100: e28400.
142. Sevoflurane (Inhalation Route) Side Effects - Mayo Clinic-Internet.
143. Lee YS, Kim WY, Lee SH, Baek SM, Ok SJ, Kim JH, et al. A case of malignant hyperthermia during anaesthesia induction with sevoflurane. *Korean J Anesthesiol*. 2010; 59(SUPPL.).
144. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*. 2015; 75: 1119–30.
145. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008; 21: 457-61.
146. Gaertner J, Fusi-Schmidhauser T. Dexmedetomidine: a magic bullet on its way into palliative care— a narrative review and practice recommendations. *Annals of Palliative Medicine*. 2022; 11: 1491–504.
147. Constantin JM, Momon A, Mantz J, Payen JF, De Jonghe B, Perbet S, et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016; 35:7–15.
148. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation Two Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2012; 307:1151-60.

149. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197:1147–56.
150. Lee C, Kim YD, Kim JN. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia. *Korean J Anesthesiol.* 2013; 64:301–7.
151. Chang CY, Challa CK, Shah J, Eloy JD. Gabapentin in acute postoperative pain management. *BioMed Research International.* 2014; 2014: 631756.
152. Suto T, Severino AL, Eisenach JC, Hayashida KI. Gabapentin increases extracellular glutamatergic level in the locus coeruleus via astroglial glutamate transporter-dependent mechanisms. *Neuropharmacology.* 2014; 81: 95–100.
153. Stoicea N, Russell D, Weidner G, Durda M, Joseph NC, Yu J, et al. Opioid-induced hyperalgesia in chronic pain patients and the mitigating effects of gabapentin. *Frontiers in Pharmacology.* 2015; 6: 104.
154. Goins A, Patel K, Alles SRA. The gabapentinoid drugs and their abuse potential. *Pharmacology and Therapeutics.* 2021; 227: 107926.
155. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005; 9: 11–24.
156. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal.* 2006;273: 2813–38.
157. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease. *Biomolecules.* 2020; 10: 1–28.
158. Lee S, Jadhav V, Ayer RE, Rojas H, Hyong A, Lekic T, et al. Dual effects of melatonin on oxidative stress after surgical brain injury in rats. *J Pineal Res.* 2009; 46: 43–8.
159. Sadanandan N, Cozene B, Cho J, Park YJ, Saft M, Gonzales-Portillo B, et al. Melatonin—A potent therapeutic for stroke and stroke-related dementia. *Antioxidants.* MDPI; 2020; 9: 1–15.

160. Huang HW, Zheng BL, Jiang L, Lin ZT, Zhang G Bin, Shen L, et al. Effect of oral melatonin and wearing earplugs and eye masks on nocturnal sleep-in healthy subjects in a simulated intensive care unit environment: Which might be a more promising strategy for ICU sleep deprivation? *Crit Care*. 2015; 14: 19.
161. Richards GA, Bentley A, Gopalan PD, Brannigan L, Paruk F. Is there a role for melatonin in the ICU? *Southern African Journal of Critical Care*. South African Medical Association; 2021; 37:77–82.
162. Zhu Y, Jiang Z, Huang H, Li W, Ren C, Yao R, et al. Assessment of melatonergics in prevention of delirium: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2020; 11.
163. Biancatelli RMLC, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. Melatonin for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Journal of Thoracic Disease*. 2020; 2: S54–65.
164. Xu L, Zhang W, Kwak M, Zhang LJ, Lee PCW, Jin JO. Protective effect of melatonin against polymicrobial sepsis is mediated by the anti-bacterial effect of neutrophils. *Front Immunol*. 2019; 10:1371.
165. Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *The Scientific World Journal* 2012:2012:640389.
166. Tuft C, Matar E, Schrire ZM, Grunstein RR, Yee BJ, Hoyos CM. Current Insights into the Risks of Using Melatonin as a Treatment for Sleep Disorders in Older Adults. *Clinical Interventions in Aging*. 2023; 18: 49–59.
167. Vance CGT, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain management*. 2014; 4:197–209.
168. Vance CGT, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain management*. 2014;4: 197–209.
169. Hinman RS, McCrory P, Pirotta M, Relf I, Forbes A, Crossley KM, et al. Acupuncture for chronic knee pain a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. 2014; 312: 1313–22.
170. Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, et al. Acupuncture for chronic pain: Individual patient data meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2012; 172: 1444–53.

