



Τεχνολογικό  
Πανεπιστήμιο  
Κύπρου

Σχολή Επιστημών Υγείας

Διδακτορική διατριβή

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗ  
ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΕ ΧΡΟΝΙΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Ευαγγελία Γιαννέλου

Λεμεσός, Ιανουάριος 2025



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Διδακτορική διατριβή

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗ  
ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΕ ΧΡΟΝΙΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

της

Ευαγγελίας Γιαννέλου

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Δρ. Μερόπη Μπουζικά

Λεμεσός, Ιανουάριος 2025

## **Έντυπο έγκρισης Επιτροπής Επίβλεψης**

Διδακτορική διατριβή

### **Διερεύνηση παραγόντων που επιδρούν στη μετατροπή του πόνου σε χρόνιο σε ασθενείς μετά από νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας**

Παρουσιάστηκε από την

Ευαγγελία Γιαννέλου

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Δρ. Μερóπη Μπουζίκá, Επίκουρη Καθηγήτρια,  
Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Μέλος Επιτροπής: Δρ. Ελισάβετ Παπαθανάσσογλου, Καθηγήτρια, University of  
Alberta

Μέλος Επιτροπής: Δρ. Μαρία Καρανικόλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τεχνολογικό  
Πανεπιστήμιο Κύπρου

Μέλος Επιτροπής: Δρ. Μαργαρίτα Γιαννακοπούλου, Καθηγήτρια, Εθνικό  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Μέλος Επιτροπής: Δρ. Μαρία Κυράνου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τεχνολογικό  
Πανεπιστήμιο Κύπρου

Εξωτερικό μέλος Επιτροπής: Dr Nikolaos Efstathiou, Associate Professor, University of  
Birmingham, College of Medicine and Health, School of Health Sciences, Department  
of Nursing and Midwifery

Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Λεμεσός, Ιανουάριος 2025

## **Πνευματικά δικαιώματα**

Copyright © Ευαγγελία Γιαννέλου, 2025

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων της συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

*Στους γονείς μου, Γιώργο και Καλλιόπη.*

#### Ευχαριστίες

Αυτό το πολύ όμορφο ταξίδι ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2017 και ολοκληρώθηκε τον Ιανουάριο του 2025. Στη διάρκεια αυτών των ετών, ταυτόχρονα με τις διδακτορικές σπουδές μου, συνέβαινε και η ζωή. Μέσα από τη διαδικασία εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής ωρίμαζα όχι μόνο ηλικιακά, μα και πνευματικά, συναισθηματικά και ψυχικά. Στα δικά μου μάτια, ήταν ένα μαραθώνιο ταξίδι αφοσίωσης, πειθαρχίας, επιμονής, υπομονής, δημιουργικότητας και μάθησης, μαζί με τις αναποδιές, τα λάθη, τις καθυστερήσεις και τις προκλήσεις που συνήθως συνοδεύουν τα ταξίδια. Σε αυτό το ταξίδι, είχα την ευτυχία να έχω δίπλα μου ανθρώπους που, ο/η καθένας/μία με τον δικό του/της τρόπο και ρόλο, λειτούργησαν καταλυτικά στην επίτευξη αυτού του στόχου, από

την αρχή έως το τέλος, και, θα ήθελα να τους/τις αναφέρω ονομαστικά στις επόμενες γραμμές.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην αγαπημένη μου επιβλέπουσα Καθηγήτρια, Δρ. Μπουζικά Μερόπη, για το ήθος, την υπομονή, τη στήριξη και την καθοδήγησή της σε αυτό το μαραθώνιο ταξίδι. Η Δρ. Μπουζικά με ενέπνευσε και με βοήθησε να αναπτύξω τόσο τις πρακτικές δεξιότητες που καλείται να αναπτύξει ένας υποψήφιος διδάκτορας, όσο και την κριτική μου σκέψη. Η Δρ. Μπουζικά σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου είχε μια αστείρευτη πίστη στις ικανότητές μου, ιδιαίτερα τις στιγμές που τα δικά μου αποθέματα πίστης στέρευαν.

Θα ήθελα, ακόμα, να ευχαριστήσω τα μέλη της επιστημονικής μου επιτροπής, την εκλεκτή Καθηγήτρια Δρ. Παπαθανάσογλου Ελισάβετ, την οποία θαύμαζα ήδη από το πρώτο έτος των προπτυχιακών μου σπουδών στο Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), για την κριτική της συμβολή στις επιστημονικές μας δημοσιεύσεις και την πάντα δομημένη και ενθαρρυντική της συμβουλή στους όποιους προβληματισμούς κλήθηκα να αντιμετωπίσω, την εκλεκτή Καθηγήτρια Δρ. Καρανικόλα Μαρία, για την κριτική της συμβολή στις επιστημονικές μας δημοσιεύσεις και την πάντα υποστηρικτική της παρουσία στις σπουδές μου, καθώς επίσης και την εκλεκτή Καθηγήτρια Δρ. Γιαννακοπούλου Μαργαρίτα, εξωτερικό μέλος της επιτροπής, για την κριτική συμβολή της στις δημοσιεύσεις μας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον εξάίρετο επιστήμονα Δρ. Μπόζα Ευάγγελο, για την καθοδήγηση και πρακτική βοήθεια στη διεξαγωγή των πειραματικών διατάξεων της μελέτης, παρόλο που δεν συμπεριλήφθηκαν στο τελικό κείμενο της διατριβής. Θα ήθελα επιπλέον να ευχαριστήσω τον Δρ. Γαλάνη Πέτρο, για την πολύτιμη βοήθειά του στις αναλύσεις. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την αγαπητή συνεργάτιδα και υποψήφια διδάκτορα του ΕΚΠΑ, Μαθηματικό-Βιοστατιστικό, Νίκη Σκοπελίτη, η οποία επέβλεψε τις στατιστικές μεθόδους, αναλύσεις και ερμηνεία των αποτελεσμάτων της διατριβής και ανέλαβε τις αναλύσεις των επιστημονικών δημοσιεύσεών μας. Θα ήθελα, ακόμα, να ευχαριστήσω τον εξάίρετο Καθηγητή Δρ. Μίττλετον Νίκο, ακαδημαϊκό υπεύθυνο του διδακτορικού προγράμματος του τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΠΑΚ, τόσο για τις σημαντικές συμβουλές του σχετικά με τον μεθοδολογικό σχεδιασμό της μελέτης, αλλά και για την ανεξάντλητη υποστήριξή του στη διάρκεια των σπουδών μου.

Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω τους δημιουργούς των εργαλείων που χρησιμοποίησα, τη Dr. Gélinas, δημιουργό της κλίμακας CPOT για την ευγενική

παραχώρηση του εκπαιδευτικού υλικού και της κλίμακας, τη Δρ. Μαμούρα, για την ευγενική παραχώρηση της ελληνικής CPOT που μετέφρασε στο πλαίσιο εκπόνησης της διδακτορικής της διατριβής, και τον Δρ. Κοντοάγγελο για την ευγενική παραχώρηση της ελληνικής DTS.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Συντονιστή Διευθυντή της ΜΕΘ στην οποία διεξήχθη η μελέτη, Δρ. Καλογερομήτρο Αλέξανδρο, για την υποστήριξή του, τον Προϊστάμενο Νοσηλεύτη της ΜΕΘ, κύριο Τσιρωνά Κωνσταντίνο, καθώς και όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό για την αμέριστη υποστήριξή τους.

Θα ήθελα, ακόμα, να εκφράσω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου στους δικούς μου ανθρώπους. Στον λατρευτό αδερφό μου Αντώνη, τη σύζυγό του Μαίρη και την ανιψιά και αναδεκτή μου Εύα, στην φίλη μου, συμφοιτήτρια και συνάδελφο Κατερίνα, στις φίλες μου, συμφοιτήτριες και συναδέλφους Βάσια και Βιβή, που ζούσαν μαζί μου όλες τις πτυχές της εμπειρίας του διδακτορικού. Είμαι, ακόμα, ιδιαίτερα ευγνώμων στον αγαπημένο σύντροφό μου Λεωνίδα, για την ανεξάντλητη υπομονή και φροντίδα του καθημερινά, σε όλη τη διάρκεια συγγραφής της διατριβής και των επιστημονικών άρθρων.

Τέλος, στους γονείς μου, Γιώργο και Καλλιόπη, θα ήθελα να εκφράσω την βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου, τόσο για την ανεξάντλητη αγάπη και υποστήριξή τους στο πόνημα αυτό, αλλά και για τα φτερά που μου έδωσαν και πάντα με ενθάρρυναν να ξεδιπλώσω, προκειμένου να ακολουθήσω τα όνειρά μου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Ο πόνος στους μη επικοινωνούντες ασθενείς ΜΕΘ αποτελεί σημαντικό πρόβλημα τόσο στη διάρκεια της νοσηλείας τους, όσο και μετά από αυτή. Η αναγνώριση των παραγόντων που επιδρούν στη μετατροπή του πόνου σε χρόνια, μπορεί να οδηγήσει στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης χρόνιου πόνου και να οδηγήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων κλινικών πρακτικών για την αποφυγή του.

**Σκοπός:** Η διερεύνηση των παραγόντων που επιδρούν στη μετατροπή του πόνου σε χρόνια μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ, σε μη-επικοινωνούντες ασθενείς.

**Μέθοδος:** Προοπτική μελέτη παρατήρησης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, που διεξήχθη σε δύο φάσεις. Η Φάση I, εντός ΜΕΘ, περιλάμβανε την καταγραφή

δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών για 5 συνεχόμενες μέρες από την εισαγωγή τους. Η Φάση II, μετά τη ΜΕΘ, περιλάμβανε αξιολόγηση του πόνου, των συμπτωμάτων μετατραυματικού στρες (PTSD) και της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (HRQoL) μετά από 1 (T1), 3 (T2), 6 (T3) και 12 (T4) μήνες.

**Αποτελέσματα:** 123 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 87 από αυτούς επέζησαν και 59 αναλύθηκαν για διερεύνηση του χρόνιου πόνου. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς εμφάνισαν πόνο τόσο στη διάρκεια της Φάσης I, όσο και στη διάρκεια της Φάσης II. Η παρουσία χρόνιου πόνου σχετίστηκε σημαντικά με τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, εμφάνιση συμπτωμάτων PTSD και χαμηλότερου επιπέδου HRQoL.

**Συμπέρασμα:** Περισσότεροι από τους μισούς μη-επικοινωνούντες ασθενείς ΜΕΘ εμφάνισαν πόνο, και περισσότεροι από τους μισούς επιζήσαντες εμφάνισαν χρόνια πόνο. Η μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ σχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση χρόνιου πόνου. Η παρουσία χρόνιου πόνου σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση συμπτωμάτων PTSD και μειωμένου επιπέδου HRQoL.

**Λέξεις κλειδιά:** πόνος, χρόνιος πόνος, ασθενείς ΜΕΘ, επιζήσαντες ΜΕΘ, παράγοντες κινδύνου

## ABSTRACT

### Graphical abstract:



**Background:** Pain among non-communicative ICU patients is a major issue, not only during their ICU stay, but also after discharge. Recognition of risk factors associated with the transition from acute to chronic pain could enhance identification of patients at high risk for chronic pain, and guide development of clinical interventions to manage and prevent it.

**Aim:** Investigation of potential chronic pain risk factors in adult non-communicative ICU patients.

**Method:** This prospective, repeated measures study was conducted in two phases. At Phase I, in-ICU, demographic and clinical data was collected for 5 consecutive days upon admission. At Phase II, post-ICU, self-reported data on pain, post-traumatic stress disorder (PTSD) symptoms and health related quality of life (HRQoL), at 1 (T1), 3 (T2), 6 (T3) and 12 (T4) months was collected.

**Results:** 123 patients were enrolled, 87 of whom survived the ICU. 59 patients were analysed at Phase II. More than half of ICU patients experienced pain during their stay, and in the months post-ICU. Chronic pain was significantly associated with ICU length of stay (LOS), presence of PTSD symptoms and impaired HRQoL.

**Conclusion:** More than half of ICU patients experienced pain and more than half of ICU survivors experienced chronic pain. Longer ICU LOS was significantly associated with

higher odds of chronic pain, which in turn was linked to PTSD-related symptoms and lower HRQoL after ICU discharge.

**Key words:** pain, chronic pain, chronic pain transition, ICU patients, ICU survivors, risk factors

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	ix
ABSTRACT.....	xi
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ .....	xiii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	xvii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ .....	xx
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....	xxii
1 Εισαγωγή.....	1
1.1 Τι είναι πόνος.....	2
1.1.1 Η ιστορία της κατανόησης της εμπειρίας του πόνου.....	3
1.1.2 Οξύς και χρόνιος πόνος .....	7
1.2 Ο πόνος στη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ.....	9
1.2.1 Μέτρηση και αξιολόγηση του πόνου στους ασθενείς ΜΕΘ .....	10
1.2.1.1 Συμπεριφορικές κλίμακες αξιολόγησης του πόνου .....	13
1.2.1.2 Behavioral Pain Scale - BPS.....	14
1.2.1.3 Critical-Care Pain Observation Tool - CPOT.....	15
1.2.1.4 Ιδιαιτερότητες κατά τη χρήση των BPS και CPOT .....	15
1.2.2 Κλινικές επιπτώσεις του πόνου στη ΜΕΘ.....	17
1.2.3 Σημαντικότητα της συστηματικής αξιολόγησης του πόνου στη ΜΕΘ ..	19
1.2.4 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση πόνου στη ΜΕΘ .....	22
1.2.5 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση πόνου στους μη-επικοινωνούντες ασθενείς ΜΕΘ.....	23
1.2.5.1 Η αντίληψη του πόνου μεταξύ των δύο φύλων .....	25
1.3 Ο πόνος μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ .....	27
1.3.1 Το Σύνδρομο μετά τη ΜΕΘ και η σχέση του με τον χρόνιο πόνο .....	28

1.3.2	Βιβλιογραφική ανασκόπηση παραγόντων που επιδρούν στη μετατροπή του πόνου σε χρόνιο μετά τη ΜΕΘ .....	30
1.4	Χρόνιος πόνος, μετατραυματικό στρες και ποιότητα ζωής μετά τη ΜΕΘ.....	38
2	Μεθοδολογία Έρευνας.....	41
2.1	Σκοπός της μελέτης και ερευνητικά ερωτήματα .....	43
2.1.1	Κύριος σκοπός και επιμέρους στόχοι .....	43
2.1.2	Ερευνητικά ερωτήματα και υποθέσεις .....	44
2.2	Δείγμα .....	45
2.2.1	Υπολογισμός μεγέθους δείγματος Φάσης Ι.....	46
2.2.2	Υπολογισμός μεγέθους δείγματος Φάσης ΙΙ.....	46
2.3	Συλλογή δεδομένων.....	47
2.3.1	Συλλογή δεδομένων Φάσης Ι.....	47
2.3.1.1	Εκτίμηση βαρύτητας νόσου: σκορ APACHE ΙΙ.....	49
2.3.1.2	Εκτίμηση βάθους καταστολής: κλίμακα RASS.....	49
2.3.1.3	Συμπεριφορική εκτίμηση πόνου: κλίμακα CPOT .....	49
2.3.1.4	Περιγραφή της διαδικασίας συλλογής δεδομένων της Φάσης Ι.....	50
2.3.2	Συλλογή δεδομένων Φάσης ΙΙ .....	51
2.3.2.1	Εκτίμηση της παρουσίας πόνου: αριθμητική κλίμακα NRS .....	52
2.3.2.2	Εκτίμηση συμπτωμάτων που σχετίζονται με το μετατραυματικό στρες: κλίμακα DTS .....	53
2.3.2.3	Εκτίμηση του επιπέδου ποιότητας ζωής: κλίμακα SF-36v2.....	53
2.3.2.4	Περιγραφή της διαδικασίας συλλογής δεδομένων της Φάσης ΙΙ .....	54
2.4	Στατιστική ανάλυση.....	55
2.4.1	Στατιστική ανάλυση Φάσης Ι .....	56
2.4.1.1	Έλεγχος διαφορών μεταξύ των δύο φύλων .....	57
2.4.2	Στατιστική ανάλυση Φάσης ΙΙ .....	57

3	Αποτελέσματα.....	59
3.1	Αποτελέσματα Φάσης I .....	60
3.1.1	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά δείγματος.....	60
3.1.2	Περιγραφικά χαρακτηριστικά της κλίμακας CPOT .....	65
3.1.3	Παρουσία πόνου στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο .....	72
3.1.4	Συσχετίσεις παρουσίας πόνου με χορηγούμενα φάρμακα.....	74
3.1.5	Αλληλεπιδράσεις χορηγούμενων φαρμάκων και συσχετίσεις με την παρουσία πόνου .....	77
3.1.6	Συσχετίσεις μεταξύ της δόσης αναλγησίας (ρεμφαιντανύλη) με τις δόσεις των κατασταλτικών φαρμάκων συνολικά και ανά φύλο.....	79
3.1.7	Συσχετίσεις μεταξύ της CRP και της παρουσίας πόνου συνολικά και ανά φύλο	82
3.2	Αποτελέσματα Φάσης II.....	84
3.2.1	Παρουσία χρόνιου πόνου και συσχετίσεις με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος .....	85
3.2.2	Εμφάνιση συμπτωμάτων PTSD και συσχετίσεις με παρουσία πόνου....	93
3.2.3	Επίπεδο σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής και συσχετίσεις με παρουσία πόνου .....	94
4	Ερμηνεία και σχολιασμός αποτελεσμάτων.....	100
4.1	Παρουσία χρόνιου πόνου και συσχέτιση με παράγοντες κινδύνου .....	100
4.1.1	Παρουσία χρόνιου πόνου.....	100
4.1.2	Παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση χρόνιου πόνου .....	100
4.1.3	Πόνος στη ΜΕΘ και παρουσία χρόνιου πόνου .....	102
4.1.4	Χορήγηση αναλγησίας στη ΜΕΘ και χρόνιος πόνος .....	102
4.1.5	Υπερ-φλεγμονή στη ΜΕΘ και χρόνιος πόνος .....	102
4.2	Συσχέτιση χρόνιου πόνου με την εμφάνιση συμπτωμάτων PTSD.....	103
4.3	Συσχέτιση χρόνιου πόνου με την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής	104

4.4	Παρουσία πόνου στη ΜΕΘ.....	105
4.4.1	Χορηγούμενα φάρμακα και παρουσία πόνου.....	105
4.4.2	Διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα σχετικά με την παρουσία πόνου στη ΜΕΘ	106
4.4.2.1	Χορήγηση ρεμφαιντανόλης.....	106
4.4.2.2	Χορήγηση δεξμεδετομιδίνης.....	107
4.4.2.3	Υπερ-φλεγμονή.....	107
4.5	Οι εφαρμογές της Τεχνητής Νοημοσύνης στη μελέτη του πόνου μετά τη ΜΕΘ	108
4.6	Περιορισμοί μελέτης.....	109
5	Συμπεράσματα.....	113
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	115
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι.....	128
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ.....	131
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ.....	132
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV.....	135
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V.....	137

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Συνοπτικός πίνακας παρουσίασης των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση.....	31
Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά δείγματος στο σύνολο και ανά φύλο.....	61
Πίνακας 3: Οι τιμές της κλίμακας RASS στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.....	62
Πίνακας 4: Ποσοστά χορήγησης αναλγησίας και καταστολής στο σύνολο του δείγματος, ανά φύλο και στους ασθενείς με CPOT>2 στο σύνολο και ανά φύλο.....	63
Πίνακας 5: Χορηγούμενα φάρμακα για αναλγησία (ρεμφαιντανύλη) και καταστολή (μιδαζολάμη, δεξμεδετομιδίνη, προποφόλη), και συνδυασμοί αυτών (ναι/όχι) στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.....	63
Πίνακας 6: Δόσεις χορηγούμενων φαρμάκων κατά τη διάρκεια των πρώτων πέντε ημερών νοσηλείας στη ΜΕΘ, πρωί και απόγευμα, στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.....	64
Πίνακας 7: Μέσες τιμές (Μ) και διάμεσοι (Δ) του συνολικού σκορ της κλίμακας CPOT ανά ημέρα παρατήρησης, ώρα παρατήρησης (πρωί, απόγευμα) και ανά θέση (πριν, γύρισμα, μετά), στο σύνολο του δείγματος (n=123).....	66
Πίνακας 8: Μέσες τιμές (Μ) και διάμεσοι (Δ) της κλίμακας CPOT ανά ημέρα παρατήρησης, θέση και αιτία εισαγωγής (χειρουργική, παθολογική, τραύμα και έγκαιρα), στο σύνολο του δείγματος (n=123).....	68
Πίνακας 9: Μέσες τιμές (mean, SD) και διάμεσοι (median, IQR) της κλίμακας CPOT για τις πέντε ημέρες της παρακολούθησης, πρωί και απόγευμα, σε όλες τις θέσεις (πριν, κατά τη διάρκεια του γυρίσματος=γύρισμα, 20 λεπτά μετά το γύρισμα=μετά), ανά φύλο.....	71
Πίνακας 10: Παρουσία πόνου στη διάρκεια της Φάσης I, στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.....	73
Πίνακας 11: Παρουσίαση χορηγούμενων δόσεων των φαρμάκων αναλγησίας (ρεμφαιντανύλη) και καταστολής (μιδαζολάμη, δεξμεδετομιδίνη, προποφόλη) στους ασθενείς που εμφάνισαν πόνο (CPOT>2) στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.....	74

Πίνακας 12: Αποτελέσματα μεικτής λογιστικής παλινδρόμησης για την παρουσία πόνου και τα χορηγούμενα φάρμακα ως ανεξάρτητες μεταβλητές.....	76
Πίνακας 13: Αποτελέσματα μεικτής λογιστικής παλινδρόμησης για την παρουσία πόνου και τις αλληλεπιδράσεις των χορηγούμενων φαρμάκων ως ανεξάρτητες μεταβλητές. .	78
Πίνακας 14: Μέση τιμή (SD) της CRP και ποσοστά των ασθενών με CRP>5mg/L και CRP>100mg/L, ανά ημέρα παρακολούθησης. ....	82
Πίνακας 15: Αποτελέσματα των μικτών λογαριθμικών μοντέλων με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία πόνου και ανεξάρτητες μεταβλητές, εκ περιτροπής, την ολική CRP, την τιμή CRP>5mg/L και την τιμή CRP>100mg/L. ....	83
Πίνακας 16: Χαρακτηριστικά δείγματος (n=59) και συσχετίσεις με την παρουσία πόνου (NRS>3).....	86
Πίνακας 17: Συσχέτιση μεταξύ της χορηγούμενης αναλγησίας (ρεμφαιντανόλη) και καταστολής (μιδαζολάμη, δεξμεδετομιδίνη και προποφόλη), με την παρουσία χρόνιου πόνου.....	88
Πίνακας 18: Συσχετίσεις μεταξύ της παρουσίας πόνου εντός της ΜΕΘ (μετρήσεις Φάσης I) και της παρουσίας χρόνιου πόνου. ....	89
Πίνακας 19: Αποτελέσματα μικτών λογιστικών μοντέλων με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία χρόνιου πόνου (NRS>3) και ανεξάρτητες μεταβλητές, εκ περιτροπής, τις τιμές CRP, ανά ημέρα παρακολούθησης στη ΜΕΘ. ....	90
Πίνακας 20: Ποσοστά χρόνιου πόνου ανάλογα με την τιμή CRP>5mg/L, ανά ημέρα παρακολούθησης στη ΜΕΘ.....	91
Πίνακας 21: Ημέρες με CRP>100mg/L κατά τη διάρκεια της Φάσης I, στο δείγμα των επιζήσαντων (n=59). ....	92
Πίνακας 22: Συσχέτιση χρόνιου πόνου με τιμή CRP>100mg/L ανά ημέρα παρακολούθησης στη ΜΕΘ και συσχέτιση ημερών με CRP>100mg/L και χρόνιου πόνου.....	92
Πίνακας 23: Συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας συμπτωμάτων PTSD (DTS≥40) και της παρουσίας πόνου στις τέσσερις χρονικές στιγμές του follow-up μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.....	94

Πίνακας 24: Συντελεστές εσωτερικής συνέπειας Cronbach's alpha για τους τομείς του SF-36v2..... 95

Πίνακας 25: Περιγραφική ανάλυση των τομέων του SF-36v2 στην εκάστοτε χρονική στιγμή του follow-up, συσχετίσεις με την εμφάνιση πόνου (NRS>3) και έλεγχος των αλλαγών στη διάρκεια του χρόνου, για το σύνολο των συμμετεχόντων (n=59) και ανάλογα με την εμφάνιση πόνου (ναι, n=37; όχι, n=22)..... 97

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1: Σχεδιάγραμμα της διαδικασίας follow-up που ακολουθήθηκε από τη στιγμή του εξιτηρίου από τη ΜΕΘ μέχρι και τον 12ο μήνα μετά. ....	55
Διάγραμμα 2: Flowchart που περιγράφει τη διαδικασία από την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ, μέχρι τη συμμετοχή τους στη μελέτη.....	60
Διάγραμμα 3: Sankey plot που απεικονίζει τον συνολικό αριθμό ασθενών με παρουσία πόνου (CROT>2), απουσία πόνου και όσων δεν είχαν καταγραφή της κλίμακας CROT ανά ημέρα παρακολούθησης. ....	63
Διάγραμμα 4: Απεικόνιση των μέσων τιμών της κλίμακας CROT στις τρεις θέσεις [πριν (rest), γύρισμα (turning) και μετά (recovery)] στη διάρκεια των πέντε ημερών παρακολούθησης, πρωί (morning) και απόγευμα (afternoon).....	67
Διάγραμμα 5: Απεικόνιση των μέσων τιμών της κλίμακας CROT στη διάρκεια των πρωινών μετρήσεων στις πέντε ημέρες παρακολούθησης, στις τρεις θέσεις [πριν (rest), γύρισμα (turning) και μετά (recovery)] και ανά αιτία εισαγωγής [χειρουργική (surgical), παθολογική (medical), τραύμα (trauma) και έγκαυμα (burn)]. ....	70
Διάγραμμα 6: Απεικόνιση των μέσων τιμών της κλίμακας CROT στη διάρκεια των απογευματινών μετρήσεων στις πέντε ημέρες παρακολούθησης, στις τρεις θέσεις [πριν (rest), γύρισμα (turning) και μετά (recovery)] και ανά αιτία εισαγωγής [χειρουργική (surgical), παθολογική (medical), τραύμα (trauma) και έγκαυμα (burn)]. ....	70
Διάγραμμα 7: Ποσοστά παρουσίας πόνου στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο. ...	74
Διάγραμμα 8: Συσχέτιση της δόσης της ρεμφαιντανύλης (remifentanyl) με τις δόσεις α) προποφόλης (propofol), β) δεξμεδετομιδίνης (dexmedetomidine) και γ) μιδαζολάμης (midazolam), σε άνδρες και γυναίκες. ....	82
Διάγραμμα 9: Flowchart που περιγράφει τα βήματα και τον αριθμό συμμετεχόντων από την είσοδό τους στη μελέτη έως τη στιγμή T4. ....	85
Διάγραμμα 10: Sankey plot που απεικονίζει τον συνολικό αριθμό των επιζήσαντων που δήλωσαν παρουσία πόνου, απουσία πόνου και όσων δεν απάντησαν στις τέσσερις χρονικές στιγμές της παρακολούθησης μετά τη ΜΕΘ. ....	88

Διάγραμμα 11: Μέσες τιμές για την ποιότητα ζωής των ασθενών στις τέσσερις χρονικές στιγμές του follow-up. ....	96
Διάγραμμα 12: Γραμμική απεικόνιση της μεταβολής του ποσοστού ασθενών με NRS>3, DTS≥40 και των μέσων τιμών των δύο συνοπτικών μέτρων του SF-36v2, στη διάρκεια του follow up. ....	99

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

APACHE:	Acute Physiology Assessment Chronic Health Evaluation
BMI:	Body Mass Index
BPI:	Brief Pain Inventory
BPS:	Behavioral Pain Scale
CCI:	Charlson Comorbidity Index
CPOT:	Critical care Pain Observation Tool
DTS:	Davidson Trauma Scale
HRQoL:	Health Related Quality of Life
ICC:	Intraclass Correlation Coefficient
ICU:	Intensive Care Unit
IQR:	Interquartile Range
NRS:	Numeric Rating Scale
OR:	Odds Ratio
PICS:	Post Intensive Care Syndrome
PTSD:	Post Traumatic Stress Disorder
RASS:	Richmond Agitation Sedation Scale
SD:	Standard Deviation
ΜΕΘ:	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
XII:	Χρόνιος Πόνος

## 1 Εισαγωγή

Σήμερα, είναι αποδεκτό πως ο πόνος, εξελικτικά, δρα ως ανιχνευτικός και προστατευτικός μηχανισμός που προειδοποιεί για την παρουσία πιθανής βλάβης στον οργανισμό, με σκοπό να επιλυθεί η εν λόγω βλάβη και να αποκατασταθεί η ομοιόσταση<sup>1</sup>. Παρόλο που η ιστορία του πόνου είναι τόσο μακρά όσο και η ιστορία της ανθρωπότητας, η κατανόηση των μηχανισμών του, παραμένει ανεπαρκής. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο πόνος παραμένει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ακόμα και από την ίδια τη βλάβη, με αποτέλεσμα να μετατρέπεται σε χρόνιο. Ο χρόνιος πόνος αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας που φαίνεται να απασχολεί μεγάλο μέρος τόσο του γενικού πληθυσμού, όσο και των ασθενών που επέζησαν της νοσηλείας τους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).<sup>1,2</sup>

Ο καταλληλότερος τρόπος αξιολόγησης του πόνου είναι μέσω αυτοαναφοράς των ασθενών, ωστόσο, δεν μπορούν όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ να εκφράσουν λεκτικά αυτό το βίωμα. Καταστάσεις όπως η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, η χορήγηση καταστολής, η βαρύτητα νόσου, νευρολογικά ελλείμματα κ.ά., ενδέχεται να περιορίσουν τη λεκτική επικοινωνία, χωρίς όμως να περιορίζεται αντίστοιχα και το βίωμα του πόνου.<sup>3</sup> Σε αυτές τις περιπτώσεις, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπεριφορικές κλίμακες που ανιχνεύουν συμπεριφορές ενδεικτικές για παρουσία πόνου. Οι κλίμακες αυτές έχουν σταθμιστεί για χρήση στους ασθενείς της ΜΕΘ και έχουν βρεθεί πως ανιχνεύουν την παρουσία πόνου.<sup>4</sup> Μεταξύ αυτών των κλιμάκων, η Critical Care Observation Tool (CROT) χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή.

Ο πόνος στους μη επικοινωνούντες ασθενείς ΜΕΘ αποτελεί σημαντικό πρόβλημα τόσο στη διάρκεια της νοσηλείας τους, όσο και μετά από αυτή, όταν μετατρέπεται σε χρόνιο. Η αναγνώριση των παραγόντων που επιδρούν στη μετατροπή του πόνου σε χρόνιο, μπορεί να οδηγήσει στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης χρόνιου πόνου και να κατευθύνει την ανάπτυξη στοχευμένων κλινικών πρακτικών για την αποφυγή του. Παρόλο που οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά τη ΜΕΘ έχουν διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες, τα ευρήματα αφενός

---

<sup>1</sup> Η ομοιόσταση είναι η ικανότητα ενός οργανισμού να διατηρεί σχετικά σταθερές τις συνθήκες στο εσωτερικό του, ανεξάρτητα από τις συνθήκες του εξωτερικού περιβάλλοντος στο οποίο ζει.

παραμένουν ανομοιογενή και, αφετέρου, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία μελέτη του πόνου σε αυτή την ευάλωτη ομάδα ασθενών ΜΕΘ, που να εκτιμά την παρουσία πόνου από την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ, έως και μετά από 12 μήνες μετά την έξοδο από αυτή, επαναλαμβανόμενα. Δεδομένου πως ο πόνος είναι μια εμπειρία πολυπαραγοντική, πολυεπίπεδη, προσωπική και, ενδεχομένως, επαναλαμβανόμενη στη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου, η διερεύνηση της παρουσίας του στους ασθενείς της ΜΕΘ με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, θα μπορούσε να ενισχύσει την κατανόηση αυτής της εμπειρίας και να κατευθύνει μελλοντικές μελέτες για την αναγνώριση των μηχανισμών του.

Στην παρούσα διατριβή, διερευνήθηκε επαναλαμβανόμενα η παρουσία του πόνου τόσο στη διάρκεια των πρώτων 5 ημερών νοσηλείας στη ΜΕΘ διασωληνωμένων, μη-επικοινωνούντων ασθενών, όσο και μετά την έξοδό τους από αυτή, ανά τακτά χρονικά διαστήματα έως και 12 μήνες μετά.

