



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

HELLENIC REPUBLIC
UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF MEDICINE



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*Τιτλοποίηση της αναλγητικής αγωγής με τη χρήση του
δείκτη NOL
σε σύγκριση με την συνήθη κλινική πρακτική σε ασθενείς
της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας.*

Σταράκη Αφροδίτη
Νοσηλεύτρια, Ειδικευμένη Επείγουσας και Εντατικής Νοσηλευτικής
ΑΜ:1130125

Φεβρουάριος 2024



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

HELLENIC REPUBLIC
UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF MEDICINE



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ

DIPLOMA THESIS

The titration of analgesic treatment using the NOL index compared to usual clinical practice in Intensive Care Unit patients.

Staraki Afroditi

RN, Specialized in Emergency and Intensive Nursing
ID code: 1130125

February 2024

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Κονδύλη Ευμορφία, Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΤΡΙΜΕΡΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κονδύλη Ευμορφία, Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ακουμιανάκη Ευαγγελία, Επίκουρη καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Βαπορίδη Αικατερίνη, Αναπληρώτρια καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κονδύλη Ευμορφία, Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ακουμιανάκη Ευαγγελία, Επίκουρη καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Βαπορίδη Αικατερίνη, Αναπληρώτρια καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΚΑΙ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η αποτελεσματική διαχείριση του πόνου στις ΜΕΘ είναι ζωτικής σημασίας καθώς ενισχύει την ανάρρωση του ασθενούς και μειώνει τις επιπλοκές. Οι ασθενείς ΜΕΘ συχνά βιώνουν δυσφορία, επηρεάζοντας ταυτόχρονα της συνολική πορεία της υγείας τους. Η χρήση εργαλείων όπως ο δείκτης NOL βοηθά στην ακριβή εκτίμηση των επιπέδων πόνου, διασφαλίζοντας με αυτόν τον τρόπο έγκαιρες παρεμβάσεις. Ο δείκτης NOL επιτρέπει την ακριβή παρακολούθηση του πόνου, την καθοδήγηση κατάλληλων θεραπειών και πιθανώς την μείωση εξάρτησης από αναλγητικά, προάγοντας έτσι την άνεση του ασθενούς και τη δυνητικά μικρότερη παραμονή στη ΜΕΘ, ενισχύοντας τελικά την καλύτερη ανάρρωση.

Η παρούσα εργασία αποτελεί μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης σε νοσηλευόμενους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου από τον Μάιο έως τον Δεκέμβριο 2023 αποσκοπώντας στην ανάδειξη του δείκτη έντασης αλγαισθησίας (NOL , Nociception level Index) ως αξιόπιστο αρωγό στην προσπάθεια επαρκούς αντιμετώπισης του πόνου στις ΜΕΘ. Μακροπρόθεσμος στόχος της μελέτης είναι να ευαισθητοποιήσει και να παρακινήσει ώστε να εξοπλισθούν όλες οι ΜΕΘ της χώρας με αυτό το χρήσιμο εργαλείο.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Ευμορφία Κονδύλη, καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής, Διευθύντρια ΜΕΘ ΠΑΓΝΗ και επιβλέπουσα αυτής της εργασίας, την κυρία Ακουμιανάκη Ευαγγελία, Επίκουρη καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας και την κυρία Βαπορίδη Αικατερίνη, Αναπληρώτρια καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας για την αρωγή και συμπαράσταση τους στην εκπόνηση αυτής της εργασίας καθώς και για την συνεισφορά τους στην ευρύτερη επιστημονική και ακαδημαϊκή κοινότητα.

Εν κατακλείδι, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους σημαντικούς ανθρώπους της ζωής μου, την οικογένεια και τους φίλους/φίλες μου, για την συμπαράσταση και αγάπη τους σε όλες τις προκλήσεις της πορείας μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	...9
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	...10
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	...11
ABSTRACT	...13
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	...17
1.1 Μονάδα Εντατικής Θεραπείας	...17
1.1.2 Πόνος στη ΜΕΘ	...18
1.1.3 Πόνος και Αλγαισθησία	...19
1.1.4 Μέθοδος εκλογής εκτίμησης πόνου	...19
1.1.4.α Συμπεριφορικά μοντέλα εκτίμησης πόνου	...20
1.1.4.β Μοντέλα ενεργοποίησης του αυτόνομου νευρικού συστήματος	...23
1.1.5 Δείκτης έντασης αλγαισθησίας	...24
1.2 Αλγαισθησία	...25
1.2.1 Ανοχή και Ευαισθησία	...25
1.2.2 Υπεραλγησία και Υποαλγησία	...25
1.2.3 Υπεραλγησία προκλημένη από οπιοειδή	...26
1.2.4 Κατευθυντήριες οδηγίες	...26
1.3 Επιπτώσεις της έλλειψης αντιμετώπισης του πόνου	...30
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	...34
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	...35
3.1 Είδος μελέτης	...35
3.2 Εργαλεία καταγραφής	...35
3.3 Σχεδιασμός μελέτης	...35
3.4 Καταγραφή δεδομένων	...36
3.5 Ηθική και Δεοντολογία της έρευνας	...37
3.6 Στατιστική Μεθοδολογία	...38
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	...39
4.1 Δημογραφικά-κλινικά χαρακτηριστικά	...39
4.2 Χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή	...41
4.3 Τιτλοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής	...42
4.4 Εφάπαξ χορήγηση αναλγησίας	...48
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	...49
6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	...53
7. ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	...55
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	...57
9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	...59

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

APACHE II	ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION
ASA	AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS
ASPMV	AMERICAN SOCIETY FOR PAIN MANAGEMENT NURSING
BMI	BODY MASS INDEX
BPS	BEHAVIORAL PAIN SCALE
CAM-ICU	CONFUSION ASSESSMENT METHOD OF THE ICU
CPOT	CRITICAL CARE OBSERVATIONAL TOOL
IASP	INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN
IBW	IDEAL BODY WEIGHT
KSCCM	KOREAN SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE
NMDA	N-METHYL-D-ASPARTIC ACID
NOL	NOCICEPTION LEVEL
NRS	NUMERICAL RATING SCALE
OIH	OPIOID INDUCED HYPERALGESIA
PMD	PAIN MODERATING DEVICE
SD	STANDARD DEVIATION
SPSS	STATISTICAL PACKAGE FOR THE SOCIAL SCIENCES
VAS	VIRTUAL ANALOG SCALE
ΗΠΑ	ΗΝΩΜΕΝΕΣ ΠΟΛΙΤΕΙΕΣ ΤΗΣ ΑΜΕΡΙΚΗΣ
ΜΕΘ	ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΠΑΓΝΗ	ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο δείκτης έντασης αλγαισθησίας (Nociception level Index, NoI) είναι ένας μη παρεμβατικός δείκτης εκτίμησης της αλγαισθησίας, κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας, ο οποίος έγινε γνωστός στην παγκόσμια βιβλιογραφία μόλις το 2013. Μέσω ενός ανιχνευτή δαχτύλου επεξεργάζεται παραμέτρους όπως τον καρδιακό ρυθμό, τη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού, το φωτοπληθυσμογραφικό πλάτος κύματος παλμού, το επίπεδο αγωγιμότητας του δέρματος, τον αριθμό διακυμάνσεων της αγωγιμότητας του δέρματος και παράγωγα χρόνου τους. Μία τελική αριθμητική τιμή προδίδει την ένταση του πόνου, με τις επιτρεπτές τιμές να κυμαίνονται στο εύρος 10-25. Σύμφωνα με προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες, ο δείκτης NoI είναι ικανός και αξιόπιστος ως προς τη διάκριση αλγογόνων ή μη ερεθισμάτων ενώ ταυτόχρονα έχει συνδράμει στην ρύθμιση των χορηγούμενων αναλγητικών φαρμάκων.

Σκοπός: Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση των ροών των χορηγούμενων αναλγητικών φαρμάκων στην τυπική πρακτική και υπό καθοδήγηση με τον δείκτη NOL, σε διασωληνωμένους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας.

Δευτερευόντως, επιδιώκεται η καταγραφή της αιμοδυναμικής και αναπνευστικής κατάστασης των ασθενών και η συνολική διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Μεθοδολογία: Σε αυτή τη προοπτική μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης συμπεριλήφθηκαν 12 ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών, σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό και λαμβάνοντας καταστολή, αναλγησία και μυοχάλαση, που εισήχθησαν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ΠΑΓΝΗ το χρονικό διάστημα Μάιος 2023- Δεκέμβριος 2023. Οι ασθενείς παρατηρήθηκαν ανά περιόδους, δηλαδή κατά baseline periodόπου χορηγούνταν η συνήθης κλινική πρακτική φροντίδας και κατά study periodόπου γινόταν η τιτλοποίηση της αναλγησίας με τον δείκτη NoI. Στην περίοδο μελέτης, εφαρμόστηκε ο δείκτης έντασης αλγαισθησίας. Μια βαθμολογία NOL μεταξύ 10 και 25 αποτέλεσε το εύρος - στόχο για την καθοδήγηση της αναλγητικής. Η μέτρηση των τιμών NOL λάμβανε χώρα κάθε 60 λεπτά μέχρι την σταθεροποίηση των τιμών στα επιτρεπτά όρια. Εάν το επίπεδο πόνου έπεφτε κάτω από το 10, για περισσότερα από 60 δευτερόλεπτα, η ροή έγχυσης των αναλγητικών μειωνόταν κατά 50% της υπάρχουσας ροής. Αντίστροφα, εάν οι τιμές υπερέβαιναν το 25 για περισσότερα από 60 δευτερόλεπτα, η ροή έγχυσης των αναλγητικών αυξανόταν κατά 50% της υπάρχουσας ροής. Μετά την αλλαγή της ροής, παρατηρήθηκε περίοδος αναμονής 60 λεπτών πριν γίνει η επόμενη προσαρμογή.

Αποτελέσματα: Σε σύγκριση με περίοδο τυπικής φροντίδας, η χορήγηση ρεμφαιντανύλης μειώθηκε κατά την τιτλοποίηση με τον δείκτη NoI από (μέσος όρος \pm SD) 6,475mg \pm 1,3653σε (μέσος όρος \pm SD) 4,295mg \pm 3,4730 ($p < 0,05$). Κατά την τιτλοποίηση της αναλγησίας, ο μέσος όρος των ωρών που πέρασαν οι ασθενείς στον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό μειώθηκαν κατά 9,75% (mean = 10,83 και \pm SD= 3 έναντι mean= 12 και \pm SD=0 της baseline period), ενώ ένας ασθενής κατάφερε να εισαχθεί σε υποβοηθούμενο μοντέλο αερισμού (8,33% του δείγματος για mean ωρών= 10). Τέλος, στην baseline περίοδο χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 4,858mg φαιντανύλης (\pm SD= 3,26) συγκριτικά με την περίοδο της μελέτης που χορηγήθηκαν μόνο 1,125mg και στη συνέχεια διεκόπη εντελώς η χορήγηση φαιντανύλης.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι χορηγούμενες δόσεις αναλγητικών επιδέχονται μείωσης, και πιο συγκεκριμένα η ρεμφαιντανύλη η οποία ανέδειξε και στατιστική σημαντικότητα. Ο δείκτης NoI μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε νοσηλευόμενους ασθενείς της ΜΕΘ για την έγκαιρη αναγνώριση, εκτίμηση και παρέμβαση του υγειονομικού προσωπικού επί επώδυνων καταστάσεων.

ABSTRACT

Background: The Nociception Level Index (NoL) is a non-invasive indicator for assessing pain intensity during general anesthesia. It was introduced to the global literature in 2013. Using a finger sensor, it processes parameters such as heart rate, heart rate variability, photoplethysmographic pulse wave amplitude, skin conductance level, number of skin conductance fluctuations, and their time derivatives. A final numerical value indicates the pain intensity, with permissible values ranging from 10 to 25. Previous studies suggest that the NoL index is capable and reliable in distinguishing painful from non-painful stimuli and contributes to the regulation of administered analgesic drugs.

Objective: The main purpose of this study is to compare the administration of analgesic drugs in usual clinical practice with guidance from the NoL index in intubated patients in the Intensive Care Unit. Secondly, the study aims to record the hemodynamic and respiratory status of patients and the overall duration of stay in the ICU.

Methods: This prospective, monocentric observational study included 12 patients aged 18 and above, intubated and receiving sedation, analgesia, and neuromuscular blockade. They were admitted to the ICU from May 2023 to December 2023. Patients were observed during baseline periods, where standard care was provided, and study periods, where analgesia was titrated using the NoL index. NoL values were measured every 60 minutes until stabilization within the permissible range. If pain levels fell below 10 for more than 60 seconds, analgesic infusion was reduced by 50%, and vice versa for levels exceeding 25. A waiting period of 60 minutes followed each adjustment.

Results: Compared to the standard care period, remifentanyl administration decreased during NoL-guided titration (mean \pm SD) from 6.475mg \pm 1.3653 to 4.295mg \pm 3.4730 ($p < 0.05$). During analgesia titration, the mean hours spent on controlled mechanical ventilation decreased by 9.75% (mean=10.83, \pm SD=3 vs. mean=12, \pm SD=0 in the baseline period). One patient transitioned to assisted ventilation (8.33% of the sample for mean hours=10). Finally, in the baseline period a mean of 4.858mg of fentanyl (\pm SD= 3.26) was administered compared to the study period when only 1.125mg was administered and then fentanyl was completely discontinued.

Conclusions: Results indicate that administered analgesic doses can be reduced, specifically remifentanyl, which showed statistical significance. The NoL index can be used in ICU patients for the timely recognition, assessment, and intervention of healthcare personnel in painful conditions.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Η Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) είναι ένα εξειδικευμένο νοσοκομειακό τμήμα που παρέχει ολοκληρωμένη και εξαιρετικά εξειδικευμένη φροντίδα σε ασθενείς που είναι βαρέως πάσχοντες ή σε κατάσταση απειλητική για τη ζωή. Εξυπηρετώντας έναν κρίσιμο ρόλο, οι πρωταρχικοί σκοποί μιας ΜΕΘ περιλαμβάνουν(1):

- Την εξυπηρέτηση ασθενών που είναι βαρέως πάσχοντες, συχνά αντιμετωπίζουν απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις όπως ανεπάρκεια οργάνων, τραύμα, σοβαρές λοιμώξεις, καρδιακά προβλήματα ή άτομα που αναρρώνουν από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται στενή παρακολούθηση και εξειδικευμένες παρεμβάσεις.
- Την διάθεση άρτιου υλικοτεχνικού εξοπλισμού για τη συνεχή παρακολούθηση ζωτικών σημείων, όπως ο καρδιακός ρυθμός, η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα οξυγόνου και η εγκεφαλική δραστηριότητα. Αυτή η παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο βοηθά τους επαγγελματίες υγείας να εντοπίζουν άμεσα αλλαγές ή επιπλοκές της κλινικής εικόνας.
- Την διάθεση εξοπλισμού όπως αναπνευστήρες, μηχανήματα αιμοκάθαρσης και συσκευές καρδιακής υποστήριξης. Ο εξοπλισμός των ΜΕΘ είναι εξειδικευμένος δεν διατίθεται σε άλλες κλινικές εντός του νοσοκομείου.
- Την προσφορά εξατομικευμένης, 24ωρης φροντίδας από μια διεπιστημονική ομάδα επαγγελματιών υγείας. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει συνήθως εντατικολόγους (εξειδικευμένους γιατρούς στην εντατική φροντίδα), άριστα καταρτισμένους και εξειδικευμένους νοσηλευτές, φυσικοθεραπευτές, φαρμακοποιούς, διαιτολόγους και άλλους ειδικούς ανάλογα με τις ανάγκες.
- Την προσφορά χώρου για άμεση μετεγχειρητική φροντίδα για ασθενείς που υποβάλλονται σε σύνθετες χειρουργικές επεμβάσεις ή για άτομα με καταστάσεις υψηλού κινδύνου οι οποίοι χρίζουν στενής παρακολούθησης, συνεχούς monitoring και υποστήριξης.
- Την διαχείριση και την πρόληψη της εξάπλωσης λοιμώξεων, ειδικά σε περιπτώσεις μεταδοτικών ασθενειών ή καταστάσεων όπου οι ασθενείς έχουν υποβαθμισμένο το ανοσοποιητικό σύστημα.

Συνοπτικά, ο κύριος στόχος της ΜΕΘ είναι η παροχή ολοκληρωμένης, εξειδικευμένης και εξατομικευμένης φροντίδας για τη σταθεροποίηση και υποστήριξη ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση, με στόχο τη βελτίωση της κατάστασής τους και τη διευκόλυνση της μετάβασής τους σε χαμηλότερο επίπεδο περίθαλψης ή ανάρρωσης.