171. TENS reduce visceral perception. *Dig Dis Sci* 1998 Aug; 43:1621-8.
172. Desantana JM, Da Silva LFS, De Resende MA, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaqueductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. *Neuroscience*. 2009; 163: 1233–41.
173. Meng X, Xu S, Lao L. Clinical acupuncture research in the West. *Frontiers of Medicine in China*. 2011; 5: 134–40.
174. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett*. 2004; 361:258–61.
175. Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anaesthesiology*. 2014; 120: 482–503.
176. Chen T, Zhang WW, Chu YX, Wang YQ. Acupuncture for Pain Management: Molecular Mechanisms of Action. *American Journal of Chinese Medicine*. 2020; 48: 793–811.
177. Zheng Z, Gibson S, Helme RD, Wang Y, Shao-Chen Lu D, Arnold C, et al. Effects of electroacupuncture on opioid consumption in patients with chronic musculoskeletal pain: A multicentre randomized controlled trial. *Pain Medicine*. 2019; 20: 397–410.
178. Zhang J, Wu W, Ren Y, Yuan Y, Jia L. Electroacupuncture for the treatment of cancer pain: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Frontiers in Pain Research*. 2023. May 15; 4: 1186506.
179. Lu Z, Dong H, Wang Q, Xiong L. Perioperative acupuncture modulation: More than anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115: 183–93.
180. Pittler MH, Ernst E. Complementary Therapies for Neuropathic and Neuralgic Pain Systematic Review. *Clin J Pain*. 2008; 24: 731-3.
181. Xiang A, Cheng K, Shen X, Xu P, Liu S. The Immediate Analgesic Effect of Acupuncture for Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2017; 2017:3837194.
182. Zheng X, Meng JB, Fang Q. Electroacupuncture reduces the dose of midazolam monitored by the bispectral index in critically ill patients with mechanical ventilation: An exploratory study. *Acupuncture in Medicine*. 2012; 30: 78–84.

183. Feeney C, Bruns E, Lecompte G, Forati A, Chen T, Matecki A. Acupuncture for Pain and Nausea in the Intensive Care Unit: A Feasibility Study in a Public Safety Net Hospital. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2017; 23: 996–1004.
184. Ernst E, Lee MS, Choi TY. Acupuncture: Does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews. *Pain*. 2011; 152: 755–64.
185. Warltier DC, Chernyak G V, Sessler DI. Perioperative Acupuncture and Related Techniques. *Anesthesiology* 2005; 102: 1031-49.
186. Lehmann TR, Russell DW, Spratt KF, Colby H, Liu YK, Fairchild M Lou, et al. Clinical Section Efficacy of Electroacupuncture and TENS in the Rehabilitation of Chronic Low Back Pain Patients *Pain*. 1986; 26: 277-290.
187. Wang H, Xie Y, Zhang Q, Xu N, Zhong H, Dong H, et al. Transcutaneous electric acupoint stimulation reduces intra-operative remifentanil consumption and alleviates postoperative side-effects in patients undergoing sinusotomy: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014; 112: 1075–82.
188. Fan AY, Miller DW, Bolash B, Bauer M, McDonald J, Faggert S, et al. Acupuncture’s Role in Solving the Opioid Epidemic: Evidence, Cost-Effectiveness, and Care Availability for Acupuncture as a Primary, Non-Pharmacologic Method for Pain Relief and Management– *J Integr Med*. 2017; 15: 411–25.
189. Peng T, Li XT, Zhou SF, Xiong Y, Kang Y, Cheng HD. Transcutaneous electrical nerve stimulation on acupoints relieves labor pain: A non-randomized controlled study. *Chin J Integr Med*. 2010; 16: 234–8.
190. Fox EJ, Melzack R. TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL STIMULATION AND ACUPUNCTURE: COMPARISON OF TREATMENT FOR LOW-BACK PAIN. *Pain*. 1976; 2: 141-8.
191. Chen Y, Gong Y, Huai X, Gu X, Su D, Yu W, et al. Effects of transcutaneous electrical acupuncture point stimulation on peripheral capillary oxygen saturation in elderly patients undergoing colonoscopy with sedation: a prospective randomized controlled trial. *Acupuncture in Medicine*. 2021; 39: 292–8.