## 1.1 Τι είναι πόνος

Ο πόνος λειτουργεί ως ένας από τους πιο σημαντικούς συναγεμμούς που μας ωθούν να αναζητήσουμε βοήθεια. Ο πρωταρχικός του ρόλος στην εξέλιξή μας είναι προστατευτικός. Μας ειδοποιεί ότι κάτι συμβαίνει που μάλλον δεν θα έπρεπε και χρειάζεται να δράσουμε άμεσα για να διαχειριστούμε αυτό τον δυνητικό κίνδυνο. Στην εμπειρία του πόνου συμμετέχουν πολλοί μηχανισμοί, σωματοαισθητηριακοί, γνωσιακοί, πνευματικοί, ψυχολογικοί, και κυτταρικοί.<sup>5</sup> Ο πόνος ως εμπειρία βιώνεται με διαφορετικό τρόπο από τον κάθε άνθρωπο. Επιπλέον, βιώνεται με ξεχωριστό τρόπο ακόμα και από το ίδιο το άτομο, αναλόγως των συνθηκών στις οποίες εκδηλώνεται και των αιτιών που τον προκάλεσαν.<sup>6</sup> Οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν όχι μόνο το βίωμα του πόνου, αλλά και την αντίδρασή μας σε αυτό είναι αρκετοί και διαφοροποιούνται τόσο σε ατομικό, όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Η εμπειρία του πόνου, επομένως, είναι πολυπαραγοντική και πολυεπίπεδη.<sup>6</sup>

Ο πρώτος κοινά αποδεκτός ορισμός του πόνου το 1997 σύμφωνα με το International Association for the Study of Pain (IASP) αναφερόταν σε «μια όχι ευχάριστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη, ή περιγράφεται με όρους αντίστοιχης βλάβης». Το 2020, έχοντας μελετήσει εκτενέστερα και βαθύτερα όσα ήταν γνωστά έως τότε για τον πόνο, τους

μηχανισμούς, τα είδη και τις εκφράσεις του, η ομάδα ειδικών αναθεώρησε τον ορισμό. Ο νέος ορισμός, σύμφωνα με το IASP, αναφέρεται σε «μια όχι ευχάριστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται, ή μοιάζει να σχετίζεται, με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη».<sup>7</sup> Μαζί με την απόδοση του αναθεωρημένου ορισμού για τον πόνο, η ομάδα εργασίας του IASP αναφέρει τις ακόλουθες σημαντικές σημειώσεις για την καλύτερη κατανόησή του:<sup>7</sup>

- Ο πόνος είναι πάντα μια προσωπική εμπειρία η οποία επηρεάζεται σε άλλοτε άλλο βαθμό βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες.
- Ο πόνος και η αλγαισθησία (:nociception) είναι διαφορετικά φαινόμενα. Δραστηριότητα στους αισθητηριακούς νευρώνες δεν μπορεί από μόνη της να συνεπάγεται πόνο.
- Τα άτομα μαθαίνουν την έννοια του πόνου μέσα από τις εμπειρίες της ζωής τους.
- Η αναφορά ενός ανθρώπου σε μια εμπειρία ως πόνο, θα πρέπει να γίνεται σεβαστή.
- Αν και ο πόνος συνήθως επιτελεί προσαρμοστικό ρόλο, μπορεί να έχει δυσμενείς επιδράσεις στη λειτουργία και στην κοινωνική και ψυχολογική ευεξία.
- Η λεκτική επικοινωνία είναι μόνο μία από τις πολλές συμπεριφορές έκφρασης του πόνου, επομένως η αδυναμία επικοινωνίας δεν καταργεί την πιθανότητα ενός ανθρώπου ή μη-ανθρώπινου ζώου να βιώσει πόνο.

Η σημαντικότερη διαφορά μεταξύ των δύο ορισμών έγκειται στη μεγαλύτερη έμφαση που δίνεται στη βιωματική διάσταση του πόνου στον νεότερο ορισμό. Ειδικότερα, ο νέος ορισμός αναγνωρίζει ότι ο πόνος μπορεί να υφίσταται ακόμη και χωρίς εμφανή ή αντικειμενικά επιβεβαιωμένη βλάβη, στοιχείο που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την κατανόηση καταστάσεων όπως ο χρόνιος πόνος, ο νευροπαθητικός πόνος, ή ο πόνος που σχετίζεται με ψυχοκοινωνικούς παράγοντες. Επίσης, στον νέο ορισμό, η ομάδα εργασίας του IASP, αναγνωρίζει πως η αδυναμία ενός ατόμου να εκφράσει λεκτικά τον πόνο δεν σημαίνει απουσία της εμπειρίας πόνου. Συνεπώς, οι μέθοδοι αξιολόγησης του πόνου θα πρέπει να είναι ανάλογες του επιπέδου συνείδησης του εκάστοτε ατόμου.<sup>8</sup>

### **1.1.1 Η ιστορία της κατανόησης της εμπειρίας του πόνου**

Η επιστημονική κατανόηση του πόνου έχει εξελιχθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, μεταβαίνοντας από αυστηρά βιοϊατρικά μοντέλα προς πιο πολύπλοκες και

ολιστικές προσεγγίσεις. Πλέον, ο πόνος αναγνωρίζεται όχι μόνο ως νευροφυσιολογική εμπειρία, αλλά και ως ψυχολογικό, κοινωνικό και επικοινωνιακό φαινόμενο. Στο πλαίσιο αυτό, έχουν διαμορφωθεί ποικίλες θεωρητικές προσεγγίσεις που επιχειρούν να εξηγήσουν την εμπειρία του πόνου με διαφορετικά μεθοδολογικά εργαλεία και εστίαση. Ενδεικτικά, η Θεωρία Ελέγχου της Πύλης (Gate Control Theory) και η Θεωρία Neuromatrix (Neuromatrix Theory) επικεντρώνονται στη νευροφυσιολογική βάση του πόνου, το Βιοψυχοκοινωνικό Μοντέλο (Biopsychosocial Model) τονίζει την πολυπαραγοντική φύση της εμπειρίας του πόνου, ενώ το Μοντέλο Επικοινωνίας του Πόνου (Communication Model of Pain) υπογραμμίζει τη σημασία της έκφρασης και της διαπροσωπικής ερμηνείας του πόνου. Η κατανόηση αυτών των θεωριών είναι ουσιώδης για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών αξιολόγησης και παρέμβασης, ιδίως σε πληθυσμούς που αντιμετωπίζουν εμπόδια στην έκφραση ή αναγνώριση του πόνου τους, για παράδειγμα σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ.

Η προσπάθεια κατανόησης και έρευνας σχετικά με τη βιολογία του πόνου χρονολογείται ήδη από τις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα.<sup>9</sup> Στα μέσα περίπου του 20<sup>ου</sup> αιώνα, οι Melzack και Wall διατύπωσαν την πρωτοποριακή Θεωρία Ελέγχου της Πύλης, σύμφωνα με την οποία τα διάφορα ερεθίσματα (αλγογόνα και μη), υφίστανται τροποποίηση στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, με αποτέλεσμα ορισμένα να περνούν πιο εύκολα προς τον εγκέφαλο, ενώ άλλα να αποκλείονται.<sup>10</sup> Σύμφωνα με τη Θεωρία Ελέγχου της Πύλης, ένα μη-αλγογόνο ερέθισμα, όπως για παράδειγμα το χάδι, μπορεί να υπερκεράσει ένα αλγογόνο ερέθισμα όταν συμβούν ταυτόχρονα, με αποτέλεσμα να κλείσει η Πύλη μεταφοράς του αλγογόνου ερεθίσματος προς τον εγκέφαλο. Παρόλο που αυτή η Θεωρία μπορεί να εξηγεί καθημερινές μας συνήθειες, όπως για παράδειγμα το γιατί το απαλό τρίψιμο μιας περιοχής του σώματος που έχει τραυματιστεί μπορεί να ανακουφίσει από τον πόνο, ο μηχανισμός της δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ακόμα κι έτσι όμως, η Θεωρία της Πύλης αποτέλεσε και συνεχίζει να αποτελεί εφελκυστήριο για τις έρευνες των μηχανισμών της παθοφυσιολογίας του πόνου.<sup>11</sup> Επιπλέον, η συγκεκριμένη θεωρία μετακίνησε το ερευνητικό ενδιαφέρον από την αυστηρά βιο-φυσιολογική σκοπιά του πόνου, σε μια προσπάθεια ολιστικής θεώρησης και κατανόησης του πόνου ως ένα πολύπλοκο βιο-ψυχο-κοινωνικό φαινόμενο που διαμορφώνεται με βάση περιφερικά και κεντρικά συστήματα αλγαισθησίας, τα οποία υπόκεινται σε έλεγχο από βιολογικές ή ψυχολογικές καταστάσεις.<sup>12</sup>

Η Θεωρία Neuromatrix του Πόνου (Neuromatrix Theory), όπως προτάθηκε από τον Ronald Melzack, αποτελεί εξέλιξη της Θεωρίας Ελέγχου της Πύλης και προσφέρει μια πιο σύνθετη, εγκεφαλοκεντρική θεώρηση της εμπειρίας του πόνου.<sup>13</sup> Η θεωρία της Neuromatrix υποστηρίζει ότι ο πόνος αποτελεί μια δυναμική εγκεφαλική κατασκευή, προϊόν της λειτουργίας ενός πολύπλοκου νευρωνικού δικτύου που καλείται neuromatrix. Το neuromatrix αποτελείται από εκτεταμένα δίκτυα νευρώνων στον εγκέφαλο, τα οποία είναι προκαθορισμένα εν μέρει γενετικά, αλλά διαμορφώνονται διαχρονικά από εμπειρίες, πολιτισμικά ερεθίσματα, ψυχολογικούς παράγοντες και περιβαλλοντικές συνθήκες. Αυτά τα δίκτυα δεν «μεταφέρουν» απλώς τον πόνο, αλλά παράγουν την εμπειρία του πόνου, ακόμη και όταν δεν υφίσταται φυσική βλάβη ή αισθητηριακή διέγερση. Το φαινόμενο του «πόνου φαντάσματος» (phantom limb pain), δηλαδή η αίσθηση πόνου σε ακρωτηριασμένο μέλος, αποτελεί κλασική επιβεβαίωση της θεωρίας.<sup>14</sup> Κεντρική θέση στη θεωρία κατέχει η έννοια του «neurosignature», ενός μοναδικού προτύπου νευρωνικής δραστηριότητας που σχετίζεται με συγκεκριμένες εμπειρίες, όπως ο πόνος. Οι νευρωνικές υπογραφές διαμορφώνονται και ενισχύονται με την πάροδο του χρόνου, μέσω της εμπειρίας, και μπορούν να ενεργοποιηθούν ακόμη και από μη-σωματικούς παράγοντες, όπως συναισθηματικά ερεθίσματα, μνήμες ή κοινωνικές καταστάσεις. Η θεωρία αυτή ενσωματώνει στοιχεία από τη γνωστική νευροεπιστήμη και την ψυχολογία, επηρεάζοντας σημαντικά την κλινική προσέγγιση σε νευρολογικές και ψυχοσωματικές καταστάσεις.

Το 1977, ο George Engel πρότεινε το Βιοψυχοκοινωνικό Μοντέλο (Biopsychosocial Model of Pain),<sup>15</sup> σύμφωνα με το οποίο η εμπειρία του πόνου είναι πολυπαραγοντική και διαμορφώνεται από την αλληλεπίδραση τριών διακριτών αλλά αλληλοσυνδεδεμένων παραγόντων:

- Βιολογικοί παράγοντες, όπως τραυματισμοί, φλεγμονή, γενετική προδιάθεση και νευροφυσιολογικές μεταβολές.
- Ψυχολογικοί παράγοντες, όπως άγχος, κατάθλιψη, τρόπος σκέψης, προσδοκίες και μηχανισμοί αντιμετώπισης (coping).
- Κοινωνικοί παράγοντες, όπως πολιτισμικές νόρμες, οικογενειακές σχέσεις, επαγγελματικές συνθήκες και πρόσβαση σε υγειονομική περίθαλψη.

Το μοντέλο αυτό έχει επηρεάσει βαθιά τόσο τη θεωρητική κατανόηση όσο και τις κλινικές παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση χρόνιου πόνου. Η εφαρμογή του οδηγεί σε διεπιστημονικές προσεγγίσεις που συνδυάζουν ιατρική, ψυχολογική και κοινωνική

υποστήριξη, με έμφαση στην εξατομικευμένη φροντίδα. Σημαντική είναι επίσης η συμβολή του μοντέλου στη μείωση του ενδεχόμενου στίγματος που αντιμετωπίζουν πολλοί ασθενείς με χρόνιο πόνο, καθώς αναγνωρίζει ότι ο πόνος μπορεί να είναι υπαρκτός και εξουθενωτικός, ακόμα και αν δεν συνοδεύεται από σαφές οργανικό υπόστρωμα.

Τέλος, το Μοντέλο της Επικοινωνίας του Πόνου που δημιουργήθηκε και δημοσιεύτηκε το 2002 από την ομάδα του Hadjistavropoulos et al., αποτελεί θεμελιώδες θεωρητικό πλαίσιο για την ερμηνεία της εμπειρίας του πόνου.<sup>12</sup> Το Μοντέλο αναγνωρίζει ότι βιολογικοί μηχανισμοί είναι θεμελιώδεις για την ενεργοποίηση ψυχολογικών διαδικασιών που συντελούνται κατά το βίωμα και την έκφραση του πόνου, παράλληλα όμως φωτίζει τη συνδρομή των κοινωνικών εμπειριών ως αιτίες ή/και συνέπειες τόσο της εμπειρίας του πόνου, όσο και του τρόπου έκφρασής της.<sup>9</sup> Με βάση αυτό το Μοντέλο 3 βημάτων (Α, Β και C), δίνεται η έννοια του πόνου ως μια Α) εσωτερική κατάσταση που μπορεί να κωδικοποιηθεί σε ορισμένα στοιχεία της έκφρασης, Β) επιτρέποντας στους παρατηρητές ή βαθμολογητές να εξάγουν συμπεράσματα σχετικά με C) τη φύση της εμπειρίας του ασθενή. Πιο συγκεκριμένα, η επεξεργασία του επώδυνου ερεθίσματος διαμορφώνεται μέσα από προσωπικούς ή εννοιολογικούς παράγοντες επηρεάζοντας έτσι τον τρόπο με τον οποίο ο πόνος βιώνεται από το κάθε άτομο.<sup>9</sup> Το φύλο, η ηλικία, η εθνικότητα, η κατάσταση της υγείας και η εξέλιξη ενός ατόμου, αποτελούν παραδείγματα τέτοιων παραγόντων. Η χρήση αναπνευστήρα και η χορήγηση κατασταλτικών φαρμάκων είναι ένα πιο ειδικό παράδειγμα για το πώς η νοσηλεία σε μια ΜΕΘ θέτει ένα διαφορετικό πλαίσιο και προκλήσεις τόσο στην εμπειρία, όσο και στην αξιολόγηση του πόνου.<sup>16</sup> Σε αυτό τον χώρο, το επώδυνο ερέθισμα κωδικοποιείται ως Β) αυτο-αναφορά (για όσους νοσηλευόμενους μπορούν να εκφραστούν λεκτικά) και συμπεριφορές οι οποίες C) κωδικοποιούνται από τους παρατηρητές ως πόνος. Οι συμπεριφορές είναι λιγότερο εκούσιες και περισσότερο αυτόματες. Η δυσκολία της επικοινωνίας της εμπειρίας του πόνου μέσα από τις συμπεριφορές έγκειται στην πρόκληση της αντικειμενικής και ορθής κωδικοποίησής τους από τους παρατηρητές. Η εκπαίδευση των παρατηρητών στη χρήση αυτών των συμπεριφορών και την κωδικοποίησή τους ως ενδεικτικές πόνου είναι απαραίτητη, και εφαρμόζεται στη χρήση ειδικών εργαλείων παρατήρησης τέτοιων συμπεριφορών από τους επαγγελματίες υγείας.<sup>16</sup>

Οι τέσσερις θεωρίες συνθέτουν ένα πολυδιάστατο θεωρητικό πλαίσιο για την κατανόηση του πόνου. Η Θεωρία Ελέγχου της Πύλης (Melzack & Wall) εισήγαγε τη

δυνατότητα ρύθμισης της μετάδοσης του πόνου μέσω νευροφυσιολογικών μηχανισμών, ανοίγοντας τον δρόμο για την αντίληψη του πόνου ως ενεργητικής διαδικασίας. Η Θεωρία Neuromatrix (Melzack) προχώρησε ακόμη βαθύτερα, εστιάζοντας στον εγκέφαλο ως το κέντρο δημιουργίας της εμπειρίας του πόνου, ανεξαρτήτως αισθητηριακών εισροών. Από την άλλη πλευρά, το Βιοψυχοκοινωνικό Μοντέλο (Engel) ανέδειξε τη σημασία των ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων, επιμένοντας στη διεπιστημονική θεώρηση και αντιμετώπιση του πόνου. Τέλος, το Μοντέλο Επικοινωνίας του Πόνου (Hadjistavrou & Craig) φέρνει στο προσκήνιο τη διαπροσωπική διάσταση του πόνου, δίνοντας έμφαση στη σημασία της επικοινωνίας, της κατανόησης και της ανταπόκρισης των άλλων στη διαχείριση του πόνου. Συλλογικά, τα παραπάνω μοντέλα απομακρύνονται από μονοδιάστατες ή αυστηρά οργανικές προσεγγίσεις, και ενισχύουν μια ολιστική και ανθρωποκεντρική αντίληψη του πόνου, που λαμβάνει υπόψη τόσο τους βιολογικούς μηχανισμούς, όσο και τις υποκειμενικές εμπειρίες, τις κοινωνικές συνθήκες και τη δυναμική της επικοινωνίας.

### 1.1.2 Οξύς και χρόνιος πόνος

Ο πόνος είναι το αποτέλεσμα ενεργοποίησης διαφόρων συστημάτων διαβίβασης σημάτων από και προς ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα και μοναδικής αντίληψης του κάθε ατόμου.<sup>17</sup> Διαφέρει από την αλγαισθησία<sup>ii</sup> (nociception), η οποία αναφέρεται κυρίως στη διαδικασία κωδικοποίησης κάποιου επιβλαβούς ερεθίσματος. Αντίθετα, ο πόνος αναφέρεται στο σύνολο της βιωμένης εμπειρίας.<sup>5</sup> Η εμπειρία του πόνου είναι το τελικό προϊόν ενός πολύπλοκου δικτύου επεξεργασίας πληροφοριών. Μια σειρά από ηλεκτρικά και χημικά γεγονότα ακολουθούν την εμφάνιση ενός αλγογόνου ερεθίσματος. Αρχικά, το ερέθισμα αυτό πρέπει να μετατραπεί σε ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα. Στη συνέχεια η κωδικοποιημένη δραστηριότητα πρέπει να μεταδοθεί μέσω των νωτιαίων νεύρων προς το εγκεφαλικό στέλεχος και στον θάλαμο. Στην τελική φάση, οι συνδέσεις μεταξύ του θαλάμου και των ανώτερων κέντρων του εγκεφαλικού φλοιού θα καθορίσουν την αντίληψη και θα ενσωματώσουν τη συναισθηματική απάντηση στον πόνο.<sup>17</sup>

Ο τερματισμός της οξείας επίδρασης επώδυνων ερεθισμάτων και η πλήρης ιστική αποκατάσταση στη συνέχεια, θα ήταν αναμενόμενο πως θα επιδράσουν στην επαναφορά

---

<sup>ii</sup> Ο όρος «αλγαισθησία» συναντάται στα ελληνικά ως απόδοση του όρου «nociception».

της ομοιοστάσης, δίνοντας τέλος στον πόνο. Ωστόσο, συνεχόμενη ή επαναλαμβανόμενη αλγογόνος διέγερση θα οδηγήσει τελικά σε μια σειρά παθοφυσιολογικών αλλαγών στην επεξεργασία της εμπειρίας του πόνου. Μια σειρά από πολύπλοκες αλλαγές ενδέχεται να συμβούν σε όλες τις φάσεις και σε όλα τα επίπεδα από την περιφέρεια στον εγκέφαλο, εγκαθιστώντας τελικά εμμένον πόνο ή *χρόνιο πόνο*. Χρόνιος πόνος καλείται όταν διαρκεί για πάνω από 3 μήνες<sup>18</sup> και, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) πρόκειται για ένα από τα πιο συχνά προβλήματα υγείας παγκοσμίως, με το ένα τέταρτο του πληθυσμού να εμφανίζει χρόνια πόνο.<sup>19</sup>

Σε αντίθεση με τον οξύ πόνο, του οποίου η αρχική χρησιμότητα είναι να μας προστατεύει από ιστική βλάβη, φαίνεται πως όταν ο πόνος μεταπίπτει σε χρόνια, αποτελεί πια ένα μάλλον παράδοξο φαινόμενο χωρίς ξεκάθαρο εξελικτικό σκοπό.<sup>20</sup> Η πλαστική φυσιολογία του ΚΝΣ που θα οδηγήσει σε λειτουργικές και δομικές αλλαγές των μονοπατιών ενεργοποίησης και συντήρησης του πόνου, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της χρονιότητάς του. Ειδικότερα, οι αλλαγές που θα συμβούν, θα αυξήσουν την ευαισθητοποίηση και θα χαμηλώσουν τον ουδό διέγερσης και μετάδοσης του αλγογόνου ερεθίσματος μέσα από διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.<sup>21</sup> Επιπρόσθετα, συστηματικές αλλαγές που αφορούν σε μη-νευρικά συστήματα όπως για παράδειγμα το ανοσιακό σύστημα, θα συντελέσουν στη δημιουργία του χρόνιου πόνου. Όπως γίνεται φανερό, η μετατροπή του πόνου σε χρόνια προϋποθέτει μοριακές αλλαγές, που θα οδηγήσουν σε κυτταρικές αλλαγές, κι αυτές με τη σειρά τους σε βιοχημικές αλλαγές, και τελικά θα έχουμε τη μετάπτωση σε χρονιότητα.

Θα βιώσουμε πόνο ενδεχομένως περισσότερες από μία φορές στη διάρκεια της ζωής μας και το κάθε βίωμα του πόνου θα είναι ενδεχομένως ξεχωριστό από το προηγούμενο, καθώς θα είναι πιθανά ξεχωριστές και οι συνθήκες τις ζωής μας στη διάρκεια του χρόνου. Ξεχωριστές θα είναι και οι βιολογικές και βιοχημικές διεργασίες εντός των κυττάρων μας με την πάροδο του χρόνου. Η κάθε εμπειρία – το κάθε βίωμα του πόνου αφήνει ένα ιδιαίτερο αποτύπωμα στα κύτταρα του οργανισμού μας το οποίο στη συνέχεια καλούμαστε να ερμηνεύσουμε νοητικά, πνευματικά και σωματικά. Κι αν ως εδώ αυτή η εμπειρία μοιάζει ήδη απαιτητική, ας αναλογιστούμε πόσο περισσότερο απαιτητική είναι στην κλινικά επιβαρυνόμενη κατάσταση της υγείας των βαριά πασχόντων ασθενών που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).<sup>22</sup> Όσο ο πόνος παραμένει τόσο περισσότερο επιβαρύνεται η κλινική κατάσταση.<sup>20,22</sup>

## 1.2 Ο πόνος στη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ πονούν.<sup>23,24</sup> Η παρουσία πόνου σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι ιδιαίτερα ανησυχητική. Παρόλο που οι συστάσεις της Society of Critical Care Medicine για προτεραιότητα στην επαρκή αντιμετώπιση του πόνου σε σχέση με την χορήγηση καταστολής στους ασθενείς της ΜΕΘ,<sup>25</sup> και τη συνήθη πρακτική της συνεχούς χορήγησης οπιοειδών αναλγητικών,<sup>26</sup> πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν ότι η παρουσία πόνου στους ασθενείς ΜΕΘ κυμαίνεται μεταξύ 33.2% και 94%.<sup>27-29</sup> Οι ασθενείς ΜΕΘ φαίνεται πως πονούν τόσο σε ηρεμία<sup>27,30-32</sup> όσο και κατά τη διάρκεια παρεμβάσεων ρουτίνας.<sup>23,33</sup> Μεταξύ αυτών, η τοποθέτηση αρτηριακού καθετήρα, η αφαίρεση σωλήνων θωρακικής παροχέτευσης, η αφαίρεση επιθεμάτων, το γύρισμα επί κλίνης και η ενδοτραχειακή αναρρόφηση έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με μεγαλύτερης έντασης πόνο.<sup>23,25</sup> Πιο συγκεκριμένα, το γύρισμα και η ενδοτραχειακή αναρρόφηση αποτελούν μέρος της καθημερινής νοσηλευτικής φροντίδας,<sup>34</sup> με το γύρισμα επί κλίνης να αναφέρεται σε αρκετές μελέτες ως η πιο επώδυνη παρέμβαση.<sup>34-38</sup>

Το 2014 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της Europain® Study, της μεγαλύτερης προοπτικής, πολυκεντρικής και πολυεθνικής μελέτης για τη μελέτη της έντασης του πόνου μέσω αυτό-αναφοράς (Numeric Rating Scale, NRS, 0-10 κλίμακα), σε ασθενείς ΜΕΘ κατά τη διάρκεια 12 διαφορετικών επώδυνων διαδικασιών.<sup>23</sup> Αναλύθηκαν δεδομένα από 3,851 ασθενείς, στους οποίους πραγματοποιήθηκαν συνολικά 4,812 διαδικασίες, σε 192 ΜΕΘ, σε 28 χώρες. Μεταξύ των 3 πιο επώδυνων διαδικασιών αναγνωρίστηκαν η αφαίρεση θωρακικής παροχέτευσης ( $p < 0.001$ ), η αφαίρεση παροχέτευσης τραύματος ( $p < 0.001$ ) και η τοποθέτηση αρτηριακής γραμμής ( $p < 0.001$ ). Στην τέταρτη θέση της έντασης του πόνου αναδείχθηκε το γύρισμα των ασθενών επί κλίνης ( $p < 0.001$ ), μια διαδικασία που συμβαίνει ως ρουτίνα για την πρόληψη κατακλίσεων και κινητοποίηση των ασθενών ανά 2-6 ώρες. Όπως γίνεται κατανοητό από αυτή την μελέτη, οι ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ έχουν αρκετούς λόγους για να βιώνουν πόνο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Οι συγγραφείς της Europain® study μελέτησαν και παράγοντες κινδύνου που σχετίστηκαν με την ένταση του πόνου στους μελετώμενους ασθενείς. Ένας από αυτούς ήταν η ίδια η διαδικασία, με το γύρισμα επί κλίνης να εμφανίζεται από 20% έως 67% περισσότερο επώδυνο, σε σύγκριση με άλλες διαδικασίες ήπιας κινητοποίησης. Συνολικά, για όλες τις υπό μελέτη διαδικασίες,

αναγνωρίστηκαν αρκετοί παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι αναφέρονται αναλυτικά στο υποκεφάλαιο 1.3.

### 1.2.1 Μέτρηση και αξιολόγηση του πόνου στους ασθενείς ΜΕΘ

Το 1990 η Kathleen Puntillo δημοσίευσε στο Heart & Lung τη μελέτη της σχετικά με την εμπειρία του πόνου 24 ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ.<sup>39</sup> 63% των ασθενών που μελέτησε εντός 5 ημερών από το εξιτήριό τους από τη ΜΕΘ, ανέφεραν μέτριας έως σοβαρής έντασης πόνο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Με τη μελέτη της ανέδειξε την ανάγκη όχι μόνο αποτελεσματικότερου ελέγχου του πόνου των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, αλλά και του τρόπου επικοινωνίας του πόνου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.<sup>39</sup> Γνωρίζουμε πως ο πόνος πρέπει να παρακολουθείται και να καταγράφεται συστηματικά για όλους τους ενήλικες ασθενείς ΜΕΘ.<sup>33</sup>

Η αξιολόγηση της παρουσίας και της έντασης του πόνου από τον ίδιο τον ασθενή θεωρείται ο «χρυσός κανόνας» (gold standard) και όλοι οι κλινικοί που ασχολούνται με τη φροντίδα ασθενών θα πρέπει να επιχειρούν να έχουν την καταγραφή αυτής της αυτο-αξιολόγησης (αυτό-αναφοράς) του ασθενούς, σχετικά με τον πόνο που βιώνει<sup>8</sup>. Ακόμα και μόνη η πληροφορία της παρουσίας/ απουσίας πόνου, η απάντηση δηλαδή με «ναι» ή «όχι» στην ερώτηση «πονάτε;», θα πρέπει να θεωρείται ως έγκυρη και να λαμβάνεται από τους ασθενείς που, ενδεχομένως, δεν είναι σε θέση να δώσουν περισσότερες πληροφορίες για την ένταση του πόνου τους.<sup>8</sup> Στην περίπτωση που οι ασθενείς της ΜΕΘ είναι σε θέση να δώσουν πληροφορίες για την ένταση του πόνου τους, οι Chanques et al. έδειξαν πως η οπτική οριζόντια, μεγεθυμένη, πλαστικοποιημένη κλίμακα 0-10 (Numeric Rating Scale-Visual, NRS-V) σε 10x30cm με την επεξήγηση των αριθμών ως 0=καθόλου κ.ο.κ., είχε την καλύτερη ευαισθησία (96,6%) και αρνητική προγνωστική αξία (89,6%) σε σχέση με άλλες κλίμακες αυτό-αναφοράς.<sup>40</sup> Οι ασθενείς βρήκαν την NRS-V περισσότερο εύχρηστη σε σχέση με την προφορική, καθώς μπορούσαν να δείξουν με τον δείκτη ή και τον αντίχειρά τους τον αριθμό που αντικατόπτριζε τον πόνο που βίωναν εκείνη τη στιγμή. Επιπρόσθετα, οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς ΜΕΘ, βρήκαν την κάθετη κλίμακα πόνου που μοιάζει με θερμόμετρο και παρουσιάζει πρόσωπα που μορφάζουν (The Face Pain Thermometer) , πιο εύκολη στη χρήση.<sup>8,41</sup>

Ωστόσο, συχνά, οι ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ είναι σε καταστολή ή/και βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εκφράσουν λεκτικά τον πόνο που ενδεχομένως βιώνουν.<sup>8</sup> Επιπλέον, οι μεταβολές στα ζωτικά σημεία

δεν είναι ειδικές για την παρουσία ή ένταση του πόνου,<sup>42</sup> όπως εξηγείται παρακάτω. Επομένως, χρειάζεται να αξιολογηθεί ο πόνος των μη-επικοινωνούντων λεκτικά ασθενών με εργαλεία τα οποία να είναι κατάλληλα να αναγνωρίζουν τις συμπεριφορές του πόνου<sup>39,43</sup> και να ανταποκρίνονται στο επίπεδο συνείδησης και στην κλινική κατάσταση του εκάστοτε ασθενή, μέσω της παρατήρησης.<sup>8</sup> Όπως αναφέρθηκε στο υποκεφάλαιο 1.1.1, η παρατήρηση και κωδικοποίηση των συμπεριφορών πόνου μπορούν να οδηγήσουν τους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στην κλινική φροντίδα των ασθενών στην αντικειμενικότερη αναγνώρισή του στους μη-επικοινωνούντες ασθενείς ΜΕΘ. Για το λόγο αυτό, αναπτύχθηκαν οι συμπεριφορικές κλίμακες αξιολόγησης του πόνου σε μη-επικοινωνούντες ασθενείς ΜΕΘ.

Πέρα από τις υποκειμενικές αναφορές και τις συμπεριφορικές κλίμακες αξιολόγησης πόνου, έχουν προταθεί και αντικειμενικοί βιοφυσιολογικοί δείκτες που στοχεύουν στην ανίχνευση δυσφορίας σε μη επικοινωνούντες ασθενείς, με σημαντικότερο εκπρόσωπο τη δερμική αγωγιμότητα (skin conductance). Η δερμική αγωγιμότητα (Skin Conductance), γνωστή και ως ηλεκτροδερμική δραστηριότητα (Electrodermal Activity – EDA ή Galvanic Skin Response – GSR), αποτελεί έναν αντικειμενικό φυσιολογικό δείκτη που αντανακλά μεταβολές στη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, κυρίως μέσω της δραστηριότητας των ιδρωτοποιών αδένων. Οι μεταβολές αυτές έχουν συνδεθεί με καταστάσεις έντονου άγχους, φόβου ή πόνου, καθώς σχετίζονται με την αυτόματη ενεργοποίηση του οργανισμού σε στρεσογόνες συνθήκες. Το Skin Conductance Algometer (SCA) αποτελεί εργαλείο αξιολόγησης της παρουσίας πόνου μέσω της μέτρησης της δερμικής αγωγιμότητας, η οποία αντικατοπτρίζει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, επηρεαζόμενη από μεταβολές στη συναισθηματική κατάσταση. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού οδηγεί σε απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, η οποία δρα στους μουσκαρινικούς υποδοχείς προκαλώντας αιφνίδια εφίδρωση και συνεπακόλουθη αύξηση της δερμικής αγωγιμότητας. Η εφαρμογή του SCA στην εκτίμηση πόνου περιγράφεται σε πρόσφατες μελέτες και ανασκοπήσεις, ως μία μη επεμβατική και δυνητικά χρήσιμη συμπληρωματική προσέγγιση.<sup>44</sup> Σε πληθυσμούς όπως οι ασθενείς ΜΕΘ — όπου η λεκτική επικοινωνία είναι συχνά αδύνατη λόγω καταστολής ή μηχανικού αερισμού — η δερμική αγωγιμότητα έχει μελετηθεί ως συμπληρωματική μέθοδος αξιολόγησης πόνου. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένες διακυμάνσεις στη δερμική αγωγιμότητα σχετίζονται με την παρουσία επώδυνων ερεθισμάτων ή αγχωδών

καταστάσεων, καθιστώντας το EDA έναν υποσχόμενο βιοδείκτη για την ανίχνευση δυσφορίας σε μη επικοινωνούντες ασθενείς.<sup>45</sup> Ωστόσο, αν και πρόκειται για μια μη επεμβατική και άμεση μέθοδο, η ειδικότητα και η ευαισθησία της παραμένουν περιορισμένες, καθώς επηρεάζεται και από άλλες φυσιολογικές ή περιβαλλοντικές μεταβλητές.<sup>46</sup> Συνεπώς, η δερμική αγωγιμότητα δεν προτείνεται ως αυτόνομο εργαλείο εκτίμησης πόνου, αλλά ως συμπληρωματικό σε ήδη επικυρωμένες συμπεριφορικές κλίμακες, όπως η CPOT και η BPS, στο πλαίσιο μιας πολυπαραγοντικής αξιολόγησης.