Η ίδρυση Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) στην Ελλάδα ξεκίνησε στα μέσα του 20ου αιώνα, αλλά η ακριβής ημερομηνία δημιουργίας της πρώτης ΜΕΘ στη χώρα μπορεί να μην έχει ευρέως τεκμηριωμένο ή δημοσιοποιημένο αρχείο. Σε γενικές γραμμές, οι ΜΕΘ άρχισαν να εμφανίζονται παγκοσμίως στις δεκαετίες του 1950 και του 1960 καθώς οι ιατρικές εξελίξεις και η τεχνολογία επέτρεψαν πιο εξελιγμένα συστήματα παρακολούθησης και υποστήριξης της ζωής. Στην Ελλάδα, αυτή η εξέλιξη πιθανότατα ακολούθησε παρόμοιο χρονοδιάγραμμα. Η εξέλιξη της εντατικής θεραπείας στην Ελλάδα περιελάμβανε τη σταδιακή ίδρυση εξειδικευμένων μονάδων στα νοσοκομεία, εστιάζοντας αρχικά στην παροχή εντατικής θεραπείας σε ασθενείς σε κρίσιμες καταστάσεις(1). Συνοψίζοντας, η εστίαση των ΜΕΘ παραμένει στη βελτίωση των πόρων, των υποδομών και της τεχνογνωσίας για τη διασφάλιση ποιοτικής εντατικής θεραπείας για τους ασθενείς.

1.1.2 Πόνος στην ΜΕΘ

Ο πόνος θεωρείται το πέμπτο ζωτικό σημείο. Η αναγνώριση, αξιολόγηση και αντιμετώπιση του πόνου αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις και καίριας σημασίας ζήτηση. Οι ασθενείς των ΜΕΘ, όντες βαρέως πάσχοντες, αντιμετωπίζουν επώδυνες καταστάσεις προερχόμενες ,συχνά, από την ίδια την νόσο (2). Δυστυχώς, παρά την εξειδίκευση και τα υλικοτεχνικά/φαρμακευτικά μέσα που προσφέρει η ΜΕΘ, έρευνες έχουν δείξει ότι η επίπτωση του πόνου σε ασθενείς παθολογικής ή χειρουργικής αιτιολογίας προσεγγίζει το 50% (3)υπό την συνήθη κλινική πρακτική – ενώ σε ασθενείς υπό ηρεμία ξεπερνάει το 30% (4).

Η καθημερινή πρακτική της ΜΕΘ αναγκάζει τους ασθενείς να υπόκεινται σε πολυάριθμες διαγνωστικές και θεραπευτικές πρακτικές. Οι πιο επώδυνες διαδικασίες για τους ασθενείς είναι το γύρισμα, η ενδοτραχειακή αναρρόφηση, ο μηχανικός αερισμός, η αφαίρεση σωλήνα ή παροχέτευσης, η φροντίδα του τραύματος και η εισαγωγή αρτηριακού κεντρικού καθετήρα (2,4).

Αυτό που κάνει τον πόνο στη ΜΕΘ ιδιαίτερο, περίπλοκο και δυνητικά πιο επιβλαβή, είναι η κλινική εικόνα των ασθενών. Η πλειονότητα των βαρέως πασχόντων ασθενών βρίσκεται υπό μηχανικό αερισμό, υπό παραλήρημα και υπό γενικότερη αδυναμία επικοινωνίας. Ως αποτέλεσμα, κρίνεται αδύνατη η επικοινωνία των συναισθημάτων και του πόνου, οι εκφράσεις του προσώπου και η απόσυρση των άκρων έπειτα από επώδυνο ερέθισμα – όλα εκείνα ,δηλαδή, που θα πιστοποιούσαν την ύπαρξη του πόνου.

Εκτός της ηθικής και ανθρωπιστικής υπόστασης, η εκτίμηση και αντιμετώπιση του πόνου αποτελεί , αρχικά, ιατρικό και μετέπειτα κοινωνικό και οικονομικό ζήτημα. Ο μη ελεγχόμενος πόνος στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς ισοδυναμεί με μεγαλύτερη διάρκεια μηχανικού αερισμού, μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, αδυναμία τιτλοποίησης αναλγητικής αγωγής και εμφάνιση περιστατικών υπεραλγησίας, αυξημένη θνησιμότητα και εμφάνιση συνδρόμου χρόνιου πόνου (2,3).

1.1.3 Πόνος και Αλγαισθησία

Η Διεθνής Ένωση Μελέτης του Πόνου (IASP) ορίζει τον πόνο ως «μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή πιθανή βλάβη των ιστών». Ούσα μια καθαρά προσωπική και υποκειμενική εμπειρία, κάθε αναφορά πόνου από τον ασθενή πρέπει να γίνεται σεβαστή. Επίσης, μια ουσιώδης αλλαγή στον νέο ορισμό, σε σύγκριση με την έκδοση του 1979, αντικατέστησε την ορολογία που βασιζόταν στην ικανότητα ενός ατόμου να περιγράψει την εμπειρία του προκειμένου να χαρακτηριστεί ως «πόνος». Πλέον, η λεκτική αναφορά είναι μόνο μία από τις πολλές συμπεριφορές για την έκφραση του πόνου και η αδυναμία αυτοαναφοράς δεν αναιρεί την πιθανότητα πόνου. (5)

Εξ ορισμού, ο πόνος προορίζεται για μια συνειδητή αντίληψη και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της ασυνείδητης κατάστασης γενικής αναισθησίας (6). Για τον λόγο αυτόν και προκειμένου να διαγιγνώσκεται ο πόνος και κατά την διάρκεια αναισθησίας, δημιουργήθηκε ο όρος «αλγαισθησία» και «αλγαισθητικός πόνος».

Η αλγαισθησία αναφέρεται στη «νευρωνική διαδικασία κωδικοποίησης επιβλαβών ερεθισμάτων». Οι συνέπειες της κωδικοποίησης αυτής μπορεί να εμφανίζονται αυτόνομα (π.χ. αυξημένη αρτηριακή πίεση) ή συμπεριφορικά (π.χ. κινητικό αντανακλαστικό στέρσης) χωρίς ωστόσο να υπονοείται αναγκαία η αίσθηση του πόνου(5). Ο αλγαισθητικός πόνος προκύπτει από «πραγματική ή επαπειλούμενη βλάβη σε μη νευρικό ιστό, εμφανίζεται σε ένα φυσιολογικά λειτουργικό σωματο-αισθητικό νευρικό σύστημα και οφείλεται στην ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων»(5).

1.1.4 Μέθοδος εκλογής εκτίμησης του πόνου

Ο προηγούμενος ορισμός του πόνου από την IASP, το 1979, καταγράφεται ως εξής: «ο πόνος περιγράφεται ως μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή πιθανή βλάβη των ιστών ή περιγράφεται με όρους τέτοιας βλάβης»(5). Καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η περιγραφή του πόνου αποτελεί υψίστης σημασίας και απαραίτητη προϋπόθεση για να τεθεί ο ορισμός. Ως εκ τούτου, η περιγραφή του πόνου οφείλει να τεθεί ως η μέθοδος εκλογής (λεγόμενο golden standard) για την αναγνώριση και εκτίμηση του πόνου.

Η ρουτίνα των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) παρουσιάζει πολυπλοκότητες. Το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό αντιμετωπίζει συνεχώς πολυάριθμες προκλήσεις αναφορικά με την εκτίμηση και αξιολόγηση του πόνου. Πληθώρα ασθενών βρίσκεται υπό καταστολή και μυοχάλαση, υπό μηχανικό αερισμό ή εμφανίζει αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης. Παρ' όλης της προσπάθειας λεπτομερούς αξιολόγησης και παρατήρησης αντιδράσεων από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (όπως η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή της καρδιακής συχνότητας) (6), αναπόφευκτα ο πόνος υποδιαγιγνώσκεται στις ΜΕΘ.

Η δήλωση της Αμερικανικής Εταιρείας Νοσηλευτικής Διαχείρισης του Πόνου (ASPMN) κατά την οποία προτείνεται μια προσέγγιση 4 βημάτων για την αξιολόγηση του πόνου, θέτει έμμεσα τους στόχους για το προσωπικό των ΜΕΘ. Συνοπτικά, με βάση την ASPMN, προτείνεται: να επιδιώκεται πάντα η λήψη αναφοράς του πόνου από τον ίδιο τον ασθενή, να χρησιμοποιείται μια επικυρωμένη κλίμακα πόνου συμπεριφοράς ή να αναζητούνται αλλαγές συμπεριφοράς, να ερωτηθεί η οικογένεια ή ο φροντιστής σχετικά με τις

συμπεριφορές πόνου του ασθενούς και να επιχειρείται μια αναλγητική πρακτική επί υποψίας πόνου, ακολουθούμενη πάντα από επανέλεγχο.(7)

Η ανάπτυξη και εφαρμογή κλιμάκων και εργαλείων για την εκτίμηση του πόνου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με επηρεασμένο επίπεδο επικοινωνίας καθίσταται καίριας σημασίας. Παρακάτω θα αναλύσουμε συνοπτικά τα μοντέλα εκτίμησης πόνου χωρίζοντάς τα ως συμπεριφορικά και σε μοντέλα ενεργοποίησης του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

1.1.4.α Συμπεριφορικά μοντέλα εκτίμησης πόνου

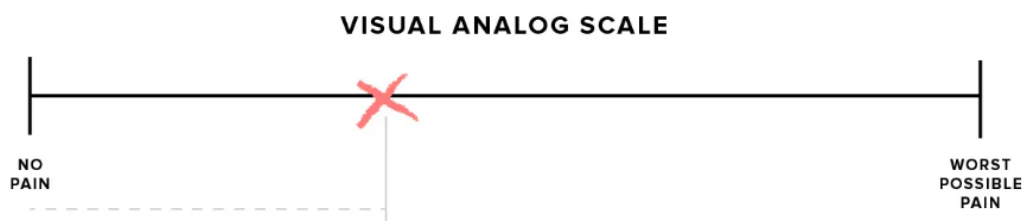
Τα συμπεριφορικά μοντέλα εκτίμησης πόνου αναπτύχθηκαν από την ανάγκη εκτίμησης του πόνου σε ασθενείς με αδυναμία αποτελεσματικής επικοινωνίας. Εντούτοις, δεν έχουν λάβει όλα τα μοντέλα την επικύρωση για την χρήση τους σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας.

Η αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης (Numerical Rating Scale, NRS) αποτελεί ίσως την πιο γνωστή και ευρέως χρησιμοποιούμενη συμπεριφορική κλίμακα εκτίμησης του πόνου. Βασίζεται σε ένα αριθμητικό εύρος από το 0 έως το 10 (εικόνα 1). Το 0 αντιπροσωπεύει τον μηδενικό πόνο και το 10 αντιπροσωπεύει τον χειρότερο δυνατό πόνο. Μέγιστο αποδεκτό σκορ της κλίμακας είναι το 3. Η NRS είναι μία από τις κλίμακες που έχουν λάβει επικύρωση για την χρήση της σε ασθενείς με οξύ άλγος, αλλά όχι σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό. (8)



Εικόνα 1. Αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης (9)

Μία ακόμη κλίμακα η οποία δεν έχει λάβει επικύρωση για τους ασθενείς των ΜΕΘ, είναι η οπτική αναλογική κλίμακα (Virtual Analog Scale, VAS). Με τρόπο παρόμοιο εκείνου της NRS, η VAS μετράται μέσω ενός χάρακα 100mm με κινητό κέρσορα (εικόνα 2). Στην αριστερή πλευρά αναγράφεται «χωρίς πόνο» και στη δεξιά πλευρά αναγράφεται «ο χειρότερος δυνατός πόνος». Μέγιστο αποδεκτό σκορ της κλίμακας είναι τα 30mm.(8,10)



Εικόνα 2. Οπτική αναλογική κλίμακα (9)

Ο Rayen και οι συνεργάτες του, το 2001, σχεδίασαν και μελέτησαν την πρώτη κλίμακα εκτίμησης πόνου για βαρέως πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ - την κλίμακα συμπεριφοράς πόνου (Behavioral Pain Scale, BPS) (11). Χρησιμοποιείται έπειτα από παρατήρηση του ασθενούς για περίπου 1 λεπτό και βασίζεται στο άθροισμα τριών υποκατηγοριών: της έκφρασης του προσώπου, των κινήσεων των άνω άκρων και της συμμόρφωσης με μηχανικό αερισμό (Πίνακας 1). Κάθε υποκατηγορία βαθμολογείται από το 1 έως το 4, ανάλογα με τις απαντήσεις. Επομένως, οι τελικές βαθμολογίες κυμαίνονται από 3 (χωρίς πόνο) έως 12 (μέγιστος πόνος). Μέγιστο αποδεκτό σκορ της κλίμακας είναι το 5(12).

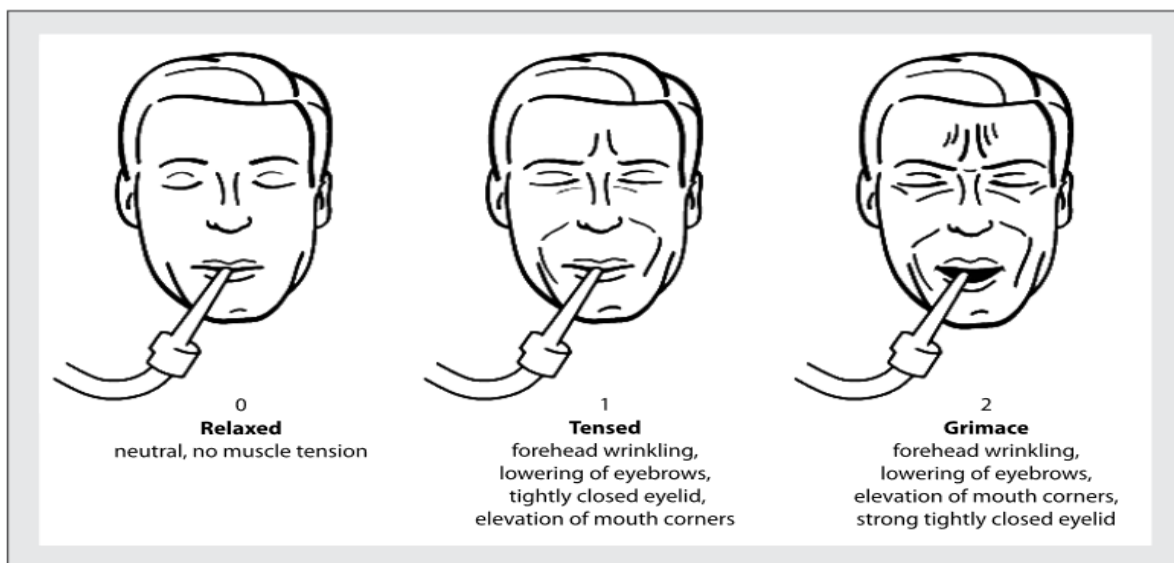
Πίνακας 1. Η κλίμακα συμπεριφοράς πόνου. (13)

The Behavioral Pain Scale

Item	Description	Score
Facial expression	Relaxed	1
	Partially tightened	2
	Fully tightened	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 for most of the time	2
	Fighting ventilator	3
	Unable to control ventilation	4

Η δεύτερη επικυρωμένη κλίμακα για ασθενείς των ΜΕΘ εισήχθη, το 2006, από τους Gélinas και συνεργάτες - το εργαλείο παρατήρησης πόνου εντατικής φροντίδας (Critical-Care Pain Observation Tool, CPOT) (πίνακας 2, εικόνα 3)(13). Το εργαλείο περιλαμβάνει 4 κατηγορίες συμπεριφοράς: τις εκφράσεις του προσώπου, τις κινήσεις σώματος, την μυϊκή ένταση, τη συμμόρφωση με τον αναπνευστήρα (για διασωληνωμένους ασθενείς) ή τη λεκτική έκφραση (για μη διασωληνωμένους ασθενείς). Κάθε κατηγορία βαθμολογείται σε κλίμακα 0–2. Μέγιστο αποδεκτό σκορ του εργαλείου είναι το 3 (14).

Εικόνα 3. Εργαλείο παρατήρησης πόνου εντατικής φροντίδας (CPOT). Η εικόνα διευκρινίζει την υποκατηγορία των εκφράσεων του προσώπου.