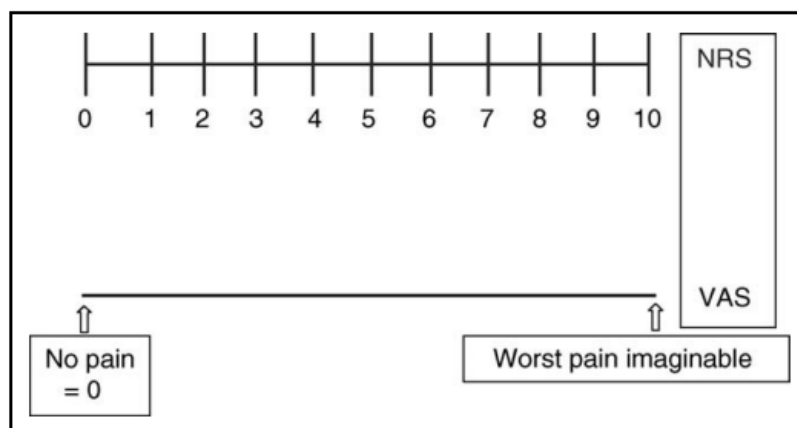
192. Jelacic S, Bollag L, Bowdle A, Rivat C, Cain KC, Richebe P. Intravenous Acetaminophen as an Adjunct Analgesic in Cardiac Surgery Reduces Opioid Consumption But Not Opioid-Related Adverse Effects: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30: 997–1004.
193. Pruskowski KA, Harbourt K, Pajoumand M, Chui SHJ, Reynolds HN. Impact of Ketamine Use on Adjunctive Analgesic and Sedative Medications in Critically Ill Trauma Patients. *Pharmacotherapy.* 2017; 37: 1537–44.
194. Groetzinger LM, Rivosecchi RM, Bain W, Bahr M, Chin K, McVerry BJ, et al. Ketamine Infusion for Adjunct Sedation in Mechanically Ventilated Adults. *Pharmacotherapy.* 2018; 38: 181–8.
195. Buchheit JL, Yeh DD, Eikermann M, Lin H. Impact of Low-Dose Ketamine on the Usage of Continuous Opioid Infusion for the Treatment of Pain in Adult Mechanically Ventilated Patients in Surgical Intensive Care Units. *J Intensive Care Med.* 2019; 34: 646–51.
196. Perbet S, Verdonk F, Godet T, Jabaudon M, Chartier C, Cayot S, et al. Low doses of ketamine reduce delirium but not opiate consumption in mechanically ventilated and sedated ICU patients: A randomised double-blind control trial. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018; 37: 589–95.
197. Walters MK, Farhat J, Bischoff J, Foss M, Evans C. Ketamine as an Analgesic Adjuvant in Adult Trauma Intensive Care Unit Patients with Rib Fracture. *Annals of Pharmacotherapy.* 2018; 52: 849–54.
198. Garber PM, Droege CA, Carter KE, Harger NJ, Mueller EW. Continuous Infusion Ketamine for Adjunctive Analgosedation in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy.* 2019; 39: 288–96.
199. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine.* 2019; 380: 2506–17.
200. Moskowitz EE, Garabedian L, Harden K, Perkins-Pride E, Asfaw M, Preslaski C, et al. A double-blind, randomized controlled trial of gabapentin vs. placebo for acute pain management in critically ill patients with rib fractures. *Injury.* 2018; 49: 1693–8.

201. Soukup J, Michel P, Christel A, Schitteck GA, Wagner NM, Kellner P. Prolonged sedation with sevoflurane in comparison to intravenous sedation in critically ill patients. A randomized controlled trial. *J Crit Care.* 2023; 74: 154251.
202. Soltani F, Salari A, Javaherforooshzadeh F, Nassajjian N, Kalantari F. The effect of melatonin on reduction in the need for sedative agents and duration of mechanical ventilation in traumatic intracranial hemorrhage patients: a randomized controlled trial. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2022; 48: 545–51.
203. Dhawan R, Daubenspeck D, Wroblewski KE, Harrison JH, McCrorey M, Balkhy HH, et al. Intrathecal Morphine for Analgesia in Minimally Invasive Cardiac Surgery: A Randomized, Placebo-controlled, Double-blinded Clinical Trial. *Anaesthesiology.* 2021; 135: 864–76.
204. Ramin S, Bringuier S, Martinez O, Sadek M, Manzanera J, Deras P, et al. Continuous Peripheral Nerve Blocks for Analgesia of Ventilated Critically Ill Patients with Multiple Trauma: A Prospective Randomized Study Abbreviated Title: Nerve Blocks in Polytrauma Patients in the ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2023; 42: 101183.
205. Khera T, Murugappan KR, Leibowitz A, Bareli N, Shankar P, Gilleland S, et al. Ultrasound-Guided Pecto-Intercostal Fascial Block for Postoperative Pain Management in Cardiac Surgery: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021; 35: 896–903.
206. Berthoud V, Nguyen M, Appriou A, Ellouze O, Radhouani M, Constandache T, et al. Pupillometry pain index decreases intraoperative sufentanyl administration in cardiac surgery: a prospective randomized study. *Sci Rep.* 2020;10: 21056.
207. Besen BAMP, Júnior APN, Lacerda FH, da Silva CMD, de Souza VT, do Nascimento Martins EV, et al. Pain management protocol implementation and opioid consumption in critical care: An interrupted time series analysis. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019; 31: 447–55.
208. AminiSaman J, Mohammadi S, Karimpour HA, Hemmatpour B, Sharifi H, Kawyannejad R. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation at the Acupuncture Points to Relieve Pain of Patients Under Mechanical Ventilation: A Randomized Controlled Study. *JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies.* 2018; 11: 290–5.