Εκτός από τη μέτρηση της δερμικής αγωγιμότητας, που αξιοποιεί τις μεταβολές στη δραστηριότητα των ιδρωτοποιών αδένων λόγω άγχους ή πόνου, έχουν μελετηθεί και άλλες τεχνολογικές μέθοδοι εκτίμησης του πόνου με βάση την αυτόνομη νευρική απόκριση. Μια ακόμα μέθοδος είναι η pupillometry, η οποία καταγράφει τη διάταση της κόρης του οφθαλμού σε απάντηση σε επώδυνα ερεθίσματα, ως έμμεσο δείκτη συμπαθητικής ενεργοποίησης. Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς σε καταστολή στη ΜΕΘ, με ειδικές συσκευές που υπολογίζουν τον δείκτη Pupillary Pain Index (PPI), και επιτρέπει την αντικειμενική εκτίμηση του πόνου ακόμη και σε συνθήκες μειωμένης συνείδησης. Παρότι η ακρίβεια της μεθόδου μπορεί να επηρεάζεται από φαρμακευτικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. φωτισμός, μυδριατικά φάρμακα), η pupillometry παραμένει ένα χρήσιμο εργαλείο, ιδίως ως συμπληρωματικό μέσο στις ήδη υπάρχουσες συμπεριφορικές και φυσιολογικές μεθόδους.<sup>47</sup> Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα έχουν αναδείξει την κλινική αξία της pupillometry όχι μόνο στην αναγνώριση πόνου, αλλά και ως εργαλείο καθοδήγησης της προληπτικής αναλγησίας (preemptive analgesia) σε ασθενείς ΜΕΘ. Σε μελέτη διαγνωστικής ακρίβειας, η ανταπόκριση της κόρης (Pupillary Dilation Reflex – PDR) κατά τη διάρκεια τραχειοαναρρόφησης παρουσίασε AUC = 0.88, με ευαισθησία 89,8% και ειδικότητα 78,4%, ξεπερνώντας σε ορισμένες περιπτώσεις την κλινική εκτίμηση μέσω της Behavioral Pain Scale (BPS) (με την PDR να ανιχνεύει πόνο στο 15,8% των περιπτώσεων όπου η BPS δεν έδειξε αλλαγή).<sup>47</sup> Επιπλέον, σε πρόσφατη πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη, η χορήγηση αναλγησίας βάσει pupillometry (όταν η PDR ήταν  $\geq 11.5\%$ ) πριν την τραχειοαναρρόφηση οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερη εμφάνιση πόνου μετά την παρέμβαση, συγκριτικά με την κλασική κλινική προσέγγιση.<sup>48</sup> Η παρέμβαση αυτή βρέθηκε αποτελεσματική ανεξαρτήτως φύλου, επιπέδου καταστολής ή βαρύτητας νόσου (OR για εμφάνιση πόνου 0.27–0.34 ανάλογα με την κλίμακα αξιολόγησης). Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η pupillometry μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την

εξαιτομίκευση της φροντίδας και της αναλγησίας, λειτουργώντας ως προγνωστικός δείκτης ανάγκης παρέμβασης πριν από επώδυνες διαδικασίες, όπως η αναρρόφηση εκκρίσεων σε κατεσταλμένους ασθενείς. Τόσο η pupillometry όσο και η δερμική αγωγιμότητα αναδεικνύονται ως αντικειμενικά, τεχνολογικά υποστηριζόμενα εργαλεία, που μπορούν να ενισχύσουν την εκτίμηση του πόνου σε ασθενείς με περιορισμένη δυνατότητα επικοινωνίας, εφόσον χρησιμοποιούνται στο κατάλληλο κλινικό και τεχνικό πλαίσιο.

#### **1.2.1.1 Συμπεριφορικές κλίμακες αξιολόγησης του πόνου**

Μέχρι σήμερα, έχουν αναπτυχθεί συνολικά οκτώ συμπεριφορικές κλίμακες αξιολόγησης του πόνου.<sup>4</sup> Οι ανασκοπήσεις των Gélinas et al.<sup>4</sup> και των Pudas-Tähkä et al.<sup>49</sup> ξεχώρισαν δύο συμπεριφορικές κλίμακες για τις ψυχομετρικές τους ιδιότητες - εγκυρότητα και αξιοπιστία- στην αναγνώριση του πόνου σε παθολογικούς, χειρουργικούς και τραυματίες ασθενείς ΜΕΘ: την κλίμακα BPS<sup>43</sup> (Behavioral Pain Scale) που αναπτύχθηκε από την Payen, και την κλίμακα CPOT<sup>37</sup> (Critical-Care Pain Observation Tool) που αναπτύχθηκε από την Gélinas.

Η ανασκόπηση των Gélinas et al. υιοθέτησε μια δομημένη μεθοδολογία με σαφή κριτήρια ένταξης και αξιολόγησης. Επικεντρώνεται κυρίως στην τεκμηρίωση των ψυχομετρικών χαρακτηριστικών (αξιοπιστία, εγκυρότητα, ευαισθησία) των εργαλείων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του πόνου σε εντατικώς νοσηλεύομενους ασθενείς. Η εστίαση της ομάδας στη CPOT δικαιολογείται από το γεγονός ότι πρόκειται για εργαλείο που η ίδια η ερευνήτρια (Gélinas) έχει αναπτύξει και επικυρώσει. Ωστόσο, αυτό εγείρει πιθανότητα μεροληψίας υπέρ του εργαλείου, γεγονός που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την ερμηνεία των ευρημάτων. Αντιθέτως, η ανασκόπηση των Pudas-Tähkä et al. προσέγγισε το ζήτημα με ουδετερότητα ως προς την προέλευση των εργαλείων, και παρότι συμφωνεί με τη σημασία των BPS και CPOT, δίνει περισσότερο βάρος σε κλινικά κριτήρια επιλογής εργαλείων, συμπεριλαμβανομένης της ευκολίας εφαρμογής, της εκπαίδευσης του προσωπικού και της προσαρμογής στα διαφορετικά περιβάλλοντα ΜΕΘ. Η συνθετική προσέγγιση της ανασκόπησης την καθιστά χρήσιμη για την κλινική πρακτική, ωστόσο δεν εστιάζει εξίσου βαθιά στην ανάλυση των ψυχομετρικών παραμέτρων κάθε εργαλείου.

Συνολικά, και οι δύο ανασκοπήσεις παρέχουν ισχυρή τεκμηρίωση υπέρ της BPS και της CPOT ως κατάλληλων εργαλείων παρατήρησης του πόνου σε ασθενείς της ΜΕΘ.

Ωστόσο, η επιλογή τους στη βάση μιας πολυπαραγοντικής προσέγγισης, που να λαμβάνει υπόψη όχι μόνο τις ψυχομετρικές ιδιότητες αλλά και την ευκολία ενσωμάτωσης τους στην καθημερινή πρακτική, αποτελεί στοιχείο που αναδεικνύεται πιο έντονα στη μελέτη των Pudas-Tähkä et al. Ιδιαίτερα, η CPOT φαίνεται να υπερέρχει ως προς την πληρότητα των ψυχομετρικών της τεκμηρίων και την προσαρμοστικότητα σε διαφορετικά κλινικά περιβάλλοντα, γεγονός που ενισχύει την επιλογή της ως βασικού εργαλείου στην παρούσα μελέτη.

### **1.2.1.2 Behavioral Pain Scale - BPS**

Η BPS παρουσιάστηκε το 2001 από μια ομάδα Γάλλων ερευνητών, για την εκτίμηση του πόνου σε κατεσταλμένους και διασωληνωμένους ασθενείς.<sup>43</sup> Οι ερευνητές διαπίστωσαν πως ενώ υπήρχαν ορισμένες συμπεριφορικές κλίμακες για την εκτίμηση του πόνου σε νεογνήματα και παιδιά, που βασίζονταν στην παρατήρηση της στάσης του σώματος και της ανταπόκρισης σε επώδυνα ερεθίσματα, δεν υπήρχαν ανάλογες κλίμακες που να απευθύνονται σε ενήλικες ασθενείς ΜΕΘ. Η κλίμακα που ανέπτυξαν περιλαμβάνει τρεις δείκτες παρατήρησης: τις εκφράσεις του προσώπου, τις κινήσεις των άνω άκρων και το συγχρονισμό με τον αναπνευστήρα. Κάθε δείκτης βαθμολογείται με 1 ως 4, υποδηλώνοντας έτσι σχέση ανάμεσα στη βαθμολογία και την ένταση του πόνου. Ο δείκτης λαμβάνει τον βαθμό 1 όταν εκτιμάται ότι δεν υπάρχει καμία αντίδραση που να αποτελεί ένδειξη πόνου και 4 όταν εκτιμάται ότι παρατηρείται η μέγιστη δυνατή αντίδραση. Έτσι η συνολική βαθμολογία της BPS μπορεί να είναι από 3 ως 12, με τον βαθμό >5 να θεωρείται ως ενδεικτικό παρουσίας πόνου. Η εγκυρότητα της κλίμακας ελέγχθηκε συγκρίνοντας βαθμολογίες που προέκυψαν από τη χρήση της κλίμακας κατά τη διάρκεια επώδυνων διαδικασιών (π.χ. ενδοτραχειακή αναρρόφηση) σε σχέση με τις αντίστοιχες βαθμολογίες από τη χρήση της κλίμακας σε μη επώδυνες διαδικασίες (π.χ. αλλαγή επιθεμάτων κεντρικού φλεβικού καθετήρα). Η μέση τιμή που υπολογίστηκε με τη χρήση της κλίμακας στις επώδυνες διαδικασίες ήταν 4.9 ενώ η αντίστοιχη μέση τιμή για τις μη επώδυνες διαδικασίες ήταν 3.5 ( $p<0.01$ ). Η μέση τιμή στην κατάσταση ηρεμίας ήταν 3.1 για την ομάδα ασθενών που εκτιμήθηκαν στη διάρκεια επώδυνων διαδικασιών και 3.0 για την ομάδα ασθενών που εκτιμήθηκαν σε μη επώδυνες διαδικασίες ( $p<0.01$ ).

Ένας πιθανός λόγος που δεν καταγράφηκαν υψηλότερες τιμές στην κλίμακα ήταν, σύμφωνα με τους ερευνητές, ότι όλοι οι ασθενείς λάμβαναν κάποιου είδους αναλγητική αγωγή. Για τον έλεγχο αξιοπιστίας έγιναν καταγραφές σε μια τρίτη ομάδα ασθενών που

επανεξετάστηκαν για δεύτερη φορά σε επώδυνες διαδικασίες αλλά και σε κατάσταση ηρεμίας από ανεξάρτητους παρατηρητές. Η συμφωνία μεταξύ παρατηρητών εκφρασμένη με το συντελεστή προσδιορισμού  $r^2$  ήταν 0.71 στην κατάσταση ηρεμίας και 0.50 κατά την επώδυνη διαδικασία. Μια προσαρμοσμένη έκδοση της BPS για μη-διασωληνωμένους ασθενείς, η BPS-NI (Behavioral Pain Scale-Non Intubated), δημοσιεύτηκε το 2009 από την ομάδα εργασίας του Chanques et al., και συμπεριελάμβανε έναν δείκτη που σχετιζόταν με την λεκτική έκφραση στη θέση του δείκτη για συγχρονισμό με τον αναπνευστήρα.<sup>50</sup>

#### **1.2.1.3 Critical-Care Pain Observation Tool - CPOT**

Το 2006 δημοσιεύτηκε από την Gélinas και την ομάδα της, η μελέτη της κλίμακας CPOT η οποία περιλαμβάνει τέσσερις δείκτες παρατήρησης. Οι τρεις πρώτοι αφορούν στις εκφράσεις του προσώπου, τις κινήσεις του σώματος και την παρουσία μυϊκού τόνου. Ο τέταρτος δείκτης προσφέρει δύο επιλογές, ανάλογα με το αν ο ασθενής είναι διασωληνωμένος ή όχι: αν ο ασθενής είναι διασωληνωμένος εξετάζεται ο συγχρονισμός με το μηχανικό αερισμό, ενώ αν δεν είναι, εξετάζεται η φωνητική έκφραση που συσχετίζεται με παρουσία πόνου (π.χ. κραυγές, αναστεναγμοί κ.α.). Κάθε δείκτης παρατήρησης βαθμολογείται με 0-2 και έτσι η συνολική βαθμολογία μπορεί να είναι από 0 ως 8. Αν η συνολική βαθμολογία είναι μεγαλύτερη από 2, τότε θα πρέπει να θεωρείται ότι ο ασθενής που αξιολογείται βιώνει πόνο.

Οι δημιουργοί της κλίμακας αναφέρουν πως δεν θα πρέπει η συνολική βαθμολογία να θεωρείται ως μέτρο της έντασης του πόνου. Ωστόσο, αν σε μια επανεκτίμηση ο ασθενής εμφανίζει μείωση της συνολικής βαθμολογίας κατά 2 ή περισσότερες μονάδες αυτό θα μπορούσε να είναι δείκτης αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων που εφαρμόστηκαν για την αντιμετώπιση του πόνου.<sup>37</sup> Η συμφωνία μεταξύ παρατηρητών, όπως υπολογίστηκε από την ερευνητική ομάδα με το δείκτη κ, κυμάνθηκε από 0.52 ως 0.88. Η εγκυρότητα της CPOT εκτιμήθηκε σε σύγκριση με τις αυτο-αναφορές του πόνου από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη και οι συσχετίσεις που υπολογίστηκαν με το συντελεστή Spearman ήταν από 0.40 ως 0.59.<sup>37</sup>

#### **1.2.1.4 Ιδιαιτερότητες κατά τη χρήση των BPS και CPOT**

Τόσο η BPS όσο και η CPOT μπορούν να διαχωρίσουν τις επώδυνες από τις μη επώδυνες διαδικασίες (discriminant validity), να συσχετιστούν με τις αυτό-αναφορές των

ασθενών (criterion validity) και να λάβουν παρόμοια βαθμολογία όταν χρησιμοποιηθούν από διαφορετικούς, ανεξάρτητους παρατηρητές (interrater reliability).<sup>4,16</sup> Σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες της Society of Critical Care Medicine<sup>33</sup> οι δύο κλίμακες προτείνονται για χρήση σε ασθενείς ΜΕΘ που δεν μπορούν να εκφράσουν λεκτικά το βίωμα του πόνου, η κινητική λειτουργία των οποίων είναι άθικτη και, οι συμπεριφορές του πόνου μπορούν να εκδηλωθούν. Συνεπώς, η χρήση των BPS και CPOT είναι περιορισμένη στις περιπτώσεις ασθενών με Κλίμακα Γλασκώβης (Glasgow Coma Scale, GCS) 3, ή σε κλίμακα βάθους καταστολής RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) -5, καθώς στις περιπτώσεις αυτές ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται σε κανένα ερέθισμα.<sup>51</sup>

Η βαθμολογία μιας κλίμακας παρατήρησης πόνου από έναν παρατηρητή θα πρέπει να ερμηνεύεται με διαφορετικό τρόπο από την αυτο-αναφορά του πόνου από τον ίδιο τον ασθενή, καθώς δεν μετρούν την ίδια διάσταση του πόνου.<sup>52</sup> Πιο συγκεκριμένα, η αυτο-αναφορά της έντασης του πόνου από τον ασθενή, αναφέρεται στην αισθητηριακή αντίληψη της εμπειρίας του πόνου από τον ίδιο. Αντίθετα, η βαθμολογία του πόνου μέσω παρατήρησης από έναν νοσηλευτή για παράδειγμα, αναφέρεται στην ύπαρξη μιας συμπεριφοράς που είναι ενδεικτική για πόνο και ως τέτοια έχει κωδικοποιηθεί από τον παρατηρητή.

Αναφορικά με την ένταση του πόνου, παρόλο που η βαθμολογία της έντασης του πόνου μέσω αυτό-αναφοράς κινείται στην ίδια κατεύθυνση με τη βαθμολογία μιας κλίμακας παρατήρησης του πόνου (όταν αυξάνεται η πρώτη, αυξάνεται και η δεύτερη), οι βαθμολογίες δεν είναι ίδιες.<sup>4,8</sup> Μολονότι η πληροφορία για την ένταση του πόνου και η κατηγοριοποίησή του ως ήπιας, μέτριας ή σοβαρής έντασης, είναι χρήσιμη στην ανάπτυξη πρωτοκόλλων αντιμετώπισης του πόνου, είναι σημαντικό να αποσαφηνιστεί ότι οι συμπεριφορικές κλίμακες μπορούν να δώσουν πληροφορίες μόνο για παρουσία ή απουσία πόνου.<sup>4,8</sup> Μάλιστα, σε ορισμένες μελέτες, το κριτήριο της παρουσίας/ απουσίας πόνου χρησιμοποιήθηκε για να διαμορφωθούν τα cut-off scores<sup>53-55</sup> των κλιμάκων.

Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί στο σημείο αυτό πως στη μελέτη των Gélinas et al. το 2009, το cut-off score >2 για την CPOT, ήταν περισσότερο ενδεικτικό μέτριας-σοβαρής έντασης πόνου, όταν οι ασθενείς μπορούσαν να αυτό-αναφέρουν τον πόνο που βίωναν.<sup>56</sup> Μολαταύτα, η ανάπτυξη πρωτοκόλλων για τη διαχείριση του πόνου στους ασθενείς που δεν μπορούν οι ίδιοι να δώσουν πληροφορίες για την ένταση του πόνου που βιώνουν, θα πρέπει να βασίζονται στο γεγονός πως οι συμπεριφορικές κλίμακες πόνου δεν μπορούν να διαχωρίσουν τον ήπιας, μέτριας ή σοβαρής έντασης πόνο.<sup>16</sup>

### 1.2.2 Κλινικές επιπτώσεις του πόνου στη ΜΕΘ

Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 για την πρόληψη και διαχείριση του πόνου σε ενήλικες ασθενείς ΜΕΘ (Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU), συστήνουν τη συχνή αξιολόγηση του πόνου στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, καθώς με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η αποτελεσματικότερη διαχείρισή του.<sup>25</sup> Η σημαντικότητα της έγκαιρης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης του πόνου που βιώνουν οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς αφορά τόσο στην πρόληψη μιας σειράς σοβαρών κλινικών επιπλοκών που θα εκδηλωθούν σε αντίθετη περίπτωση, όσο και στην επίδραση στην έκβαση των ασθενών.<sup>24,57</sup> Ορισμένες από τις κλινικές επιπτώσεις του πόνου στους ασθενείς ΜΕΘ περιλαμβάνουν την αιμοδυναμική αστάθεια, την αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου από τους ιστούς, τον αυξημένο χρόνο παραμονής στον αναπνευστήρα, το ντελίριο, την ανοσοκαταστολή και τις νοσοκομειακές λοιμώξεις.<sup>16,32,57,58</sup>

Αύξηση της καρδιακής συχνότητας ή/ και της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια επώδυνων παρεμβάσεων, όπως για παράδειγμα η ενδοτραχειακή αναρρόφηση, το γύρισμα επί κλίνης και η αφαίρεση θωρακικής παροχέτευσης, έχουν καταγραφεί σε αρκετές μελέτες.<sup>30,43,59</sup> Ο πόνος, είναι γνωστό πως προάγει τη συμπαθητική διέγερση (ταχυκαρδία, αλλαγές στην αρτηριακή πίεση, αλλαγές στις κόρες των ματιών), ωστόσο αυτές οι φυσιολογικές μεταβολές δεν μπορούν να συσχετιστούν μόνο με τον πόνο στους ασθενείς της ΜΕΘ, καθώς ενδέχεται να επιδρούν άλλες καταστάσεις στην εμφάνισή τους.<sup>8</sup>

Η απάντηση του οργανισμού στη βαριά νόσο απασχολεί τους ερευνητές εδώ και δεκαετίες. Γνωρίζουμε ήδη πως ο ανθρώπινος οργανισμός, θα απαντήσει στη βαριά νόσο ενεργοποιώντας μηχανισμούς απάντησης στο στρες, μέσω του νευρο-ενδοκρινικού και του φλεγμονώδους/ανοσιακού φυσιολογικού μηχανισμού.<sup>60</sup> Οι μηχανισμοί, που περιλαμβάνουν τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, την επίδραση στον μεταβολισμό και την κατανάλωση οξυγόνου, την υπεργλυκαιμία κ.ά., μπορεί να ενεργοποιηθούν ή να επιταθούν από οποιονδήποτε στρεσογόνο παράγοντα, ένας από τους οποίους είναι ο πόνος.<sup>61</sup> Μολονότι ορισμένες από τις κλινικές εκδηλώσεις που μπορούμε να παρατηρήσουμε μετά από την ενεργοποίηση των μηχανισμών αυτών έχουν βραχυπρόθεσμα πλεονεκτήματα στην διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού, αν

παραμείνουν ενεργοποιημένοι ή αν ενεργοποιούνται επαναλαμβανόμενα, τότε μακροπρόθεσμα, θα μετατραπούν σε δυνητικούς κινδύνους.<sup>61</sup> Για παράδειγμα, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας μπορεί βραχυπρόθεσμα να διευκολύνει την παροχή οξυγόνου στους ιστούς, ωστόσο αν παραμείνει αυξημένη, τότε πιθανά θα οδηγήσει σε αιμοδυναμική αστάθεια.<sup>61,62</sup>

Στο σημείο αυτό, είναι χρήσιμη η διευκρίνιση της ερμηνείας των ζωτικών σημείων ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον πόνο, παρά ως ενδεικτικά παρουσίας πόνου. Η ομάδα εργασίας της μελέτης NURSE-DO που δημοσιεύτηκε το 2013, ανέλυσε 630 παρεμβάσεις σε 193 ασθενείς κατά τη διάρκεια 4 φάσεων (53, 47, 43 και 50 ασθενείς, αντίστοιχα), στο πλαίσιο του έργου τους για βελτίωση της ποιότητας σε σχέση με τη μείωση υψηλής έντασης πόνου, κατά τη διάρκεια κινητοποίησης των ασθενών ΜΕΘ.<sup>42</sup> Ειδικότερα, οι συγγραφείς κατέγραψαν τις εξής κλινικές παραμέτρους: καρδιακή συχνότητα, καρδιακό ρυθμό, μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ), αναπνευστική συχνότητα (ΑΣ) και κορεσμό αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, ενώ όρισαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις την καρδιακή ανακοπή, την εμφάνιση νέας καρδιακής αρρυθμίας και ορισμένες κλινικές μεταβολές στα ζωτικά σημεία πριν και μετά την κινητοποίηση (Ταχυκαρδία ως  $\geq 100$  σφυγμοί/λεπτό αν πριν την κινητοποίηση ήταν  $< 100$  σφυγμοί/λεπτό, Βραδυκαρδία ως  $\leq 60$  σφυγμοί/λεπτό αν πριν ήταν  $> 70$  σφυγμοί/λεπτό, Υπέρταση ως ΜΑΠ  $\geq 100$  mmHg αν πριν ήταν  $< 100$  mmHg, Υπόταση ως ΜΑΠ  $\leq 65$  mmHg αν πριν ήταν  $> 70$  mmHg, Αποκορεσμό ως  $\leq 90\%$  αν πριν ήταν  $> 92\%$ , Βραδύπνοια όταν η ΑΣ  $\leq 10$  αναπνοές/λεπτό αν πριν ήταν  $> 10$  αναπνοές/λεπτό, και Αναπνευστική Δυσχέρεια όταν η ΑΣ  $\geq 35$  αναπνοές/λεπτό αν πριν ήταν  $< 35$  αναπνοές/λεπτό ή/και σοβαρή δυσκολία στον αερισμό/ασυγχρονία με τον αναπνευστήρα). Σημαντική συσχέτιση καταγράφηκε μεταξύ της εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων αφενός με τους διασωληνωμένους ασθενείς [OR=1.91(1.28 - 2.85),  $p < 0.01$ ] και αφετέρου, με τον υψηλής έντασης πόνο [OR=2.74 (1.54 - 4.89),  $p < 0.001$ ]. Επομένως, οι μεταβολές στα ζωτικά σημεία θα πρέπει να θεωρούνται ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον υψηλής έντασης πόνο,<sup>42</sup> και όχι ως δείκτες για αξιολόγηση του πόνου, καθώς δεν είναι έγκυρες για το σκοπό αυτό.<sup>8,33</sup>

Το 2017, στη μελέτη των Parathanassoglou et al. διερευνήθηκε για πρώτη φορά η σχέση μεταξύ του πόνου και της ανοσιακής απάντησης των βαρέως πασχόντων.<sup>32</sup> Στη μελέτη αυτή, που διεξήχθη σε μια γενική ΜΕΘ του λεκανοπεδίου Αττικής, μελετήθηκαν για 14 μέρες με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις 36 βαριά πάσχοντες ασθενείς και 36

υγιείς εθελοντές. Ο πόνος μετρήθηκε μέσω αυτό-αναφοράς (NRS) και με την BPS και PAS<sup>63</sup> (Pain Assessment Scale) για τους μη-επικοινωνούντες ασθενείς. Σύμφωνα με τα ευρήματά τους, ο πόνος που μετρήθηκε συσχετίστηκε θετικά με την έκφραση του δείκτη κυτταρικής απόπτωσης Fas<sup>iii</sup> και την επίδρασή του στα T και B λεμφοκύτταρα ( $p=0.041$  και  $p=0.005$ , αντίστοιχα). Ως εκ τούτου, παρόλο που, όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, το δείγμα ήταν σχετικά μικρό, τα αποτελέσματα που εξήχθησαν είναι πολύ σημαντικά για την περαιτέρω κατανόηση και διερεύνηση της επίπτωσης του πόνου που δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς, στην ανοσιακή απάντηση των ασθενών ΜΕΘ. Ο πόνος, επομένως, μπορεί να επιδράσει στους μηχανισμούς της ανοσιακής απάντησης των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, καθιστώντας τους έτσι περισσότερο ευάλωτους σε νοσοκομειακές λοιμώξεις.

### 1.2.3 Σημαντικότητα της συστηματικής αξιολόγησης του πόνου στη ΜΕΘ

Οι Georgiou et al. στη συστηματική τους ανασκόπηση το 2015 μελέτησαν την επίδραση της αξιολόγησης του πόνου σε διάφορες εκβάσεις των βαριά πασχόντων ασθενών.<sup>57</sup> Συνολικά, 10 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση η οποία ανέδειξε θετική επίδραση της συστηματικής αξιολόγησης τόσο στην αναγνώριση και διαχείριση του πόνου, όσο και σε παραμέτρους έκβασης των ασθενών όπως είναι η διάρκεια παραμονής στον αναπνευστήρα, η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και η θνησιμότητα. Ωστόσο, όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, χρησιμοποίησαν σχεδιασμό προ-πειραματικό, παρατήρησης, γεγονός που δημιουργεί εμπόδια στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Η πρώτη μελέτη για τη συστηματική αξιολόγηση του πόνου σε ασθενείς ΜΕΘ έγινε από τους Chanques et al. το 2006, οι οποίοι χρησιμοποίησαν την αριθμητική κλίμακα πόνου (Numeric Rating Scale, NRS) και την Behavioral Pain Scale<sup>43</sup> (BPS) μαζί με την κλίμακα μέτρησης του βάθους της καταστολής RASS (Richmond Agitation Sedation Scale)<sup>51</sup>, σε μια παθολογική-χειρουργική ΜΕΘ. μελέτησαν την επίδραση της συστηματικής αξιολόγησης του πόνου σε ασθενείς ΜΕΘ σε ηρεμία, τόσο στην εμφάνιση πόνου και διέγερσης (agitation), όσο και σε διάφορες παραμέτρους νοσηλείας.<sup>24</sup> Η

---

<sup>iii</sup> Ο Fas είναι ένας υποδοχέας που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη και συμμετέχει στον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος. Έκφραση του Fas συνδέεται με κυτταρική απόπτωση (κυτταρικό θάνατο)<sup>64</sup>.

μελέτη τους ήταν προοπτική, πριν και μετά από ένα επώδυνο ερέθισμα με n=100 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και n=130 στην ομάδα παρέμβασης. Κατέγραψαν μείωση της εμφάνισης του πόνου (63% έναντι 42%, p=0.002), μείωση της εμφάνισης επεισοδίων διέγερσης (29% έναντι 12%, p=0.002) και αύξηση των αλλαγών στη θεραπευτική δόση αναλγητικών και ψυχο-δραστικών φαρμάκων μετά το πέρας της παρέμβασης. Επιπρόσθετα, κατέγραψαν μείωση στη διάρκεια παραμονής στον αναπνευστήρα και στο δείκτη νοσοκομειακών λοιμώξεων στην ομάδα παρέμβασης (p<0.05), και καμία διαφορά στην διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ή στη θνητότητα.

Ερευνητική ομάδα από την Αυστραλία με επικεφαλής την Williams το 2008, μελέτησε συνολικά 769 ασθενείς σε μηχανικό αερισμό για 6 ώρες, με σχεδιασμό pre/post intervention (πριν την παρέμβαση n=369, μετά την παρέμβαση n=400).<sup>65</sup> Χρησιμοποίησαν επίσης τη συμπεριφορική κλίμακα πόνου BPS, και τη RASS για τον έλεγχο του βάθους της καταστολής. Το ποσοστό των ασθενών που ελάμβανε καταστολή με ή χωρίς τη λήψη κάποιου αναλγητικού ήταν αυξημένο σε σχέση με πριν την εφαρμογή του εργαλείου μέτρησης (88% έναντι 52%, p<0.001). Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στη διάρκεια παραμονής στον αναπνευστήρα μεταξύ των δύο ομάδων.

Ερευνητική ομάδα από τη Γερμανία με επικεφαλής τον Radtke το 2012, εφάρμοσε ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα συστηματικής αξιολόγησης του πόνου και του delirium σε ασθενείς ΜΕΘ χρησιμοποιώντας για την ανίχνευση του πόνου την BPS για τους μη-επικοινωνούντες ασθενείς, και την NRS για όσους μπορούσαν να επικοινωνήσουν λεκτικά. Οι ερευνητές ανέλυσαν δεδομένα από 619 ασθενείς συνολικά: 241 στην προ-εκπαιδευτική φάση, 228 στην μετά-εκπαιδευτική φάση και 150 στην φάση του follow-up (1 χρόνο μετά την εφαρμογή του εκπαιδευτικού προγράμματος). Στην μετα-εκπαιδευτική φάση, δηλαδή 16 εβδομάδες μετά την εφαρμογή του εκπαιδευτικού προγράμματος, όλες οι βαθμολογίες (BPS & NRS) καταγράφηκαν περισσότερο συχνά σε σχέση με την προ-εκπαιδευτική φάση (p<0.001). Συχνότερα από την μετα-εκπαιδευτική φάση καταγράφηκαν επίσης οι βαθμολογίες των BPS και NRS στην φάση του follow-up (p<0.001). Στην μετα-εκπαιδευτική φάση, διαπιστώθηκε πως η συστηματική καταγραφή των BPS & NRS συσχετίστηκε σημαντικά με μείωση της θνητότητας [OR=0.36 (95%CI: 0.15-0.86), p=0.022]. Στη φάση του follow-up δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της συχνότητας αξιολόγησης με τη θνητότητα, και σε καμία φάση μετά την εφαρμογή του εκπαιδευτικού προγράμματος δεν βρέθηκε

συσχέτιση με την παραμονή στον αναπνευστήρα ή με τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ.<sup>66</sup>

Οι Arbour et al. το 2011, θέλοντας να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα της συστηματικής εφαρμογής της CPOT για την αξιολόγηση του πόνου σε τραυματίες ασθενείς ΜΕΘ, βρήκαν σημαντική μείωση κλινικών επιπλοκών στη φάση μετά την εφαρμογή ( $p < 0.05$ ).<sup>67</sup> Οι Rose et al. δημοσίευσαν τη μελέτη τους για την εφαρμογή της CPOT σε δύο ΜΕΘ, μία καρδιολογική και μία παθολογική/χειρουργική/τραύμα, με 189 και 184 ασθενείς πριν και μετά τη χρήση της CPOT, αντίστοιχα.<sup>68</sup> Παρόμοια ευρήματα είχαν και στις δύο ΜΕΘ, με τις συχνότητες των καταγεγραμμένων αξιολογήσεων του πόνου να είναι 4 φορές υψηλότερες στη φάση μετά την εφαρμογή σε σχέση με πριν ( $p < 0.001$ ). Στην καρδιολογική ΜΕΘ, βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στη χρήση αναλγητικού (από 5mg σε 4mg,  $p = 0.02$ ) και κατασταλτικού (από 12mg σε 2mg,  $p < 0.001$ ). Τα αποτελέσματα σχετικά με τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και τη διάρκεια μηχανικού αερισμού ήταν μικτά και στις δύο ΜΕΘ.