Indicator	Description	Score
Facial expressions	No muscle tension observed	Relaxed, neutral 0
	Presence of frowning, brow lowering, orbit tightening and levator contraction or any other change (e.g. opening eyes or tearing during nociceptive procedures)	Tense 1
	All previous facial movements plus eyelid tightly closed (the patient may present with mouth open or biting the endotracheal tube)	Grimacing 2
Body movements	Does not move at all (doesn't necessarily mean absence of pain) or normal position (movements not aimed toward the pain site or not made for the purpose of protection)	Absence of movements or normal position 0
	Slow, cautious movements, touching or rubbing the pain site, seeking attention through movements	Protection 1
	Pulling tube, attempting to sit up, moving limbs/thrashing, not following commands, striking at staff, trying to climb out of bed	Restlessness/Agitation 2
Muscle tension	No resistance to passive movements	Relaxed 0
Evaluation by passive flexion and extension of upper limbs when patient is at rest or evaluation when patient is being turned	Resistance to passive movements	Tense, rigid 1
	Strong resistance to passive movements or incapacity to complete them	Very tense or rigid 2
Compliance with the ventilator (intubated patients)	Alarms not activated, easy ventilation	Tolerating ventilator or movement 0
	Coughing, alarms may be activated but stop spontaneously	Coughing but tolerating 1
OR	Asynchrony: blocking ventilation, alarms frequently activated	Fighting ventilator 2
Vocalization (extubated patients)	Talking in normal tone or no sound	Talking in normal tone or no sound 0
	Sighing, moaning	Sighing, moaning 1
	Crying out, sobbing	Crying out, sobbing 2
Total		0-8

Πίνακας 2. Εργαλείο παρατήρησης πόνου εντατικής φροντίδας (CPOT). (12)

1.1.4.β Μοντέλα ενεργοποίησης του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Η ανάπτυξη μεθόδων για παρακολούθηση της αναλγησίας βρίσκεται ακόμη σε πρωταρχικά στάδια. Το ενδιαφέρον της ερευνητικής κοινότητας είναι έντονο καθότι δεν έχει καθιερωθεί, μέχρι στιγμής, η μέθοδος εκλογής εκτίμησης της αλγαισθησίας και του πόνου.

Οι αναισθησιολόγοι αντιμετωπίζουν συχνά προκλήσεις όσον αφορά την εκτίμηση του πόνου σε κατεσταλμένους ασθενείς. Στην καθημερινή τους πρακτική, ως ρουτίνα, επιλέγουν να χρησιμοποιούν φυσιολογικές αποκρίσεις του οργανισμού, όπως η ταχυκαρδία, η εφίδρωση κ.α. , προκειμένου να εντοπίσουν τον πόνο. Εντούτοις, η αναισθησία μπορεί να καταστείλει τις οδούς του πόνου, δυσχεραίνοντας ακόμη περισσότερο το έργο τους. Οι φυσιολογικές αυτές αποκρίσεις του οργανισμού δύναται να αργήσουν να εκδηλωθούν, να επηρεαστούν από συνυπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή (βήτα αποκλειστές) είτε να μην αποτελούν ευαίσθητο και ειδικό δείκτη – δη σε ασθενείς υπό μυοχάλαση. Εν κατακλείδι, η εκτίμηση των φυσιολογικών αποκρίσεων του οργανισμού δεν αποτελεί ουσιώδη αρωγό στην εκτίμηση του πόνου υπό αναισθησία.

Ακόμη και τα συμπεριφορικά μοντέλα εκτίμησης του πόνου δεν βρίσκουν συχνή πρακτική και δεν προτιμώνται σε ασθενείς υπό καταστολή. Θεωρείται ότι αυτοί οι δείκτες περιλαμβάνουν κάποιας μορφής υποκειμενικότητα από την πλευρά του αξιολογητή/ιατρού και , ως εκ τούτου, δεν μπορούν να αποτελέσουν πλήρη αντικειμενική πρακτική αξιολόγησης του πόνου. Με την εξέλιξη της επιστήμης δημιουργήθηκαν διάφορες τεχνικές παρακολούθησης του πόνου, όπως η αγωγιμότητα του δέρματος (Skin Conductance) (MedStorm innovations, AS, Oslo, Norway) (15), η μέτρηση της κόρης του ματιού (Pupillometry) (IDMED, Marseille, France) (16), ο δείκτης έντασης αλγαισθησίας (Nociception Level Index) (17), ο δείκτης αναλγησίας/αλγαισθησίας (Analgesia Nociception Index) (Mdoloris Medical Systems, Loos, France) (18) και άλλοι. Η διαφορά αυτών των τεχνικών είναι ότι χρησιμοποιούν τις αλλαγές στην ενεργοποίηση της συμπαθητικής δραστηριότητας ή τις μειώσεις του παρασυμπαθητικού τόνου, οι οποίες προκύπτουν έπειτα από επώδυνο ερέθισμα (19).

1.1.5 Δείκτης έντασης αλγαισθησίας

Παρά την πρόοδο της επιστήμης και της συνειδητοποίησης της επίδρασης της χορήγησης αναλγητικών, η δημιουργία ενός αποτελεσματικού monitoring αλγαισθησίας παραμένει πρόκληση. Ολοένα και περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα δημοσιεύονται σχετικά με την αποτελεσματική διαχείριση του πόνου κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και την υπό καθοδήγηση χορήγηση αναλγητικών.

Ο Ben-Israel και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που δημοσίευσαν μελέτη για τον δείκτη NoL το 2013 (17). Ο δείκτης NoL δημιουργείται από μια μη γραμμική παλινδρόμηση random forest χρησιμοποιώντας πέντε διαφορετικές παραμέτρους. Οι παράμετροι αυτοί συγκεντρώνονται μέσω ενός ανιχνευτή δακτύλου που είναι συνδεδεμένος σε μια συσκευή που ονομάζεται Pain Moderating Device (PMD 100TM) (Medasense Biometrics Ltd, Ramat Gan, Ισραήλ).

Στις παραμέτρους περιλαμβάνονται: ο καρδιακός ρυθμός (HR), η μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού (HRV) στην ισχύ ζώνης 0,15 έως 0,4 Hz, το φωτοπληθυσμογραφικό πλάτος κύματος παλμού (PPGA), το επίπεδο αγωγιμότητας του δέρματος (SC), ο αριθμός διακυμάνσεων της αγωγιμότητας του δέρματος και παράγωγα χρόνου τους. Ένας μονοδιάστατος αριθμός από το 0 έως το 100, που προκύπτει στο PMD, συσχετίστηκε αναλογικά με τον πόνο. Το PMD200TM είναι η πιο πρόσφατη έκδοση της PMD παρέχοντας αποτελεσματικότερους αισθητήρες και ενσωματωμένο μετατροπέα αναλογικού σε ψηφιακό σήμα.

Ο δείκτης NoL έχει ήδη αποδειχθεί πολλά υποσχόμενο εργαλείο για την αξιολόγηση της αίσθησης πόνου στην αναισθησία και σε χώρους εντατικής θεραπείας. Στόχος του είναι να παρέχει ένα ποσοτικό μέτρο της ανταπόκρισης του ασθενούς σε επώδυνα ερεθίσματα, βοηθώντας έτσι τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να διαχειριστούν αποτελεσματικότερα την αναισθησία και την αναλγησία.

Έρευνες και μελέτες έχουν δείξει ότι:

- Με τη συνεχή παρακολούθηση του δείκτη NoL, οι αναισθησιολόγοι μπορούν να προσαρμόσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τις δόσεις της αναισθησίας και της αναλγησίας, με στόχο τη διατήρηση της κατάλληλης ισορροπίας μεταξύ της ανακούφισης από τον πόνο και της αποφυγής της υπερβολικής καταστολής(6,16,18,20–39).
- Προσφέρει μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση στη διαχείριση του πόνου παρέχοντας ανακούφιση σε πραγματικό χρόνο για το επίπεδο πόνου του ασθενούς(2,4,7,8,15–17,20,35,41–44).
- Η σωστή διαχείριση του πόνου και των επιπέδων αναισθησίας μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα, μειωμένες επιπλοκές και ταχύτερη ανάρρωση μετά από χειρουργική επέμβαση ή κρίσιμη ασθένεια(4,12,40–48).

Η κλινική χρησιμότητα, η ακρίβεια και η αποτελεσματικότητά του δείκτη NoL σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών και χειρουργικές επεμβάσεις αποτελούν αντικείμενο συνεχιζόμενης έρευνας και μελετών επικύρωσης. Προς στιγμήν, ο δείκτης NoL δείχνει πολλά υποσχόμενος και έχει εφαρμοστεί σε ορισμένα περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης, αλλά η ευρεία υιοθέτησή του και η οριστική επικύρωσή του απαιτούν περαιτέρω έρευνα, μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας και συνεχείς προόδους στην τεχνολογία και τις τεχνικές παρακολούθησης.

1.2 Αναλγησία

Η χορήγηση αναλγησίας και καταστολής αποτελεί μία από τις κύριες πρακτικές στην ΜΕΘ. Η επαρκής χορήγηση αναλγητικών και κατασταλτικών φαρμάκων στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, αυξάνει την άνεση, μειώνει την απόκριση στο στρες και διευκολύνει τις καθημερινές διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία η μακροπρόθεσμη ευεργετική επίδραση της επαρκούς αναλγησίας/καταστολής ως προς τη μείωση των επιπλοκών του αναπνευστικού συστήματος (ατελεκτασία, πνευμονία), το παραλήρημα, τη διέγερση και τα επεισόδια ατυχηματικής αποσωλήνωσης (49).

Εδώ και δεκαετίες, η χορήγηση οπιοειδών αποτελεί το συνηθέστερο μέσο για την αντιμετώπιση του μέτριου ή/και σοβαρού σε ένταση πόνου. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, τα οπιοειδή αποτελούν τα συνηθέστερα συνταγογραφούμενα φάρμακα (50). Έρευνες παρατήρησης έχουν δείξει ότι τα οπιοειδή είναι η κύρια αναλγητική θεραπεία σε περισσότερο από το 80% των ασθενών υπό μηχανικό αερισμό, υποδεικνύοντας έτσι την χρήση τους και στις ΜΕΘ (3).

Εμβαθύνοντας στον τομέα της αναλγησίας και των οπιοειδών, οφείλουμε να διαλευκάνουμε κάποιους ορισμούς.

1.2.1 Ανοχή και Ευαισθησία

Η ανοχή είναι μια φαρμακολογική έννοια που αναφέρεται στην σταδιακή έλλειψη ανταπόκρισης/αποτελεσματικότητας σε ένα φάρμακο, απαιτώντας προοδευτικά αυξανόμενη δόση(50,51). Ανεπιθύμητα συμβάντα –από διαφόρων ειδών φάρμακα-, τα οποία παρατηρούνται κατά την ανοχή είναι ο κνησμός, η ναυτία, η καταστολή και η αναπνευστική καταστολή(50).

Η ευαισθησία, αναφέρεται επίσης και ως αντίστροφη ανοχή, είναι ένα φαρμακολογικό φαινόμενο κατά το οποίο ,μετά από επανειλημμένη χορήγηση, παρουσιάζεται αυξημένη ανταπόκριση/ αποτελεσματικότητα του φαρμάκου (50).

1.2.2 Υπεραλγησία και Υποαλγησία

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ένωση Μελέτης του Πόνου (IASP), υπεραλγησία θεωρείται «ο αυξημένος πόνος από ένα ερέθισμα που συνήθως προκαλεί πόνο», ο οποίος αντανακλάται κατά τη διέγερση του αυξημένου κατωφλίου (5). Στα πλαίσια της ΜΕΘ, η υπέρμετρη αντιμετώπιση του πόνου ενδείκνυται να οδηγήσει σε παρατεταμένο μηχανικό αερισμό, παρατεταμένη γνωστική εξασθένηση, αυξημένη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, παραλήρημα, αναπνευστική καταστολή, ασυγχρονία ασθενούς – αναπνευστήρα και αιμοδυναμική έκπτωση(3,6).

Από την άλλη πλευρά, υποαλγησία θεωρείται «ο μειωμένος πόνος ως απόκριση σε ένα συνήθως επώδυνο ερέθισμα» (5). Η ανεπαρκής εκτίμηση του πόνου, η υποδιάγνωση αυτού και κατά συνέπεια η υποδοσολογία αναλγητικών φαρμάκων, μπορεί να βλάψει τον ασθενή. Ο ασθενής με υποδοσολογία χορηγούμενων αναλγητικών πιθανόν να παρουσιάσει διέγερση, απροσδόκητη κίνηση κατά τη χειρουργική επέμβαση, ταχυκαρδία και υπέρταση ή νευρο-ενδοκρινική απόκριση με πιθανές επιπτώσεις στον οξύ ή χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο(6).

1.2.3 Υπεραλγησία προκληθείσα από οπιοειδή

Κάποιες από τις κοινές ανησυχίες αναφορικά με τη χρήση οπιοειδών αποτελούν η πιθανότητα εμφάνισης επιβλαβών παρενεργειών, η σωματική εξάρτηση και ο εθισμός(52). Εντούτοις, η επιστημονική κοινότητα φαίνεται να προβληματίζεται σχετικά με την υπεραλγησία που προκαλείται από οπιοειδή (Opioid Induced Hyperalgesia, OIH).

Η OIH ορίζεται ως μια κατάσταση ευαισθησίας που προκύπτει από την μακροχρόνια έκθεση σε οπιοειδή φάρμακα. Η κατάσταση χαρακτηρίζεται από μια παράδοξη απόκριση κατά την οποία ένας ασθενής που λαμβάνει αναλγητική αγωγή με οπιοειδή δύναται να γίνει πιο ευαίσθητος σε ορισμένα επώδυνα ερεθίσματα. Ο τύπος του πόνου που βιώνεται μπορεί να είναι ίδιος με τον υποκείμενο πόνο ή διαφορετικός. Ο ακριβής μηχανισμός που διεγείρει την εμφάνιση της OIH δεν είναι ακόμη κατανοητός. Η επικρατούσα άποψη αναφέρει ότι προκύπτει από αλλαγές στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα που οδηγούν σε ευαισθησία των οδών αλγαισθησίας (50).

Υποψία πρέπει να τίθεται στους κλινικούς ιατρούς όταν η επίδραση της θεραπείας με οπιοειδή φαίνεται να εξασθενεί, απουσία εξέλιξης της νόσου και στο πλαίσιο διάχυτης αλλοδυνίας. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη μείωση της δόσης των οπιοειδών και σταδιακή διακοπή τους ή τη συμπλήρωση με ρυθμιστές υποδοχέων NMDA(50,52,53).

1.2.4 Κατευθυντήριες οδηγίες

Η επιτροπή τυποποίησης της Κορεατικής κοινότητας Ιατρικής Εντατικής Θεραπείας (KSCCM) δημοσίευσε, το 2021, τις κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής αναφορικά με τον πόνο, τη διέγερση, το παραλήρημα, την ακινησία και τις διαταραχές ύπνου στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας(40). Η επιτροπή αναφέρει ότι ,σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία, ο έλεγχος του πόνου και της καταστολή μέσω πρωτοκόλλου ενδέχεται να μειώσει τις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, την υπόταση, τη βραδυκαρδία, τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και την ένταση του πόνου. Προτείνεται συνεπώς η τακτική αξιολόγηση πόνου βάσει πρωτοκόλλου (χρησιμοποιώντας επικυρωμένα εργαλεία) και η συνταγογράφηση του είδους αλλά και της δοσολογίας των αναλγητικών φαρμάκων, επίσης βάσει πρωτοκόλλου.