209. Ames N, Shuford R, Yang L, Moriyama B, Frey M, Wilson F, et al. Music Listening Among Postoperative Patients in the Intensive Care Unit: A Randomized Controlled Trial with Mixed-Methods Analysis. *Integr Med Insights*. 2017; 12: 1–13.
210. Gerbershagen HJ, Rothaug J, Kalkman CJ, Meissner W. Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: A cut-off point analysis applying four different methods. *Br J Anaesth*. 2011; 107: 619–26.
211. Alikiaie B, Mousavi S, Ebrahimi A, Foroughi Z. Evaluation of pain assessment and management in critically ill intubated patients in a referral university hospital in Iran. *J Res Pharm Pract*. 2019; 8: 137-142.
212. Altun D, Çınar Ö, Özker E, Türköz A. The effect of tramadol plus paracetamol on consumption of morphine after coronary artery bypass grafting. *J Clin Anesth*. 2017; 36: 189–93.
213. Wheeler KE, Grilli R, Centofanti JE, Martin J, Gelinas C, Szumita PM, et al. Adjuvant Analgesic Use in the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Explorations*. 2020; 2: E0157.
214. Zhao H, Yang S, Wang H, Zhang H, An Y. Non-opioid analgesic as adjuvants to opioid for pain management in adult patients in the ICU: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2019; 54: 136–44.

4. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

1. VERBAL NUMERAL PAIN SCALE (VNPS)



2. RICHMOND AGITATION SEDATION SCALE (RASS)

Score	Classification	(RASS)
+4	Combative	Overtly combative or violent; immediate danger to staff
+3	Very agitated	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s) or has aggressive behavior toward staff
+2	Agitated	Frequent non-purposeful movement or patient-ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	Spontaneously pays attention to caregiver
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (more than 10 seconds) awakening, with eye contact, to voice
-2	Light sedation	Briefly (less than 10 seconds) awakens with eye contact to voice
-3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
-4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

3. BEHAVIORAL PAIN SCALE (BPS)- NONITUBATED PATIENTS

Item	Description	Score
Facial expression	Relaxed	1
	Partially tightened (eg, brow lowering)	2
	Fully tightened (eg, eyelid closing)	3
	Grimacing	4
Upper limbs	No movement	1
	Partially bent	2
	Fully bent with finger flexion	3
	Permanently retracted	4
Vocalization	No pain vocalization	1
	Moaning infrequently ($\leq 3 \times / \text{min}$) and not prolonged (≤ 3 seconds)	2
	Moaning frequently ($> 3 \times / \text{min}$) or prolonged (> 3 seconds)	3
	Howling or verbal complaints including Ow! Ouch! Or breath-holding	4
Total score		3-12

4. BEHAVIORAL PAIN SCALE (BPS)

Item	Description	Score
Facial expression	Relaxed	1
	Partially tightened (eg, brow lowering)	2
	Fully tightened (eg, eyelid closing)	3
	Grimacing	4
Upper limbs	No movement	1
	Partially bent	2
	Fully bent with finger flexion	3
	Permanently retracted	4
Compliance with ventilation	Tolerating movement	1
	Coughing but tolerating ventilation most of time	2
	Fighting ventilator	3
	Unable to control ventilation	4
Total score		3-12

5. CRITICAL-CARE PAIN OBSERVATION TOOL (CPOT)

Indicator	Description and Score
Facial expression	No muscular tension observed. Relaxed, neutral: 0 Presence of frowning, brow-lowering, orbit tightening, and levator contraction. Tense: 1 All of the above facial movements plus eyelids tightly closed. Grimacing: 2
Body movement	Does not move at all (does not necessarily mean the absence of pain). Absence of movements: 0 Slow, cautious movements, touching or rubbing the pain site, seeking attention through movements. Protection: 1 Pulling at tube, attempting to sit up, moving limbs or thrashing, not following commands, striking at staff, trying to climb out of bed. Restlessness: 2
Muscle tension (evaluated by passive arm flexion and extension)	No resistance to passive movements. Relaxed: 0 Resistance to passive movements. Tense, rigid: 1 Strong resistance to passive movements, inability to complete them. Very tense or rigid: 2
Ventilator compliance (if intubated) <u>or</u> vocalization (if not intubated)	Alarms not activated, easy ventilation. Tolerating ventilation or movement: 0 Alarms stop spontaneously. Coughing but tolerating ventilator: 1 Asynchrony: blocking ventilation, alarms frequently activated. Fighting ventilator: 2 Talking in normal tone or no sound: 0 Sighing, moaning: 1 Crying out, sobbing: 2
Total score	0-8