Το 2020 οι Georgiou et al. δημοσίευσαν την τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη τους για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της συστηματικής αξιολόγησης του πόνου σε δείκτες που σχετίζονται με την έκβαση των βαρέως πασχόντων ασθενών ΜΕΘ.<sup>69</sup> Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τις δύο συμπεριφορικές κλίμακες πόνου BPS και CPOT σε 117 ασθενείς συνολικά (61 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 56 στην ομάδα παρέμβασης), δύο φορές ημερησίως. Η παρουσία πόνου ( $CPOT > 2$ ) ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα παρέμβασης ( $p < 0.001$ ). Η μέση δόση μορφίνης ( $p = 0.045$ ) και η μέση δόση προποφόλης ( $p = 0.027$ ) ήταν υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη θνητότητα ( $p = 0.38$ ), αλλά ούτε και στη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ( $p = 0.47$ ).

Σύμφωνα με τις παραπάνω μελέτες γίνεται σαφές πως το πρώτο βήμα για τη διαχείριση του πόνου είναι η συστηματική καταγραφή του, με τα κατάλληλα εργαλεία και ανάλογα με την κατάσταση του εκάστοτε ασθενή. Ωστόσο, η κατανόηση των αιτιών που προκαλούν πόνο σε αυτή την ομάδα ασθενών και η αναγνώριση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνισή του, είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για την αποτελεσματικότερη διαχείρισή του.<sup>8</sup>

#### 1.2.4 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση πόνου στη ΜΕΘ

Η εμπειρία του πόνου συνεχίζει να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για τους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Όπως αναφέρουν και οι Puntillo et al., στη δημοσίευση των αποτελεσμάτων για τη μελέτη Thunder Project II® για τον πόνο που προκύπτει από ορισμένες επώδυνες διαδικασίες. Μεταξύ των παραγόντων που επηρεάζουν την εμπειρία του πόνου, όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, είναι η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, οι προϋπάρχουσες καταστάσεις υγείας, η χρήση αναλγητικών και περιβαλλοντικοί παράγοντες.<sup>34</sup> Δεδομένου ότι έως τότε η συγκεκριμένη πολυκεντρική μελέτη ήταν η μεγαλύτερη που είχε λάβει χώρα, αρκετές μελέτες ακολούθησαν που βασίστηκαν σε δευτερογενείς αναλύσεις της.

Το 2008, η ομάδα της Αργο-Νονοα δημοσίευσε μια δευτερογενή ανάλυση των δεδομένων της μελέτης Thunder Project II®, προκειμένου να διερευνήσουν παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με την παρουσία πόνου κατά την ενδοτραχειακή αναρρόφηση.<sup>30</sup> Η χειρουργική αιτία εισόδου σε σχέση με την παθολογική [mean(SD) 4.58 (3.21) vs 3.33 (3.30),  $p=0.005$ ], η φυλή με τους μη-λευκούς ασθενείς να δηλώνουν αυξημένη ένταση του πόνου, και η χορήγηση οπιοειδών πριν την παρέμβαση ( $p<0.0005$ ) ήταν μεταξύ των παραγόντων που σχετίστηκαν με παρουσία πόνου. Παρόλο που η ηλικία και το φύλο δεν σχετίστηκαν σημαντικά, οι συγγραφείς συνέστησαν τη διεξαγωγή επιπλέον μελετών για τη διερεύνηση της επίδρασής τους στον πόνο, καθώς παρατήρησαν ότι στους νεαρότερους σε ηλικία ασθενείς η ένταση του πόνου ήταν μεγαλύτερη.

Οι Faigles et al. δημοσίευσαν το 2013 μια ακόμα δευτερογενή ανάλυση αποτελεσμάτων της μελέτης Thunder Project II®, με σκοπό να διερευνήσουν παράγοντες σχετιζόμενους με τη χρήση μη-φαρμακευτικών παρεμβάσεων για τον πόνο που παρατηρείται κατά τη διάρκεια του γυρίσματος επί κλίνης σε επικοινωνούντες ασθενείς ΜΕΘ.<sup>70</sup> Οι συγγραφείς αναφέρουν πως οι γυναίκες ανέφεραν στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερης έντασης πόνο από τους άνδρες συμμετέχοντες.

Το 2014 οι συγγραφείς της μελέτης Eurorain® αναγνώρισαν ορισμένους παράγοντες που σχετίστηκαν σημαντικά με την εμφάνιση και την ένταση του πόνου σε ασθενείς ΜΕΘ που μπορούσαν να δηλώσουν την εμπειρία του πόνου που βίωναν.<sup>23</sup> Οι παράγοντες που βρήκαν να σχετίζονται με μεγαλύτερη ένταση του πόνου περιλάμβαναν την ίδια τη διαδικασία (γύρισμα, OR= 1.21, 95%CI= 1.09- 1.35,  $p<0.0001$ ), τη χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών ειδικά για την εκάστοτε παρέμβαση (OR = 1.22, 95%CI = 1.11-

1.33,  $p < 0.0001$ ), μεγαλύτερη προ-παρέμβασης ένταση πόνου (OR = 1.06, 95%CI = 1.04 – 1.08,  $p < 0.0001$ ), μεγαλύτερη προ-παρέμβασης ένταση δυσφορίας (OR = 1.04, 95%CI = 1.03 – 1.05,  $p < 0.0001$ ), μεγαλύτερης έντασης πόνο την ημέρα της μέτρησης (OR = 1.07, 95%CI = 1.06 – 1.09,  $p < 0.0001$ ) και το γεγονός πως η διαδικασία δεν διενεργήθηκε από νοσηλευτικό προσωπικό ( $p = 0.02$ ).

### **1.2.5 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση πόνου στους μη-επικοινωνούντες ασθενείς ΜΕΘ**

Αρκετές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν προσπαθήσει να ρίξουν φως στους παράγοντες κινδύνου που επιδρούν στην εμπειρία του πόνου των ασθενών ΜΕΘ που δεν μπορούν να την εκφράσουν.

Οι Robleda et al. το 2016, δημοσίευσαν την προοπτική τους μελέτη παρατήρησης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, σε  $n = 70$  ασθενείς ΜΕΘ κατά τη διάρκεια ενδοτραχειακής αναρρόφησης, στην οποία ανέδειξαν 94% παρουσία πόνου.<sup>28</sup> Η μέτρηση του πόνου έγινε με την κλίμακα BPS, ενώ χρησιμοποίησαν και τον bispectral index (BIS). Ο BIS χρησιμοποιεί δεδομένα ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) του εκάστοτε ασθενή και χρησιμοποιείται κυρίως στην αναισθησία για έλεγχο του βάθους καταστολής. Καθώς ορισμένες μελέτες ανέδειξαν διακύμανση του BIS σε επώδυνα ερεθίσματα ακόμα σε και πολύ βαθιά κατεσταλμένους ασθενείς, οι Robleda et al. διερεύνησαν τη συσχέτισή του με την παρουσία πόνου. Η χορήγηση επιπλέον αναλγησίας πριν την παρέμβαση ( $p < 0.001$ ) αναδείχθηκε ως στατιστικά σημαντική στη μείωση του πόνου που εμφάνισαν οι ασθενείς.

Το 2017 οι Yamashita et al. μελέτησαν  $n = 151$  μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς που νοσηλεύονταν σε 10-κλινη ΜΕΘ<sup>71</sup>. Στη μελέτη τους, 20% των ασθενών βίωσαν πόνο (BPS > 5). Το φύλο, η ηλικία και το σωματικό βάρος δεν σχετίστηκαν σημαντικά με την παρουσία πόνου στην ομάδα παρέμβασης, ούτε και η βαρύτητα νόσου με την κλίμακα APACHE II. Επιπλέον, οι συγγραφείς δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τη χορήγηση προποφόλης και dexmedetomidine στην παρουσία πόνου. Η χορήγηση fentanyl (OR = 0.350, 95%CI = 0.140 – 0.890,  $p = 0.027$ ) και ινóτροπων παραγόντων (OR = 4.440, 95%CI = 1.580 – 12.50,  $p = 0.005$ ) σχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία πόνου, η οποία στη συνέχεια σχετίστηκε με φτωχότερη έκβαση των ασθενών.

Το 2019, ο Ayasrah μελέτησε n=247 μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς που νοσηλεύονταν σε παθολογική και χειρουργική ΜΕΘ ενός στρατιωτικού νοσοκομείου στο Αμμάν.<sup>27</sup> Στη μελέτη του, η μικρότερη ηλικία ( $\beta=-0.022$ ,  $p=0.001$ ), το βάθος της καταστολής ( $\beta=-0.355$ ,  $p<0.001$ ), το είδος της παρέμβασης ( $\beta=-0.906$ ,  $p<0.001$ ) (γύρισμα ή ενδοτραχειακή αναρρόφηση, σε σύγκριση με ακόμα 4 παρεμβάσεις που μελέτησαν), η απουσία επιπλέον αναλγησίας 1 ώρα πριν την παρέμβαση ( $\beta=0.483$ ,  $p<0.001$ ) και το επίπεδο του πόνου σε ηρεμία ( $\beta=-0.742$ ,  $p<0.001$ ) επέδρασαν στον πόνο που εμφάνισαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια των παρεμβάσεων.

Οι Olsen et al. το 2020 δημοσίευσαν τη μελέτη τους στην οποία διερεύνησαν μεταξύ άλλων την παρουσία πόνου σε σχέση με δημογραφικά χαρακτηριστικά και κλινικές μεταβλητές.<sup>31</sup> Από τους n=285 ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη, 67% ήταν άνδρες. Οι μετρήσεις πόνου κατά την πρωινή βάρδια [OR = 0.68 (0.54 – 0.58),  $p<0.001$ ], οριακά σε σχέση με το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το γυναικείο φύλο [OR = 0.80 (0.63 – 1.00),  $p=0.058$ ], η απουσία μηχανικού αερισμού [OR = 0.66 (0.49 – 0.88),  $p=0.005$ ] και η χορήγηση οπιοειδών [OR = 0.59 (0.47 – 0.74),  $p<0.001$ ] σχετίστηκαν με παρουσία πόνου κατά το γύρισμα. Η απουσία μηχανικού αερισμού, άρα πιθανά η απουσία κατασταλτικών παραγόντων εξηγεί στην περίπτωση αυτή την συσχέτισή του με την παρουσία πόνου.

Το 2023 οι Kontou et al., μελέτησαν τον πόνο και την κλινική έκβαση n=28 ασθενών, στους οποίους διενεργήθηκαν 160 επώδυνες παρεμβάσεις.<sup>72</sup> Ο πόνος αξιολογήθηκε με τις κλίμακες BPS και CPOΤ. Με το 43.8% των παρατηρήσεων να έχουν λάβει χώρα κατά την απογευματινή βάρδια, βρήκαν πως οι αλλαγές στη BPS σχετίστηκαν σημαντικά με το είδος της παρέμβασης (φυσιοθεραπεία έναντι τοποθέτησης κεντρικού φλεβικού καθετήρα,  $p=0.008$ , και φυσιοθεραπεία έναντι ενδοτραχειακής αναρρόφησης,  $p=0.013$ ) και με την χορήγηση επιπλέον αναλγησίας πριν την παρέμβαση ( $p=0.019$ ). Οι αλλαγές που καταγράφηκαν στη CPOΤ και ήταν ενδεικτικές πόνου βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά επίσης με το είδος της παρέμβασης (φυσιοθεραπεία έναντι τοποθέτησης κεντρικού φλεβικού καθετήρα,  $p=0.025$ ), και με τη χορήγηση επιπλέον αναλγησίας ( $p<0.001$ ). Σχετικά με τις κλινικές εκβάσεις που μελέτησαν, η διάρκεια παραμονής στον αναπνευστήρα σχετίστηκε με το φύλο ( $p<0.001$ ), την αιτία εισόδου ( $p<0.001$ ), τη χορήγηση επιπλέον αναλγησίας πριν την παρέμβαση ( $p=0.015$ ), την ηλικία [ $\beta=0.326$  (0.152 – 0.500),  $p<0.001$ ] και την τιμή της BPS κατά την παρέμβαση [ $\beta=4.039$  (1.887 – 6.191),  $p<0.001$ ]. Αναφορικά με τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, το φύλο

( $p < 0.001$ ), η αιτία εισόδου ( $p < 0.001$ ), η χορήγηση επιπλέον αναλγησίας πριν την παρέμβαση ( $p = 0.016$ ), η ηλικία [ $\beta = 0.329$  (0.157 – 0.501),  $p < 0.001$ ], η τιμή της BPS κατά τη διάρκεια της παρέμβασης [ $\beta = 4.048$  (1.922 – 6.174),  $p < 0.001$ ] και η τιμή της CPOT κατά τη διάρκεια της παρέμβασης [ $\beta = 1.613$  (0.038 – 3.189),  $p = 0.045$ ], σχετίστηκαν σημαντικά. Με βάση αυτά τα ευρήματα, οι συγγραφείς έδειξαν πως υπάρχει σημαντική συσχέτιση με την παρουσία πόνου και τις πιο πάνω κλινικές εκβάσεις των ασθενών.

Οι Özsaban et al. το 2023 δημοσίευσαν τη μελέτη τους σχετικά με την αξιολόγηση του πόνου σε  $n = 105$  μη επικοινωνούντες ασθενείς κατά τη διάρκεια ενδοτραχειακής αναρρόφησης.<sup>29</sup> Σημαντική συσχέτιση με την παρουσία πόνου βρέθηκαν να έχουν η ηλικία [ $\beta = 0.044$  (95%CI= 0.026 – 0.062),  $p < 0.001$ ], τα αναπνευστικά νοσήματα [ $\beta = 0.630$  (95%CI= 0.218 – 1.043),  $p = 0.003$ ], η χορήγηση καταστολής [ $\beta = -0.737$  (95%CI= -1.194 - -0.281),  $p = 0.002$ ], η πίεση της αναρρόφησης [ $\beta = 0.009$  (95%CI= 0.001 – 0.017),  $p = 0.025$ ], και η διάμετρος του καθετήρα αναρρόφησης [ $\beta = 0.606$  (95%CI= 0.086 – 1.126),  $p = 0.022$ ].

Συνοψίζοντας τα ευρήματα των παραπάνω μελετών, αναδεικνύεται ένα πολύπλοκο πλέγμα παραγόντων που επηρεάζουν την εμπειρία πόνου στους ασθενείς της ΜΕΘ. Παράγοντες όπως η χορήγηση ή μη επιπλέον αναλγησίας, η φύση της νοσηλευτικής ή ιατρικής παρέμβασης, το βάθος καταστολής, η ηλικία, η παρουσία μηχανικού αερισμού, καθώς και παράμετροι της αναρρόφησης έχουν βρεθεί να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την ένταση ή την παρουσία πόνου. Η χρήση εργαλείων όπως οι CPOT και BPS, σε συνδυασμό με δείκτες όπως ο BIS, ενισχύει την αξιοπιστία των εκτιμήσεων. Παράλληλα, επιβεβαιώνεται η συσχέτιση μεταξύ πόνου και κλινικών εκβάσεων, όπως η διάρκεια μηχανικού αερισμού και παραμονής στη ΜΕΘ, καθιστώντας την εκτίμηση και αντιμετώπισή του κεντρικό άξονα της φροντίδας. Με δεδομένο ότι το φύλο, αναδείχθηκε ως δυνητικά σχετιζόμενος παράγοντας σε ορισμένες μελέτες, κρίνεται σκόπιμο να εξεταστούν περαιτέρω οι πιθανές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στην εμπειρία πόνου, προκειμένου να κατανοηθούν σε βάθος οι διαφοροποιήσεις και να ενισχυθεί η προσωποποιημένη φροντίδα.

#### **1.2.5.1 Η αντίληψη του πόνου μεταξύ των δύο φύλων**

Παρόλο που μέχρι σήμερα το φύλο δεν έχει αναδειχθεί με σαφήνεια ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση πόνου μεταξύ των ασθενών ΜΕΘ,<sup>31</sup> ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαφορετική αντίληψή του από τα δύο φύλα.

Η επικρατέστερη θεωρία ότι οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στον πόνο, δεν έχει ακόμα αποδειχθεί, μάλιστα, οι μελέτες έως σήμερα παρουσιάζουν ποικίλα ευρήματα.<sup>73</sup> Μια συστηματική ανασκόπηση σε μελέτες που δημοσιεύτηκαν μεταξύ των ετών 1998-2008 για την αξιολόγηση του πόνου σε υγιείς άνδρες και γυναίκες, δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές σε ορισμένους τύπους πόνου ανάμεσα στα δύο φύλα.<sup>73</sup> Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση έλεγξαν υγιείς εθελοντές σε ελεγχόμενες συνθήκες (εργαστηρίου) για την αντίληψη του πόνου, δίνοντάς τους διάφορους τύπους ερεθισμάτων, για παράδειγμα κρύο-ζεστό, ή μηχανικό ερέθισμα. Όπως καταλήγουν οι συγγραφείς της ανασκόπησης, 10 χρόνια εργαστηριακής μελέτης της αντίληψης του πόνου σε άνδρες-γυναίκες, δεν είχαν καταφέρει να δώσουν σαφή και συνεπή αποτελέσματα, έως τότε.

Το 2016, οι Nahman-Averbuch et al. μελέτησαν n=40 υγιείς εθελοντές (20 άνδρες και 20 γυναίκες) σχετικά με την πιθανή διαφορά τους στην αντίληψη του πόνου, μέσω της διέγερσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ).<sup>74</sup> Μέσα από μια σειρά ελέγχων και καταγραφής του αντιλαμβανόμενου πόνου από τους εθελοντές, έδειξαν πως υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων σχετικά με τον πόνο και τη διέγερση του ΑΝΣ. Πιο συγκεκριμένα, βρήκαν πως τα αντιλαμβανόμενα ως επώδυνα ερεθίσματα επηρεάζουν την απάντηση του ΑΝΣ κυρίως στους άνδρες.

Σύμφωνα και με τα ευρήματα της ενότητας 1.2.5, αναδεικνύεται ότι η συσχέτιση του φύλου με την εμφάνιση πόνου στους ασθενείς ΜΕΘ παραμένει ασαφής και ανεπαρκώς τεκμηριωμένη. Στη μελέτη των Yamashita et al. (2017) δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ φύλου και παρουσίας πόνου, ενώ στη μελέτη των Olsen et al. (2020), το γυναικείο φύλο εμφάνισε οριακή αλλά μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την παρουσία πόνου. Αντίθετα, στη μελέτη των Kontou et al. (2023), το φύλο συσχετίστηκε σημαντικά με δείκτες κλινικής έκβασης, όπως η διάρκεια μηχανικού αερισμού και η παραμονή στη ΜΕΘ, παράμετροι που έχουν τεκμηριωθεί να επηρεάζονται από την εμφάνιση πόνου. Τα παραπάνω ευρήματα συνδυάζονται με δεδομένα από τον γενικό πληθυσμό, όπου ερευνητικές μελέτες -συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής ανασκόπησης της δεκαετίας 1998-2008 και της μελέτης των Nahman-Averbuch et al. (2016)- έχουν αποτύχει να καταλήξουν σε συνεπή και επαναλήψιμα αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση του φύλου στην αντίληψη του πόνου. Συνολικά, παρότι το φύλο δεν έχει αναδειχθεί μέχρι σήμερα ως σαφής ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση πόνου σε ασθενείς ΜΕΘ, τα ετερογενή ευρήματα και οι

ενδείξεις διαφορών στη φυσιολογική απόκριση στον πόνο υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου του φύλου στον πόνο των ασθενών ΜΕΘ.

### 1.3 Ο πόνος μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ

Ο πόνος που παραμένει για περισσότερο από τρεις μήνες, ονομάζεται χρόνιος πόνος<sup>18</sup> (ΧΠ) και αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως σημαντικό πρόβλημα μεταξύ των επιζήσαντων της βαριάς νόσου.<sup>1,2,75</sup> Οι ΜΕΘ αναπτύχθηκαν πρώτη φορά στα μέσα του 1900.<sup>76</sup> Έκτοτε, με την ραγδαία ανάπτυξη των θεραπειών, της κλινικής εμπειρίας και της τεχνολογίας, ο αριθμός των βαρέως πασχόντων ασθενών που επιζούν της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, αυξάνεται. Παρόλο που οι ασθενείς της ΜΕΘ επιβιώνουν της βαριάς νόσου, το φορτίο που τους ακολουθεί συνήθως λόγω της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, είναι σημαντικό.<sup>77</sup> Περισσότεροι από τους μισούς επιζήσαντες της βαριάς νόσου θα κληθούν να αντιμετωπίσουν σημαντικές σωματικές, ψυχολογικές, ψυχικές και κοινωνικές δυσκολίες,<sup>78,79</sup> οι οποίες χαρακτηρίζουν το Σύνδρομο μετά τη ΜΕΘ ή Post Intensive Care Syndrome (PICS).<sup>80</sup> Σύμφωνα με την συστηματική ανασκόπηση των Mäkinen et al. (2020), η παρουσία χρόνιου πόνου μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ κυμαίνεται από 28% έως 77%,<sup>81</sup> ενώ έχει επίσης τη δυνατότητα να επηρεάζει όλους τομείς του PICS, όπως αναλύεται στο υποκεφάλαιο 1.3.1.<sup>82</sup> Η εν λόγω ανασκόπηση εξετάζει την επίμονη παρουσία πόνου σε επιζώντες ΜΕΘ, αναδεικνύοντας ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο με σημαντική επίπτωση στην αποκατάσταση μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ. Αν και η μεθοδολογία της ανασκόπησης είναι επαρκώς τεκμηριωμένη, η ετερογένεια των μελετών που περιλαμβάνονται – όσον αφορά στο σχεδιασμό, στις μεθόδους αξιολόγησης του πόνου και στον χρόνο επανεκτίμησης – περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων. Τα ποσοστά χρόνιου πόνου ποικίλλουν σημαντικά (28%–77%), ενώ επισημαίνεται η πιθανή συσχέτισή του με δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το τραύμα ή η χειρουργική επέμβαση, χωρίς να αναδεικνύεται σαφής ρόλος των αναλγητικών κατά την εντατική νοσηλεία. Η ανασκόπηση συμβάλλει ουσιαστικά στην κατανόηση του προβλήματος και αναδεικνύει την ανάγκη για περαιτέρω ομοιογενείς, προοπτικές μελέτες που να διερευνούν σε βάθος τους μηχανισμούς και την πρόληψη του χρόνιου πόνου στους επιζήσαντες της ΜΕΘ.

Γενικά, ο χρόνιος πόνος αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τους ασθενείς που είχαν προηγουμένως νοσηλευτεί σε ΜΕΘ.<sup>83</sup> Οι Battle et al. βρήκαν το 2013 πως 6 μήνες μετά τη ΜΕΘ, 44% των ασθενών ανέφεραν πόνο και 32% ανέφεραν πόνο που χρειάστηκε παρέμβαση,<sup>77</sup> με την περιοχή των ώμων να πλήττεται συχνότερα. Η μελέτη των Hayhurst et al. το 2018, έδειξε πως 3 μήνες μετά τη ΜΕΘ, παρουσία πόνου και παρουσία μέτριας-σοβαρής έντασης πόνου καταγράφηκε σε 77% και 31% των επιζήσαντων, αντίστοιχα.<sup>84</sup> Η ενόχληση από τον πόνο στην καθημερινότητα των ασθενών καταγράφηκε σε 59%, με το ποσοστό αυτό να παραμένει ακόμα και 12 μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Το 2016, οι Baumbach et al. πρότειναν τη διαφοροποίηση του χρόνιου πόνου που πιστεύεται ότι προκαλείται από τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, από τον χρόνιο πόνο που προϋπάρχει της νοσηλείας ή την ακολουθεί χωρίς να σχετίζεται με αυτή.<sup>85</sup> Οι συγγραφείς πρότειναν τη χρήση του όρου Chronic ICU-Related Pain (CIRP) για να χαρακτηρίσουν τον σχετιζόμενο με τη νοσηλεία στη ΜΕΘ χρόνιο πόνο. Ο CIRP αναγνωρίζεται όταν ο/η ασθενής θεωρεί πως ο χρόνιος πόνος του/της εξηγείται από τη νοσηλεία του/της στη ΜΕΘ.

Είναι γνωστό πως η παρουσία πόνου στη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ είναι συχνή,<sup>86</sup> ενώ υπάρχει κίνδυνος η παρουσία πόνου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ, να μεταπέσει σε χρονιότητα. Μία πολυκεντρική μελέτη το 2023, βρήκε πως η παρουσία σημαντικού πόνου ορισμένη ως  $NRS \geq 3$  στην έξοδο από τη ΜΕΘ, σχετίστηκε σημαντικά με παρουσία εμμένου σημαντικού πόνου (ορισμένου ως  $NRS \geq 3$ ), 3 μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.<sup>1</sup>

Ο χρόνιος πόνος θεωρείται ανεξάρτητη οντότητα στους ασθενείς που επέζησαν της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, ωστόσο, ένας πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός του σχετίζεται με τη την παρουσία φλεγμονής.<sup>87</sup> Φλεγμονή ονομάζεται η απάντηση του οργανισμού σε κάποιο τραύμα ή λοίμωξη, και περιλαμβάνει μια πολύπλοκη βιολογική απάντηση του σωματοαισθητηριακού, ανοσολογικού, αυτόνομου και αγγειακού συστήματος. Φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως, για παράδειγμα, οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, δρουν απευθείας στους αλγούποδοχείς, ενεργοποιώντας και ευαισθητοποιώντας τους, εντείνοντας την αίσθηση του πόνου.<sup>88</sup>

### 1.3.1 Το Σύνδρομο μετά τη ΜΕΘ και η σχέση του με τον χρόνιο πόνο

Το 2010, η Society of Critical Care Medicine (SCCM) στήριξε τη δημιουργία του ορισμού του PICS για να περιγράψει την κλινική οντότητα που ολοένα και περισσότερο

παρατηρείτο στους επιζήσαντες της βαριάς νόσου, μετά από την έξοδό τους από τη ΜΕΘ. Η περιγραφή του συνδρόμου είχε αρχικά σκοπό να α) ενημερώσει τους κλινικούς, τους ασθενείς και τους οικείους τους, αλλά και το ευρύτερο κοινό για την ύπαρξή του, β) ενισχύσει τους ελέγχους (screening) για την εντόπιση των χαρακτηριστικών του συνδρόμου και γ) ενθαρρύνει την περαιτέρω έρευνα σε αυτό.<sup>89</sup> Το PICS ορίστηκε ως ‘ένα νέο ή επιδεινούμενο σωματικό, γνωσιακό ή /και ψυχικό πρόβλημα (ή συνδυασμός προβλημάτων) που προέκυψε μετά από τη νοσηλεία στη ΜΕΘ και επιμένει μετά την έξοδο από αυτή’.<sup>89</sup> Είναι σημαντικό να μην εκλαμβάνεται το PICS ως μία ιατρική διάγνωση, αλλά ως ένα φαινόμενο ή μια κλινική οντότητα που περιγράφεται για να ενισχυθεί η εκπαίδευση των ασθενών και να ενημερωθούν οι ίδιοι και οι οικείοι τους σχετικά.<sup>89</sup> Το PICS εκλαμβάνεται ως σύνδρομο, καθώς πιστεύεται πως η συμπτωματολογία του συνήθως συνυπάρχει μεταξύ των τριών τομέων (σωματικός, γνωσιακός, ψυχικός).

Ο ορισμός του PICS είναι ευρύς, όπως σημειώνουν ορισμένοι ερευνητές στις μελέτες τους, με αποτέλεσμα να παρατηρείται ανομοιογένεια σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισής του στις μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, το 2021, οι Kosilek et al. στην τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη τους,<sup>90</sup> διερεύνησαν τη συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων του PICS σε Γερμανούς επιζήσαντες με σήψη, χρησιμοποιώντας τα τρία μοντέλα κατηγοριοποίησης που πρότειναν οι Needham et al,<sup>89</sup> μέσω αξιολόγησης της παρουσίας συμπτωμάτων κατάθλιψης, μετατραυματικού στρες (post-traumatic stress disorder, PTSD), γνωσιακού ελλείματος, χρόνιου πόνου, νευροπαθητικού πόνου και δυσφαγίας. Στη μελέτη τους, αναφέρουν πως σχεδόν όλοι οι 289 συμμετέχοντες εμφάνισαν συμπτώματα σε τουλάχιστον ένα τομέα του PICS, ενώ οι περισσότεροι εμφάνισαν συμπτώματα σε 2-3 τομείς. Επιπλέον, ανέφεραν πως στο πρώτο μοντέλο κατηγοριοποίησης (χαμηλό όριο), η συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων PICS ήταν 98.6%, στο δεύτερο μοντέλο κατηγοριοποίησης (συντηρητικό όριο) η συχνότητα ήταν 81.6%, ενώ στο τρίτο μοντέλο κατηγοριοποίησης (αυστηρό όριο), η συχνότητα εμφάνισης ήταν 32.8%. Στη μελέτη τους, βρήκαν πως η μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, η ηλικία και το φύλο σχετίστηκαν σημαντικά με ορισμένες παραμέτρους του PICS, στα μονομεταβλητά μοντέλα, ενώ δεν βρήκαν κανένα σημαντικό σχετιζόμενο κοινωνικοδημογραφικό χαρακτηριστικό ή χαρακτηριστικό που να σχετίζεται με τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, στα πολυμεταβλητά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης.

Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς της μελέτης, ένας σημαντικός περιορισμός της ήταν η έλλειψη προοπτικών δεδομένων πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Δεδομένου πως το PICS είναι ένα σύνδρομο που κάνει την εμφάνισή του μετά από τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη η σύγκριση των συμπτωμάτων με την κατάσταση των συμμετεχόντων πριν από την εισαγωγή τους σε αυτή. Όπως συμπεράναν οι συγγραφείς της μελέτης, τα τρία μοντέλα κατηγοριοποίησης ήταν ιδιαίτερα ευρεία, με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η αναγνώριση κλινικών παραγόντων κινδύνου. Ως εκ τούτου, πρότειναν την ανάπτυξη και εφαρμογή συστηματικών κριτηρίων αναγνώρισης των συμπτωμάτων του PICS. Σε κάθε περίπτωση, παρόλο που ο ορισμός του PICS είναι ακόμα αρκετά ευρύς, ο χρόνιος πόνος φαίνεται πως θεωρείται συστηματικά ως σημαντικό σύμπτωμα. Συγκεκριμένα, περισσότεροι από τους μισούς συμμετέχοντες της μελέτης εμφάνισαν χρόνια πόνο ακόμα και 24μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, με τα ποσοστά εμφάνισής του να είναι αυξανόμενα με το πέρασμα του χρόνου. Ακόμα, τα ποσοστά εμφάνισης χρόνιου πόνου ήταν τα μεγαλύτερα σε σχέση με τα υπόλοιπα υπό μελέτη συμπτώματα, αναδεικνύοντας έτσι την σημαντικότητά του ως σύμπτωμα του PICS.

Φαίνεται πως ο χρόνιος πόνος στο PICS δεν περιορίζεται στην παρουσία του ως σύμπτωμα, αλλά περιπλέκει τη συμπτωματολογία των τριών τομέων του PICS, ενώ ενδέχεται να καθιστά σοβαρότερη την εμφάνιση του συνδρόμου, εντείνοντας τα συμπτώματα.<sup>91</sup>

### **1.3.2 Βιβλιογραφική ανασκόπηση παραγόντων που επιδρούν στη μετατροπή του πόνου σε χρόνια μετά τη ΜΕΘ**

Αρκετές ερευνητικές μελέτες έχουν προσπαθήσει να διερευνήσουν τους παράγοντες που επιδρούν στη μετατροπή του πόνου σε χρόνια πόνο μετά τη ΜΕΘ, δίνοντας ποικίλα ευρήματα. Προκειμένου να ανευρεθούν οι σχετικές μελέτες διενεργήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και CINAHL, με τους ερευνητικούς όρους: (chronic pain or persistent pain) AND (ICU survivors or critical care survivors or ICU patients) χωρίς χρονικό περιορισμό, η οποία ανέδειξε 1,412 τίτλους. Στη συνέχεια, η αναζήτηση εξειδικεύθηκε ως εξής: ((chronic pain or persistent pain) AND (risk factors or potential risk factors or associated factors)) AND (ICU survivors or critical care survivors or ICU patients), όπου αναδείχθηκαν συνολικά 432 τίτλοι.

Μετά από αφαίρεση των διπλότυπων μέσω του εργαλείου αναφοράς Zotero, οι 319 τίτλοι που έμειναν, ελέγχθηκαν για συνάφεια με το ερευνητικό ερώτημα. Από αυτούς, 23 τίτλοι πέρασαν στην επόμενη φάση, όπου έγινε έλεγχος των περιλήψεων για συνάφεια. 6 περιλήψεις αποκλείστηκαν καθώς αφορούσαν μελέτες ανασκόπησης, ενώ 5 ακόμα περιλήψεις αποκλείστηκαν όπως περιγράφεται στη συνέχεια. Μία μελέτη αφορούσε τον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο μετά από COVID-19 λοίμωξη, μία αφορούσε χρόνιο νευροπαθητικό πόνο μετά από έγκαυμα, μία αφορούσε σε αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια πόνο στη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ και δύο δεν αναφέρονταν σε παράγοντες κινδύνου για μετατροπή του πόνου σε χρόνια. Συνεπώς, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 που ακολουθεί, 12 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση.

Πίνακας 1: Συνοπτικός πίνακας παρουσίασης των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση.