Παρακάτω παρατίθενται λεπτομερώς οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον πόνο της KSCCM, πίνακες αναφορικά με τις δράσεις των οπιοειδών (πίνακας 3) και μη οπιοειδών (πίνακας 4) αναλγητικών, καθώς και διάγραμμα ροής (διάγραμμα 1) για την διαχείριση του πόνου στη ΜΕΘ :

- Όλοι οι ασθενείς της ΜΕΘ έχουν το δικαίωμα να λαμβάνουν επαρκή αναλγησία και διαχείριση του πόνου (strong recommendation).
- Οι κλινικοί ιατροί να πραγματοποιούν αξιολογήσεις ρουτίνας και αναπαραγωγίμου πόνου και να αξιολογούν τις αποκρίσεις στη θεραπεία του πόνου χρησιμοποιώντας την αυτοαναφορά του ασθενούς ή τις Κλίμακες Συμπεριφοράς Πόνου (BPS) (moderate recommendation).
- Η αυτοαναφορά ενός ασθενούς για την ένταση του πόνου είναι υπόδειγμα αναφοράς για την αξιολόγηση και τη θεραπεία του πόνου. Η Αριθμητική Κλίμακα

- Αξιολόγησης 0–10 (NRS) συνιστάται για την εκτίμηση του πόνου (moderate recommendation).
- Τα πιο αξιόπιστα εργαλεία για την αξιολόγηση του πόνου σε ενήλικες ασθενείς ΜΕΘ που δεν έχουν δυνατότητα αυτοαναφοράς είναι το BPS και το CPOT (moderate recommendation).
 - Συνιστάται το σχέδιο θεραπείας και ο στόχος της βέλτιστης διαχείρισης του πόνου να καθορίζονται μεμονωμένα ή εξατομικευμένα και όλοι οι συμμετέχοντες κλινικοί ιατροί να μοιράζονται αυτές τις πληροφορίες για συνεπή αναλγητική θεραπεία (low recommendation).
 - Εάν απαιτείται συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών, συνιστάται η φαιντανύλη, η υδρομορφόνη και η ρεμιφεντανύλη (low recommendation).
 - Μια στρατηγική «πολυμορφικής αναλγησίας» είναι πιθανό να μειώσει την κατανάλωση οπιοειδών με βελτιωμένα αποτελέσματα ρύθμισης και ελέγχου και αποτελέσματα επικεντρωμένα στον ασθενή (low recommendation).
 - Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η ακεταμινοφαίνη και η νεφοπάμη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως επικουρικά οπιοειδή αναλγητικά σε βαρέως πάσχοντες ενήλικες (low recommendation).
 - Η γκαμπαπεντίνη, η καρβαμαζεπίνη και η πρεγκαμπαλίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί με ένα οπιοειδές για τη διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου (strong recommendation).
 - Κεταμίνη χαμηλών δόσεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα σε ένα οπιοειδές για τη διαχείριση του πόνου (low recommendation).
 - Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση ή μια στρατηγική διαλείπουσας προγραμματισμένης χορήγησης αναλγητικών είναι πιο χρήσιμη για τη διατήρηση σταθερής αναλγητικής δράσης από τη χορήγηση κατόπιν αιτήματος του ασθενούς (moderate recommendation).
 - Μια συσκευή αναλγησίας ελεγχόμενης από τον ασθενή (PCA) βοηθά στη χορήγηση οπιοειδών σε ασθενείς που μπορούν να κατανοήσουν και να χειριστούν τη συσκευή (moderate recommendation).
 - Η φαιντανύλη ή η ρεμιφαιντανύλη για την ταχεία διαχείριση του πόνου είναι χρήσιμη για ασθενείς σε οξείες καταστάσεις (moderate recommendation).
 - Η φαιντανύλη, η υδρομορφόνη ή η ρεμιφαιντανύλη είναι χρήσιμες για ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια ή νεφρική ανεπάρκεια (low recommendation).
 - Συνιστάται η χρήση μορφίνης και υδρομορφόνης με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης εάν ο ασθενής χρειάζεται αναπόφευκτα διαλείποντες εφάπαξ ώσεις (low recommendation).
 - Τα οπιοειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή λόγω αναπνευστικής καταστολής, υπότασης που προκαλείται από οπιοειδή και μειωμένης κινητικότητας του εντέρου (low recommendation).
 - Η χορήγηση κετορολάκης θα πρέπει να χρησιμοποιείται για έως και 5 ημέρες. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά για πιθανή νεφρική ανεπάρκεια και γαστρεντερική αιμορραγία (low recommendation).
 - Η ενδοφλέβια ακεταμινοφαίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω της υπότασης που σχετίζεται με την ενδοφλέβια ακεταμινοφαίνη, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε έως και 50% των ασθενών (low recommendation).

Πίνακας 3. Φαρμακολογικές δράσεις οπιοειδών αναλγητικών

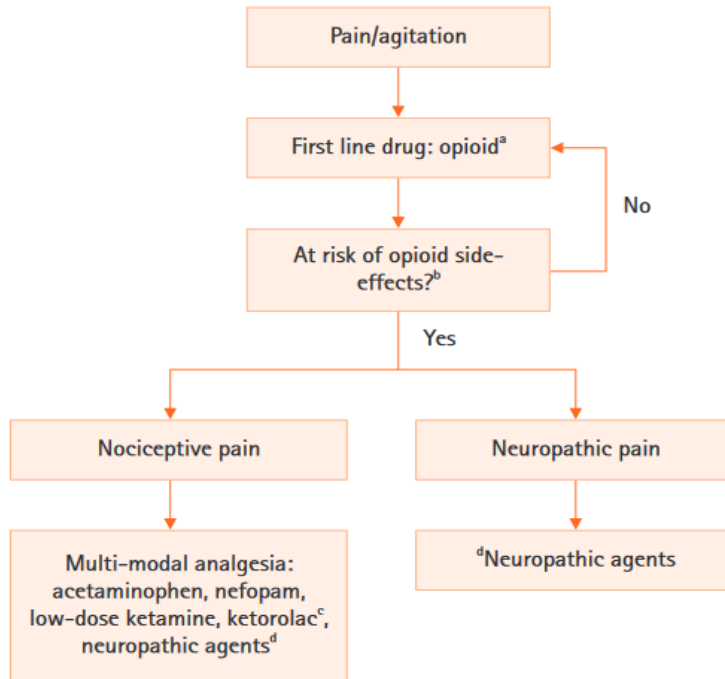
Opioids (route)	Equianalgesic dose	Onset	Elimination half-life	Intermittent dosing	IV infusion rate	Side effect and other information
Morphine (IV)	10 mg	5–10 min	3–4 hr	2–4 mg q1–2 hr	2–30 mg/hr	Accumulation in patients with liver dysfunction
Hydromorphone (IV)	1.5 mg	5–15 min	2–3 hr	0.2–0.6 mg q1–2 hr	0.5–3 mg/hr	Accumulation in patients with kidney and liver dysfunction
Fentanyl (IV)	100 µg	1–2 min	2–4 hr	0.35–0.5 µg q 0.5–1 hr	0.7–10 µg/kg/hr	Accumulation in patients with kidney and liver dysfunction, release of histamine
Remifentanyl (IV)		1–3 min	3–10 min		Loading dose: 1.5 µg/kg Maintenance dose: 0.5–15 µg/kg/hr	Available regardless of liver and kidney dysfunction

IV: intravenous.

Non-opioids (route)	Elimination half-life	Metabolic pathway	Intermittent dosing	Side effect
Acetaminophen (IV)	2 hr	Glucuronidation, sulfonation	650 mg IV every 4 hr–1,000 mg IV every 6 hr; max dose ≤4 g/day	Contraindication in hepatic dysfunction
Ketamine (IV)	2–3 hr	N-demethylation	Loading dose: 0.1–0.5 mg/kg IV followed by 0.05–0.4 mg/kg/hr	Hallucinations, other psychological disturbances
Ketorolac (IM/IV)	2.4–8.6 hr	Hydroxylation, conjugation/renal excretion	30 mg IM/IV, then 15–30 mg IM/IV every 6 hr up to 5 day; max dose: 120 mg/day ×5 days	Renal toxicity, GI bleeding
Ibuprofen (IV)	2.2–2.4 hr	Oxidation	400–800 mg IV every 6 hr infused over >30 min; max dose: 3.2 g/day	Renal toxicity, GI bleeding
Gabapentin (PO)	5–7 hr	Renal excretion	Starting dose: 100 mg PO three times daily; maintenance dose: 900–3,600 mg/day in three divided doses	Sedation, confusion, dizziness, ataxia; adjust dosing in renal failure patients
Carbamazepine (PO)	Initial: 25–65 hr Then: 12–17 hr	Oxidation	Starting dose: 50–100 mg PO bid; maintenance dose: 100–200 mg every 4–6 hr; max dose: 1,200 mg/day	Nystagmus, diplopia, dizziness, lethargy, lightheadedness

IV, intravenous; IM, intramuscular; PO, per os; GI, gastrointestinal.

Πίνακας 4. Φαρμακολογικές δράσεις μη οπιοειδών αναλγητικών



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής διαχείρισης πόνου για βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

^aΟπιοειδή: μορφίνη, υδρομορφόνη, φαιντανύλη και ρεμφεντανύλη.

^bΠαρενέργειες: αναπνευστική καταστολή, κώμα, παράλυση/ειλεός κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, υπεραλγησία και ανοσοκαταστολή.

^cΚετολοράκη: συνιστάται για χρήση εντός 5 ημερών.

^dΝευροπαθητικοί παράγοντες: γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη και καρβαμαζεπίνη.

1.3 Επιπτώσεις της έλλειψης αντιμετώπισης του πόνου

«Η παράλογη αποτυχία αντιμετώπισης του πόνου θεωρείται παγκοσμίως ως κακή ιατρική, ανήθικη πρακτική και κατάργηση ενός θεμελιώδους ανθρώπινου δικαιώματος» (54). Αυτή η φράση αναφέρθηκε από τον Brennan και τους συνεργάτες του, στο άρθρο Διαχείριση πόνου: ένα θεμελιώδες ανθρώπινο δικαίωμα, αναδεικνύοντας την αναγκαιότητα διαχείρισης και θεραπείας του πόνου αλλά και το ηθικό καθήκον. Στο ίδιο ύφος, ο Faber Langendoen και οι συνεργάτες του έγραψαν: «Πολλοί πιστεύουν ότι η υποχρέωση των γιατρών να φροντίζουν τον πόνο των ασθενών είναι η ουσία του ιατρικού επαγγέλματος»(54).

Εκτός όμως από την ηθική και ανθρωπιστική σκοπιά της διαχείρισης του πόνου, στην βιβλιογραφία έχουν εξακριβωθεί οι σοβαρότατες επιπτώσεις της μη αντιμετώπισης του πόνου τόσο σε ιατρικό όσο και σε κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο.

Σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, η έλλειψη αντιμετώπισης του πόνου έχει συσχετιστεί με αυξημένη διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό και εν τέλει σε μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής σε ΜΕΘ. Ο πόνος έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στον υποαερισμό και στον μειωμένο βήχα, αυξάνοντας την πιθανότητα ατελεκτασίας και την κατακράτηση των βρογχικών εκκρίσεων. Όλα τα παραπάνω συμβάλλουν στην εμφάνιση της πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (VAP)(54). Επιπροσθέτως, ο μηχανικός αερισμός οδηγεί έμμεσα και σε άλλες ιατρικές επιπλοκές όπως τα έλκη πίεσης, τα γαστρικά έλκη, τη μυϊκή αδυναμία και τη νεφρική ανεπάρκεια(55). Ο πόνος πρόκειται να εμποδίσει ή να καθυστερήσει τον απογαλακτισμό από την μηχανική υποστήριξη του αερισμού, οδηγώντας σε φαύλο κύκλο. Σε μετεγχειρητικούς ασθενείς της ΜΕΘ, ιδίως εκείνων που έχουν υποστεί χειρουργείο κοιλιάς ή θώρακα, η παρατεταμένη σύσπαση των κοιλιακών μυών που προκύπτει από πόνο ενδέχεται να επηρεάσει την φυσιολογική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος λόγω των μειωμένων αναπνευστικών όγκων, της μειωμένης λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) και της μειωμένης λειτουργικής ζωτικής χωρητικότητας (FVC)(55). Για τους νοσηλευόμενους της ΜΕΘ γενικότερα, η ανεπαρκής αντιμετώπιση του πόνου έχει επίσης συσχετιστεί με ανοσοκαταστολή, πηκτικές παθήσεις, δυσκολία ρύθμισης γλυκόζης, ισχαιμία του μυοκαρδίου, μειωμένη οξυγόνωση των ιστών, θρομβοεμβολές, υπερκαταβολισμό, μειωμένη επούλωση τραυμάτων και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (42).

Ειδικά για τους ασθενείς της ΜΕΘ, έχει αναπτυχθεί ένα συγκεκριμένο σύνδρομο που αφορά τον πόνο – το σύνδρομο μετά-εντατικής θεραπείας (post intensive care syndrome, PICS). Χαρακτηρίζεται ως «μια μυριάδα χρόνιων εξουθενωτικών συμπτωμάτων, συχνά συμπεριλαμβανομένου του χρόνιου πόνου, που σχετίζεται με παρατεταμένη φροντίδα στη ΜΕΘ». Ο ακριβής μηχανισμός είναι ακόμα προς διερεύνηση, ωστόσο θεωρείται ότι η παρατεταμένη ή κατ' εξακολούθηση διέγερση των αλγοϋποδοχέων μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας που οδηγούν τον οξύ πόνο να εξελιχθεί σε χρόνιο πόνο. Επεμβατικές συσκευές και θεραπευτικές πρακτικές που χρησιμοποιούνται καθημερινά στην εντατική νοσηλεία, όπως η εισαγωγή και τοποθέτηση ενδοτραχειακού σωλήνα, η αναρρόφηση, η παρουσία θωρακικών σωλήνων, η φροντίδα τραύματος, οι γαστρικοί σωλήνες και οι συχνές μετακινήσεις οδηγούν σε παρατεταμένες περιόδους πόνου, οι οποίες συχνά δεν επιλύονται. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς καθίστανται επιρρεπείς στην ανάπτυξη υπεραλγησίας ή αλλοδυνίας. Περισσότεροι παράγοντες για ανάπτυξη του συνδρόμου παρατίθενται στον Πίνακα 5(42).

Πίνακας 5. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιου πόνου μετά την ΜΕΘ (42).

Table 1. Risk Factors for Development of Chronic Post-ICU Pain
Severe sepsis
Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
Surgery
Presence of preoperative pain
Prolonged ICU stay
Prolonged hospitalization
Prolonged mechanical ventilation
Post-ICU depression or anxiety
Posttraumatic stress disorder (PTSD)
Use of corticosteroids
Use of nondepolarizing neuromuscular blockers

Source: References 5, 19-27.

Ο πόνος επηρεάζει και την ευζωία και την κοινωνική ζωή των ατόμων σε πολλαπλά επίπεδα. Σε μία έρευνα με ασθενείς που έχουν υποστεί ριζική προστατεκτομή, ολική αρθροπλαστική ισχίου ή ολική αρθροπλαστική γόνατος, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς παρουσίαζαν χαμηλή βαθμολογία σε διάφορες μετρήσεις, όπως του σωματικού πόνου, της σωματικής λειτουργίας και της κοινωνικής λειτουργικότητας(41). Ο πόνος αυξάνει σημαντικά τις διαταραχές του ύπνου, τη σεξουαλική δυσλειτουργία και την ανικανότητα των ασθενών να εκτελούν σωματικές δραστηριότητες, την ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος, την εξάρτηση από φάρμακα και τη εξάρτηση από μέλη της οικογένειας ή άλλους φροντιστές(41,44).

Ακόμα, ο πόνος είναι ένας από τους συνηθέστερους λόγους μετεγχειρητικής επανεισαγωγής στο νοσοκομείο αυξάνοντας σημαντικά το κόστος της νοσοκομειακής περίθαλψης. Το μέσο κόστος ανά ασθενή για επανεισαγωγή στο νοσοκομείο, στις ΗΠΑ, λόγω πόνου υπολογίζεται στα 1,869 με 4,553 δολάρια ανά επίσκεψη(41,47). Θεωρώντας δεδομένο ότι πάνω από το 80% των ασθενών βιώνουν μετεγχειρητικό πόνο (56), και παρά τη διαθεσιμότητα επαρκών αναλγητικών πρακτικών, η ανεπαρκής αντιμετώπιση του πόνου συμβάλλει στο αυξημένο οικονομικό κόστος της αποκατάστασης της υγείας και στην κατάχρηση των παρεχόμενων πόρων υγειονομικής περίθαλψης. Εκτός από το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης, ο πόνος συμβάλλει και στα αυξημένα βάρη της φροντίδας από την οικογένεια και τους σημαντικούς άλλους, στις αυξημένες δαπάνες για την κάλυψη της φαρμακευτικής αγωγής, στην απώλεια μισθών και τη μη παραγωγικότητα, στο κόστος των αποζημιώσεων και ενίοτε στο κόστος των δικαστικών διαδικασιών (44).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συγκριθούν οι δόσεις των χορηγούμενων αναλγητικών φαρμάκων κατά την συνήθη κλινική πρακτική και υπό καθοδήγηση με τον δείκτη NOL, σε διασωληνωμένους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας.

Δευτερεύοντες στόχοι είναι:

1. Η καταγραφή των ωρών που παραμένουν οι ασθενείς σε μηχανικό αερισμό
2. Η καταγραφή των ωρών που παραμένουν οι ασθενείς σε ελεγχόμενο μοντέλο μηχανικού αερισμού
3. Η καταγραφή της επίδρασης στις δόσεις των στάγδην αγγειοδραστικών και κατασταλτικών φαρμάκων κατά τη χρήση του NoL.
4. Η καταγραφή των συνολικών ωρών νοσηλείας στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Είδος μελέτης

Πρόκειται για μονοκεντρική προοπτική μελέτη σύγκρισης ασθενών που εισήχθησαν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Περιφερειακού Γενικού νοσοκομείου Ηρακλείου (ΜΕΘ ΠαΓΝΗ) κατά το χρονικό διάστημα Μάιος 2023- Δεκέμβριος 2023.

Κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη αποτέλεσαν:

- Ασθενείς άνω των 18 ετών
- Επεμβατικός μηχανικός αερισμός
- Υπό αγωγή αναλγητικών, κατασταλτικών και μυοχαλαρωτικών φαρμάκων

Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν:

- Μη κατανόηση σκοπού μελέτης / μη συναίνεση
- Τετραπληγία
- Ιστορικό κατάχρησης ουσιών
- Ιστορικό λήψης νευρομυϊκών αποκλειστών ή b-blockers στην κοινότητα
- Ψυχιατρική διάγνωση
- Διάγνωση παραληρημάτος πριν την έναρξη της μελέτης
- Ιστορικό χρόνιου πόνου
- Σημαντικές καρδιακές αρρυθμίες
- Διάγνωση για συγγενή έλλειψη ευαισθησίας στον πόνο

3.2 Εργαλεία καταγραφής

Ως εργαλείο καταγραφής δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το CritisMedical όπως αυτό δημιουργήθηκε από τον φορέα CritisMedical Synergy ΙΚΕ του Πανεπιστημίου Κρήτης (ISO 9001: 2015, ISO 13485: 2016 και ISO 14001:2015) (57).

3.3 Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη είχε μία ομάδα ασθενών και πραγματοποιήθηκε σε ένα τριτοβάθμιο κέντρο. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στην έρευνα εφόσον πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και έπειτα από συναίνεση του οικείου περιβάλλοντος. Λήφθηκε γραπτή συγκατάθεση από τους συγγενείς του εκάστοτε ασθενή πριν από τη συμμετοχή και η έρευνα διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

Baseline period

Οι ασθενείς της παρούσας μελέτης παρακολουθούνταν για 12 ώρες. Κατά το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα παρείχαμε συνήθη κλινική φροντίδα σύμφωνα με τις πρακτικές της διεπιστημονικής ομάδας της ΜΕΘ ΠαΓΝΗ. Το διάστημα αυτό θα αναφέρεται ως «baseline period». Το είδος και η ροή χορήγησης των αναλγητικών φαρμάκων καθοριζόταν από τον θεράποντα ιατρό, την επιστημονική ομάδα, μια προκαθορισμένη επιθυμητή συγκέντρωση των αναλγητικών στο πλάσμα, το πρωτόκολλο χορήγησης αναλγησίας της ΜΕΘ και την κλινική εικόνα του ασθενούς. Δεν υπήρχαν περιορισμοί στο χρονοδιάγραμμα των αλλαγών των ροών των αναλγητικών.

Study period

Με το πέρας των 12 ωρών, τοποθετήθηκε στους ασθενείς η συσκευή NOL (PMD-200, Medasense Biometrics Ltd., Israel). Ο ανιχνευτής δαχτύλου, που περιέχει αισθητήρες για τη μέτρηση των διαφορετικών συνιστωσών του επιπέδου πόνου, τοποθετήθηκε στον παράμεσο και το άκρο παρέμενε θερμό με την χρήση κλινοσκεπασμάτων. Μια βαθμολογία NOL μεταξύ 10 και 25 αποτέλεσε το εύρος στόχος για την καθοδήγηση της αναλγητικής αγωγής, όπως συνιστάται από τον κατασκευαστή και έχει χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενη δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή. Η μέτρηση των τιμών NOL λάμβανε χώρα κάθε 60 λεπτά μέχρι την σταθεροποίηση των τιμών στα επιτρεπτά όρια. Εάν το επίπεδο πόνου έπεφτε κάτω από το 10, για περισσότερα από 60 δευτερόλεπτα, η ροή έγχυσης των αναλγητικών μειωνόταν κατά 50% της υπάρχουσας ροής. Αντίστροφα, εάν οι τιμές υπερέβαιναν το 25 για περισσότερα από 60 δευτερόλεπτα, η ροή έγχυσης των αναλγητικών αυξανόταν κατά 50% της υπάρχουσας ροής. Μετά την αλλαγή της ροής, εφαρμόστηκε περίοδος αναμονής 60 λεπτών πριν γίνει η επόμενη προσαρμογή. Εάν ο δείκτης NOL αυξανόταν απροσδόκητα κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος και ο υπεύθυνος ιατρός το θεωρούσε δυνητικά επιβλαβές για τον ασθενή, εδύνατο να εξετάσει το ενδεχόμενο απόκλισης από το πρωτόκολλο των αναλγητικών για να τον επαναξιολογήσει.

3.4 Καταγραφή δεδομένων

Τόσο κατά το χρονικό διάστημα «baseline», όσο και κατά το χρονικό διάστημα «study» καταγράφηκαν:

- Σύνολο ωρών σε μηχανικό αερισμό, σύνολο ωρών σε υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό
- Επιπλοκές: επεισόδια ασυγχρονίας με τον μηχανικό αερισμό, ανάγκη επανεισαγωγής σε ελεγχόμενο μοντέλο αερισμού, ατυχηματική αποσωλήνωση, καρδιακές αρρυθμίες
- Ελάχιστες και μέγιστες ροές κατασταλτικών, αναλγητικών και αγγειοδραστικών φαρμάκων: προποφόλη, ρεμιφαιντανύλη, μιδαζολάμη, φαιντανύλη, cisatracurium,

δεξμεδετομιδίνη, μορφίνη, τραμαδόλη, νορεπινεφρίνη, δοβουταμίνη, βασοπρεσίνη, εσμολόλη, νιτρογλυκερίνη, λαβεταλόλη

- Άθροισμα mg κατασταλτικών, αναλγητικών και αγγειοδραστικών φαρμάκων

Επιπλέον και ανεξαρτήτως χρονικού διαστήματος καταγράφηκαν:

- Δημογραφικά στοιχεία: φύλο, ύψος, BMI, IBW, ημερομηνία έναρξης μελέτης
- Συννοσηρότητες
- Καταγραφή χαρακτηριστικών διασωλήνωσης εντός ΜΕΘ: Cormack-Lehane score, αποσωλήνωση
- Συνολικές ώρες παραμονής στη ΜΕΘ
- Χρήση εργαλείων: ASA score, APACHE II score, CAM ICU score
- Περιστατικά μετεγχειρητικής παρακολούθησης και είδος χειρουργείου

3.5 Ηθική και Δεοντολογία της έρευνας

Πριν την ένταξη των ασθενών στη μελέτη προηγήθηκε ενημέρωση των συγγενών/σημαντικών άλλων και ακολούθησε ενυπόγραφη συγκατάθεση. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν δεν περιείχαν προσωπικά στοιχεία των ασθενών από τα οποία θα μπορούσε να αποκαλυφθεί η ταυτότητά τους με οποιοδήποτε τρόπο, ήταν απόλυτα εμπιστευτικά και πρόσβαση σε αυτά είχαν μόνο τα μέλη της ερευνητικής ομάδας. Τα δεδομένα υποβλήθηκαν σε ποιοτική και ποσοτική επεξεργασία, αποκλειστικά για τη συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη. Η δημοσίευση θα περιλαμβάνει αποκλειστικά τα τελικά αποτελέσματα της έρευνας χωρίς να αποκαλύπτονται προσωπικά στοιχεία οποιουδήποτε ατόμου. Η πλήρης εμπιστευτικότητα των προσωπικών δεδομένων τηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας και παραμένει δεσμευτική για όλα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας ακόμη και μετά την ολοκλήρωσή της.

Ζητήθηκε η άδεια της Διευθύντριας του τμήματος για την διενέργεια της έρευνας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του ΠΑΓΝΗ.

Ζητήθηκε και ελήφθη άδεια διενέργειας της συγκεκριμένης έρευνας (Αρ. πρωτοκόλλου 18061/29-05-2023) από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΠΑΓΝΗ (18061/20-07-2023) και από το Διοικητικό συμβούλιο του νοσοκομείου (1192/28/09-08-2023).

3.6 Στατιστική Μεθοδολογία

Τα δεδομένα καταγράφηκαν σε μια βάση δεδομένων του Microsoft Excel. Η ανάλυση του συνόλου δεδομένων εκτελέστηκε με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού SPSS 29.

Οι ποσοτικές μεταβλητές που τηρούν μια κανονική κατανομή οριοθετήθηκαν χρησιμοποιώντας μέσες τιμές συνοδευόμενες από τυπική απόκλιση (μέσος όρος \pm Τυπική απόκλιση). Οι μη κανονικά κατανομημένες μεταβλητές απεικονίστηκαν μέσω των διαμέσου τιμών παράλληλα με το διατεταρτημόριο (διάμεσος, IQR 25-75%).

Οι περιγραφές για τις ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν χρησιμοποιώντας απόλυτες μετρήσεις (n) και σχετικές συχνότητες (%).

Κατά τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές αξιολογήσεις όπως τα t-tests και η ANOVA, ενώ χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές αναλύσεις, συγκεκριμένα οι δοκιμές Mann-Whitney και Kruskal-Wallis. Για ποιοτικές μεταβλητές, ή κατά περίπτωση, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμή χ^2 που διορθώθηκε από τον Fisher (Fisher exact test). Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson για να διερευνηθεί η έκταση της επιρροής μεταξύ των μεταβλητών. Κατά την αξιολόγηση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων μεταξύ των ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμή Wilcoxon signed-rank test (Wilcoxon signed-rank test).

Ένα προκαθορισμένο επίπεδο στατιστικής σημασίας καθορίστηκε σε τιμή p μικρότερη από 0,05 σε όλες τις αναλύσεις.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Δημογραφικά – Κλινικά χαρακτηριστικά

Ένα σύνολο 12 ασθενών συμπεριλήφθηκε στη μελέτη. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών όπως η ηλικία, το φύλο, το βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος, τα περιστατικά διασωλήνωσης, τα αποτελέσματα των εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και τα αίτια εισαγωγής παρατίθενται στον πίνακα 6. Ο μέσος όρος ηλικίας προσεγγίζει τα 65 έτη, με την τυπική απόκλιση να υπολογίζεται στα $\pm 13,61$. Το 66,66% των ασθενών ήταν άνδρες και το 33,33% ήταν γυναίκες με μέσο όρο βάρους 74,5 κιλά ($\pm SD$ 26,189), μέσο όρο δεικτών μάζας σώματος 29,83 ($\pm SD= 10,91$) και μέσο όρο ύψους 159cm ($\pm SD= 12,20$). Μόνο το 41,66% έχριζε διασωλήνωσης εντός ΜΕΘ και από το οποίο η ολότητα έλαβε βαθμό ίσο με 1 στο σύστημα κατάταξης Cormack-Lehane (πλήρης ορατότητα γλωττίδας, εύκολη διασωλήνωση). Το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων χαρακτηρίστηκε με ASA score ίσο με 2 (1= 25%, 1E= 8,33%, 2= 33,33%, 3= 8,33%, 4= 16,66%, 4E= 8,33%). Στο σύστημα αξιολόγησης οξείας φυσιολογίας και χρόνιας υγείας (APACHEII) ο μέσος όρος υπολογίστηκε στο 17,66 ($\pm SD= 7,96$). Τόσο κατά τη baseline period όσο και κατά τη study period, η πλειοψηφία των ασθενών λάμβανε αρκετά κατασταλτικά ώστε να μπορεί να εξαχθεί αποτέλεσμα σχετικά με την σύγχυση και το παραλήρημα (CAM-ICU score, C = 91.66%, δεν αναγράφεται σε πίνακα). Το 50% των συμμετεχόντων εισήχθη στη ΜΕΘ έχοντας ως αίτιο νοσηλείας την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Ως αίτια εισαγωγής καταγράφηκαν επίσης τα εξής: ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, βακτηριακή πνευμονία, καρδιακή ανακοπή με επιτυχή ανάνηψη, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με οξεία παρόξυνση, μυελογενής λευχαιμία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Ακόμα, συννοσηρότητες του καρδιαγγειακού συστήματος καταγράφηκαν σε ποσοστό 58,33%, αναπνευστικού συστήματος σε ποσοστό 41,66% και χρόνιας νεφρικής νόσου σε ποσοστό 25%. Μόνο ένας εκ των δώδεκα ασθενών προσήλθε στη ΜΕΘ για μετεγχειρητική παρακολούθηση και συγκεκριμένα έπειτα από νευροχειρουργικό χειρουργείο (πίνακας 7). Ο πίνακας 8 μας πληροφορεί για τα χαρακτηριστικά του μηχανικού αερισμού για τη συνολική διάρκεια της μελέτης (baseline και study period). Αξίζει να αναφερθεί ότι κατά την τιτλοποίηση της αναλγησίας με τον δείκτη έντασης αλγαισθησίας, ο μέσος όρος των ωρών που πέρασαν οι ασθενείς στον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό μειώθηκαν κατά 9,75% (mean = 10,83 και $\pm SD= 3$ έναντι mean= 12 και $\pm SD=0$ της baseline period), ενώ ένας ασθενής κατά την study period κατάφερε να εισαχθεί σε υποβοηθούμενο μοντέλο αερισμού (8,33% του δείγματος για mean ωρών= 10). Τέλος, ο μέσος όρος νοσηλείας στην ΜΕΘ, από την εισαγωγή στη μονάδα έως και το τέλος του διαστήματος μελέτης, ήταν 111,33 ώρες ($\pm SD= 71,83$).

ΑΣΘΕΝΗΣ	ΗΛΙΚΙΑ	ΦΥΛΟ	ΒΑΡΟΣ (kg)	ΒΜΙ	ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΣΗ ΕΝΤΟΣ ΜΕΘ	APACHE II SCORE	ASA SCORE	ΑΙΤΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ
1	84	M	79	28,3	0	35	4E	ΟΑΑ
2	66	M	79	26,4	1	7	3	ΟΑΑ
3	85	M	53	19	1	13	4	ΟΑΑ
4	70	F	83	38,4	0	19	2	ΟΝΑ
5	73	F	67	27,5	1	22	4	ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ
6	44	M	63	38,5	0	16	1E	ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ
7	60	M	131	49,9	0	23	1	ΟΑΑ
8	76	M	84	32,8	1	7	2	ΟΑΑ
9	66	M	50	18,4	1	21	1	ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ
10	51	M	38	13	0	9	1	ΟΑΑ
11	45	F	110	42,4	0	20	2	ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΑΚΟΠΗ ΜΕ ΕΠΙΤΥΧΕΣ ROSC
12	63	F	57	23,4	0	20	2	ΘΞΕΙΑ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ ΧΑΠ
	<i>Mean = 65 ± SD= 13,61</i>	<i>M= 8 (66,66%)</i>	<i>Mean= 74,5 ± SD= 26,189</i>	<i>Mean = 29,83 ± SD= 10,91</i>	<i>n = 5 (41,66%)</i>	<i>Mean= 17,66 ± SD= 7,96</i>	<i>n1= 3 (25%)</i>	<i>nOAA = 6 (50%)</i>
		<i>F= 4 (33,3 %)</i>					<i>n1E= 1 (8,33%)</i>	
							<i>n2= 4 (33,33%)</i>	
							<i>n3= 1 (8,33%)</i>	
							<i>n4= 2 (16,66%)</i>	

Πίνακας 6. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

ΑΣΘΕΝΗΣ	ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ
1	-	+	+	-
2	-	+	-	-
3	+	+	+	-
4	+	-	-	-
5	+	-	-	-
6	+	-	-	+
7	+	-	+	-
8	+	+	-	-
9	-	-	-	-
10	-	-	-	-
11	+	-	-	-
12	-	+	-	-
	<i>n= 7 (58,33%)</i>	<i>n= 5 (41,66%)</i>	<i>n= 3 (25%)</i>	<i>n= 1 (8,33%)</i>

Πίνακας 7. Συννοσηρότητες και μετεγχειρητική παρακολούθηση.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ	BASELINE PERIOD	STUDY PERIOD
Ελεγχόμενος μηχανικός αερισμός (n,%)	12 (100%)	12 (100%)
Ώρες (mean, SD)	12 (\pm SD=0)	10,83 (\pm SD=3)
Υποβοηθούμενος μηχανικός αερισμός (n,%)	-	1 (8,33%)
*Ώρες (mean, SD)	-	10 (\pm SD=0)

Πίνακας 8. Χαρακτηριστικά μηχανικού αερισμού.

4.2 Χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή

Οι ασθενείς μελετήθηκαν κατά την baseline period και κατά τη study period. Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 9) συγκεντρώνονται τα ποσοστά αναφορικά με το πόσοι ασθενείς έλαβαν κάθε φάρμακο σε κάθε μία περίοδο ξεχωριστά αλλά και ο αριθμός των ασθενών για τους οποίους αυξήθηκε ή μειώθηκε η χορηγούμενη δόση φαρμάκων κατά το διάστημα μελέτης. Για το διάστημα της μελέτης, φαίνεται ότι αυξήθηκε η χορήγηση κατά έναν ασθενή της προποφόλης (n=12 για study period έναντι n=11 για baseline period), της μιδαζολάμης (n=6 για study period έναντι n=5 baseline period), της τραμαδόλης (n=1 για study period) και της βασοπρεσίνης (n=2 για study period έναντι n=1 για baseline period). Επιπλέον, περισσότεροι ασθενείς έλαβαν μυοχάλαση κατά το διάστημα μελέτης, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνει την τήρηση των κριτηρίων εισαγωγής στην μελέτη. Ακόμα, ο αριθμός των συμμετεχόντων που έλαβαν ρεμφαιντανύλη, δεξμεδετομιδίνη, νορεπινεφρίνη και εσμολόλη παρέμεινε σταθερός και στις δύο περιόδους. Τέλος, κανένας από τους ασθενείς της μελέτης δεν έλαβε μορφίνη, δοβουταμίνη, νιτρογλυκερίνη και λαβεταλόλη.