Συγγραφείς (έτος)	Σχεδιασμός μελέτης, πληθυσμός	n	Χρόνιος πόνος στους μήνες μετά τη ΜΕΘ (%)	Εργαλείο εκτίμησης πόνου	Παράγοντες κινδύνου στο πολυμεταβλητό μοντέλο
Bourdio l et al. <sup>1</sup> (2023)	Πολυκεντρική προοπτική, μεικτές ΜΕΘ	814	3μ (47.7)	NRS $\geq$ 3	Γυναίκες, προηγούμενη χρήση αντικαταθλιπτικών, πρηνής θέση, πόνος (NRS $\geq$ 3) στο εξιτήριο
Koster-Brouwer et al. <sup>79</sup> (2020)	Μελέτη κοορτής (a, b, c), μεικτή ΜΕΘ	a:1,842 b:160 c:42	12μ (a:17.7)		Γυναίκες, μέρες με υπερ-φλεγμονή στη ΜΕΘ
Valsø et al. <sup>75</sup> (2022)	Δευτερογενής ανάλυση RCT, Γενική ΜΕΘ	523	3μ (56) 6μ (50) 12μ (51)	BPI, NRS $>$ 0	PTS $\geq$ 25, γυναίκες, μικρότερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ
Kahloul et al. <sup>92</sup> (2020)	Cross-sectional, Θωρακικό τραύμα	54	3μ (79.6)	BPI	Υπεξωκοτική συλλογή
Battle et al. <sup>77</sup> (2013)	Αναδρομική mixed-methods, Γενική ΜΕΘ	323	6μ (44)	BPI	Μεγάλη ηλικία, σοβαρή σήψη
Langerud et al. <sup>2</sup> (2018)	Longitudinal, explorative, 2 μεικτές ΜΕΘ	118	3μ (49.2) 12μ (38.2)	BPI	Βαρύτητα νόσου, οργανική ανεπάρκεια, $>$ 12 μέρες σε μηχανικό αερισμό, ICU LOS $>$ 15 μέρες

Devine et al. <sup>93</sup> (2019)	Προοπτική, Γενική ΜΕΘ/ΜΑΦ	47	12μ (66)	BPI	Κανένας δεν βρέθηκε σημαντικός
Hayhurst et al. <sup>84</sup> (2018)	Προοπτική, Χειρουργική-Παθολογική ΜΕΘ	295	3μ (31) <sup>+</sup> 12μ (35) <sup>+</sup>	BPI	Η χρήση οπιοειδών στη ΜΕΘ δεν βρέθηκε σημαντική
van Gulik et al. <sup>94</sup> (2011)	Προοπτική, Καρδιοχειρουργική ΜΕΘ	146	12μ (35)	NRS>0	Μη εκλεκτικό χειρουργείο, re-sternotomy, σοβαρός πόνος (NRS≥4) την 3 <sup>η</sup> μετχ μέρα, γυναίκες
Demoro et al. <sup>95</sup> (2020)	Mixed methods, Γενική ΜΕΘ	116	6μ (20.7)	BPI	>60 ετών, τραύμα, >7 μέρες μηχανικό αερισμό, >10 μέρες ICU LOS
Baumbach et al. <sup>96</sup> (2018)	Προοπτική, Μεικτή ΜΕΘ	204	3μ (16.8) 12μ (28.9)	German Pain Questionnaire	Μέτριας/σοβαρής έντασης πόνος 4 εβδομάδες μετά το εξιτήριο, μικρότερη ηλικία, γυναίκες, αυξημένη φλεγμονή, προϋπάρχων χρόνιος πόνος, αυξημένα επίπεδα άγχους
Boyle et al. <sup>97</sup> (2004)	Προοπτική, Μεικτή ΜΕΘ	99 αρχικά, 52 στους 6μ	6μ (28)	NRS, PSEQ	Κάθε 10 μέρες σε μηχανικό αερισμό, κάθε 10 μέρες παραμονής στο νοσοκομείο

<sup>+</sup>ποσοστό που αναφέρεται σε ασθενείς που δήλωσαν μέτριας/σοβαρής έντασης πόνο

Οι πλείστες μελέτες είχαν προοπτικό σχεδιασμό, ενώ μία μελέτη ήταν αναδρομική. Δύο μελέτες χρησιμοποίησαν μικτή μεθοδολογία και μία ήταν δευτερογενής ανάλυση μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής. Το μέγεθος των δειγμάτων κυμαινόταν από n=47 έως n=814 επιζήσαντες. Έξι μελέτες χρησιμοποίησαν το ερωτηματολόγιο Brief Pain Inventory (BPI) για την αξιολόγηση της παρουσίας χρόνιου πόνου αλλά και της παρεμβολής του στην καθημερινότητα των επιζήσαντων, τρεις μελέτες χρησιμοποίησαν την κλίμακα NRS για την αξιολόγηση της παρουσίας του πόνου, δύο μελέτες χρησιμοποίησαν την NRS και το BPI, ενώ μία μελέτη χρησιμοποίησε το German Pain Questionnaire.

Το Brief Pain Inventory (BPI) (Σύντομο Ερωτηματολόγιο Πόνου) είναι ένα διεθνώς αναγνωρισμένο εργαλείο για την αξιολόγηση του πόνου και της επίδρασής του στη ζωή ενός ατόμου.<sup>98</sup> Αρχικά αναπτύχθηκε από το MD Anderson Cancer Centre για ασθενείς με καρκίνο, αλλά πλέον χρησιμοποιείται ευρέως και σε άλλες παθήσεις που σχετίζονται με χρόνια ή οξύ πόνο. Το BPI έχει ως στόχο την εκτίμηση δύο βασικών διαστάσεων του πόνου: την ένταση του πόνου και την επίδρασή του στη λειτουργικότητα. Πιο συγκεκριμένα, αξιολογεί τη μέγιστη, την ελάχιστη και τη μέση ένταση του πόνου, καθώς και την ένταση του πόνου τη στιγμή της αξιολόγησης. Επιπλέον, εκτιμά πώς ο πόνος επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες, την ικανότητα να εργάζεται ή να μελετά, τη διάθεση, τις διαπροσωπικές σχέσεις, τον ύπνο και τη γενική απόλαυση της ζωής.

Το German Pain Questionnaire (Deutscher Schmerzfragebogen, DSF) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο, σταθμισμένο εργαλείο για τη διερεύνηση του πόνου στη Γερμανία, το οποίο αξιολογεί διάφορες πτυχές του πόνου, όπως: ένταση, συχνότητα και διάρκεια, τοποθεσία (συχνά με χρήση διαγράμματος σώματος), ποιότητα (π.χ. καυστικός, διαπεραστικός, αμβλύς), ψυχολογικούς παράγοντες (π.χ. διάθεση, άγχος, κατάθλιψη), επιπτώσεις στις καθημερινές δραστηριότητες και στην ποιότητα ζωής, χρήση παυσίπων φαρμάκων και την αποτελεσματικότητά τους.<sup>99</sup>

Μεταξύ των μελετών που χρησιμοποίησαν την κλίμακα NRS είτε ως το μόνο εργαλείο αξιολόγησης της παρουσίας πόνου, είτε σε συνδυασμό με δεύτερο εργαλείο, αναδείχθηκαν δύο τιμές στις οποίες οι συγγραφείς όρισαν την παρουσία πόνου:  $NRS > 0$  και  $NRS \geq 3$ . Έξι μελέτες είχαν μετρήσεις στους 3 μήνες μετά τη ΜΕΘ, τέσσερις μελέτες είχαν μετρήσεις στους 6 μήνες και επτά μελέτες είχαν μετρήσεις στους 12 μήνες μετά. Το ποσοστό των επιζήσαντων που εμφάνισαν πόνο στους 3 μήνες κυμάνθηκε από 16.8% έως 79.6%, στους 6 μήνες το ποσοστό κυμάνθηκε από 20.7% έως 50%, ενώ το ποσοστό στους 12 μήνες κυμάνθηκε από 17.7% έως 66%.

Οι περισσότερες μελέτες αφορούσαν σε επιζήσαντες που είχαν νοσηλευτεί σε μεικτή ή γενική ΜΕΘ, ενώ δύο μελέτες αφορούσαν σε πιο ειδικό πληθυσμό: μία μελέτη αφορούσε σε επιζήσαντες που είχαν νοσηλευτεί με θωρακικό τραύμα<sup>92</sup> και μία μελέτη αφορούσε επιζήσαντες μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση με στερνοτομή.<sup>94</sup>

Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιου πόνου στους επιζήσαντες μετά το εξιτήριό τους από τη ΜΕΘ, σε τέσσερις μελέτες (Bourdiol et al., Koster-Brower et al., Valsø et al. και Baumbach et al.) φαίνεται πως το γυναικείο φύλο

σχετίστηκε στα πολυμεταβλητά μοντέλα με χρόνιο πόνο. Η διαφορά στο βίωμα της εμπειρίας του πόνου μεταξύ των δύο φύλων περιγράφεται στη βιβλιογραφία, χωρίς ωστόσο να είναι καθολικά αποδεδειγμένο πως το γυναικείο φύλο σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιου πόνου μετά τη ΜΕΘ. Μελέτες με μεγάλο δείγμα, πολυκεντρικές, προοπτικές, θα μπορούσαν να ενισχύσουν την κατανόησή μας για το ρόλο που διαδραματίζει το φύλο στην εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ.

Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία χρόνιου πόνου σε τέσσερις μελέτες. Στις μελέτες των Langerud et al., Boyle et al, και Demoro et al, μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία χρόνιου πόνου, ενώ η μικρότερη διάρκεια παραμονής σχετίστηκε σημαντικά στη μία εξ αυτών. Στη μελέτη των Valsø et al. η συσχέτιση χρόνιου πόνου με μικρότερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ δεν ήταν αναμενόμενη από τους συγγραφείς, οι οποίοι αναφέρουν πως το εν λόγω εύρημα χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση και από άλλες μελέτες. Ακόμα και μεταξύ των μελετών που συμφωνούν πως η μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για χρόνιο πόνο, ο αριθμός των ημερών ποικίλλει. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των Langerud et al. διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ μεγαλύτερη από 15 μέρες σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση χρόνιου πόνου, ενώ στη μελέτη των Demoro et al. η διάρκεια αυτή ορίστηκε ως περισσότερες από 10 μέρες. Η μελέτη των Boyle et al. έδειξε πως ο κίνδυνος για συσχέτιση με χρόνιο πόνο αυξάνεται κάθε 10 μέρες επιπλέον παραμονής στη ΜΕΘ. Τα ποικίλα ευρήματα υποδεικνύουν την ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω έρευνας για τη διαλεύκανση της σχέσης της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ με την παρουσία χρόνιου πόνου μετά από αυτή. Επιπλέον, μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες θα μπορούσαν να αποσαφηνίσουν τον αριθμό των ημερών παραμονής που ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιου πόνου.<sup>100</sup>

Η ηλικία ήταν επίσης μεταξύ των παραγόντων κινδύνου που ελέγχθηκαν στις μελέτες. Η μεγαλύτερη ηλικία σχετίστηκε σημαντικά με την εμφάνιση χρόνιου πόνου 6 μήνες μετά τη ΜΕΘ στις μελέτες των Battle et al. και Demoro et al., ενώ, αντίθετα, μικρότερη ηλικία σχετίστηκε με παρουσία χρόνιου πόνου στους 3 και 12 μήνες μετά τη ΜΕΘ στη μελέτη των Baumbach et al. Η παρουσία χρόνιου πόνου στο γενικό πληθυσμό άνω των 65 ετών είναι συχνή και σχετίζεται με σημαντικές επιπτώσεις όπως κοινωνικό αποκλεισμό, πρόωμο θάνατο, γνωστική επιδείνωση και αυξημένο κόστος στα συστήματα

υγείας.<sup>101-105</sup> Συνεπώς, θα ήταν αναμενόμενη η πιθανή συσχέτιση του χρόνιου πόνου με μεγαλύτερη ηλικία των επιζήσαντων της ΜΕΘ, ωστόσο, μελλοντικές μελέτες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης. Ακόμα, μέχρι σήμερα, δεν είναι γνωστοί οι πιθανοί μηχανισμοί που ενδέχεται να εξηγούν την πιθανή σχέση της ηλικίας με τον χρόνιο πόνο.

Η αιτία εισόδου λόγω τραύματος βρέθηκε σημαντική για την εμφάνιση χρόνιου πόνου στη μελέτη των Demogo et al. Στη μελέτη των van Gulik et al., ο χρόνιος πόνος σχετίστηκε με μη-εκλεκτικό χειρουργείο (επείγουσα επέμβαση) μεταξύ των ασθενών που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η αιτία εισόδου ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιου πόνου δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική στις υπόλοιπες μελέτες. Παρόλο που η συσχέτιση του τραύματος με την παρουσία χρόνιου πόνου, θα ήταν λογικά αναμενόμενη, όπως αναφέρουν και οι Boncyk et al. στην κριτική τους ανασκόπηση για τη διαχείριση του πόνου στη ΜΕΘ, οποιαδήποτε υπόθεση συσχέτισης ενός τραύματος με την παρουσία πόνου θα πρέπει να αποφεύγεται από τους κλινικούς, καθώς η εμπειρία του πόνου είναι προσωπική.<sup>106</sup>

Προϋπάρχων χρόνιος πόνος, αυξημένα επίπεδα άγχους και προηγούμενη λήψη αντικαταθλιπτικών βρέθηκαν στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιου πόνου 3 μήνες μετά τη ΜΕΘ στις μελέτες των Bourdiol et al. και Baumbach et al. Δεδομένου πως ο πόνος είναι μια πολυπαραγοντική, πολύπλοκη και προσωπική εμπειρία, η οποία βιώνεται ενδεχομένως περισσότερες από μία φορές στη διάρκεια της ζωής, η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων του χρόνιου πόνου μετά τη ΜΕΘ με προηγούμενη/ες εμπειρία/ες πόνου πριν την είσοδο στη ΜΕΘ, θα μπορούσε να ενισχύσει την κατανόησή μας για τη συνέχεια της εμπειρίας του πόνου. Η δυσκολία στην πραγματοποίηση της εν λόγω διερεύνησης θα μπορούσε να συνοψιστεί σε δύο λόγους: α) η εισαγωγή σε μια γενική ΜΕΘ είναι συνήθως απρόβλεπτη καθώς ακολουθεί την κλινική επιδείνωση του ατόμου και β) ο/η ασθενής δεν είναι συνήθως σε θέση να δώσει πληροφορίες για το βίωμα του πόνου του/της. Τέτοιες πληροφορίες θα μπορούσαν να ληφθούν σε περιπτώσεις που η εισαγωγή στη ΜΕΘ ήταν προγραμματισμένη όπως π.χ. μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, σε αυτή την περίπτωση, τα αποτελέσματα θα ήταν ενδεικτικά ενός συγκεκριμένου πληθυσμού ΜΕΘ, περιορίζοντας σημαντικά τη γενικευσή τους. Μελλοντικές μελέτες κοορτής θα μπορούσαν να συνεισφέρουν σημαντικά στην κατανόηση της εμπειρίας του πόνου πριν από την εισαγωγή στη ΜΕΘ.

Δύο μελέτες διερεύνησαν την σχέση μεταξύ της φλεγμονής και της παρουσίας χρόνιου πόνου.<sup>79,96</sup> Η υπερ-φλεγμονή (hyperinflammation) στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας αποτελεί μια συστηματική, παθολογικά αυξημένη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού, που συχνά παρατηρείται ως αποτέλεσμα σοβαρών λοιμώξεων (όπως η σήψη), τραυματισμών ή πολυοργανικής ανεπάρκειας. Σε αυτή τη φάση, ο οργανισμός ενεργοποιεί μαζικά το ανοσοποιητικό του σύστημα, απελευθερώνοντας μεγάλες ποσότητες κυτοκινών και οξειάς φάσης πρωτεϊνών, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP)<sup>iv</sup>, οδηγώντας σε καταρράκτη φλεγμονής. Η κατάσταση αυτή, αν και αρχικά στοχεύει στην αποκατάσταση της ομοιόστασης, μπορεί να καταστεί βλαπτική, οδηγώντας σε βλάβες ιστών, διαταραχή της νευρο-ανοσολογικής επικοινωνίας και μακροχρόνιες δυσλειτουργίες του οργανισμού. Στο πλαίσιο αυτό, η υπερ-φλεγμονώδης αντίδραση κατά την παραμονή στη ΜΕΘ φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση χρόνιου πόνου μακροπρόθεσμα, όπως αναδεικνύουν οι μελέτες των Koster-Brower et al. και Baumbach et al. Η CRP χρησιμοποιήθηκε σε αμφότερες τις μελέτες ως δείκτης φλεγμονώδους δραστηριότητας, με τιμές >100 mg/L να θεωρούνται ενδεικτικές υπερ-φλεγμονής. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η παρατεταμένη ή έντονη φλεγμονώδης απόκριση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ ενδέχεται να επηρεάζει τους μηχανισμούς πόνου, πιθανώς μέσω ευαισθητοποίησης του κεντρικού νευρικού συστήματος (central sensitization), αυξάνοντας τον κίνδυνο για μακροχρόνιες επώδυνες καταστάσεις.<sup>107</sup> Η κατανόηση αυτής της συσχέτισης είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη παρεμβάσεων που θα μπορούσαν να μειώσουν τη φλεγμονώδη επιβάρυνση και να προλάβουν τη μετάβαση από τον οξύ στον χρόνια πόνο.

Οι Hayhurst et al. διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ οπιοειδούς αναλγησίας στη ΜΕΘ με την εμφάνιση χρόνιου πόνου στους 3 και 12 μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, καταλήγοντας πως η χορήγηση οπιοειδών δεν σχετίστηκε σημαντικά με τον χρόνια πόνο. Η μη συσχέτιση της χορήγησης οπιοειδών στη ΜΕΘ με τον χρόνια πόνο θα μπορούσε να εγείρει επιπλέον ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής και την επίδρασή της στην αντίληψη του πόνου από τους επιζήσαντες. Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να επιβεβαιώσουν αρχικά το παραπάνω εύρημα και στη συνέχεια, να διερευνήσουν πιθανούς μηχανισμούς που εξηγούν το εύρημα.

---

<sup>iv</sup> Η CRP είναι πρωτεΐνη του αίματος, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται σε περίπτωση φλεγμονής από οποιαδήποτε αιτία, καθιστώντας την έτσι ως μη ειδικό δείκτη οξειάς ή/και χρόνιας φλεγμονής.

Στις μελέτες της ανασκόπησης αναδεικνύεται ποικιλία παραγόντων που σχετίζονται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιου πόνου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως, για ορισμένους από αυτούς τους παράγοντες, τα ευρήματα είναι αντικρουόμενα. Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να αφορά στην ανομοιογένεια των δειγμάτων και στα μεγέθη τους. Στη βιβλιογραφία, οι ασθενείς ΜΕΘ αποτελούν ένα ξεχωριστό πληθυσμό ασθενών, ωστόσο, τα επιμέρους δείγματα των μελετών μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικά για όλους τους ασθενείς ΜΕΘ. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματα των μελετών σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ΜΕΘ, μπορεί να μην είναι γενικεύσιμα στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε μια γενική ΜΕΘ, εξαιτίας της διαφορετικής φύσης των παρεμβάσεων.

Οι παραπάνω μελέτες που εξέτασαν τη μετάβαση από οξύ σε χρόνια πόνο μετά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ ανέδειξαν ένα φάσμα παραγόντων κινδύνου, υποδεικνύοντας έτσι ότι πρόκειται για ένα πολυπαραγοντικό και πολυεπίπεδο φαινόμενο. Παρά τις μεθοδολογικές διαφορές και την ετερογένεια στους πληθυσμούς και στα εργαλεία εκτίμησης του πόνου, κοινά επαναλαμβανόμενα ευρήματα αφορούν το γυναικείο φύλο, την ύπαρξη πόνου κατά τη νοσηλεία ή κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ, καθώς και ψυχολογικούς ή προϋπάρχοντες παράγοντες όπως η χρήση αντικαταθλιπτικών ή η ύπαρξη προϋπάρχοντος χρόνιου πόνου. Επίσης, ορισμένες μελέτες υπέδειξαν τη σημασία της έντονης ή παρατεταμένης φλεγμονώδους αντίδρασης (π.χ. μέρες υπερφλεγμονής), της σοβαρής σήψης ή της μεγάλης διάρκειας μηχανικού αερισμού και παραμονής στη ΜΕΘ ως παραγόντων που ενδέχεται να συμβάλλουν στη χρονιότητα του πόνου. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες δεν αναγνώρισαν στατιστικά σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, ενώ άλλες παρουσίασαν αντικρουόμενα ευρήματα, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη για μελλοντικές πολυκεντρικές και ομοιογενείς έρευνες με αυστηρό σχεδιασμό και σταθμισμένα εργαλεία αξιολόγησης, ώστε να κατανοηθούν επαρκώς οι μηχανισμοί και να σχεδιαστούν στοχευμένες παρεμβάσεις πρόληψης του χρόνιου πόνου στους επιζώντες ΜΕΘ.

Ένας περιορισμός που πρέπει να αναγνωριστεί αφορά στη διαδικασία επιλογής και αξιολόγησης των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση. Παρόλο που η στρατηγική αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων διαμορφώθηκε και διεξήχθη με τη συμβολή της εξειδικευμένης βιβλιοθηκονόμου του Τμήματος Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου, η τελική επιλογή, αξιολόγηση και εξαγωγή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε από έναν μόνο ερευνητή (την κύρια

ερευνητήρια). Η μονοπρόσωπη αυτή διαδικασία ενδέχεται να έχει επηρεάσει τόσο την πληρότητα της ανασκόπησης όσο και την αμεροληψία στην κρίση περί ένταξης των μελετών. Παρά την προσθήκη συνοπτικής αξιολόγησης της ποιότητας των επιλεγμένων μελετών, η αξιοπιστία της ανασκόπησης θα μπορούσε να ενισχυθεί περαιτέρω μέσω της συμμετοχής δεύτερου ανεξάρτητου αξιολογητή, πρόβλεψη που τίθεται ως στόχος σε μελλοντική αναπαραγωγή ή δημοσίευση της ανασκόπησης σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις ορθής πρακτικής.

Με βάση τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης έγινε η επιλογή των παραγόντων κινδύνου που τέθηκαν προς διερεύνηση για την πιθανή σχέση τους με την εμφάνιση χρόνιου πόνου στην παρούσα διατριβή. Πιο συγκεκριμένα, διερευνήθηκε η σχέση του χρόνιου πόνου μετά τη ΜΕΘ, με το φύλο, την ηλικία, τη βαρύτητα νόσου, το βάθος καταστολής, τη χορήγηση αναλγητικών και κατασταλτικών φαρμάκων, τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, την αιτία εισόδου, την παρουσία πόνου στη ΜΕΘ, την παρουσία φλεγμονής και την παρουσία χρόνιων προβλημάτων υγείας από το ατομικό ιστορικό ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε μία γενική ΜΕΘ. Η παρούσα μελέτη, με τον προοπτικό σχεδιασμό και τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, είναι η πρώτη του είδους της που εξέτασε το ερευνητικό κενό που αφορούσε στην σχέση του χρόνιου πόνου με δημογραφικές και κλινικές παραμέτρους νοσηλείας στη ΜΕΘ.

#### **1.4 Χρόνιος πόνος, μετατραυματικό στρες και ποιότητα ζωής μετά τη ΜΕΘ**

Οι επιζήσαντες της βαριάς νόσου, πέρα από τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιου πόνου, κινδυνεύουν να εμφανίσουν συμπτώματα μετατραυματικού στρες (post-traumatic stress disorder, PTSD) και μειωμένο επίπεδο σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (health related quality of life, HRQoL) στους μήνες που ακολουθούν μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ.<sup>95,108,109</sup> Το PTSD, το οποίο έχει αναγνωριστεί ως πιθανή επιπλοκή της νοσηλείας σε ΜΕΘ, περιλαμβάνει ένα σύνολο συμπτωμάτων που διακρίνονται σε τέσσερις βασικές κατηγορίες σύμφωνα με την American Psychiatric Association (2013): (α) αναβίωση του τραύματος, όπως εφιάλτες ή παρεμβατικές αναμνήσεις, (β) αποφυγή υπενθυμίσεων του τραυματικού γεγονότος ή συναισθηματικής εμπλοκής, (γ) αρνητικές γνωστικές και συναισθηματικές μεταβολές, όπως επίμονη αίσθηση ενοχής, απόσυρση ή αίσθημα αποσύνδεσης και (δ) υπερδιέγερση, που

εκδηλώνεται με διαταραχές ύπνου, ευερεθιστότητα, αυξημένη εγρήγορση ή δυσκολία συγκέντρωσης.<sup>110</sup> Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να επιμείνουν για μήνες ή και έτη μετά την τραυματική εμπειρία και συχνά επηρεάζουν τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών που έχουν νοσηλευτεί σε ΜΕΘ.

Ορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση που μπορεί να υπάρχει μεταξύ του χρόνιου πόνου και συμπτωμάτων PTSD και, μεταξύ χρόνιου πόνου και σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής. Μία πρόσφατη μελέτη διερεύνησε την πιθανή σχέση του χρόνιου πόνου με τα συμπτώματα PTSD και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής σε μία χρονική στιγμή μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.<sup>95</sup> Ωστόσο, μέχρι σήμερα, αυτή η πιθανή σχέση δεν έχει μελετηθεί επαναλαμβανόμενα μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.

Το ερευνητικό κενό που καλύπτει η παρούσα μελέτη έγκειται σε ακριβώς αυτή την έλλειψη προοπτικών δεδομένων για την παρουσία πόνου στους επιζήσαντες της ΜΕΘ, από τη στιγμή της εισαγωγής τους σε αυτή μέχρι και ένα χρόνο μετά την έξοδό τους, σε επαναλαμβανόμενες χρονικές στιγμές. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξέτασε τη σχέση μεταξύ χρόνιου πόνου και συμπτωμάτων PTSD και επιπέδου HRQoL σε ασθενείς μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ, επαναλαμβανόμενα μέχρι και ένα έτος μετά. Ο πόνος ως βιωμένη εμπειρία, βάσει ορισμού, ενδέχεται να παρουσιάζει διαφορές όχι μόνο από άτομο σε άτομο, αλλά και στο ίδιο το άτομο, αναλόγως των μοναδικών συνθηκών στις οποίες κάθε φορά βιώνεται. Έτσι λοιπόν, η μελέτη του πόνου σε επαναλαμβανόμενες χρονικές στιγμές της νοσηλείας των ασθενών ΜΕΘ και σε χρονικές στιγμές μετά την έξοδο από αυτή, μπορεί να ενισχύσει την κατανόηση της εμπειρίας του πόνου και να κατευθύνει τόσο μελλοντικές μελέτες, όσο και την ανάπτυξη κλινικών παρεμβάσεων για την αναγνώριση ή/και διαχείριση των ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης χρόνιου πόνου.



## 2 Μεθοδολογία Έρευνας

Η διατριβή καθοδηγήθηκε από το μετα-θετικιστικό ερευνητικό παράδειγμα, σύμφωνα με το οποίο αναγνωρίζεται ότι, παρότι η αντικειμενικότητα αποτελεί ιδανικό στόχο, η πλήρης απαλλαγή από υποκειμενικές επιρροές είναι δύσκολο να επιτευχθεί στην πράξη. Το μετα-θετικιστικό πλαίσιο δέχεται την ύπαρξη μιας αντικειμενικής πραγματικότητας, αλλά θεωρεί ότι η πρόσβαση σε αυτή επιτυγχάνεται μέσα από προσεκτικά σχεδιασμένες εμπειρικές μετρήσεις και τη χρήση στατιστικής ανάλυσης. Η ερμηνεία των ευρημάτων, αν και βασίζεται σε ποσοτικά δεδομένα, εμπεριέχει πάντοτε ένα στοιχείο πιθανολογικής γνώσης, καθώς επηρεάζεται από τις θεωρητικές παραδοχές και τις μεθοδολογικές επιλογές του ερευνητή.<sup>111</sup> Στο πλαίσιο αυτό, η παρούσα μελέτη επιχειρεί να περιγράψει και να αναλύσει φαινόμενα με βάση δομημένη, συστηματική παρατήρηση, αναγνωρίζοντας παράλληλα τις μεθοδολογικές της παραδοχές και τα όριά της. Η επιλογή του συγκεκριμένου παραδείγματος αιτιολογείται από τη φύση των υπό μελέτη φαινομένων – όπως ο πόνος, το μετατραυματικό στρες και η ποιότητα ζωής – τα οποία, αν και επιχειρείται η ποσοτικοποίησή τους μέσω σταθμισμένων εργαλείων, εμπεριέχουν εγγενώς υποκειμενικές και πολυπαραγοντικές διαστάσεις. Επιπλέον, εργαλεία όπως η συμπεριφορική κλίμακα CPOT, που χρησιμοποιήθηκε κατά την παραμονή των ασθενών στη ΜΕΘ, ενέχουν ένα βαθμό ερμηνείας από τον παρατηρητή, γεγονός που απομακρύνει τη μεθοδολογική προσέγγιση από τον κλασικό θετικισμό. Συνεπώς, το μετα-θετικιστικό πλαίσιο παρείχε την πλέον κατάλληλη θεωρητική βάση για τον σχεδιασμό, την υλοποίηση και την ερμηνεία των ευρημάτων της παρούσας διατριβής.

Η παρούσα μελέτη είναι μια προοπτική μελέτη παρατήρησης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, που έλαβε χώρα στη γενική 12-κλινη ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς» στην Ελλάδα και χωρίστηκε σε δύο φάσεις (φάση I και φάση II). Η καταγραφή της μελέτης ακολούθησε τις οδηγίες STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) για την καταγραφή των μελετών παρατήρησης (Παράρτημα I).<sup>112</sup> Στη ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς» εισάγονται ασθενείς μετά από (α) μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (ή σοβαρές επιπλοκές χειρουργικών επεμβάσεων), (β) επιλεγμένα παθολογικά περιστατικά, (γ) τραύμα και (δ) έγκαιμα, οι οποίοι χρήζουν υποστήριξης των ζωτικών τους λειτουργιών. Η κύρια ερευνητρια εργαζόταν στην εν λόγω ΜΕΘ στη

διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, γεγονός που καθόρισε την επιλογή της συγκεκριμένης ΜΕΘ για την συλλογή των δεδομένων.

Συνοπτικά, η Φάση I αφορούσε στις μετρήσεις του πόνου στη διάρκεια παραμονής των ασθενών στη ΜΕΘ και πιθανές συσχετίσεις με δημογραφικά χαρακτηριστικά και κλινικές παραμέτρους, και, η Φάση II αφορούσε σε μετρήσεις μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Στις επόμενες υπο-ενότητες αναλύονται οι διαδικασίες και τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν στις δύο φάσεις.

Η μελέτη έλαβε άδεια από το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου (αριθμός πρωτοκόλλου 22572) (Παράρτημα II). Κανένα αναγνωριστικό στοιχείο των συμμετεχόντων δεν ήταν διαθέσιμο στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Τα ονόματα των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν και παραμένουν γνωστά αποκλειστικά στην κύρια ερευνήτρια, και διαχωρίστηκαν πλήρως από τα ερευνητικά δεδομένα. Η σύνδεση ταυτοποίησης (κωδικοποίηση με ψευδώνυμα) διατηρείται σε έντυπη μορφή, φυλαγμένη σε διπλό κλειδωμένο ντουλάπι στην οικία της κύριας ερευνήτριας, με φυσική πρόσβαση μόνο από την ίδια. Το αρχείο αυτό χρησιμοποιείται αποκλειστικά για σκοπούς επαλήθευσης ή αναγκαίας επανεξέτασης αν κριθεί απαραίτητο. Το αρχείο ταυτοποίησης προβλέπεται να διατηρηθεί για διάστημα έως και 2 έτη μετά την ολοκλήρωση της διατριβής. Μετά τη λήξη του εν λόγω διαστήματος, θα καταστραφούν με ασφαλή τρόπο, σύμφωνα με τις αρχές προστασίας της ιδιωτικότητας. Κατά τη διάρκεια συλλογής, ένας μοναδικός κωδικός αριθμός συνόδευε το φύλλο συλλογής δεδομένων, προκειμένου να εξασφαλιστεί η πλήρης ανωνυμία των συμμετεχόντων σε όλα τα στάδια της μελέτης. Στην περίπτωση άρνησης συμμετοχής στη μελέτη, κανένα μέλος της κλινικής και λοιπής ερευνητικής ομάδας δεν ελάμβανε γνώση.

Η συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις διατάξεις του Γενικού Κανονισμού για την Προστασία Δεδομένων (GDPR – Κανονισμός (ΕΕ) 2016/679), με πλήρη σεβασμό στην ανωνυμία και εμπιστευτικότητα των συμμετεχόντων.<sup>113</sup> Κατά τον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου εφαρμόστηκε η αρχή της ελαχιστοποίησης των δεδομένων, και συλλέχθηκαν πληροφορίες που κρίθηκαν συναφείς και απαραίτητες για την επίτευξη των στόχων της μελέτης, σύμφωνα με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Λαμβάνοντας υπόψη την πολυδιάστατη φύση του πόνου και την πολυπαραγοντική του σύνδεση με βιολογικούς, ψυχολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, η ερευνητική ομάδα έκρινε σκόπιμη τη συλλογή ορισμένων πρόσθετων κλινικών πληροφοριών (π.χ. αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας και

ζωτικά σημεία), οι οποίες δεν έχουν τεκμηριωθεί εκτενώς σε προηγούμενες μελέτες, αλλά αντλήθηκαν βάσει της κλινικής εμπειρίας και σχετικής βιβλιογραφικής ένδειξης. Η καταγραφή των εν λόγω δεδομένων έγινε με τρόπο ανώνυμο, χωρίς δυνατότητα ταυτοποίησης των συμμετεχόντων στο φύλλο συλλογής δεδομένων.

## **2.1 Σκοπός της μελέτης και ερευνητικά ερωτήματα**

### **2.1.1 Κύριος σκοπός και επιμέρους στόχοι**

Κύριος σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσει τους δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες που σχετίζονται με την μετατροπή του πόνου σε χρόνιο (πόνος που διαρκεί για περισσότερους από 3 μήνες), σε πολλαπλές χρονικές στιγμές έως και ένα έτος μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ, διασωληνωμένων, σε μηχανικό αερισμό ασθενών.

Επιμέρους στόχοι της μελέτης ήταν οι εξής:

1. Η καταγραφή με την συμπεριφορική κλίμακα εκτίμησης του πόνου CPOT, της παρουσίας πόνου σε μη-επικοινωνούντες, διασωληνωμένους, σε μηχανικό αερισμό ασθενείς, στη διάρκεια των πρώτων πέντε ημερών νοσηλείας τους στη ΜΕΘ.
2. Η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων της παρουσίας πόνου στους προαναφερθέντες ασθενείς, με δημογραφικά χαρακτηριστικά και κλινικές παραμέτρους νοσηλείας.
3. Η διερεύνηση πιθανών διαφορών και συσχετίσεων της παρουσίας πόνου, χορηγούμενων αναλγητικών/ κατασταλτικών φαρμάκων και κλινικών παραμέτρων με το βιολογικό φύλο των προαναφερθέντων ασθενών.
4. Η καταγραφή της παρουσίας πόνου, της παρουσίας συμπτωμάτων μετατραυματικού στρες (PTSD) και του επιπέδου της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (HRQoL), σε τέσσερα χρονικά σημεία (μετά τον 1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα) μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ (follow-up), των προαναφερθέντων ασθενών.
5. Η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων των δημογραφικών χαρακτηριστικών και κλινικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ, με την παρουσία εμμένου πόνου (χρόνιου πόνου), των ασθενών που επέζησαν της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, στη διάρκεια του follow-up.
6. Η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων της παρουσίας χρόνιου πόνου με την παρουσία συμπτωμάτων σχετιζόμενων με PTSD και του επιπέδου HRQoL, των

ασθενών που επέζησαν της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, στη διάρκεια του follow-up.

### 2.1.2 Ερευνητικά ερωτήματα και υποθέσεις

Τα κύρια ερευνητικά ερωτήματα της μελέτης ήταν τα εξής:

1. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των δημογραφικών χαρακτηριστικών ή/και των κλινικών παραμέτρων νοσηλείας στη ΜΕΘ, των διασωληνωμένων, σε μηχανικό αερισμό ασθενών με την εμφάνιση χρόνιου πόνου σε πολλαπλές χρονικές στιγμές έως και μετά από 12 μήνες μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ;
2. Ποιος/οι παράγοντας/ες σχετίζονται με την εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ;

Επιμέρους ερευνητικές υποθέσεις ήταν οι εξής:

1. Οι διασωληνωμένοι, σε μηχανικό αερισμό ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, εμφανίζουν συμπεριφορές ενδεικτικές παρουσίας πόνου, κατά τη διάρκεια του γυρίσματος επί κλίνης, στις πρώτες πέντε ημέρες της νοσηλείας τους.
2. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ή/και κλινικές παράμετροι νοσηλείας των προαναφερθέντων ασθενών, σχετίζονται με την παρουσία πόνου στο γύρισμα επί κλίνης, κατά τη διάρκεια των πρώτων πέντε ημερών της νοσηλείας τους.
3. Οι προαναφερθέντες ασθενείς που επέζησαν της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ (επιζήσαντες), βιώνουν πόνο μετά τον 1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ.
4. Οι επιζήσαντες βιώνουν συμπτώματα PTSD μετά τον 1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ.
5. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας χρόνιου πόνου και των συμπτωμάτων PTSD των επιζήσαντων μετά τον 3<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ.
6. Το επίπεδο της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής των επιζήσαντων μετά τον 1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ είναι χαμηλό.
7. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας χρόνιου πόνου και του επιπέδου της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, των επιζήσαντων μετά τον 3<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ.

## 2.2 Δείγμα

Κατά τη διάρκεια της Φάσης I, όλοι οι ενήλικες (>18 ετών) ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ από τον Οκτώβριο 2018 μέχρι και τον Ιούλιο 2020 ελέγχθηκαν με βάση τα κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού για συμπερίληψη στη μελέτη.

Τα κριτήρια εισόδου ήταν τα εξής:

- Ενήλικες ασθενείς που κατανοούν και μιλούν ελληνικά
- Παραμονή στη ΜΕΘ για τουλάχιστον 48 ώρες

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής:

- Καταστάσεις που έχουν σχετιστεί με χρόνιο πόνο (π.χ. καρκίνος)
- Συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών
- Νευρολογικές διαταραχές (π.χ. τετραπληγία, παραπληγία, μειωμένο εύρος κίνησης των αρθρώσεων, μειωμένη ισχύς και κινητικότητα, αλλαγές στην αισθητικότητα)
- Ατομικό ιστορικό ψυχιατρικής νόσου ή υπερ-κατανάλωσης αλκοόλ/ουσιών
- Εγκεφαλική αιμορραγία/ισχαιμία η οποία οδήγησε σε μη-επικοινωνία του ασθενή χωρίς τη χορήγηση καταστολής

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη έλαβαν ένα μοναδικό κωδικό ώστε να επιτευχθεί η ανωνυμία των δεδομένων τους. Επιπλέον, καταγράφηκε το βιολογικό τους φύλο ως άνδρας/γυναίκα και μία κατηγορία εισόδου ως χειρουργική/ παθολογική/ τραύμα/ έγκλημα, που αντιστοιχούσε στην πρωταρχική αιτία εισόδου τους στη ΜΕΘ. Κατά την διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ, ο πόνος ελέγχθηκε και καταγράφηκε για πέντε συνεχόμενες μέρες από την είσοδό τους, δύο φορές την ημέρα (πρωί και απόγευμα). Στη συνέχεια, όσοι από τους συμπεριληφθέντες ασθενείς επέζησαν της παραμονής τους στη ΜΕΘ, ακολουθήθηκαν επαναλαμβανόμενα σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές με σκοπό να απαντήσουν σχετικά με τον πόνο, το μετατραυματικό στρες και την ποιότητα ζωής τους μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ (Φάση II). Η Φάση II διήρκεσε από το Νοέμβριο 2018 έως και τον Ιούλιο 2021. Οι επιζήσαντες κλήθηκαν να απαντήσουν μέσω τηλεφώνου μετά τον 1<sup>ο</sup> (T1), 3<sup>ο</sup> (T2), 6<sup>ο</sup> (T3) και 12<sup>ο</sup> (T4) μήνα μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ.

### 2.2.1 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος Φάσης I

Για τον προσδιορισμό του επιθυμητού μεγέθους δείγματος, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ισχύος (power analysis) με τη μέθοδο ANOVA (Analysis of Variance) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, με τέσσερα επίπεδα του παράγοντα μεταξύ-των-δειγμάτων (between subject), που αντιπροσωπεύονται από την αιτία εισαγωγής και δέκα επίπεδα του εντός-των-δειγμάτων (within subject) που αντιπροσωπεύουν τον χρόνο (5 ημέρες x 2 φορές/ημέρα). Το μέγεθος του αποτελέσματος για αυτόν τον υπολογισμό χρησιμοποίησε τον λόγο της τυπικής απόκλισης των αποτελεσμάτων για έναν συγκεκριμένο παράγοντα ή αλληλεπίδραση και της τυπικής απόκλισης εντός-των-δειγμάτων.

Η ανάλυση ισχύος διεξήχθη για έναν μονομεταβλητό, τεσσάρων ομάδων, μεταξύ-των-δειγμάτων παράγοντα και έναν παράγοντα εντός-των-δειγμάτων, αξιολογημένο σε δέκα χρονικά σημεία. Για τον συγκεκριμένο σχεδιασμό, υπολογίστηκε πως 120 ασθενείς επιτυγχάνουν ισχύ 0.90 για το κύριο αποτέλεσμα μεταξύ-των-δειγμάτων σε μέγεθος επίδρασης 0.25, ισχύ 0.95 για το κύριο αποτέλεσμα εντός-των-δειγμάτων σε μέγεθος επίδρασης 0.10 και, ισχύ 0.95 για το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης σε μέγεθος επίδρασης 0.12.

### 2.2.2 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος Φάσης II

Αρχικά, υπολογίστηκε ότι με μέγεθος δείγματος  $n=70$  επιζήσαντες, η μελέτη θα είχε 80% ισχύ για να αποδώσει ανάλυση μέσω λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία χρόνιου πόνου, στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 0.05 και για την ανάδειξη αναλογίας πιθανοτήτων (odds ratio, OR) 2.51 και πάνω.

Ωστόσο, οι επιζήσαντες που συμμετείχαν σε κάθε χρονική στιγμή ήταν ως εξής:  $n=64$  μετά τον 1<sup>ο</sup> μήνα (T1),  $n=59$  μετά τον τρίτο μήνα (T2),  $n=42$  μετά τον έκτο μήνα (T3) και  $n=33$  μετά τον 12<sup>ο</sup> μήνα (T4) από την έξοδο από τη ΜΕΘ. Προκειμένου να θεωρηθεί χρόνιος πόνος, οι επιζήσαντες έπρεπε να έχουν απαντήσει στις T1 και T2 χρονικές στιγμές. Επομένως, για τους  $n=59$  επιζήσαντες που αναλύθηκαν σχετικά με την παρουσία χρόνιου πόνου, διενεργήθηκε post-hoc ανάλυση ισχύος η οποία ανέδειξε την παρούσα ισχύ σε 73%.

## 2.3 Συλλογή δεδομένων

### 2.3.1 Συλλογή δεδομένων Φάσης I

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, καθώς και κλινικές πληροφορίες σχετικές με την αιτία, τη βαρύτητα εισόδου και γνωστές συν-νοσηρότητες (comorbidities) ελήφθησαν από τον ιατρικό φάκελο. Πιο συγκεκριμένα, οι πληροφορίες που ελήφθησαν αφορούσαν το φύλο, την ηλικία, το σωματικό βάρος, το ύψος, την αιτία εισόδου, το κάπνισμα, την ύπαρξη γνωστής αλλεργίας και το ατομικό ιστορικό αναφορικά με καρδιολογικά/αναπνευστικά/νεφρικά/ηπατικά προβλήματα.

Το φύλλο συλλογής δεδομένων της Φάσης I (Παράρτημα III) αναπτύχθηκε με στόχο την καταγραφή βασικών δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων, τα οποία κρίθηκαν δυνητικά συναφή στην παρούσα μελέτη. Η επιλογή των μεταβλητών έγινε βάσει συνδυασμού ανασκόπησης της σχετικής βιβλιογραφίας, καθώς και της κλινικής εμπειρίας. Σύμφωνα με τις αρχές της τεκμηριωμένης κλινικής πρακτικής, οι πληροφορίες που συμπεριλήφθηκαν στο φύλλο συλλογής μπορούν να καταταχθούν στις εξής κατηγορίες: (α) πληροφορίες που προκύπτουν από ερευνητικά τεκμήρια (π.χ. μεταβλητές που έχει αναδειχθεί ότι σχετίζονται με την παρουσία πόνου), και (β) πληροφορίες που βασίζονται στην κλινική παρατήρηση και εμπειρία ως προς τις ανάγκες και τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού.<sup>114</sup> Η διαδικασία αυτή στόχευσε στην ενίσχυση της συνάφειας των συλλεγόμενων στοιχείων με τους σκοπούς της παρούσας μελέτης.

Καταγράφηκαν επίσης κλινικές, εργαστηριακές και φυσιολογικές παράμετροι ως εξής:

- μοντέλο μηχανισμού αερισμού
- αποτελέσματα της πιο πρόσφατης (σε σχέση με το γύρισμα) ανάλυσης αερίων αίματος (pH, μερική πίεση οξυγόνου-PaO<sub>2</sub>, μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα-PaCO<sub>2</sub>)
- γλυκόζη αίματος
- αρτηριακή πίεση (συστολική, διαστολική, μέση)
- καρδιακή συχνότητα
- παλμική οξυμετρία

- θερμοκρασία σώματος
- βάθος καταστολής
- βαθμολογία SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)<sup>ν</sup> και
- αποτελέσματα βασικών ημερήσιων (πρωινών) εργαστηριακών εξετάσεων (αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, αριθμός αιμοπεταλίων, αριθμός ουδετερόφιλων, ουρία, κρεατινίνη, ολική και άμεση χολερυθρίνη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), προκαλσιτονίνη και κορτιζόλη)

Επιπρόσθετα, κλινικά δεδομένα που αφορούσαν στη χορήγηση αναλγητικών και κατασταλτικών παραγόντων για μία ώρα πριν την παρατήρηση καταγράφηκαν στο φύλλο συλλογής δεδομένων. Η καταγραφή των φαρμακευτικών παραγόντων γινόταν τόσο ως ναι/όχι, όσο και ως ρυθμός χορήγησης. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε η χορηγούμενη δόση με βάση το βάρος του εκάστοτε ασθενή ως mg/kg/h ή mcg/kg/h, ανάλογα με τη συγκέντρωση του κάθε παράγοντα. Ακόμη, στο φύλλο συλλογής δεδομένων καταγράφηκε η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, η εφαρμογή θεραπείας συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης ως ναι/όχι (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT) και σημειώσεις που αφορούσαν σε ειδικές παρατηρήσεις της ερευνήτριας στην περίπτωση που θεωρούσε απαραίτητο να τις καταγράψει.

Στο πλαίσιο της συνολικής καταγραφής των χαρακτηριστικών του δείγματος, καταγράφηκαν κλινικές, εργαστηριακές και φυσιολογικές παράμετροι των ασθενών (π.χ. τιμές CRP, αιμοδυναμικά δεδομένα, τύπος αναπνευστικής υποστήριξης), με σκοπό τη χαρτογράφηση της γενικής κλινικής εικόνας και τη διερεύνηση ενδεχόμενων συσχετίσεων με τις βασικές μεταβλητές της μελέτης (πόνος, μετατραυματικό στρες, ποιότητα ζωής).<sup>115</sup> Ορισμένες από αυτές δεν συμπεριλήφθηκαν στην τελική στατιστική ανάλυση, είτε επειδή δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, είτε λόγω πολύ μικρού αριθμού δεδομένων που θα περιόριζαν τη στατιστική ισχύ. Παρόλα αυτά, η αρχική πρόβλεψή τους και η συστηματική τους καταγραφή συνέβαλαν στην κλινική

---

<sup>ν</sup> Το σκορ αυτό χρησιμοποιείται διεθνώς ως αξιόπιστος δείκτης εκτίμησης της δυσλειτουργίας οργάνων και της συνολικής βαρύτητας νόσου σε βαρέως πάσχοντες, και περιλαμβάνει μεταβλητές όπως η αναπνευστική λειτουργία (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), η λειτουργία του ήπατος, η νεφρική λειτουργία, η καρδιαγγειακή σταθερότητα, η πηκτικότητα και η νευρολογική κατάσταση. Η καταγραφή του πραγματοποιήθηκε εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ, με στόχο τη στατιστική περιγραφή του πληθυσμού και την εξερεύνηση πιθανών συσχετίσεων με τις υπό μελέτη μεταβλητές.

εγκυρότητα της μελέτης και τεκμηρίωσαν την πολυπαραγοντική προσέγγιση που ακολουθήθηκε στον σχεδιασμό της.

### **2.3.1.1 Εκτίμηση βαρύτητας νόσου: σκορ APACHE II**

Επιπλέον, καταγράφηκε η κλίμακα APACHE II<sup>116</sup> score ως ενδεικτική της βαρύτητας εισόδου στη ΜΕΘ. Η κλίμακα APACHE II εφαρμόζεται στην κλινική πράξη από το 1985, δεδομένου ότι η βαρύτητα της οξείας νόσου μπορεί να μετρηθεί με βάση την ποσοτικοποίηση του βαθμού διαταραχής συγκεκριμένων φυσιολογικών παραμέτρων, η οποία στη συνέχεια μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης θνητότητας. Η κλίμακα APACHE II χρησιμοποιεί ένα σύστημα βαθμολόγησης που περιλαμβάνει α) 12 φυσιολογικές παραμέτρους που λαμβάνονται από το φάκελο του ασθενή κατά το πρώτο 24ωρο νοσηλείας του στη ΜΕΘ, β) την ηλικία και γ) την προηγούμενη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενή. Λαμβάνει τιμές από 0 έως 71, με μεγαλύτερη τιμή να υποδηλώνει πιο βαριά κατάσταση του ασθενή και συνεπώς, δυσμενέστερη πρόγνωση. Η κλίμακα APACHE II χαρακτηρίζεται από υψηλή ειδικότητα (μπορεί να προβλέψει την επιβίωση σε ποσοστό 90%), αλλά σχετικά χαμηλή ευαισθησία.

### **2.3.1.2 Εκτίμηση βάθους καταστολής: κλίμακα RASS**

Το βάθος καταστολής ελέγχθηκε πριν από κάθε παρατήρηση και καταγράφηκε με την κλίμακα RASS (Richmond Agitation Sedation Scale), η οποία λαμβάνει τιμές από -5 (μη αφυπνισμός) έως +4 (επιθετικός).<sup>51</sup> Η κλίμακα RASS ελέγχθηκε πριν από κάθε παρατήρηση από την ερευνήτρια -παρουσία του/της νοσηλευτή/τριας του εκάστοτε ασθενή- καθώς η συμπεριφορική κλίμακα εκτίμησης πόνου CPOT μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια σε ασθενείς με RASS σκορ από -4 έως +1.<sup>117</sup>

Πιο συγκεκριμένα, εάν το επίπεδο καταστολής ενός ασθενούς δεν βρισκόταν μεταξύ -4 και +1, τότε, εφόσον ήταν κλινικά επιτρεπτό, υπήρχε η δυνατότητα να μετατεθεί η διαδικασία της παρατήρησης έως και μία ώρα αργότερα. Εάν και μετά από την πάροδο μίας ώρας, το επίπεδο καταστολής του ασθενή δεν βρισκόταν μεταξύ -4 και +1 της κλίμακας RASS, τότε η παρατήρηση δεν διενεργείτο κατά το γύρισμα επί κλίνης.

### **2.3.1.3 Συμπεριφορική εκτίμηση πόνου: κλίμακα CPOT**

Ο πόνος στους διασωληνωμένους σε μηχανικό αερισμό ασθενείς της μελέτης έγινε με τη χρήση της συμπεριφορικής κλίμακας CPOT. Η CPOT έχει μεταφραστεί στα

ελληνικά (Παράρτημα IV) από τη Δρ. Μαμούρα στο πλαίσιο εκπόνησης της διδακτορικής της διατριβής στο τμήμα Νοσηλευτικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) και βρίσκεται σε διαδικασία δημοσίευσης του άρθρου στάθμισής της. Άδεια χρήσης της κλίμακας CROT και εκπαίδευση στη χρήση της εξασφαλίστηκε από τη δημιουργό του εργαλείου Dr Gélinas.

Το επώδυνο ερέθισμα γύρω από το οποίο χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα είναι το γύρισμα επί κλίνης. Η συγκεκριμένη διαδικασία επιλέχθηκε ως τη νοσηλευτική παρέμβαση που διενεργείται στο πλαίσιο της ρουτίνας της φροντίδας των ασθενών ΜΕΘ, λαμβάνει χώρα ανά τακτά χρονικά διαστήματα μέσα στη μέρα, διενεργείται σε όλους τους ασθενείς της ΜΕΘ και έχει βρεθεί μεταξύ των πιο επώδυνων σε διάφορες μελέτες.<sup>34,36-38,54</sup>

Η κλίμακα CROT, όπως φαίνεται και στο Παράρτημα IV, αποτελείται από τέσσερις δείκτες παρατήρησης. Η κάθε παρατήρηση με την κλίμακα CROT γινόταν σε τρεις στιγμές γύρω από το επώδυνο ερέθισμα: πριν από το γύρισμα (before), κατά τη διάρκεια του γυρίσματος (turning) και είκοσι λεπτά μετά το γύρισμα (recovery). Η καταγραφή πριν από το γύρισμα ήταν η πρωταρχική (baseline) καταγραφή για τον εκάστοτε ασθενή. Κατά τη διάρκεια κάθε καταγραφής με την κλίμακα CROT, η ερευνήτρια ακολουθούσε τα βήματα όπως περιγράφονταν στα εκπαιδευτικά βίντεο που υπέδειξε η δημιουργός της κλίμακας. Η καταγραφή γινόταν για κάθε δείκτη της κλίμακας και υπολογιζόταν και το συνολικό σκορ. Συνολικό σκορ CROT>2 υποδήλωνε παρουσία πόνου.<sup>37</sup> Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως η CROT έχει σταθμιστεί για την αναγνώριση της παρουσίας ή απουσίας δεικτών που υποδηλώνουν πόνο, και όχι για την κατάταξη της έντασης του πόνου.

Η κλίμακα CROT μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με εγκαύματα,<sup>118</sup> αρκεί η κατανομή τους να μην επηρεάζει την έκφραση των συμπεριφορικών δεικτών της κλίμακας. Στην παρούσα μελέτη, κανένας εκ των εγκαυματιών ασθενών δεν έφερε εγκαύματα σε περιοχή που να εμποδίζει την έκφραση συμπεριφορών ενδεικτικών πόνου.

#### **2.3.1.4 Περιγραφή της διαδικασίας συλλογής δεδομένων της Φάσης I**

Με την είσοδο του ασθενή στη ΜΕΘ γινόταν έλεγχος κριτηρίων εισόδου-αποκλεισμού για τη μελέτη. Στη συνέχεια, εφόσον ο ασθενής πληρούσε τα κριτήρια εισόδου, ο συγγενής α' βαθμού του εκάστοτε ασθενή ενημερωνόταν για την μελέτη παρατήρησης και μετά την επίλυση τυχόν ερωτημάτων, ελάμβανε την απόφαση για

συμμετοχή ή μη, και στις δύο φάσεις της μελέτης. Επί θετικής απόφασης, υπέγραφε το έντυπο συγκατάθεσης (Παράρτημα V).

Στη συνέχεια, η ερευνήτρια κατέγραφε τον μοναδικό κωδικό ασθενούς στο φύλλο συλλογής δεδομένων. Επιπλέον, κατέγραφε το φύλο (άνδρας/γυναίκα) και την αιτία εισαγωγής (χειρουργική/παθολογική/τραύμα/έγκαυμα) που θα ακολουθούσαν τον/την συμμετέχοντα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Κατόπιν, κατέγραφε τα απαραίτητα δεδομένα σχετικά με το ατομικό ιστορικό του ασθενή και τις λοιπές κλινικές πληροφορίες. Σε συνεννόηση με τον/την υπεύθυνο/η νοσηλευτή/τρια του θαλάμου στον οποίο βρισκόταν ο/η ασθενής, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί ο προγραμματισμός της κλινικής του/της φροντίδας, γινόταν αρχικά η εκτίμηση και καταγραφή της κλίμακας RASS και εφόσον το σκορ ήταν μεταξύ -4 και +1, γινόταν έπειτα η εκτίμηση και καταγραφή της κλίμακας CPOT πριν, κατά τη διάρκεια και είκοσι λεπτά μετά το γύρισμα. Η διαδικασία ήταν ίδια για τις πρωινές και απογευματινές παρατηρήσεις. Προκειμένου να ελεγχθεί η συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών της κλίμακας, ένας δεύτερος νοσηλευτής αξιολόγησε τη CPOT στους πρώτους 15 ασθενείς..

Στην περίπτωση που η τιμή της κλίμακας RASS δεν ήταν μεταξύ -4 και +1 πριν το γύρισμα, τότε, σε συνεννόηση πάντα με τον/την υπεύθυνο/η νοσηλευτή/τρια του θαλάμου, δινόταν το περιθώριο να επαναξιολογηθεί το βάθος της καταστολής έως και 1 ώρα μετά. Στην περίπτωση που και πάλι η τιμή της RASS ήταν εκτός των ορίων -4 και +1, τότε δεν διενεργείτο η παρατήρηση κατά τη διάρκεια του γυρίσματος. Ένας ακόμα λόγος που θα μπορούσε να εμποδίσει μια παρατήρηση με την κλίμακα CPOT, ήταν ένα επείγον κλινικό συμβάν που ήταν αδύνατο να προβλεφθεί τη στιγμή που ήταν προγραμματισμένη η παρατήρηση. Η κλινική κατάσταση των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη είχε σε κάθε περίπτωση απόλυτη προτεραιότητα. Ακόμα, δεν έμειναν όλοι οι ασθενείς στη ΜΕΘ για το σύνολο των 5 ημερών της παρακολούθησης.

Ακριβώς λόγω της κλινικής πραγματικότητας που επικρατεί σε μια ΜΕΘ, οι παραπάνω καταστάσεις λήφθηκαν υπόψη στον σχεδιασμό των στατιστικών μεθόδων και αναλύσεων που χρησιμοποιήθηκαν, με τρόπο που να μην επηρεάζεται η αξιοπιστία τους, όπως αναλύεται στο υποκεφάλαιο 2.3.

### **2.3.2 Συλλογή δεδομένων Φάσης II**

Όσοι από τους ασθενείς της Φάσης I επέζησαν της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα έως και μετά από ένα έτος μετά την έξοδό τους

από αυτή, προκειμένου να μετρηθεί ο πόνος, η παρουσία συμπτωμάτων σχετικών με μετατραυματικό στρες και το επίπεδο της σχετιζόμενης με την υγείας ποιότητας ζωής τους. Πιο συγκεκριμένα, οι επιβιώσαντες ασθενείς κλήθηκαν μέσω τηλεφώνου μετά τον 1<sup>ο</sup> (T1), 3<sup>ο</sup> (T2), 6<sup>ο</sup> (T3) και 12<sup>ο</sup> (T4) μήνα. Δεδομένου πως στη Φάση I ο α΄ βαθμού συγγενής τους είχε δώσει τη συγκατάθεσή του/της για συμμετοχή στη μελέτη, κατά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ οι ίδιοι οι ασθενείς ερωτήθηκαν για επιβεβαίωση της συνέχισης συμμετοχής τους. Επιπλέον, στην έναρξη κάθε τηλεφωνικής επικοινωνίας με τους επιζήσαντες, γινόταν επιβεβαίωση της επιθυμίας συνέχισης συμμετοχής τους.

Η συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη εξασφαλίστηκε γραπτώς στην έναρξη της στρατολόγησης, όταν οι ασθενείς δεν είχαν ικανότητα λήψης απόφασης, από τον νόμιμο εκπρόσωπό τους (συνήθως συγγενή πρώτου βαθμού). Η συγκατάθεση αυτή περιλάμβανε ρητή αποδοχή συμμετοχής και για τις δύο φάσεις της μελέτης: (α) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ (Φάση I), και (β) στη φάση παρακολούθησης μετά τη ΜΕΘ (Φάση II). Με την ανάρρωση των ασθενών και την επαναφορά της ικανότητας επικοινωνίας, κατά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ ερωτήθηκαν και οι ίδιοι για να επιβεβαιώσουν τη συνέχιση της συμμετοχής τους. Η διαδικασία αυτή συνάδει με τις αρχές δεοντολογικής διαχείρισης της συγκατάθεσης σε ευάλωτους πληθυσμούς, σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις. Η αρχική συγκατάθεση θεωρήθηκε νομικά επαρκής, καθώς είχε υπογραφεί εκ των προτέρων με πλήρη ενημέρωση για όλο το εύρος της μελέτης.

### **2.3.2.1 Εκτίμηση της παρουσίας πόνου: αριθμητική κλίμακα NRS**

Η κλίμακα NRS αποτελεί την καλύτερη μέθοδο (gold standard) για την εκτίμηση και καταγραφή του πόνου σε ασθενείς που είναι σε θέση να αυτό-αναφέρουν την εμπειρία του πόνου τους. Λαμβάνει τιμές από 0 έως 10, με το μηδέν να υποδηλώνει απουσία πόνου και το δέκα να αντιστοιχεί στον εντονότερο (ή χειρότερο) πόνο που έχει βιώσει το άτομο μέχρι εκείνη τη στιγμή. Η NRS δίνει πληροφορίες τόσο για την παρουσία, όσο και για την ένταση του πόνου. Οι τιμές 1-3 υποδηλώνουν ήπιας έντασης παρουσία πόνου, οι τιμές 4-5 υποδηλώνουν μέτριας έντασης πόνο και οι τιμές 6-10 είναι ενδεικτικές σοβαρής έντασης πόνου.<sup>119</sup>

Στην παρούσα μελέτη, τιμές NRS>3 που καταγράφηκαν από τον 3<sup>ο</sup> μήνα και έπειτα μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, θεωρήθηκαν ενδεικτικές παρουσίας χρόνιου πόνου.

### **2.3.2.2 Εκτίμηση συμπτωμάτων που σχετίζονται με το μετατραυματικό στρες: κλίμακα DTS**

Η ελληνική έκδοση της κλίμακας DTS,<sup>120</sup> η οποία παραχωρήθηκε ευγενικά από την ερευνητική ομάδα που ανέλαβε τη μετάφραση και στάθμισή της, είχε προηγουμένως χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση συμπτωμάτων που συνδέονται με την εμφάνιση PTSD σε ασθενείς μετά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ στην Ελλάδα και στην Κύπρο.<sup>121,122</sup> Η κλίμακα DTS συμπληρώνεται από τον/την ίδιο/α τον/την ασθενή και αποτελείται από 17 σημεία που απαντούν τόσο στη συχνότητα όσο και στην ένταση των συμπτωμάτων. Τα 17 σημεία καλύπτουν τους τρεις βασικούς τομείς του PTSD και περιλαμβάνουν την υπερδιέγερση, αποφυγή και φαινόμενα εισβολής. Από την DTS μπορεί να υπολογιστεί το σκορ συχνότητας (0-68), το σκορ έντασης (0-68) και ένα συνολικό σκορ (0-136). Συνολικό σκορ DTS $\geq$ 40 θεωρήθηκε ως ενδεικτικό παρουσίας συμπτωμάτων που εμφανίζονται στο PTSD.<sup>121</sup>

### **2.3.2.3 Εκτίμηση του επιπέδου ποιότητας ζωής: κλίμακα SF-36v2**

Η χρήση της κλίμακας Short Form 36 version 2 (SF-36v2) προτείνεται σε μελέτες για την εκτίμηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (health related quality of life, HRQoL) σε ασθενείς μετά από τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ.<sup>123</sup> Η κλίμακα SF-36v2 έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες παγκοσμίως, με τα ελληνικά να είναι μία από αυτές. Την εν λόγω κλίμακα διαχειρίζεται αποκλειστικά η Quality Metric, από την οποία ελήφθη άδεια χρήσης (QM043687).

Η κλίμακα SF-36v2 περιλαμβάνει 36 ερωτήσεις και χωρίζεται σε οκτώ τομείς που συνοψίζονται σε δύο συνοπτικά μέτρα, της σωματικής και της ψυχικής υγείας. Το μέτρο της σωματικής υγείας (Physical Component Summary, PCS) περιλαμβάνει τέσσερις τομείς α) «φυσικής λειτουργικότητας» (Physical Functioning, PF), β) «σωματικός ρόλος» (Role Physical, RP), γ) «σωματικός πόνος» (Bodily Pain, BP) και δ) «γενική υγεία» (General Health, GH). Το μέτρο της ψυχικής υγείας (Mental Component Summary, MCS) περιλαμβάνει τέσσερις τομείς α) «ζωτικότητα» (Vitality, VT), β) «κοινωνική λειτουργικότητα» (Social Functioning, SF), γ) «συναισθηματικός ρόλος» (Role Emotional, RE), και δ) «ψυχική υγεία» (Mental Health, MH). Για την καταγραφή και υπολογισμό του σκορ της κάθε κλίμακας και των συνοπτικών μέτρων PCS και MCS, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό PRoCORE της Quality Metric. Με τον τρόπο αυτό η κάθε

κλίμακα λαμβάνει σκορ από 0 έως 100, με μεγαλύτερο σκορ να αντιστοιχεί σε καλύτερη HRQoL.