ΦΑΡΜΑΚΑ	BASELINE PERIOD (n, %)	STUDY PERIOD (n, %)	ΑΥΞΗΣΗ ΔΟΣΕΩΝ- ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ NOL (n)	ΜΕΙΩΣΗ ΔΟΣΕΩΝ- ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ NOL (n)
PROPOFOL	11 (91,66%)	12(100%)	3	1
REMIFENTANYL	10 (83.33%)	10 (83.33%)	0	7
MIDAZOLAM	5 (41.66%)	6 (50%)	3	0
FENTANYL	2 (16.66%)	1(8.33%)	0	2
CISATRACURIUM	9(75%)	12(100%)	8	0
DEXMEDETOMIDINE	1(8.33%)	1(8.33%)	1	1
MORPHINE	-	-	-	-
TRAMADOL	-	1(8.33%)	1	-
NOREPINEPHRINE	12(100%)	12(100%)	5	6
DOBUTAMINE	-	-	-	-
VASOPRESSIN	1(8.33%)	2 (16.66%)	1	1
ESMOLOL	2 (16.66%)	2 (16.66%)	1	1
NITROGLYCERINE	-	-	-	-
LABETALOL	-	-	-	-

Πίνακας 9. Χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή ανά ασθενή.

4.3 Τιτλοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής

Για να εξάγουμε συμπεράσματα σχετικά με την τιτλοποίηση των δόσεων της φαρμακευτικής αγωγής, υπολογίσαμε τα συνολικά mgπου έλαβε κάθε ασθενής κατά τη διάρκεια του κάθε διαστήματος και στην συνέχεια συγκρίναμε στατιστικά τα διαστήματα μεταξύ τους (πίνακας 10).

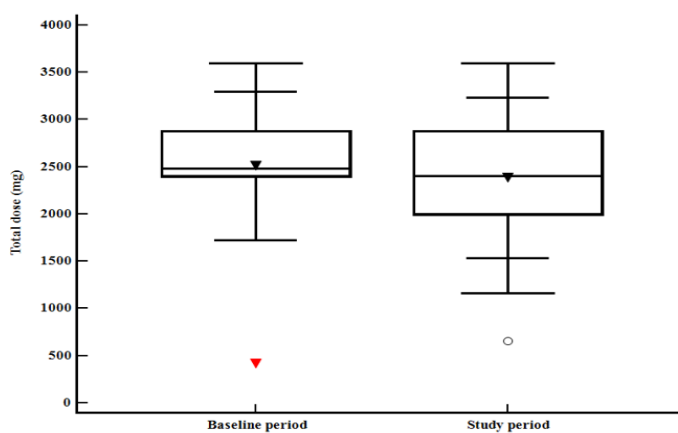
ΦΑΡΜΑΚΑ (mg/ml)	Baseline period MEAN (\pm SD)	Baseline period MEDIAN (IQR 25-75%)	Study period MEAN (\pm SD)	Study period MEDIAN (IQR 25-75%)	BASELINE PERIOD: mg/h	STUDY PERIOD: mg/h	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑ
PROPOFOL (20mg/ml)	2510,90 (\pm SD= 784,4164)		2385,00 (\pm SD= 850,0321)		209,24	198,75	$P>0.05$
MIDAZOLAM (1mg/ml)	89,800 (\pm SD= 30,0033)		103,500 (\pm SD= 40,4166)		7,483	8,625	-
REMIFENTANYL (0,05mg/ml)	6,475 (\pm SD= 1,3653)		4,295 (\pm SD= 3,4730)		0,539	0,35	$P<0.05$
FENTANYL (0,05mg/ml)	4,858 (\pm SD= 3,2679)				0,40	0.09	*
CISATRACURIUM (2mg/ml)	131,33 (\pm SD= 87,69)		156 (\pm SD= 63,49)		10,94	13	$P>0.05$
NOREPINEPHRINE (0,04mg/ml)		5,8 (3.22- 10.1)		5.9 (2.08-9.48)	0,48	0,49	$P>0.05$

Πίνακας 10. Στατιστική ανάλυση τιτλοποιημένων δόσεων φαρμάκων.

Προποφόλη

Αναφορικά με την προποφόλη, κατά την baseline period οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 2510,90mg(SD=784,4164) που ανάγεται σε 209,24mg/ηενώ κατά τη study period έλαβαν κατά μέσο όρο 2385,00mg (SD=850,0321) που ανάγεται σε 198,75mg/h. Η αριθμητική αυτή διαφορά δεν μπόρεσε να αποτυπωθεί σε στατιστική σημαντικότητα, κυρίως λόγω του περιορισμένου εύρους ασθενών (Διάγραμμα 2).

Propofol

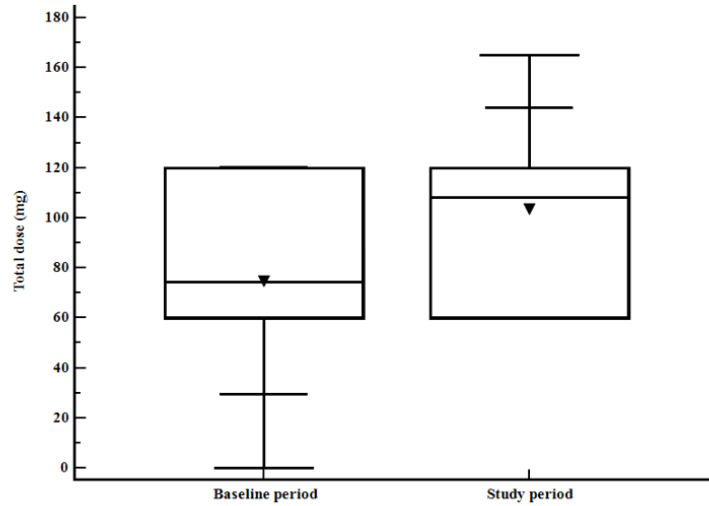


Διάγραμμα 2. Συνολική δόση mg προποφόλης στην baseline και στην study period (Mean \pm SD)

Μιδαζολάμη

Κατά την τυπική πρακτική φροντίδας, οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 89,800mg(SD=30,0033, 7,483mg/h). Στην περίοδο μελέτης, οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 103,500mg (SD=40,4166, 8,625mg/h). Η αύξηση αυτή δεν μπόρεσε αν αποτυπωθεί στατιστικά (Διάγραμμα 3).

Midazolam

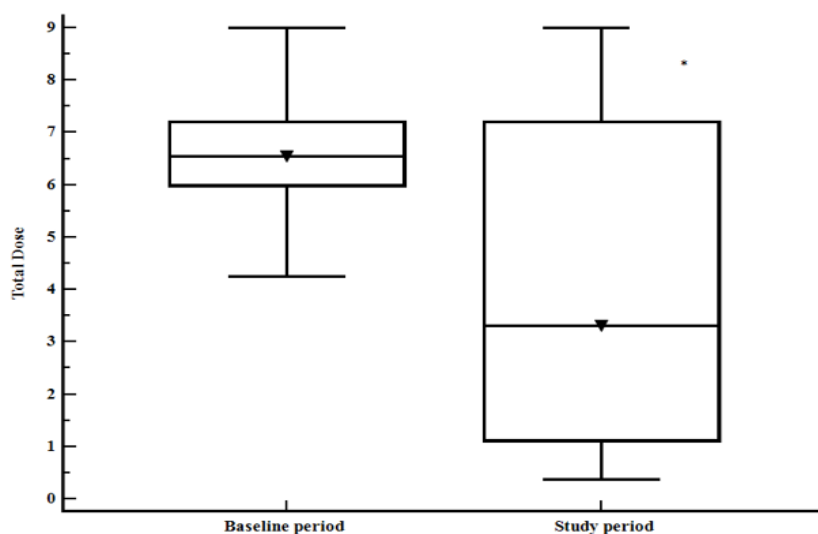


Διάγραμμα 3. Συνολική δόση mg μιδαζολάμης στην baseline και στην study period (Mean \pm SD).

Ρεμφαιντανύλη

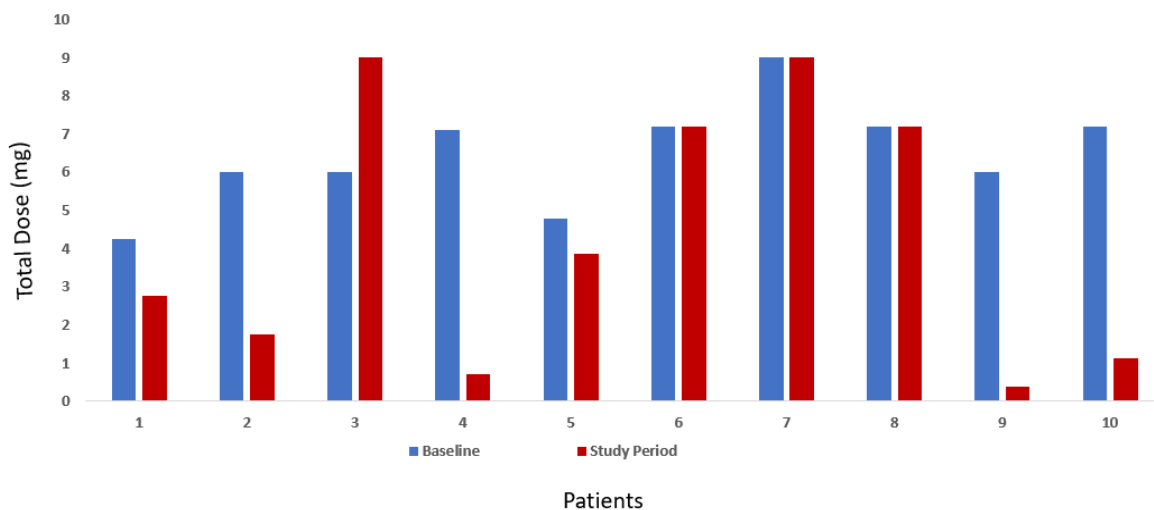
Το σημαντικότερο εύρημα της παρούσας μελέτης αφορά την τιτλοποίηση της ρεμφαιντανύλης καθώς ήταν η μόνη μέτρηση που εξήγαγε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ($p < 0,05$). Αναλυτικότερα, στους ασθενείς κατά τη baseline περίοδο χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 6,475mg ρεμφαιντανύλης ($SD=1,3653, 0,539\text{mg/h}$). Η στατιστικά σημαντική διαφορά παρουσιάζεται στην περίοδο μελέτης όπου παρατηρήθηκε μείωση των χορηγούμενων δόσεων, δηλαδή κατά μέσο όρο 4,295mg ($SD=3,4730, 0,35\text{mg/h}$). Ακολουθούν τα διαγράμματα 4-5 και ο πίνακας 8 με περισσότερες λεπτομέρειες. Σύμφωνα με τον πίνακα 8, μόνο ένας ασθενής έχριζε αύξησης της δόσης της χορηγούμενης ρεμφαιντανύλης κατά 50%. Η δοσολογία παρέμεινε σταθερή και στις δύο περιόδους για τρεις ασθενείς ενώ μείωση παρουσιάστηκε στη δοσολογία 6 ασθενών με μέσο όρο 65,90% ($\pm SD= 31,18$).

Remifentanyl



Διάγραμμα 4. Συνολική δόση mg ρεμιφαιντανύλης στην baseline και στην study period (mean, \pm SD).

ΡΕΜΙΦΑΙΝΤΑΝΥΛΗ



Διάγραμμα 5. Συνολική δόση mg ρεμιφαιντανύλης στην baseline και στην study period ανά ασθενή.

ΡΕΜΙΦΑΙΝΤΑΝΥΛΗ		
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	% ΑΥΞΗΣΗ ΔΟΣΕΩΝ ΜΕ NOL	% ΜΕΙΩΣΗ ΔΟΣΕΩΝ ΜΕ NOL
1		-35,29%
2		-70.83%
3	+50%	
4		-90,14%
5		-19,79%
6	-	-
7	-	-
8	-	-
10		-95%
12		-84.38%
	Mean= +50% (±SD=0)	Mean= -65.90% (±SD=31,18752)

Πίνακας 8. Ποσοστιαία μεταβολή κατά την τιτλοποίηση της ρεμιφαιντανύλης, ανά ασθενή.

Φαιντανύλη

Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης ήταν και αυτό της διακοπής της φαιντανύλης κατά την τιτλοποίηση της αναλγησίας. Πιο συγκεκριμένα, στην baseline period χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 4,858mg (±SD= 3,26) συγκριτικά με την περίοδο της μελέτης που χορηγήθηκαν μόνο 1,125mg και στη συνέχεια διεκόπη εντελώς η χορήγηση φαιντανύλη. Το φαινόμενο αυτό δεν μπόρεσε να εξάγει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα καθώς το εύρος των ασθενών που λάμβαναν φαιντανύλη ήταν μονοψήφιο (δύο ασθενείς).

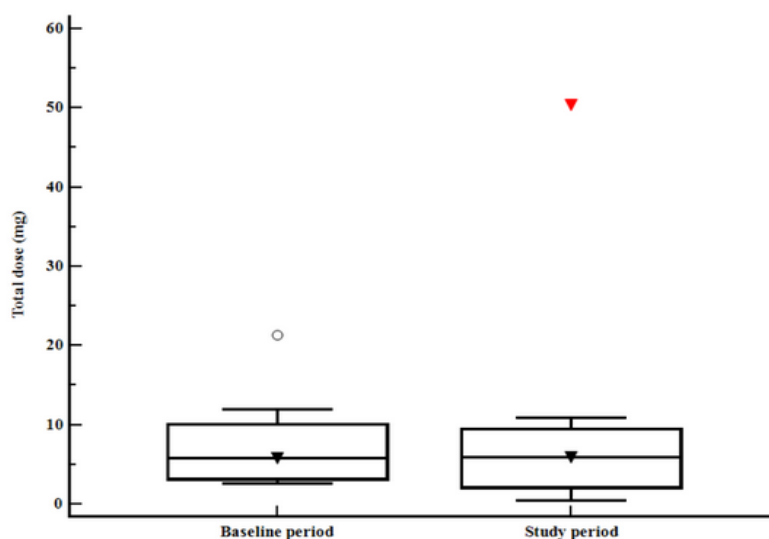
Cisatracurium

Η χορήγηση μυοχάλασης αποτελούσε κριτήριο εισαγωγής στην μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν την τήρηση των κριτηρίων εισαγωγής. Για την ακρίβεια, κατά την περίοδο τυπικής φροντίδας χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 131,33mg που ανάγονται σε 10,94mg/h (±SD= 87,96). Στην περίοδο μελέτης παρουσιάστηκε μία αύξηση των ροών, η οποία δεν μπορούσε να αποτυπωθεί με στατιστική σημαντικότητα. Οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 156mg που ανάγονται σε 13mg/h (±SD= 63,49).

Νορεπινεφρίνη

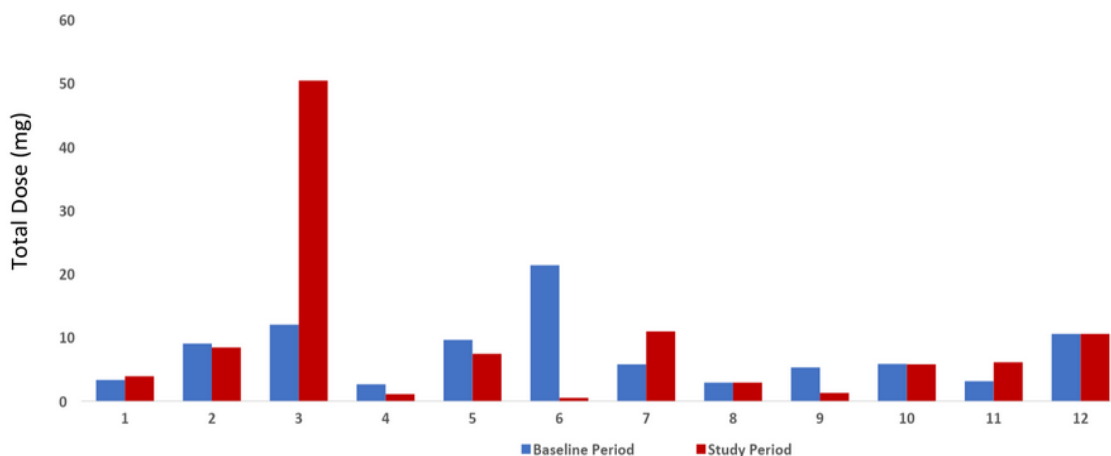
Η χορήγηση της νορεπινεφρίνης ακολούθησε μια αύξουσα τιμή κατά την τιτλοποίηση των αναλγητικών. Ειδικότερα, κατά την study period χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 5,9mg που ανάγονται σε 0,49mg/h (IQR= 2,08-9,48) εν αντιθέσει με την baseline period όπου χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 5,8mg που ανάγονται σε 0,48mg/h (IQR= 3,22-10,1). Η αυξητική τάση αυτή δεν αποτυπώθηκε σε στατιστική σημαντικότητα (διαγράμματα 6-7). Αξίζει να αναφέρουμε ότι η αύξηση των δόσεων νορεπινεφρίνης κατά την study period που εμφανίζεται στον ασθενή 3 (διάγραμμα 7) δεν σχετίστηκε με αύξηση επιπέδων πόνου αλλά με γενικότερη επιδείνωση της κλινικής εικόνας.