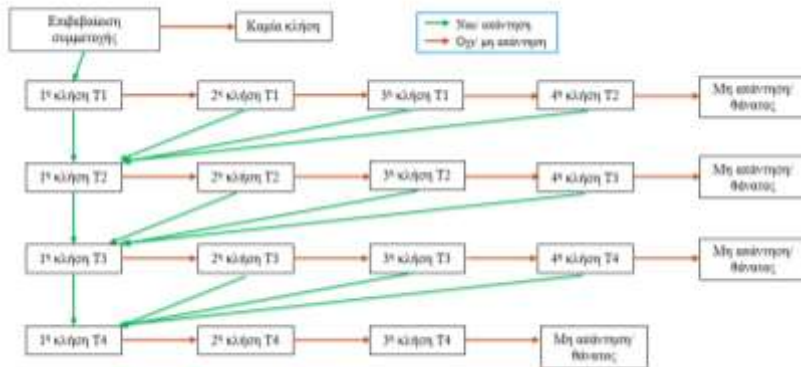
#### **2.3.2.4 Περιγραφή της διαδικασίας συλλογής δεδομένων της Φάσης II**

Αρχικά, λίγο πριν την έξοδο του ασθενή από τη ΜΕΘ, επιβεβαιώθηκε η επιθυμία του/της συνέχισης συμμετοχής στη μελέτη και στη συνέχεια ακολουθήθηκε η παρακάτω διαδικασία (βλ. Διάγραμμα 1).

Έπειτα, μετά από ένα μήνα (T1) έλαβε χώρα η πρώτη τηλεφωνική επικοινωνία όπου και πάλι επιβεβαιώθηκε η επιθυμία συμμετοχής. Κατά τη διάρκεια της τηλεφωνικής επικοινωνίας η πρώτη ερώτηση μετά τον χαιρετισμό, αφορούσε την παρουσία πόνου. Ο/η ασθενής απαντούσε στην ερώτηση «Αισθάνεστε πόνο σήμερα;» και επί θετικής απάντησης, τότε ακολουθούσε η επόμενη ερώτηση «Από το 0 έως το 10, με το 0 να σημαίνει καθόλου πόνος και το 10 να αντιστοιχεί στον χειρότερο πόνο που έχετε βιώσει έως τώρα, πόσο θα βαθμολογούσατε τον πόνο σας;». Κατόπιν, καταγραφόταν η απάντησή του/της και περνούσαμε στην επόμενη ερώτηση «Πόνο συχνά αισθάνεστε πόνο από την ώρα που βγήκατε από τη ΜΕΘ;». Η ερώτηση αυτή γινόταν για να διαπιστωθεί η ύπαρξη εμμένουτος πόνου και να διευκρινιστεί σε σχέση με ένα μεμονωμένο γεγονός που θα μπορούσε να αλλοιώσει το αποτέλεσμα σχετικά με τη χρονιότητα του πόνου. Στη συνέχεια, ακολουθούσε η συμπλήρωση των κλιμάκων DTS και SF-36v2 μέσω τηλεφώνου. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε σε όλες τις επόμενες τηλεφωνικές επικοινωνίες κατά τον 3<sup>ο</sup> (T2), 6<sup>ο</sup> (T3) και 12<sup>ο</sup> (T4) μήνα, με την πρώτη ερώτηση μετά τον χαιρετισμό να είναι «Είστε σύμφωνος/η να προχωρήσουμε στις ερωτήσεις σχετικά με τον πόνο και τα ερωτηματολόγια;», προκειμένου να επιβεβαιωθεί η συνέχιση συμμετοχής στη μελέτη.

Στην περίπτωση που ένας/μία ασθενής δεν απαντούσε στην πρώτη τηλεφωνική κλήση, τότε ακολουθούσε μία δεύτερη κλήση την επόμενη μέρα. Επί μη απάντησης, ακολουθούσε τρίτη κλήση δύο περίπου ημέρες μετά. Επί μη απάντησης, ακολουθούσε η τέταρτη και τελευταία κλήση στην επόμενη προγραμματισμένη ημερομηνία ελέγχου. Επί μη απάντησης, καταγραφόταν «μη απάντηση» στο αρχείο. Στην περίπτωση που η απάντηση ερχόταν από μέλος της οικογένειας του/της ασθενούς, γινόταν η ερώτηση «Θα μπορούσα παρακαλώ να μιλήσω με τον/την ασθενή x;» και μόνο εάν το μέλος της οικογένειας το επιθυμούσε, μοιραζόταν πληροφορία που αφορούσε τον ενδεχόμενο θάνατο του/της ασθενούς. Στην περίπτωση αυτή, καταγραφόταν ως «θάνατος» στον

χρόνο της προγραμματισμένης επικοινωνίας στο αρχείο, διαφορετικά, καταγραφόταν ως «μη απάντηση».



Διάγραμμα 1: Σχεδιάγραμμα της διαδικασίας follow-up που ακολουθήθηκε από τη στιγμή του εξιτηρίου από τη ΜΕΘ μέχρι και τον 12ο μήνα μετά.

Οι κλίμακες DTS και SF-36v2 ήταν ήδη εκτυπωμένες και συραμμένες για να αντιστοιχούν στον εκάστοτε ασθενή. Κανένα αναγνωριστικό στοιχείο του/της συμμετέχοντα/ούσας δεν αναγραφόταν στις σελίδες. Αναγραφόταν μόνο, στο πάνω δεξί μέρος της πρώτης σελίδας, ο αύξων αριθμός που αντιστοιχούσε στον/στην εκάστοτε ασθενή από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Πάνω στην πρώτη σελίδα καταγραφόταν και το σκορ της NRS ανά επικοινωνία. Στη συνέχεια, όλα τα δεδομένα των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, καταχωρήθηκαν ανώνυμα στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων που διαμορφώθηκε, με σκοπό την ανάλυσή τους. Κανένα αναγνωριστικό στοιχείο δεν χρησιμοποιήθηκε στη βάση δεδομένων.

## 2.4 Στατιστική ανάλυση

Ο σχεδιασμός της στατιστικής ανάλυσης της μελέτης πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με ειδικό επιστήμονα στατιστικής-μαθηματικών, η οποία συνέβαλε στη διαμόρφωση των κατάλληλων μεθοδολογικών επιλογών με βάση τη φύση των μεταβλητών, τη δομή του δείγματος και τους ερευνητικούς στόχους. Η επιστημονική

συνεισφορά της στατιστικού-μαθηματικού διασφάλισε τη συστηματικότητα, τη στατιστική εγκυρότητα και την ορθή ερμηνεία των ευρημάτων της μελέτης, ενισχύοντας τη μεθοδολογική αξιοπιστία της διατριβής και τεκμηριώνοντας την επιστημονική προσέγγιση που ακολουθήθηκε.

Αρχικά, έγινε έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov. Οι μεταβλητές που ακολούθησαν την κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως μέσες τιμές (mean) με τυπική απόκλιση (standard deviation, SD), ενώ οι μεταβλητές που δεν ακολούθησαν την κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως διάμεσοι (median) με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές (mean) με την τυπική απόκλιση (Standard Deviation, SD) και ως διάμεσοι (median) με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (Interquartile Range, IQR). Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Όλα τα  $p$  values είναι αμφίπλευρα και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο  $p < 0.05$ .

#### **2.4.1 Στατιστική ανάλυση Φάσης I**

Αρχικά, η αξιοπιστία των μετρήσεων της κλίμακας CPOT ελέγχθηκε στους πρώτους 15 ασθενείς, όπου ο συντελεστής Intraclass correlation coefficient (ICC) κυμάνθηκε από 0.93 (95% CI: 0.80-0.98) έως 1.00 ( $p < 0.001$ ), αναδεικνύοντας άριστη συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών.

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Ο έλεγχος Friedman χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των τιμών της κλίμακας CPOT στις πέντε ημέρες παρακολούθησης. Ο έλεγχος Wilcoxon χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις ανά ζεύγη των μετρήσεων στις χρονικές στιγμές πριν, κατά τη διάρκεια του γυρίσματος (γύρισμα) και μετά, ανάμεσα στις πρωινές και απογευματινές παρατηρήσεις. Ο έλεγχος Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των τιμών της κλίμακας CPOT ανά αιτία εισαγωγής. Στις περιπτώσεις που ο έλεγχος Kruskal-Wallis ήταν σημαντικός, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Mann-Whitney για τη σύγκριση μεταξύ των ζευγαριών. Όλα τα  $p$  values είναι αμφίδρομα. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο  $p < 0.05$  και οι αναλύσεις έγιναν με το στατιστικό πακέτο SPSS (version 22.0).

#### **2.4.1.1 Έλεγχος διαφορών μεταξύ των δύο φύλων**

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών συγκρίθηκαν στα δύο φύλα μέσω των ελέγχων  $\chi^2$  (chi-square test), Fisher's exact test, Student's t-test ή Mann-Whitney test. Τα σκορ της κλίμακας εκτίμησης του βάθους καταστολής RASS, καθώς και οι δόσεις των φαρμάκων, συγκρίθηκαν στα δύο φύλα με το Mann-Whitney test. Το ποσοστό των ασθενών που ελάμβαναν αναλγησία και καταστολή, όπως και το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν πόνο (CROT>2), συγκρίθηκαν στα δύο φύλα μέσω του ελέγχου  $\chi^2$  και του Fisher's exact test. Δεν υπήρχαν missing data για την εκάστοτε παρατήρηση των ασθενών. Ωστόσο, δεν παρέμειναν όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ για πέντε ημέρες, ούτε διενεργήθηκαν όλες οι παρατηρήσεις με την κλίμακα CROT, επομένως, εφαρμόστηκαν κατάλληλες μέθοδοι για την ανάλυση αυτού του είδους μακροπρόθεσμων (longitudinal) δεδομένων. Μεικτά λογιστικά μοντέλα (mixed logistic models) χρησιμοποιήθηκαν τόσο για την αξιολόγηση της μεταβολής του ποσοστού παρουσίας πόνου στη διάρκεια των πέντε ημερών παρακολούθησης, όσο και για τη σύγκριση του βαθμού μεταβολής μεταξύ ανδρών και γυναικών. Σε αυτή την ανάλυση, έγινε προσαρμογή (adjustment) για την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), την αιτία εισόδου, την κλίμακα RASS, το κάπνισμα και την κλίμακα βαρύτητας APACHE II.

Οι συσχετίσεις μεταξύ της παρουσίας πόνου και των χορηγούμενων φαρμάκων (αναλγησίας και καταστολής) ελέγχθηκαν μέσω μεικτών λογιστικών μοντέλων. Προσαρμοσμένοι λόγοι πιθανοτήτων (odds ratios, OR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% confidence intervals, 95%CI) υπολογίστηκαν από τα αποτελέσματα των μεικτών λογιστικών μοντέλων. Η συσχέτιση μεταξύ της δόσης της αναλγησίας και της δόσης των κατασταλτικών έγινε μέσω μεικτών γραμμικών μοντέλων, από τα οποία υπολογίστηκαν προσαρμοσμένοι συντελεστές παλινδρόμησης (regression coefficients) ( $\beta$ ) με συστηματικά σφάλματα (standard errors, SE). Στη συσχέτιση αυτή, έγινε προσαρμογή για την κλίμακα RASS. Όλα τα p values είναι αμφίδρομα. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο  $p < 0.05$  και οι αναλύσεις έγιναν με το στατιστικό πακέτο STATA (version 13.0).

#### **2.4.2 Στατιστική ανάλυση Φάσης II**

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές (mean) με την τυπική απόκλιση (Standard Deviation, SD) και ως διάμεσοι (median) με το ενδοτεταρτημοριακό

εύρος (Interquartile Range, IQR). Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες.

Για τη σύγκριση των συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών μεταξύ των επιζήσαντων με ΧΠ και εκείνων χωρίς, χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Pearson's  $\chi^2$  tests, Fisher's exact tests, Student's t-tests ή Mann-Whitney tests. Η συσχέτιση του ΧΠ με τη φαρμακευτική αγωγή εντός ΜΕΘ, την παρουσία πόνου εντός ΜΕΘ, της κλίμακας εκτίμησης του βάθους καταστολής RASS και της παρουσίας συμπτωμάτων PTSD έγινε μέσω λογιστικής παλινδρόμησης. Προκειμένου να ανευρεθούν παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με την παρουσία ΧΠ, διενεργήθηκε πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση. Μεικτά λογιστικά μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της αλλαγής στα ποσοστά εμφάνισης συμπτωμάτων PTSD από το T1 στο T4, καθώς επίσης και για να συγκριθεί ο βαθμός της αλλαγής μεταξύ των επιζήσαντων με και χωρίς παρουσία ΧΠ. Προσαρμοσμένοι λόγοι πιθανοτήτων (odds ratios, OR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) υπολογίστηκαν από τα αποτελέσματα των μεικτών λογιστικών μοντέλων και της πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης.

Μεικτά γραμμικά μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν για την ποσοτικοποίηση της αλλαγής των τιμών της κλίμακας εκτίμησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής στη διάρκεια του follow-up, καθώς επίσης και για τη σύγκριση αυτών των αλλαγών μεταξύ των επιζήσαντων με και χωρίς ΧΠ. Τόσο στα γραμμικά (linear), όσο και στα λογαριθμικά (logistic) μοντέλα, έγινε προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και το σκορ APACHE II. Οι τιμές του SF-36v2 της στιγμής T1 συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις των μεικτών γραμμικών μοντέλων παλινδρόμησης που αφορούσαν τη σύγκριση των αλλαγών μεταξύ των επιζήσαντων με και χωρίς ΧΠ, καθώς, αρχικά, οι διαφορές στο T1 βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές. Προσαρμοσμένοι συντελεστές παλινδρόμησης ( $\beta$ ) με συστηματικά σφάλματα (SE) υπολογίστηκαν από τα μεικτά γραμμικά μοντέλα.

### 3 Αποτελέσματα

Μεταξύ των σημαντικότερων αποτελεσμάτων της μελέτης συμπεριλαμβάνονται τα εξής:

- Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ εμφάνισε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την παρουσία ΧΠ.
- Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς εμφάνισαν συμπεριφορές ενδεικτικές παρουσίας πόνου κατά τη διάρκεια του γυρίσματος επί κλίνης, στις πρώτες πέντε ημέρες νοσηλείας τους στη ΜΕΘ.
- Περισσότεροι άνδρες ασθενείς εμφάνισαν συμπεριφορές ενδεικτικές πόνου κατά τη διάρκεια του γυρίσματος στη Φάση I, σε σχέση με τις γυναίκες.
- Οι γυναίκες έλαβαν στατιστικά σημαντικά μικρότερη δόση αναλγησίας στη διάρκεια των μετρήσεων της Φάσης I, από τους άνδρες ασθενείς.
- Η χορήγηση αναλγησίας με ρεμφαιντανύλη σχετίστηκε σημαντικά με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης πόνου στη Φάση I, όχι όμως μετά τις προσαρμογές για ηλικία, αιτία εισόδου, BMI, RASS, κάπνισμα και APACHE II.
- Η χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σχετίστηκε σημαντικά με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης πόνου στη Φάση I και παρέμεινε σημαντική στους άνδρες ασθενείς, αλλά όχι στις γυναίκες.
- Η ύπαρξη υπερ-φλεγμονής<sup>vi</sup> βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας πόνου στις γυναίκες και στους ασθενείς με χειρουργική αιτία εισόδου.
- Περισσότεροι από τους μισούς επιζήσαντες της νοσηλείας στη ΜΕΘ αναφέρουν παρουσία χρόνιου πόνου 3 μήνες μετά την έξοδό τους από αυτή.
- Η παρουσία υπερ-φλεγμονής την 1η ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ έτεινε να σχετίζεται σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης χρόνιου πόνου.
- Η παρουσία χρόνιου πόνου σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση συμπτωμάτων PTSD μέχρι και τη στιγμή T3.
- Η παρουσία χρόνιου πόνου σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με χαμηλότερες τιμές σε όλες τις κλίμακες του SF-36v2 στο T2, ορισμένες κλίμακες στο T3 και

---

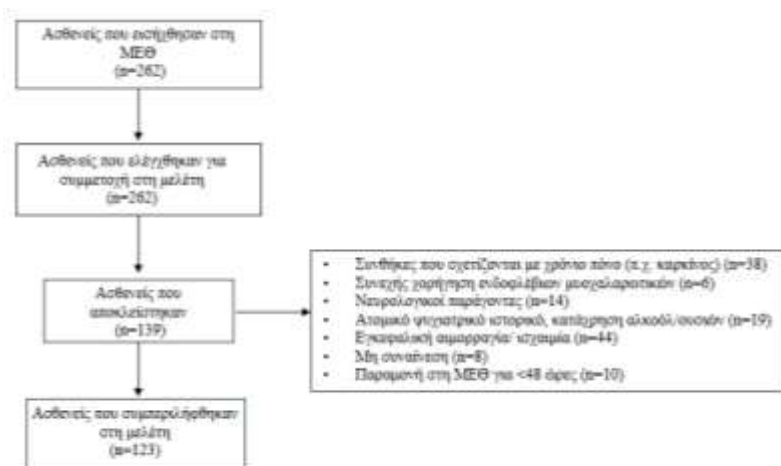
<sup>vi</sup> Υπερ-φλεγμονή ορίστηκε η τιμή της CRP>100mg/L, σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές.

τις κλίμακες ‘Σωματικός Πόνος’ και ‘Συνοπτική Κλίμακα Σωματικής Υγείας’ στο T4.

Στις επόμενες υποενοότητες περιγράφονται αναλυτικά τα αποτελέσματα των δύο φάσεων της μελέτης.

### 3.1 Αποτελέσματα Φάσης I

Στη μελέτη εισήχθησαν n=123 ασθενείς (βλ. Διάγραμμα 2), οι οποίοι αναλύθηκαν στη Φάση I.



Διάγραμμα 2: Flowchart που περιγράφει τη διαδικασία από την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ, μέχρι τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

#### 3.1.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά δείγματος

Η μέση ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 57.5 έτη (SD=17.9έτη) και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνδρες, με ποσοστό 64.2%. Τα χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται στον Πίνακα 2, συνολικά και ανά φύλο. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) στην εισαγωγή βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος στις γυναίκες (p=0.006) σε σχέση με τους άνδρες, ενώ το ποσοστό των καπνιστών ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους άνδρες (45.6% vs 27.3%; p=0.046). Το ποσοστό θανάτου των ασθενών πριν την έξοδό τους από τη ΜΕΘ ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (40.9% vs 22.8%; p=0.034).

Επιπλέον, η αιτία εισόδου βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων ( $p=0.025$ ), με τους άνδρες να έχουν εισαχθεί στη ΜΕΘ σε μεγαλύτερο ποσοστό λόγω τραύματος (30.4% vs 15.9%) ή (10.1% vs 0%).

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά δείγματος στο σύνολο και ανά φύλο.

	Σύνολο δείγματος (n=123; 100%)	Φύλο		P
		Γυναίκες (n=44; 35.8%)	Άνδρες (n=79; 64.2%)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Υπέρταση	28 (22.8)	6 (13.6)	22 (27.8)	0.072+
Κάπνισμα	48 (39)	12 (27.3)	36 (45.6)	0.046+
Σακχαρώδης διαβήτης I & II	29 (23.6)	11 (25.0)	18 (22.8)	0.781+
Παλιό χειρουργείο	38 (30.9)	14 (31.8)	24 (30.4)	0.869+
Γνωστή αλλεργία				0.358+
	1 (0.8)	1 (2.3)	0 (0)	+
Νόσος πνευμόνων	17 (13.8)	8 (18.2)	9 (11.4)	0.296+
Νεφρική νόσος/ανεπάρκεια	19 (15.4)	7 (15.9)	12 (15.2)	0.916+
Καρδιακή νόσος/ανεπάρκεια				0.654+
	5 (4.1)	1 (2.3)	4 (5.1)	+
Ηπατική νόσος	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Αγγειακή νόσος	18 (14.6)	4 (9.1)	14 (17.7)	0.194+
Θάνατος πριν την έξοδο από τη ΜΕΘ	36 (29.3)	18 (40.9)	18 (22.8)	0.034+
Αιτία εισόδου:				
Χειρουργική	47 (38.2)	21 (47.7)	26 (32.9)	0.025+
Παθολογική	37 (30.1)	16 (36.4)	21 (26.6)	
Τραύμα	31 (25.2)	7 (15.9)	24 (30.4)	
Έγκραμα	8 (6.5)	0 (0)	8 (10.1)	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Ηλικία σε έτη	57.5 (17.9)	61.3 (18)	55.3 (17.6)	0.074‡
BMI στην εισαγωγή	33.5 (5.8)	35.5 (6.5)	32.5 (5.2)	0.006‡
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
APACHE II εισαγωγής	22 (18 ; 29)	26 (18 ; 31)	21 (18 ; 27)	0.186‡‡
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ	20 (8 ; 46)	18.5 (6 ; 33)	21 (8 ; 47)	0.179‡‡

+Pearson's chi-square test; ++Fisher's exact test; ‡Student's t-test; ‡‡Mann-Whitney test

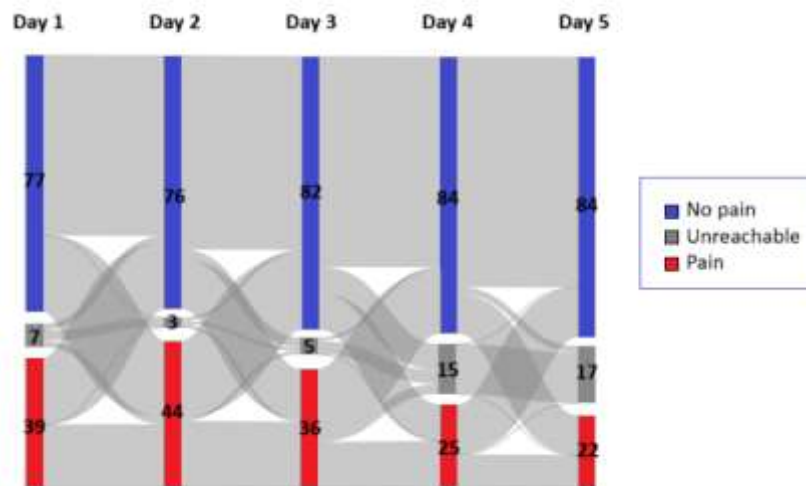
Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται αναλυτικά οι τιμές της κλίμακας RASS στο σύνολο των ασθενών και ανά φύλο. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων σχετικά με την τιμή της κλίμακας RASS σε οποιαδήποτε ημέρα και χρονική στιγμή (πρωί – απόγευμα) στις πέντε ημέρες της παραμονής τους στη ΜΕΘ.

Πίνακας 3: Οι τιμές της κλίμακας RASS στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

Ημέρα		Σύνολο δείγματος		Φύλο		P+		
		n	Median (IQR)	Γυναίκες	Άνδρες			
				n	Median (IQR)		n	Median (IQR)
1	Πρωί	122	-3 (-3 ; -2)	43	-3 (-3 ; -2)	79	-3 (-3 ; -2)	0.592
	Απόγευμα	123	-3 (-3 ; -2)	44	-3 (-3 ; -2)	79	-2 (-3 ; -2)	0.214
2	Πρωί	123	-2 (-3 ; -1)	44	-2 (-3 ; -1)	79	-2 (-3 ; -1)	0.530
	Απόγευμα	123	-2 (-3 ; -1)	44	-2 (-3 ; -1)	79	-2 (-3 ; -1)	0.732
3	Πρωί	122	-2 (-3 ; -1)	44	-2 (-3 ; -1)	78	-2 (-3 ; -1)	0.723
	Απόγευμα	119	-2 (-3 ; -1)	44	-2 (-3 ; 0)	75	-2 (-3 ; -1)	0.703
4	Πρωί	107	-2 (-3 ; -1)	37	-2 (-3 ; -1)	70	-2 (-3 ; -1)	0.981
	Απόγευμα	106	-2 (-3 ; -1)	37	-2 (-3 ; -1)	69	-2 (-3 ; -1)	0.924
5	Πρωί	107	-2 (-3 ; 0)	37	-2 (-3 ; -1)	70	-2 (-3 ; 0)	0.284
	Απόγευμα	106	-2 (-3 ; 0)	36	-2 (-3 ; -1)	70	-2 (-3 ; 0)	0.572

+Mann-Whitney test

Στο Διάγραμμα 3 που ακολουθεί, παρουσιάζεται ένα sankey plot στο οποίο απεικονίζεται ο συνολικός αριθμός των ασθενών με CPOT>2 (κόκκινο χρώμα), CPOT≤2 (μπλε χρώμα) και εκείνων για τους οποίους δεν υπήρξε καταγραφή της κλίμακας CPOT (γκρι χρώμα) ανά ημέρα παρακολούθησης στη ΜΕΘ.



Διάγραμμα 3: Sankey plot που απεικονίζει τον συνολικό αριθμό ασθενών με παρουσία πόνου (CROT>2), απουσία πόνου και όσων δεν είχαν καταγραφή της κλίμακας CROT ανά ημέρα παρακολούθησης.

Στον Πίνακα 4 που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα ποσοστά χορήγησης αναλγησίας και καταστολής στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο, καθώς επίσης και στους ασθενείς που εμφάνισαν CROT>2 στο σύνολο και ανά φύλο.

Πίνακας 4: Ποσοστά χορήγησης αναλγησίας και καταστολής στο σύνολο του δείγματος, ανά φύλο και στους ασθενείς με CROT>2 στο σύνολο και ανά φύλο.

Φάρμακο	Σύνολο δείγματος			p	Ασθενείς με CROT>2			p
	(n=123) n (%)	Γυναίκες (n=44) n (%)	Άνδρες (n=79) n (%)		(n=78) n (%)	Γυναίκες (n=25) n (%)	Άνδρες (n=53) n (%)	
Ρεμιβάνυλη	98 (79.7)	33 (75)	65 (82.3)	0.336+	63 (80.8)	19 (76.0)	44 (83.0)	0.463+
Μιδαζολάμη	41 (33.3)	15 (34.1)	26 (32.9)	0.894+	22 (28.2)	7 (28.0)	15 (28.3)	0.978+
Δεξμε/δίνη	62 (50.4)	22 (50)	40 (50.6)	0.946+	42 (53.8)	14 (56.0)	28 (52.8)	0.793+
Προποφόλη	121 (98.4)	44 (100)	77 (97.5)	0.537++	77 (98.7)	25 (100.0)	52 (98.1)	>0.999++

+Pearson's chi-square test; ++Fisher's exact test

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα ποσοστά χορήγησης αναλγησίας και καταστολής στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο. Σχεδόν οκτώ στους δέκα ασθενείς (79.7%) έλαβαν ρεμφαιντανύλη. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (98.4%) έλαβαν προποφόλη και περίπου οι μισοί (50.4%) έλαβαν δεξμεδετομιδίνη, ενώ ένας στους τρεις ασθενείς έλαβε μιδαζολάμη. Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στη χορήγηση (ναι/όχι) φαρμάκων ( $p>0.05$ ). Σχετικά με τους χορηγούμενους συνδυασμούς φαρμάκων, καμία συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 5: Χορηγούμενα φάρμακα για αναλγησία (ρεμφαιντανύλη) και καταστολή (μιδαζολάμη, δεξμεδετομιδίνη, προποφόλη), και συνδυασμοί αυτών (ναι/όχι) στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

Φάρμακα	Δείγμα (n=123) n (%)	Φύλο		p
		Γυναίκες n (%)	Άνδρες n (%)	
Ρεμφαιντανύλη	98 (79.7)	33 (75)	65 (82.3)	0.336+
Μιδαζολάμη	41 (33.3)	15 (34.1)	26 (32.9)	0.894+
Δεξμεδετομιδίνη	62 (50.4)	22 (50)	40 (50.6)	0.946+
Προποφόλη	121 (98.4)	44 (100)	77 (97.5)	0.537++

Συνδυασμοί φαρμάκων:				
Ρεμφαιντανύλη & Μιδαζολάμη	2 (1.6)	0 (0)	2 (2.5)	0.825++
Μόνο Προποφόλη	7 (5.7)	4 (9.1)	3 (3.8)	
Προ/λη & Μίδα/μη	5 (4.1)	2 (4.5)	3 (3.8)	
Προ/λη & Δεξ/δίνη	13 (10.6)	5 (11.4)	8 (10.1)	
Προ/λη & Ρεμ/νύλη	20 (16.3)	5 (11.4)	15 (19)	
Προ/λη & Μίδα/μη & Ρεμ/νύλη	27 (22)	11 (25)	16 (20.3)	
Προ/λη & Δεξ/δίνη & Ρεμ/νύλη	42 (34.1)	15 (34.1)	27 (34.2)	
Προ/λη & Μίδα/μη & Δεξ/δίνη & Ρεμ/λη	7 (5.7)	2 (4.5)	5 (6.3)	

+Pearson's chi-square test; ++Fisher's exact test

Η δόση των χορηγούμενων φαρμάκων παρουσιάζεται στον Πίνακα 6. Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε στη χορηγούμενη δόση της ρεμφαιντανύλης μεταξύ ανδρών και γυναικών, όπου οι γυναίκες έλαβαν σημαντικά χαμηλότερη δόση σε όλη τη διάρκεια των πέντε ημερών παρακολούθησης στη ΜΕΘ ( $p < 0.05$ ). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη χορηγούμενη δόση των κατασταλτικών φαρμάκων (προποφόλης, μιδαζολάμης και δεξμεδετομιδίνης) μεταξύ των δύο φύλων.

Πίνακας 6: Δόσεις χορηγούμενων φαρμάκων κατά τη διάρκεια των πρώτων πέντε ημερών νοσηλείας στη ΜΕΘ, πρωί και απόγευμα, στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

		Σύνολο δείγματος (n=123)	Φύλο		P+
			Γυναίκες	Άνδρες	
			Median (IQR)	Median (IQR)	
Ρεμφαιντανύλη (mcg/kg/hr)					
Ημέρα 1	Πρωί	1.16 (0.00 ; 1.68)	1.10 (0 ; 1.32)	1.25 (1.04 ; 1.87)	0.013
	Απόγευμα	1.16 (0.00 ; 1.83)	1.10 (0 ; 1.43)	1.32 (1.04 ; 2.00)	0.009
Ημέρα 2	Πρωί	1.16 (0.00 ; 1.65)	1.07 (0 ; 1.25)	1.25 (0.38 ; 1.83)	0.008
	Απόγευμα	1.12 (0.00 ; 1.56)	0.97 (0 ; 1.18)	1.16 (0.00 ; 1.68)	0.006
Ημέρα 3	Πρωί	1.10 (0.00 ; 1.34)	0.78 (0 ; 1.12)	1.12 (0.00 ; 1.65)	0.012
	Απόγευμα	1.10 (0.00 ; 1.32)	0.80 (0 ; 1.12)	1.12 (0.00 ; 1.46)	0.017
Ημέρα 4	Πρωί	1.09 (0.00 ; 1.25)	0.80 (0 ; 1.12)	1.10 (0.52 ; 1.32)	0.029
	Απόγευμα	1.09 (0.00 ; 1.25)	0.80 (0 ; 1.12)	1.10 (0.38 ; 1.34)	0.050
Ημέρα 5	Πρωί	1.10 (0.00 ; 1.32)	0.82 (0 ; 1.12)	1.12 (0.38 ; 1.42)	0.027
	Απόγευμα	1.10 (0.00 ; 1.32)	0.90 (0 ; 1.12)	1.12 (0.38 ; 1.42)	0.031
Μιδαζολάμη (mcg/kg/hr)					
Ημέρα 1	Πρωί	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.216
	Απόγευμα	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.124
Ημέρα 2	Πρωί	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.367
	Απόγευμα	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.406
Ημέρα 3	Πρωί	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.875
	Απόγευμα	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.822
Ημέρα 4	Πρωί	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.496
	Απόγευμα	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 23.96)	0.277
Ημέρα 5	Πρωί	0.00 (0.00 ; 21.04)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 41.65)	0.331
	Απόγευμα	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 41.65)	0.396
Δεξμεδετομιδίνη (mcg/kg/hr)					

Ημέρα 1	Πρωί	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.718
	Απόγευμα	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.871
Ημέρα 2	Πρωί	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.176
	Απόγευμα	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.334
Ημέρα 3	Πρωί	0.00 (0.00 ; 0.18)	0.00 (0.00 ; 0.16)	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.982
	Απόγευμα	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.900
Ημέρα 4	Πρωί	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.754
	Απόγευμα	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.921
Ημέρα 5	Πρωί	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.714
	Απόγευμα	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.00 (0.00 ; 0.20)	0.742
<b>Προποφόλη (mg/kg/hr)</b>					
Ημέρα 1	Πρωί	2.20 (1.92 ; 2.60)	2.20 (1.80 ; 2.55)	2.20 (2.10 ; 2.60)	0.261
	Απόγευμα	2.20 (1.80 ; 2.60)	2.10 (1.78 ; 2.45)	2.20 (1.92 ; 2.60)	0.323
Ημέρα 2	Πρωί	1.92 (1.10 ; 2.30)	1.76 (1.15 ; 2.20)	1.92 (1.10 ; 2.40)	0.654
	Απόγευμα	1.44 (1.05 ; 2.20)	1.50 (1.08 ; 2.10)	1.38 (0.96 ; 2.20)	0.914
Ημέρα 3	Πρωί	1.20 (0.48 ; 1.92)	1.38 (0.57 ; 1.86)	1.20 (0.44 ; 1.92)	0.518
	Απόγευμα	1.20 (0.50 ; 1.80)	1.10 (0.48 ; 1.76)	1.20 (0.60 ; 1.96)	0.794
Ημέρα 4	Πρωί	1.10 (0.50 ; 2.05)	1.10 (0.75 ; 2.00)	1.10 (0.32 ; 2.10)	0.890
	Απόγευμα	1.10 (0.00 ; 2.10)	1.10 (0.00 ; 2.20)	1.10 (0.00 ; 2.00)	0.920
Ημέρα 5	Πρωί	1.10 (0.00 ; 1.76)	1.10 (0.44 ; 2.10)	1.10 (0.00 ; 1.68)	0.367
	Απόγευμα	1.10 (0.00 ; 1.50)	1.10 (0.44 ; 1.76)	1.08 (0.00 ; 1.40)	0.214

+Mann-Whitney test

### 3.1.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά της κλίμακας CPOT

Τα περιγραφικά αποτελέσματα των μετρήσεων με την κλίμακα CPOT για τις πέντε ημέρες των παρατηρήσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 και στο Διάγραμμα 4.