Noradrenaline



Διάγραμμα 6. Συνολική δόση mg νορεπινεφρίνης στην baseline και στην study period (median, IQR 25-75%).

ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ



Διάγραμμα 7. Συνολική δόση mg νορεπινεφρίνης στην baseline και στην study period, ανά ασθενή (median, IQR 25-75%).

4.4 Εφάπαξ χορήγηση αναλγησίας

Καταγράφηκαν 4 περιπτώσεις κατά τις οποίες ο υπεύθυνος ιατρός χρειάστηκε να παρεκκλίνει από το πρωτόκολλο και να χορηγήσει εφάπαξ δόσεις αναλγησίας. Ειδικότερα, οι ασθενείς 6 και 5, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και συγκεκριμένα κατά την study period της μελέτης, κρίθηκε αναγκαίο να εφαρμόσουν πρηνή θέση, για θεραπευτικούς λόγους. Σε αυτή τη φάση, χορηγήθηκε επιπλέον αναλγησία σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες και χωρίς ο δείκτης έντασης αλγαισθησίας να εξάγει υψηλά επίπεδα πόνου. Συγκεκριμένα χορηγήθηκαν: 200mcg φαιντανύλης, 8mg μιδαζολάμης, 30mg προποφόλης και 80mg rocuronium. Για αντίστοιχο λόγο (de-prone position) χορηγήθηκαν 150mcg φαιντανύλης στον ασθενή 2. Τέλος, συνολικά 1,5g παρακεταμόλης έλαβε ο ασθενής 8 (500mg στην baseline period και 1g στην study period) έπειτα από απόφαση του θεράποντος ιατρού αποσκοπώντας στην μείωση της χορηγούμενης δόσης εσμολόλης.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της έρευνας ήταν να συγκριθούν οι ροές των χορηγούμενων αναλγητικών, κατά την τυπική πρακτική και κατά την καθοδήγηση υπό τον δείκτη NoL, προσδοκώντας στην έκβαση αποτελεσμάτων αναφορικά με την υποαλγησία/υπεραλγησία των ασθενών ΜΕΘ.

Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης απέδειξαν την μείωση των χορηγούμενων δόσεων αναλγητικών, και συγκεκριμένα της ρεμφαιντανύλης. Σαφέστερα, κατά τη baseline περίοδο χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 6,475mg ρεμφαιντανύλης (\pm SD=1,3653) που ανάγονται σε 0,539mg/h ενώ κατά τη περίοδο μελέτης χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 4,295mg (\pm SD=3,4730) που ανάγονται σε 0,35mg/h. Επιπλέον, η δόση αυξήθηκε κατά 50% σε έναν ασθενή, παρέμεινε σταθερή για τρεις ασθενείς ενώ μειώθηκε για 6 ασθενών με μέσο όρο 65,90% (\pm SD= 31,18). Τα ευρήματα αυτά αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικά ($p<0,05$). Αναφορικά με τις δόσεις των αναλγητικών, αξίζει να τονιστεί η ολική διακοπή χορήγησης φαιντανύλης, κατά τη περίοδο μελέτης, η οποία ωστόσο δεν εξήγαγε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα λόγω του περιορισμένου εύρους του δείγματος (μόνο δύο ασθενείς λάμβαναν στην φαρμακευτική τους αγωγή φαιντανύλη). Τέλος, η χρονική διάρκεια που παρέμειναν οι ασθενείς σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό μειώθηκε κατά 9,75% στην περίοδο μελέτης συγκριτικά με την περίοδο συνήθους κλινικής πρακτικής.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη αναφορικά με τον δείκτη NoL σε περιβάλλον ΜΕΘ στην Ελλάδα. Ακόμα, αποτελεί μία από τις πρώτες μελέτες, μέχρι στιγμής, που αναφέρεται σε τιτλοποίηση αναλγητικής αγωγής και όχι στην επικύρωση του δείκτη στη διάκριση αλγογόνων και μη ερεθισμάτων. Ο δείκτης NoL, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, έχει μελετηθεί κυρίως σε περιβάλλοντα χειρουργείου και κυρίως με σκοπό την πιστοποίηση του ως ασφαλής και έγκυρη μέθοδος εκτίμησης του πόνου.

Κύριο εύρημα της μελέτης μας ήταν η μείωση στις ροές της χορηγούμενης ρεμφαιντανύλης, γεγονός που προδίδει μία τάση υπεραλγησίας των ασθενών. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν εξάγει διάφοροι μελετητές. Συγκεκριμένα, σε μία μονή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή παρόμοιας μεθοδολογίας με την παρούσα μελέτη (standard clinical care vs nociception guided anesthesia) οι μελετητές διαπίστωσαν ότι σε σύγκριση με τις συμβατικές κλινικές πρακτικές, η παρακολούθηση των επιπέδων πόνου και η καθοδήγηση της αναισθησίας μέσω παραμετρικών δεικτών οδήγησε σε μείωση περίπου 30% στη χρήση της ρεμφαιντανύλης. Ωστόσο, η παρακολούθηση του επιπέδου πόνου δεν έδειξε καμία σημαντική επίδραση στις βαθμολογίες μετεγχειρητικού πόνου ή την ανάγκη για μετεγχειρητικά οπιοειδή φάρμακα(35). Στο ερευνητικό πρωτόκολλο της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής τους, οι Kadoga και συνεργάτες (23) τονίζουν την σημασία τιτλοποίησης της χορηγούμενης ρεμφαιντανύλης καθώς, όπως αναφέρουν, η ρεμφαιντανύλη – που χρησιμοποιείται συνήθως κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης - μπορεί να οδηγήσει σε μετεγχειρητική υπεραλγησία που προκαλείται από οπιοειδή, συμπαθομιμητική διέγερση και αυξημένες βαθμολογίες μετεγχειρητικού πόνου - εάν χρησιμοποιηθεί σε υψηλότερες δόσεις.

Σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης έρχονται και εκείνα των Chen και συνεργατών που εξήγαγαν αποτελέσματα σχετικά με τις χορηγούμενες δόσεις ρεμιφαιντανύλης. Μελέτησαν την επίδραση της καθοδηγούμενης αναισθησίας υπό προποφόλη και ρεμιφαιντανύλη, από χειρουργικό δείκτη στρες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προαιρετική ωτορινολαρυγγική χειρουργική επέμβαση. Σε σύγκριση με τη συνήθη κλινική πρακτική, η αναισθησία που καθοδηγήθηκε από τον πόνο φάνηκε ότι μείωσε την κατανάλωση ρεμιφαιντανύλης, τις ανεπιθύμητες κινήσεις κατά τη χειρουργική επέμβαση και τα αιμοδυναμικά συμβάντα (58). Ομοίως, χρησιμοποιώντας έναν δείκτη που συγκαταλέγεται στην ίδια κατηγορία με τον NoL index (στα μοντέλα ενεργοποίησης του αυτόνομου νευρικού συστήματος) οι Sabourdin και συνεργάτες έδειξαν ότι η χρήση της κορημετρίας - για την καθοδήγηση της χορήγησης ρεμιφαιντανύλης κατά τη διάρκεια της γυναικολογικής χειρουργικής - οδήγησε σε μείωση της διεγχειρητικής κατανάλωσης ρεμιφαιντανύλης και των μετεγχειρητικών αναλγητικών αναγκών σε μορφίνη (59).

Ένα ακόμα σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης ήταν η ολοκληρωτική διακοπή χορήγησης φαιντανύλης, χωρίς ωστόσο να μπορεί να αποδειχθεί στατιστικά. Οι Upton και συνεργάτες εξακρίβωσαν ότι η καθοδηγούμενη χορήγηση φαιντανύλης με βάση έναν πολύ-παραμετρικό δείκτη έντασης αλγαισθησίας (Analgesia Nociception Index), κατά την αναισθησία με σεβοφλουράνιο σε χειρουργείο για οσφυϊκή δισκεκτομή και λαμινεκτομή, οδήγησε σε μειωμένη χρήση φαιντανύλης κατά τη διάρκεια της επέμβασης, σε συνδυασμό με χαμηλότερες βαθμολογίες πόνου στη μονάδα φροντίδας μετεγχειρητικά (29). Σημαντικά μειωμένη συνολική διεγχειρητική χρήση φαιντανύλης κατά τη διάρκεια εγχείρησης ανοιχτής καρδιάς παρατηρήθηκε και στην προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Balan και συνεργατών, χωρίς να παρατηρηθεί καμία επίδραση στη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ ή στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (60). Επίσης, οι Ma και συνεργάτες διακρίβωσαν ότι οι συσκευές παρακολούθησης πόνου μπορούν να μειώσουν σημαντικά τη διεγχειρητική χορήγηση οπιοειδών, χωρίς να προκαλέσουν αύξηση του μετεγχειρητικού πόνου ή μετεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών καθώς και ότι η διεγχειρητική χορήγηση οπιοειδών ήταν σημαντικά χαμηλότερη με την καθοδήγηση NoL από ότι με την τυπική αναισθησία (34). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών των Gruenewald και συνεργατών το 2017, δίνοντας έμφαση στην μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών και υπογραμμίζοντας την ανάγκη για την ενίσχυση του σχεδιασμού και της εκτέλεσης μεγαλύτερων μελετών (6).

Σε αντίθεση έρχονται τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων μελετών των Meijer και συνεργατών, σύμφωνα με τα οποία, η χρήση οθονών αναγνώρισης πόνου (όπως το PMD του δείκτη NoL) σχετίζεται με μείωση των κινήσεων κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, αλλά όχι της κατανάλωσης οπιοειδών ή των ανεπαρκών συμβάντων αναισθησίας. Επίσης, υποστηρίχθηκε ότι η συνεχής παρακολούθηση του πόνου κατά τη διάρκεια της αναισθησίας δεν συνεπάγεται με μειωμένες βαθμολογίες μετεγχειρητικού πόνου (35). Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η ερευνητική ομάδα των Funcke και συνεργατών καθώς εξακρίβωσαν ότι η επιλογή συστημάτων παρακολούθησης αναλγησίας είχε ως αποτέλεσμα ποικίλες διεγχειρητικές δόσεις οπιοειδών. Η χρήση του NoL δεν μείωσε την κατανάλωση οπιοειδών ούτε επηρέασε την απελευθέρωση ορμονών του στρες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αναφέρεται, επίσης, η αναγκαιότητα περαιτέρω έρευνας αναφορικά με τις τιμές ορίων που έχουν ήδη τεθεί καθώς, όπως η έρευνα υποστηρίζει, η χρήση ορισμένων συσκευών παρακολούθησης πόνου με υπάρχουσες οριακές τιμές θα μπορούσε δυνητικά να επιδεινώσει την ευημερία κατά τη διάρκεια της επέμβασης (25).

Τέλος, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης επιβεβαίωσαν την υπόθεση μας ότι η συνεχής παρακολούθηση του πόνου και η στοχευμένη αντιμετώπισή του μπορεί να βελτιώσει την έκβαση των ασθενών. Ωστόσο, λόγω του περιορισμένου αριθμού συμμετεχόντων και περιορισμένου χρονικού διαστήματος παρακολούθησης, δεν καταλήξαμε σε στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα, παρότι φάνηκε ο μέσος όρος των ωρών που πέρασαν οι ασθενείς στον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό μειώθηκε κατά 9,75% (mean = 10,83 και \pm SD= 3 έναντι mean= 12 και \pm SD=0 της baseline period). Σε συσχέτιση, έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία πως η συνεχής παρακολούθηση του πόνου μειώνει σημαντικά τον χρόνο μέχρι την αποσωλήνωση, μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης PONV (μετεγχειρητικό αίσθημα ναυτίας και εμέτου) και συντομεύει το χρόνο αποσωλήνωσης (35,62). Οι Parker και συνεργάτες (61) απέδειξαν ότι η έκκριση κατεχολαμινών κατά τη διάρκεια της αναισθησίας λόγω απόκρισης στο στρες και στα αλγογόνα ερεθίσματα - σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαναγγείωση κάτω άκρων - παίζει ρόλο στην ανάπτυξη μετεγχειρητικής υπέρτασης και δυνητικά συμβάλλει σε θρομβωτικά επεισόδια. Παρεμφερώς, οι Monk και συνεργάτες (62) μελετώντας τους προγνωστικούς παράγοντες της περιεγχειρητικής νοσηρότητας/θνησιμότητας και θνητότητας ενός έτους μετεγχειρητικά, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το είδος της περιεγχειρητικής αναισθησίας αλλά και η δοσολογία αυτής, σχετίζεται άμεσα θνητότητα ένα έτος μετεγχειρητικά. Συνοψίζοντας, τα ευρήματα όλων των παραπάνω μελετών υποδεικνύουν ότι η διατήρηση της βέλτιστης χορήγησης οπιοειδών και αναισθητικών φαρμάκων μέσω συνεχούς παρακολούθησης του πόνου με πολυπαραμετρικές μεθόδους, ενδέχεται να οδηγήσει σε μια πιο σταθερή εμπειρία πόνου, σε πιο ευνοϊκή έκβαση για τους ασθενείς αλλά και σε θετικό οικονομικό αντίκτυπο(63).

6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. (1) Παρόμοια με άλλες έρευνες που εξετάζουν τον αντίκτυπο της καθοδηγούμενης από τον δείκτη NoL αναισθησίας, η μελέτη χρησιμοποίησε μια μονή-τυφλή προσέγγιση. Αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να προκαλέσει μεροληψία στο αποτέλεσμα. (2) Η μονοκεντρική φύση της μελέτης σε συνδυασμό με την πληθώρα κριτηρίων αποκλεισμού περιόρισε αρκετά το πλήθος των εισαγόμενων στη μελέτη ασθενών. Στη διάρκεια των 7 μηνών διεξαγωγής της έρευνας, μόνο 12 ασθενείς βρέθηκαν να πληρούν τα κριτήρια ώστε να ενταχθούν στην έρευνα. Επίσης, προηγούμενοι ερευνητές έχουν συμβουλέψει στην προσεκτική ένταξη και απόρριψη περιστατικών με συγκεκριμένα νοσήματα. Για παράδειγμα, ασθενείς που λάμβαναν β-αδρενεργικούς αποκλειστές στην κοινότητα, σκόπιμα δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Αυτή η απόφαση με την υποκείμενη αντίληψη ότι τέτοια φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την απόδοση του επιπέδου πόνου. Εντούτοις, απαιτείται περαιτέρω επιβεβαίωση υπό ελεγχόμενες συνθήκες. (3) Δεν μπορεί να αποκλειστεί μία μαθησιακή επίδραση στη μελέτη μας. Είναι πιθανόν οι γνώσεις που αποκτήθηκαν κατά τη διαχείριση ασθενών με καθοδήγηση της αναλγησίας να έχουν επηρεάσει τη χορήγηση της αναλγησίας και κατά την τυπική κλινική φροντίδα. Η πιθανότητα να αντισταθμίζεται το λάθος εφαρμογής δεν είναι γνωστό. (4) Τα πρότυπα κλινικής περίθαλψης διαφέρουν μεταξύ των ιατρικών κέντρων, περιπλέκοντας τη γενίκευση των ευρημάτων μας. (5) Υποστηρίζουμε ότι το πρόσθετο όφελος της χρήσης του δείκτη ένταξης αλγαισθησίας, όσον αφορά την μακροπρόθεσμη έκβαση, μπορεί να αξιολογηθεί με ακρίβεια μόνο όταν ενσωματωθεί στη συνήθη κλινική φροντίδα. (6) Τέλος, κατά την καταγραφή των δόσεων των αναλγητικών φαρμάκων, δεν συμπεριλήφθηκαν οι εφάπαξ χορηγήσεις δόσεων αναλγησίας.

7. ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη εστίασε στην σύγκριση των ροών των αναλγητικών φαρμάκων κατά την τυπική πρακτική φροντίδας και κατά την καθοδήγηση υπό τον δείκτη NoL. Οι επόμενες μελέτες θα πρέπει να περιλαμβάνουν εκτενέστερα δείγματα ασθενών και να παρατείνουν τη διάρκεια της ερευνητικής περιόδου για να ενισχύσουν την αξιοπιστία των συμπερασμάτων. Επιπλέον, είναι επιτακτική ανάγκη να γενικευτούν τα ευρήματα μέσω πολυκεντρικών μελετών σε διάφορα ιατρικά κέντρα, λαμβάνοντας υπόψη τα μοναδικά χαρακτηριστικά κάθε κέντρου.

Γενικότερο ενδιαφέρον και μεγάλη προοπτική εξέλιξης παρουσιάζουν οι μελέτες που διεξάγονται συγκεκριμένα σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Ο δείκτης έντασης αλγαισθησίας έχει μελετηθεί κατά κόρον σε περιβάλλοντα χειρουργείου, αφήνοντας ελεύθερο το πεδίο για περαιτέρω έρευνα και εξέλιξη σε άλλα περιβάλλοντα. Άλλωστε, η παρούσα εργασία αποτελεί την μόνη, προς στιγμής, μελέτη σε ασθενείς ΜΕΘ εντός του ελλαδικού χώρου.

Υπάρχει η δυνατότητα για ανάπτυξη τυχαιοποιημένων μελετών ελέγχου. Σκοπός θα μπορούσε να είναι η αξιολόγηση της βελτίωσης της μακροπρόθεσμης έκβασης των ασθενών, η εξέταση της επιρροής μεταβλητών, όπως οι βήτα-αναστολείς, που μπορεί να εισάγουν μεροληψία στην έρευνα καθώς επιπλέον και η διερεύνηση της επίδρασης των μη οπιοειδών αναλγητικών στα σήματα που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση του πόνου και τις επιπτώσεις τους στα αποτελέσματα των ασθενών.

Ενδιαφέρον, επίσης, θα παρουσίαζε η προσπάθεια για ενσωμάτωση των αποτελεσμάτων του δείκτη NoL στα ηλεκτρονικά ιατρικά συστήματα και στους ηλεκτρονικούς ιατρικούς φακέλους. Συγκεκριμένα, στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου όπου διενεργήθηκε η έρευνα, υπάρχει η δυνατότητα για αυτόματη καταχώρηση των αποτελεσμάτων του δείκτη στο ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής δεδομένων που ήδη χρησιμοποιείται (CritisMedical) και την παρουσίαση ειδοποίησης συναγερμού που ειδοποιεί τον υπεύθυνο επαγγελματία υγείας για υψηλά επίπεδα άλγους του ασθενούς. Αυτή η προοπτική θα πρέπει να ληφθεί δεόντως υπόψη στη συνεχιζόμενη ανάπτυξη αυτού του συστήματος.

Εν κατακλείδι, η ανάπτυξη μιας στρατηγικής αναλγησίας θα κριθεί καθοριστική για την διαμόρφωση ενός σχεδιασμού με βάση τα ευρωπαϊκά πρότυπα. Ο σχεδιασμός αυτός θα δημιουργήσει ένα ασφαλές πλαίσιο φροντίδας σχετικά με την εμπειρία του πόνου ενδονοσοκομειακά αλλά και τη χορήγηση αναλγητικών, με τον δείκτη έντασης αλγαισθησίας να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι. Αυτή η πρωτοβουλία στοχεύει να ενισχύσει τους ανθρώπινους παράγοντες και να βελτιώσει συνολικά την ποιότητα της φροντίδας για τους ασθενείς των ΜΕΘ, και όχι μόνο.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης έντασης αλγαισθησίας για την τιτλοποίηση της αναλγητικής θεραπείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι χορηγούμενες δόσεις αναλγητικών επιδέχονται μείωσης, και πιο συγκεκριμένα η ρεμιφαιντανύλης η οποία ανέδειξε και στατιστική σημαντικότητα.

Η χορήγηση φαιντανύλης κατάφερα να διακοπεί ολικά χωρίς ωστόσο να εξαχθεί στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα λόγω του περιορισμένου αριθμού συμμετεχόντων.

Ο μέσος όρος των ωρών που πέρασαν οι ασθενείς στον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό μειώθηκαν στην περίοδο μελέτης, ενώ ένας ασθενής κατάφερε να εισαχθεί σε υποβοηθούμενο μοντέλο αερισμού. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την υπόθεσή μας ότι η τιτλοποίηση της αναλγητικής αγωγής μέσω πολυπαραμετρικών μεθόδων επιδρά ευεργετικά στην έκβαση των ασθενών.

Ο δείκτης NoL μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε νοσηλευόμενους ασθενείς της ΜΕΘ για την έγκαιρη αναγνώριση, εκτίμηση και παρέμβαση του υγειονομικού προσωπικού επί επώδυνων καταστάσεων.

Ενδιαφέρον θα παρουσίαζε στο μέλλον η περαιτέρω διενέργεια αντίστοιχων μελετών για γενίκευση και επαλήθευση των συμπερασμάτων, η χρήση του δείκτη κατά την τυπική πρακτική φροντίδας και η ενσωμάτωσή του στον απαραίτητο υλικοτεχνικό εξοπλισμό και στο σύστημα ηλεκτρονικού φακέλου των νοσοκομείων.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ENTATIKH ΘΕΡΑΠΕΙΑ | Δωρεάν βιβλία - Free ebooks [Internet]. [cited 2023 Dec 24]. Available from: <https://www.ebooks4greeks.gr/tag/%CE%B5%CE%BD%CF%84%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B7-%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%B9%CE%B1>
2. Nordness MF, Hayhurst CJ, Pandharipande P. Current Perspectives on the Assessment and Management of Pain in the Intensive Care Unit. *J Pain Res.* 2021 Jun;Volume 14:1733–44.
3. Pota V, Coppolino F, Barbarisi A, Passavanti MB, Aurilio C, Sansone P, et al. Pain in Intensive Care: A Narrative Review. *Pain Ther.* 2022 Jun;11(2):359–67.
4. Gélinas C. Pain assessment in the critically ill adult: Recent evidence and new trends. *Intensive Crit Care Nurs.* 2016 Jun;34:1–11.
5. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cited 2023 Jul 22]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
6. Gruenewald M, Dempfle A. Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva Anesthesiol.* 2017 Feb;83(2):200–13.
7. Herr K, Coyne PJ, McCaffery M, Manworren R, Merkel S. Pain Assessment in the Patient Unable to Self-Report: Position Statement with Clinical Practice Recommendations. *Pain Manag Nurs.* 2011 Dec 1;12(4):230–50.
8. Ahlers SJ, Van Gulik L, Van Der Veen AM, Van Dongen HP, Bruins P, Belitser SV, et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care.* 2008;12(1):R15.
9. Healthline [Internet]. 2017 [cited 2023 Aug 1]. Pain Scale: What It Is and How to Use It. Available from: <https://www.healthline.com/health/pain-scale>
10. Huskisson EC. MEASUREMENT OF PAIN. *The Lancet.* 1974 Nov 9;304(7889):1127–31.
11. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale: *Crit Care Med.* 2001 Dec;29(12):2258–63.
12. 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 Jun;34(6):1691–9.
13. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* 2006 Jul;15(4):420–7.
14. Kotfis K, Zegan-Barańska M, Szydłowski Ł, Żukowski M, Ely WE. Metody oceny natężenia bólu u dorosłych pacjentów oddziałów intensywnej terapii — polska wersja językowa

narzędzia CPOT (Critical Care Pain Observation Tool) i BPS (Behavioral Pain Scale).
Anestezjol Intensywna Ter. 2017 Mar 31;49(1):66–72.

15. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, et al. Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels: Skin conductance, surgical stress and stress hormone levels. *Anaesthesia*. 2010 Oct;65(10):1001–6.
16. Neice AE, Behrends M, Bokoch MP, Seligman KM, Conrad NM, Larson MD. Prediction of Opioid Analgesic Efficacy by Measurement of Pupillary Unrest. *Anesth Analg*. 2017 Mar;124(3):915–21.
17. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput*. 2013 Dec;27(6):659–68.
18. Daccache G, Jeanne M, Fletcher D. The Analgesia Nociception Index: Tailoring Opioid Administration. *Anesth Analg*. 2017 Jul;125(1):15–7.
19. Yoshida K, Obara S, Inoue S. Analgesia nociception index and high frequency variability index: promising indicators of relative parasympathetic tone. *J Anesth*. 2023 Feb;37(1):130–7.
20. Renaud-Roy E, Stöckle PA, Maximos S, Brulotte V, Sideris L, Dubé P, et al. Correlation between incremental remifentanil doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Can J Anesth Can Anesth*. 2019 Sep;66(9):1049–61.
21. Meijer FS, Niesters M, Van Velzen M, Martini CH, Olofsen E, Edry R, et al. Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Monit Comput*. 2020 Aug;34(4):629–41.
22. Coeckelenbergh S, Doria S, Patricio D, Perrin L, Engelman E, Rodriguez A, et al. Effect of dexmedetomidine on Nociception Level Index-guided remifentanil antinociception: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2021 May;38(5):524–33.
23. Kadoya Y, Tanaka N, Suzuka T, Yamanaka T, Ida M, Naito Y, et al. Effect of NOciception Level-Directed analgesic management on Opioid usage in Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (NOLDOR): study protocol for a single-centre single-blinded randomised controlled trial. *BJA Open*. 2022 Dec;4:100112.
24. Shahiri TS, Richard-Lalonde M, Richebé P, Gélinas C. Exploration of the Nociception Level (NOL™) Index for Pain Assessment during Endotracheal Suctioning in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit: An Observational and Feasibility Study. *Pain Manag Nurs*. 2020 Oct;21(5):428–34.
25. Funcke S, Pinnschmidt HO, Wessler S, Brinkmann C, Beyer B, Jazbutyte V, et al. Guiding Opioid Administration by 3 Different Analgesia Nociception Monitoring Indices During General Anesthesia Alters Intraoperative Sufentanil Consumption and Stress Hormone Release: A Randomized Controlled Pilot Study. *Anesth Analg*. 2020 May;130(5):1264–73.
26. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Scholz J, et al. Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to

- detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009 Oct;103(4):586–93.
27. Neumann C, Gehlen L, Weinhold L, Straßberger-Nerschbach N, Soehle M, Kornilov E, et al. Influence of Intraoperative Nociception during Hip or Knee Arthroplasty with Supplementary Regional Anaesthesia on Postoperative Pain and Opioid Consumption. *Medicina (Mex)*. 2023 Jun;59(6):1166.
 28. 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 Jul;125(1):81–90.
 29. Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Intraoperative use of remifentanyl and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. *Front Pharmacol*. 2014 May 8;5:108.
 30. Van Der Wal I, Meijer F, Fuica R, Silman Z, Boon M, Martini C, et al. Intraoperative use of the machine learning-derived nociception level monitor results in less pain in the first 90 min after surgery. *Front Pain Res*. 2023 Jan 9;3:1086862.
 31. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013 Jun;27(2):235–47.
 32. Julien M. Nociception level (NoL) index alteration after standardized nociceptive stimulus decreases with higher doses of remifentanyl [Internet]. 2016 May [cited 2023 Jul 16]. Available from: <https://www.morressier.com/article/57108e2dd462b80290b49ee9>
 33. Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C, Wesseler S, Beyer B, Fischer M, et al. Nociception level-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2021 Feb;126(2):516–24.
 34. Ma D, Ma J, Chen H, Mu D, Kong H, Yu L. Nociception monitors vs. standard practice for titration of opioid administration in general anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med*. 2022 Aug 25;9:963185.
 35. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, et al. Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanyl–Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2019 May 1;130(5):745–55.
 36. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet Lond Engl*. 2019 Apr 13;393(10180):1558–68.
 37. Fuica R, Krochek C, Weissbrod R, Greenman D, Freundlich A, Gozal Y. Reduced postoperative pain in patients receiving nociception monitor guided analgesia during elective major abdominal surgery: a randomized, controlled trial. *J Clin Monit Comput*. 2023 Apr;37(2):481–91.
 38. Meijer F, Honing M, Roor T, Toet S, Calis P, Olofsen E, et al. Reduced postoperative pain using Nociception Level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2020 Dec;125(6):1070–8.

39. Bollag LA, Jelacic S, Upegui CD, Wu C, Richebe P. The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study. [Internet]. F1000Research; 2018 [cited 2023 Jul 14]. Available from: <https://f1000research.com/articles/7-875>
40. Seo Y, Lee HJ, Ha EJ, Ha TS. 2021 KSCCM clinical practice guidelines for pain, agitation, delirium, immobility, and sleep disturbance in the intensive care unit. *Acute Crit Care*. 2022 Feb 28;37(1):1–25.
41. Sinatra R. Causes and Consequences of Inadequate Management of Acute Pain. *Pain Med*. 2010 Dec;11(12):1859–71.
42. Louisiana JLJ PharmD, BCPS Clinical Assistant Professor Xavier University of Louisiana College of Pharmacy New Orleans, Louisiana Sara A Al Dahir, PharmD, BCPS AQ ID Clinical Associate Professor Xavier University of Louisiana College of Pharmacy New Orleans. Chronic Post-ICU Pain and Post-Intensive Care Syndrome [Internet]. [cited 2023 Oct 5]. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/chronic-posticu-pain-and-postintensive-care-syndrome>
43. Gélinas C. Pain Management Challenges in Acute and Critically Ill Patients. *AACN Adv Crit Care*. 2019 Dec 15;30(4):318–9.
44. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain Management: A Fundamental Human Right. *Anesth Analg*. 2007 Jul;105(1):205–21.
45. Myhren H, Ekeberg Ø, Tøien K, Karlsson S, Stokland O. Posttraumatic stress, anxiety and depression symptoms in patients during the first year post intensive care unit discharge. *Crit Care*. 2010;14(1):R14.
46. Morris PE, Griffin L, Thompson C, Hite RD, Haponik E, Berry M, et al. Receiving Early Mobility During an Intensive Care Unit Admission Is a Predictor of Improved Outcomes in Acute Respiratory Failure. *Am J Med Sci*. 2011 May;341(5):373–7.
47. Coley KC, Williams BA, DaPos SV, Chen C, Smith RB. Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. *J Clin Anesth*. 2002 Aug;14(5):349–53.
48. Georgiou E, Hadjibalassi M, Lambrinou E, Andreou P, Papathanassoglou EDE. The Impact of Pain Assessment on Critically Ill Patients' Outcomes: A Systematic Review. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1–18.
49. Walder B, Tramèr MR. Analgesia and sedation in critically ill patients. *SWISS MED WKLY*.
50. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145–61.
51. Stewart J, Badiani A. Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. *Behav Pharmacol*. 1993;4(4):289–312.
52. Vieira Junior JM, Prinz LH. Acute pain in the critically ill patient: revisiting the literature. *Braz J Pain* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 4];5(2). Available from: <https://www.scielo.br/j/brjp/grid>

53. Silverman SM. Opioid Induced Hyperalgesia: Clinical Implications for the Pain Practitioner. *Pain Physician*. 2009 May 14;3;12(3;5):679–84.
54. ASRA [Internet]. [cited 2023 Oct 4]. A Review of Pain Management in the Intensive Care Unit. Available from: <https://www.asra.com/news-publications/asra-newsletter/newsletter-item/asra-news/2018/07/23/a-review-of-pain-management-in-the-intensive-care-unit>
55. Managing Pain in Intensive Care Units [Internet]. 2013 [cited 2023 Oct 4]. Available from: <https://www.practicalpainmanagement.com/resources/managing-pain-intensive-care-units>
56. Shang AB, Gan TJ. Optimising Postoperative Pain Management in the Ambulatory Patient: *Drugs*. 2003;63(9):855–67.
57. CritIS Medical Synergy [Internet]. [cited 2024 Jan 4]. Available from: <https://www.critis.gr/index.html>
58. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, et al. Comparison of Surgical Stress Index-guided Analgesia with Standard Clinical Practice during Routine General Anesthesia. *Anesthesiology*. 2010 May 1;112(5):1175–83.
59. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye ML, Dadure C, et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanyl Administration *versus* Standard Practice Influences Opioid Use. *Anesthesiology*. 2017 Aug 1;127(2):284–92.
60. Balan C, Tomescu DR, Bubenek-Turconi SI. Nociception Control of Bilateral Single-Shot Erector Spinae Plane Block Compared to No Block in Open Heart Surgery—A Post Hoc Analysis of the NESP Randomized Controlled Clinical Trial. *Medicina (Mex)*. 2023 Jan 30;59(2):265.
61. Parker SD, Breslow MJ, Frank SM, Rosenfeld BA, Norris EJ, Christopherson R, et al. Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Crit Care Med*. 1995 Dec;23(12):1954–61.
62. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery: *Anesth Analg*. 2005 Jan;100(1):4–10.
63. Rogobete AF, Bedreag OH, Papurica M, Popovici SE, Bratu LM, Rata A, et al. Multiparametric Monitoring of Hypnosis and Nociception-Antinociception Balance during General Anesthesia—A New Era in Patient Safety Standards and Healthcare Management. *Medicina (Mex)*. 2021 Feb 2;57(2):132.