Πιο αναλυτικά, οι τιμές CPOT πριν από το γύρισμα και μετά δεν άλλαξαν σημαντικά από την ημέρα 1 έως την ημέρα 5. Ωστόσο, οι τιμές CPOT κατά τη διάρκεια του γυρίσματος μειώθηκαν σημαντικά τόσο το πρωί όσο και το απόγευμα, από την ημέρα 1 στην ημέρα 5. Ειδικότερα, για τις πρωινές μετρήσεις, μέχρι την 3η ημέρα οι τιμές CPOT κατά τη διάρκεια του γυρίσματος ήταν παρόμοιες. Το πρωί της ημέρας 4 οι τιμές CPOT ήταν σημαντικά χαμηλότερες από το πρωί της ημέρας 1. Το πρωί της ημέρας 5 ήταν σημαντικά χαμηλότερες από τα πρωινά των ημερών 1,2 & 3. Στις απογευματινές μετρήσεις, τις ημέρες 4 και 5 οι τιμές ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με τις δύο πρώτες ημέρες.

Όταν οι τιμές CPOT συγκρίθηκαν μεταξύ των τριών θέσεων (πριν, στο γύρισμα και μετά) για κάθε ημέρα ξεχωριστά, βρέθηκε ότι οι τιμές κατά τη διάρκεια του γυρίσματος ήταν σημαντικά υψηλότερες σε όλες τις ημέρες, πρωί και απόγευμα, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές πριν και μετά από το γύρισμα. Μόνο το απόγευμα της ημέρας 1, οι τιμές μετά το γύρισμα ήταν σημαντικά υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές

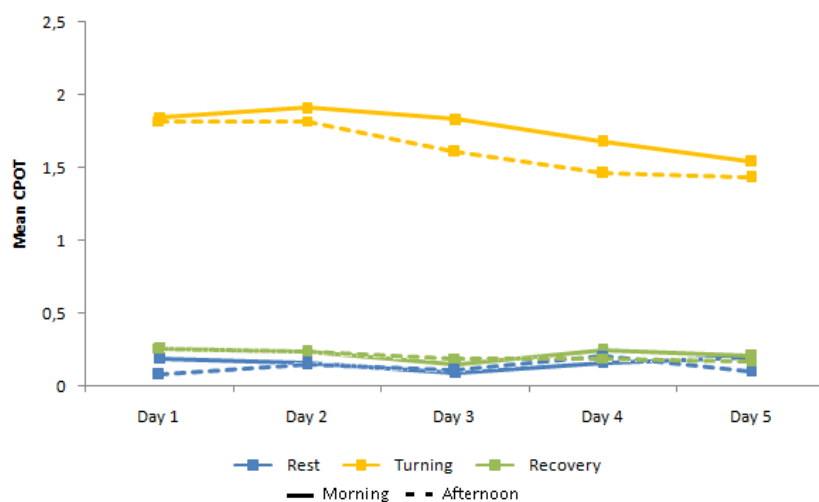
πριν. Στη συνέχεια, συγκρίθηκαν οι πρωινές και απογευματινές μετρήσεις ανά ημέρα. Πιο ειδικά, την ημέρα 1 και την ημέρα 5, οι πρωινές τιμές CROT πριν από το γύρισμα ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες απογευματινές. Επίσης, την ημέρα 3 και ημέρα 4, οι πρωινές τιμές CROT κατά τη διάρκεια του γυρίσματος ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες απογευματινές. Την ημέρα 2 δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ πρωινών και απογευματινών τιμών της κλίμακας CROT.

Πίνακας 7: Μέσες τιμές (M) και διάμεσοι (Δ) του συνολικού σκορ της κλίμακας CROT ανά ημέρα παρατήρησης, ώρα παρατήρησης (πρωί, απόγευμα) και ανά θέση (πριν, γύρισμα, μετά), στο σύνολο του δείγματος (n=123).

n=123	Ημέρα 1		Ημέρα 2		Ημέρα 3		Ημέρα 4		Ημέρα 5		P Friedman test
	M (SD)	Δ (IQR)	M (SD)	Δ (IQ R)	M (SD)	Δ (IQ R)	M (SD)	Δ (IQ R)	M (SD)	Δ (IQR)	
<b>Πρωί</b>											
Πριν	0.16 (0.39)	0 (0– 0)	0.16 (0.39)	0 (0 –0)	0.1 (0.3)	0 (0 –0)	0.17 (0.42)	0 (0 –0)	0.2 (0.47)	0 (0– 0)	0.354
Γύρισμα	1.96 (0.86) 4,5	2 (1– 3)	1.92 (0.91) 5	2 (1 –3)	1.92 (0.93) 5	2 (1 –2)	1.74 (0.93) 1	2 (1 –2)	1.61 (1.07) 1,2,3	2 (1– 2)	0.002
Μετά	0.25 (0.53)	0 (0– 0)	0.24 (0.43)	0 (0 –0)	0.16 (0.39)	0 (0 –0)	0.24 (0.51)	0 (0 –0)	0.21 (0.45)	0 (0– 0)	0.731
<b>Απόγευμα</b>											
Πριν	0.08 (0.27)	0 (0– 0)	0.14 (0.37)	0 (0 –0)	0.11 (0.31)	0 (0 –0)	0.19 (0.44)	0 (0 –0)	0.1 (0.29)	0 (0– 0)	0.153
Γύρισμα	1.93 (0.89) 3,4,5	2 (1– 2.5)	1.87 (0.9) 4,5	2 (1 –2)	1.7 (1.03) 1	2 (1 –2)	1.54 (0.98) 1,2	2 (1 –2)	1.48 (0.98) 1,2	1 (1– 2)	<0.001
Μετά	0.25 (0.43)	0 (0– 0.5)	0.24 (0.5)	0 (0 –0)	0.19 (0.44)	0 (0 –0)	0.17 (0.4)	0 (0 –0)	0.16 (0.42)	0 (0– 0)	0.451
<b>P<sup>+</sup> Πρωί vs απόγευμα</b>											
Πριν	0.033		0.853		0.827		0.616		0.016		
Γύρισμα	0.696		0.677		0.018		0.047		0.179		
Μετά	0.864		>0.999		0.414		0.117		0.317		
<b>P<sup>+</sup> Πριν vs γύρισμα</b>											
Πρωί	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		
Απόγευμα	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		
<b>P<sup>+</sup> Πριν vs μετά</b>											
Πρωί	0.068		0.139		0.162		0.163		0.857		
Απόγευμα	<0.001		0.091		0.076		0.705		0.071		

P <sup>†</sup> Μετά vs γύρισμα					
Πρωί	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Απόγευμα	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>†</sup>Wilcoxon test <sup>k</sup>significant differences compared to day k (p<.05)



Διάγραμμα 4: Απεικόνιση των μέσων τιμών της κλίμακας CPOT στις τρεις θέσεις [πριν (rest), γύρισμα (turning) και μετά (recovery)] στη διάρκεια των πέντε ημερών παρακολούθησης, πρωί (morning) και απόγευμα (afternoon).

Στη συνέχεια, στον πίνακα 8, παρουσιάζονται οι μέσες τιμές (M) και διάμεσοι (Δ) της κλίμακας CPOT στις πέντε ημέρες των παρατηρήσεων, ανά θέση και αιτία εισαγωγής. Οι τιμές της CPOT διέφεραν σημαντικά μεταξύ των αιτιών εισαγωγής το πρωί της ημέρας 1 (κατά τη διάρκεια του γυρίσματος και μετά), το πρωί της ημέρας 2 (κατά τη διάρκεια του γυρίσματος), το απόγευμα της ημέρας 1 (κατά τη διάρκεια του γυρίσματος) και το απόγευμα της ημέρας 5 (κατά τη διάρκεια του γυρίσματος). Στα Διαγράμματα 5 και 6, απεικονίζονται οι μέσες τιμές CPOT το πρωί και απόγευμα αντίστοιχα, στις πέντε ημέρες και ανά αιτία εισαγωγής.

Πιο συγκεκριμένα, οι εγκανματίες ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές CPOT το πρωί της ημέρας 1 κατά τη διάρκεια του γυρίσματος σε σύγκριση με τους χειρουργικούς (p<0.001), παθολογικούς (p=0.014) και τραυματίες (p=0.002). Επιπλέον,

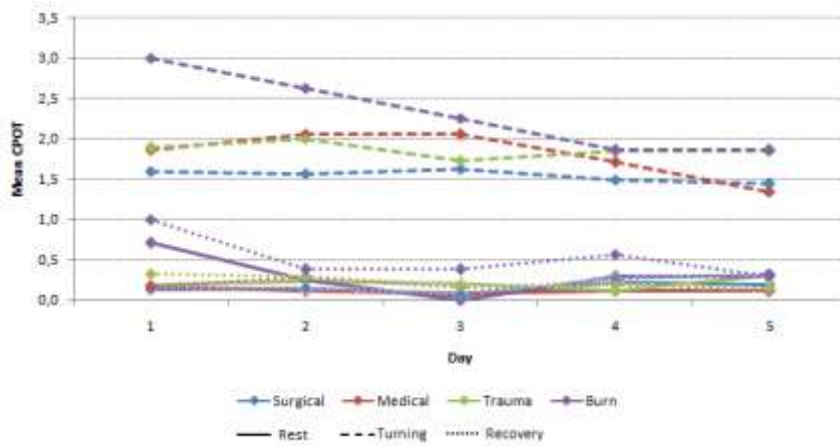
οι εγκαυματίες είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές το πρωί της ημέρας 1 μετά το γύρισμα σε σχέση με τους χειρουργικούς ( $p<0.001$ ), παθολογικούς ( $p<0.001$ ) και τραυματίες ( $p=0.033$ ). Το πρωί της ημέρας 2, κατά τη διάρκεια του γυρίσματος, οι χειρουργικοί ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές CPOT σε σύγκριση με τους παθολογικούς ( $p=0.016$ ) ή τους εγκαυματίες ( $p=0.006$ ). Οι ασθενείς που εισήχθησαν εξαιτίας εγκαύματος είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές το απόγευμα της ημέρας 1 κατά τη διάρκεια του γυρίσματος σε σχέση με τους χειρουργικούς ( $p<0.001$ ), παθολογικούς ( $p=0.012$ ) ή τραυματίες ( $p=0.049$ ), ενώ οι χειρουργικοί είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους παθολογικούς ( $p=0.006$ ). Επιπροσθέτως, οι χειρουργικοί ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές το απόγευμα της ημέρας 5 κατά τη διάρκεια του γυρίσματος σε σύγκριση με τους τραυματίες ( $p=0.004$ ) ή τους εγκαυματίες ( $p=0.008$ ).

Πίνακας 8: Μέσες τιμές (M) και διάμεσοι ( $\Delta$ ) της κλίμακας CPOT ανά ημέρα παρατήρησης, θέση και αιτία εισαγωγής (χειρουργική, παθολογική, τραύμα και έγκαυμα), στο σύνολο του δείγματος ( $n=123$ ).

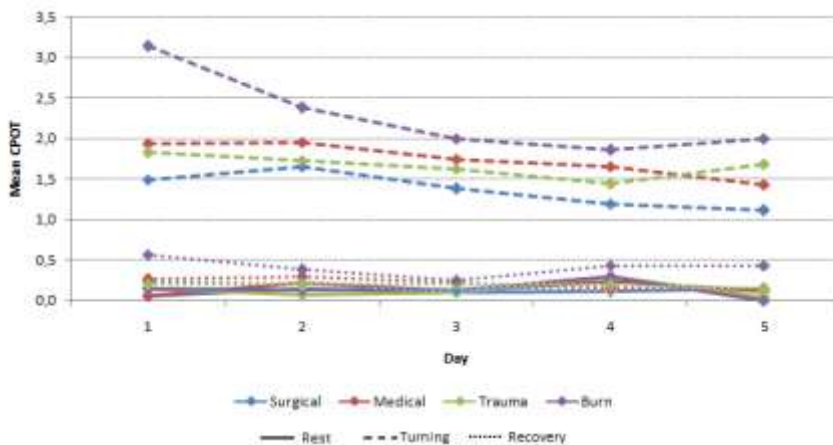
		CPOT								
		Χειρουργική <sup>a</sup>		Παθολογική <sup>b</sup>		Τραύμα <sup>c</sup>		Έγκαυμα <sup>d</sup>		P Kruskal-Wallis test
Ημέρα		M (SD)	$\Delta$ (IQR)	M (SD)	$\Delta$ (IQR)	M (SD)	$\Delta$ (IQR)	M (SD)	$\Delta$ (IQR)	
Πρωί										
1	Πριν	0.1 (0.3)	0 (0–0)	0.16 (0.37)	0 (0–0)	0.14 (0.36)	0 (0–0)	0.57 (0.79)	0 (0–1)	0.127
	Γύρισμα	1.68 (0.76) <sup>d</sup>	2 (1–2)	2.08 (0.89) <sup>d</sup>	2 (1–3)	1.93 (0.81) <sup>d</sup>	2 (2–2)	3 (0.58) <sup>a,b,c</sup>	3 (3–3)	0.002
	Μετά	0.15 (0.36) <sup>d</sup>	0 (0–0)	0.16 (0.44) <sup>d</sup>	0 (0–0)	0.32 (0.55) <sup>d</sup>	0 (0–1)	1 (1) <sup>a,b,c</sup>	1 (0–1)	0.003
2	Πριν	0.14 (0.35)	0 (0–0)	0.11 (0.39)	0 (0–0)	0.23 (0.43)	0 (0–0)	0.25 (0.46)	0 (0–0.5)	0.367
	Γύρισμα	1.6 (0.79) <sup>b,d</sup>	2 (1–2)	2.05 (0.91) <sup>a</sup>	2 (1–3)	2 (0.93)	2 (1–3)	2.63 (0.92) <sup>a</sup>	3 (2–3)	0.016
	Μετά	0.14 (0.35)	0 (0–0)	0.27 (0.45)	0 (0–1)	0.29 (0.46)	0 (0–1)	0.38 (0.52)	0 (0–1)	0.284
3	Πριν	0.07 (0.26)	0 (0–0)	0.08 (0.28)	0 (0–0)	0.19 (0.4)	0 (0–0)	0 (0)	0 (0–0)	0.228
	Γύρισμα	1.71 (0.94)	2 (1–2)	2.14 (0.89)	2 (2–3)	1.84 (0.93)	2 (1–2)	2.25 (0.89)	2 (2–2.5)	0.117
	Μετά	0.12 (0.33)	0 (0–0)	0.16 (0.37)	0 (0–0)	0.16 (0.45)	0 (0–0)	0.38 (0.52)	0 (0–1)	0.329
4	Πριν	0.21 (0.53)	0 (0–0)	0.11 (0.32)	0 (0–0)	0.14 (0.36)	0 (0–0)	0.29 (0.49)	0 (0–1)	0.708

	Γύρισμα	1.61 (1)	1 (1 – 2)	1.71 (0.93)	2 (1 – 2)	1.93 (0.9)	2 (1 – 2)	1.86 (0.69)	2 (1 – 2)	0.400
	Μετά	0.26 (0.5)	0 (0 – 0)	0.2 (0.47)	0 (0 – 0)	0.18 (0.48)	0 (0 – 0)	0.57 (0.79)	0 (0 – 1)	0.331
5	Πριν	0.19 (0.46)	0 (0 – 0)	0.11 (0.32)	0 (0 – 0)	0.3 (0.61)	0 (0 – 0)	0.29 (0.49)	0 (0 – 1)	0.556
	Γύρισμα	1.57 (1.17)	1 (1 – 2)	1.4 (1.06)	1 (1 – 2)	1.89 (0.93)	2 (1 – 2)	1.86 (0.9)	2 (1 – 3)	0.224
	Μετά	0.32 (0.58)	0 (0 – 1)	0.11 (0.32)	0 (0 – 0)	0.15 (0.36)	0 (0 – 0)	0.29 (0.49)	0 (0 – 1)	0.282
Απόγευμα										
1	Πριν	0.05 (0.22)	0 (0 – 0)	0.05 (0.23)	0 (0 – 0)	0.13 (0.35)	0 (0 – 0)	0.14 (0.38)	0 (0 – 0)	0.473
	Γύρισμα	1.6 (0.7) <sup>b,d</sup>	2 (1 – 2)	2.16 (0.93) <sup>a,d</sup>	2 (1 – 3)	1.83 (0.83) <sup>d</sup>	2 (1 – 2)	3.14 (0.69) <sup>a,b,c</sup>	3 (3 – 4)	<0.001
	Μετά	0.24 (0.43)	0 (0 – 0)	0.24 (0.43)	0 (0 – 0)	0.2 (0.41)	0 (0 – 0)	0.57 (0.53)	1 (0 – 1)	0.235
2	Πριν	0.14 (0.35)	0 (0 – 0)	0.22 (0.48)	0 (0 – 0)	0.06 (0.25)	0 (0 – 0)	0.13 (0.35)	0 (0 – 0)	0.505
	Γύρισμα	1.72 (0.93)	2 (1 – 2)	1.97 (0.83)	2 (1 – 3)	1.81 (0.91)	2 (1 – 2)	2.38 (0.92)	2 (2 – 3)	0.278
	Μετά	0.19 (0.39)	0 (0 – 0)	0.3 (0.57)	0 (0 – 0)	0.19 (0.48)	0 (0 – 0)	0.38 (0.74)	0 (0 – 0.5)	0.784
3	Πριν	0.11 (0.31)	0 (0 – 0)	0.11 (0.32)	0 (0 – 0)	0.1 (0.3)	0 (0 – 0)	0.13 (0.35)	0 (0 – 0)	0.995
	Γύρισμα	1.58 (1.2)	1 (1 – 2)	1.81 (0.95)	2 (1 – 2)	1.65 (0.84)	2 (1 – 2)	2 (1.31)	2 (1 – 3)	0.462
	Μετά	0.16 (0.37)	0 (0 – 0)	0.22 (0.48)	0 (0 – 0)	0.19 (0.4)	0 (0 – 0)	0.25 (0.71)	0 (0 – 0)	0.959
4	Πριν	0.11 (0.31)	0 (0 – 0)	0.23 (0.49)	0 (0 – 0)	0.22 (0.51)	0 (0 – 0)	0.29 (0.49)	0 (0 – 1)	0.582
	Γύρισμα	1.35 (1.09)	1 (1 – 2)	1.66 (0.87)	2 (1 – 2)	1.56 (1.01)	2 (1 – 2)	1.86 (0.69)	2 (1 – 2)	0.257
	Μετά	0.19 (0.4)	0 (0 – 0)	0.14 (0.36)	0 (0 – 0)	0.11 (0.32)	0 (0 – 0)	0.43 (0.79)	0 (0 – 1)	0.597
5	Πριν	0.14 (0.35)	0 (0 – 0)	0.11 (0.32)	0 (0 – 0)	0.04 (0.19)	0 (0 – 0)	0 (0)	0 (0 – 0)	0.438
	Γύρισμα	1.17 (1.08) <sup>c,d</sup>	1 (0.5 – 2)	1.49 (0.98)	2 (1 – 2)	1.74 (0.81) <sup>a</sup>	2 (1 – 2)	2 (0.58) <sup>a</sup>	2 (2 – 2)	0.009
	Μετά	0.14 (0.42)	0 (0 – 0)	0.14 (0.36)	0 (0 – 0)	0.15 (0.36)	0 (0 – 0)	0.43 (0.79)	0 (0 – 1)	0.644

<sup>a,b,c,d</sup> indicate significant difference compared to a,b,c,d reason for admission respectively (p<0.05)



Διάγραμμα 5: Απεικόνιση των μέσων τιμών της κλίμακας CPOT στη διάρκεια των πρωινών μετρήσεων στις πέντε ημέρες παρακολούθησης, στις τρεις θέσεις [πριν (rest), γύρισμα (turning) και μετά (recovery)] και ανά αιτία εισαγωγής [χειρουργική (surgical), παθολογική (medical), τραύμα (trauma) και έγκαυμα (burn)].



Διάγραμμα 6: Απεικόνιση των μέσων τιμών της κλίμακας CPOT στη διάρκεια των απογευματινών μετρήσεων στις πέντε ημέρες παρακολούθησης, στις τρεις θέσεις [πριν (rest), γύρισμα (turning) και μετά (recovery)] και ανά αιτία εισαγωγής [χειρουργική (surgical), παθολογική (medical), τραύμα (trauma) και έγκαυμα (burn)].

Στον επόμενο πίνακα (Πίνακας 9) παρουσιάζονται οι μέσες τιμές (mean και SD) και οι διάμεσοι (median και IQR) της κλίμακας CPOT σε όλες τις ημέρες (Day 1-Day 5), πρωί/απόγευμα και σε όλες τις θέσεις (rest=πριν το γύρισμα, turning=κατά τη διάρκεια του γυρίσματος και recovery=20 λεπτά μετά το γύρισμα), ανά φύλο. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της CPOT ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες, στη διάρκεια της παρακολούθησης ( $p>0.05$ ).

Πίνακας 9: Μέσες τιμές (mean, SD) και διάμεσοι (median, IQR) της κλίμακας CPOT για τις πέντε ημέρες της παρακολούθησης, πρωί και απόγευμα, σε όλες τις θέσεις (πριν, κατά τη διάρκεια του γυρίσματος=γύρισμα, 20 λεπτά μετά το γύρισμα=μετά), ανά φύλο.

			Φύλο				P Mann-Whitney test
			Γυναίκες		Άνδρες		
			Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	
Day 1	Πρωί	Πριν	0.1 (0.3)	0 (0 – 0)	0.19 (0.43)	0 (0 – 0)	0.230
		Γύρισμα	1.8 (0.78)	2 (1 – 2)	2.04 (0.9)	2 (1 – 3)	0.106
		Μετά	0.15 (0.42)	0 (0 – 0)	0.31 (0.57)	0 (0 – 1)	0.084
	Απόγευμα	Πριν	0.07 (0.26)	0 (0 – 0)	0.08 (0.27)	0 (0 – 0)	0.852
		Γύρισμα	1.81 (0.8)	2 (1 – 2)	2 (0.94)	2 (1 – 3)	0.292
		Μετά	0.19 (0.4)	0 (0 – 0)	0.28 (0.45)	0 (0 – 1)	0.267
Day 2	Πρωί	Πριν	0.17 (0.44)	0 (0 – 0)	0.16 (0.37)	0 (0 – 0)	0.893
		Γύρισμα	1.88 (1.04)	2 (1 – 3)	1.94 (0.83)	2 (1 – 3)	0.788
		Μετά	0.19 (0.4)	0 (0 – 0)	0.26 (0.44)	0 (0 – 1)	0.397
	Απόγευμα	Πριν	0.16 (0.43)	0 (0 – 0)	0.13 (0.34)	0 (0 – 0)	0.866
		Γύρισμα	1.86 (0.97)	2 (1 – 2)	1.87 (0.87)	2 (1 – 2)	0.960
		Μετά	0.23 (0.43)	0 (0 – 0)	0.24 (0.54)	0 (0 – 0)	0.640
Day 3	Πρωί	Πριν	0.07 (0.26)	0 (0 – 0)	0.12 (0.32)	0 (0 – 0)	0.456
		Γύρισμα	1.76 (1.02)	2 (1 – 2)	2 (0.87)	2 (2 – 2)	0.108
		Μετά	0.12 (0.33)	0 (0 – 0)	0.18 (0.42)	0 (0 – 0)	0.488
	Απόγευμα	Πριν	0.15 (0.36)	0 (0 – 0)	0.08 (0.28)	0 (0 – 0)	0.298
		Γύρισμα	1.78 (1.11)	2 (1 – 2)	1.65 (1)	2 (1 – 2)	0.594
		Μετά	0.2 (0.4)	0 (0 – 0)	0.19 (0.46)	0 (0 – 0)	0.759
Day 4	Πρωί	Πριν	0.19 (0.52)	0 (0 – 0)	0.15 (0.36)	0 (0 – 0)	0.875
		Γύρισμα	1.86 (1.03)	2 (1 – 2)	1.68 (0.87)	2 (1 – 2)	0.391
		Μετά	0.24 (0.49)	0 (0 – 0)	0.24 (0.52)	0 (0 – 0)	0.853
	Απόγευμα	Πριν	0.16 (0.37)	0 (0 – 0)	0.2 (0.47)	0 (0 – 0)	0.831
		Γύρισμα	1.62 (1.01)	2 (1 – 2)	1.49 (0.96)	2 (1 – 2)	0.662
		Μετά	0.14 (0.35)	0 (0 – 0)	0.19 (0.43)	0 (0 – 0)	0.588
Day 5	Πρωί	Πριν	0.16 (0.37)	0 (0 – 0)	0.22 (0.51)	0 (0 – 0)	0.807

	Γύρισμα	1.43 (0.96)	1 (1 – 2)	1.71 (1.11)	2 (1 – 2)	0.180
	Μετά	0.11 (0.31)	0 (0 – 0)	0.26 (0.5)	0 (0 – 0)	0.114
Απόγευμα	Πριν	0.05 (0.23)	0 (0 – 0)	0.12 (0.32)	0 (0 – 0)	0.291
	Γύρισμα	1.43 (0.8)	2 (1 – 2)	1.5 (1.07)	1 (1 – 2)	0.997
	Μετά	0.05 (0.23)	0 (0 – 0)	0.22 (0.48)	0 (0 – 0)	0.054

### 3.1.3 Παρουσία πόνου στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο

Η παρουσία πόνου όπως μετρήθηκε με την κλίμακα CPOT (CPOT>2) στη διάρκεια της Φάσης I παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 10.

Πιο συγκεκριμένα, στη διάρκεια της ημέρας 1, ανεξάρτητα από τη θέση και ανεξάρτητα από την ώρα της ημέρας (πρωί ή απόγευμα), το 33.6% των συμμετεχόντων εμφάνισε πόνο, ενώ τα ποσοστά παρουσίας πόνου για τις ημέρες 2, 3, 4 και 5 ήταν αντίστοιχα 36.7%, 30.5%, 23.1% και 20.8%. Στο πέρασμα του χρόνου, από την ημέρα 1 έως την ημέρα 5, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση των ποσοστών παρουσίας πόνου στο σύνολο του δείγματος (OR=0.78; 95%CI: 0.68 – 0.89; p<0.001).

Στους άνδρες, τα ποσοστά παρουσίας πόνου ανά ημέρα ήταν 41.9% την 1<sup>η</sup> ημέρα, 36.4% την 2<sup>η</sup> ημέρα, 31.2% την 3<sup>η</sup> ημέρα, 21.1% την 4<sup>η</sup> ημέρα και 24.6% την 5<sup>η</sup> ημέρα. Στις γυναίκες, τα αντίστοιχα ποσοστά παρουσίας πόνου ήταν 19% την 1<sup>η</sup> ημέρα, 37.2% την 2<sup>η</sup> ημέρα, 29.3% την 3<sup>η</sup> ημέρα, 27% την 4<sup>η</sup> ημέρα και 13.5% την 5<sup>η</sup> ημέρα.

Τα ποσοστά της παρουσίας πόνου μειώθηκαν σημαντικά στη διάρκεια των πέντε ημερών παρακολούθησης στους άνδρες (OR=0.72; 95%CI: 0.60 – 0.85; p<0.001), ενώ στις γυναίκες, το ποσοστό παρουσίας πόνου έτεινε να αυξηθεί από την ημέρα 1 στην ημέρα 2 (OR=1.92; 95%CI: 0.96 – 3.85; p=0.067) και στη συνέχεια άρχισε να μειώνεται σημαντικά (OR=0.69; 95%CI: 0.49 – 0.96; p=0.029), σε βαθμό παρόμοιο με των ανδρών (OR=0.98; 95%CI: 0.73 – 1.32; p=0.888). Τα αποτελέσματα αυτά παρέμειναν σημαντικά μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τον BMI, τη RASS, την αιτία εισαγωγής, το κάπνισμα και το σκορ της κλίμακας APACHE II.

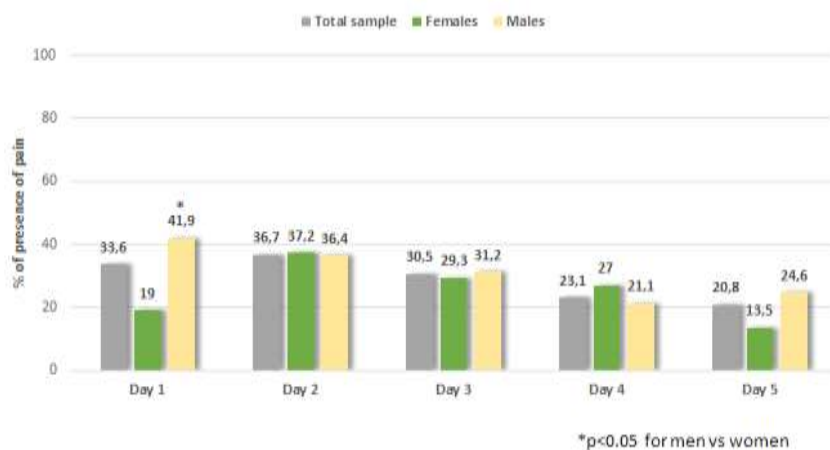
Συνολικά, στο 63.4% του δείγματος καταγράφηκε παρουσία πόνου στη διάρκεια των πέντε ημερών παρακολούθησης, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων (67.1% στους άνδρες vs 56.8% στις γυναίκες; p=0.257). Μόνο στην ημέρα 1 βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην παρουσία πόνου μεταξύ των φύλων (41.9% στους άνδρες vs 19% στις γυναίκες; p=0.012), και, πιο συγκεκριμένα, κατά το γύρισμα

στην πρωινή μέτρηση (41.9% στους άνδρες vs 19% στις γυναίκες;  $p=0.021$ ) (βλ. Διάγραμμα 7). Στη διάρκεια των ημερών 2 έως 5, παρουσία πόνου στο σύνολο των ασθενών καταγράφηκε μόνο στο γύρισμα και τα ποσοστά παρουσίας πόνου ήταν παρόμοια στους άνδρες και στις γυναίκες.

Πίνακας 10: Παρουσία πόνου στη διάρκεια της Φάσης I, στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

Χρονική στιγμή παρακολούθησης		Παρουσία πόνου (CROT>2)			P
		Σύνολο δείγματος (n=123)	Φύλο		
			Γυναίκες (n=44)	Άνδρες (n=79)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Ημέρα 1		39 (33.6)	8 (19)	31 (41.9)	0.012+
Πρωί (n=113)	Πριν	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Γύρισμα	31 (27.4)	6 (14.6)	25 (34.7)	0.021+
	Μετά	1 (0.9)	0 (0)	1 (1.4)	>0.999++
Απόγευμα (n=116)	Πριν	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Γύρισμα	29 (25)	7 (16.7)	22 (29.7)	0.118+
	Μετά	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Ημέρα 2		44 (36.7)	16 (37.2)	28 (36.4)	0.927+
Πρωί (n=119)	Πριν	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Γύρισμα	33 (27.7)	13 (31)	20 (26)	0.562+
	Μετά	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Απόγευμα (n=119)	Πριν	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Γύρισμα	27 (22.7)	10 (23.3)	17 (22.4)	0.912+
	Μετά	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Ημέρα 3		36 (30.5)	12 (29.3)	24 (31.2)	0.831+
Πρωί (n=118)	Πριν	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Γύρισμα	23 (19.5)	7 (17.1)	16 (20.8)	0.628+
	Μετά	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Απόγευμα (n=113)	Πριν	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Γύρισμα	20 (17.7)	9 (22)	11 (15.3)	0.371+
	Μετά	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Ημέρα 4		25 (23.1)	10 (27)	15 (21.1)	0.490+
Πρωί (n=108)	Πριν	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Γύρισμα	19 (17.6)	8 (21.6)	11 (15.5)	0.427+
	Μετά	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Απόγευμα (n=106)	Πριν	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Γύρισμα	14 (13.2)	5 (13.5)	9 (13)	>0.999++
	Μετά	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Ημέρα 5		22 (20.8)	5 (13.5)	17 (24.6)	0.178+
Πρωί (n=106)	Πριν	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Γύρισμα	19 (17.9)	5 (13.5)	14 (20.3)	0.386+
	Μετά	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Απόγευμα (n=105)	Πριν	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Γύρισμα	11 (10.5)	2 (5.4)	9 (13.2)	0.321++
	Μετά	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Όλες οι ημέρες		78 (63.4)	25 (56.8)	53 (67.1)	0.257+

+Pearson's chi-square test; ++Fisher's exact test



Διάγραμμα 7: Ποσοστά παρουσίας πόνου στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

### 3.1.4 Συσχετίσεις παρουσίας πόνου με χορηγούμενα φάρμακα

Στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται οι δόσεις των χορηγούμενων φαρμάκων και η συσχέτισή τους με τους ασθενείς που εμφάνισαν πόνο (CPOT>2) στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

Πίνακας 11: Παρουσίαση χορηγούμενων δόσεων των φαρμάκων αναλγησίας (ρεμφαιντανόλη) και καταστολής (μιδαζολάμη, δεξμεδετομιδίνη, προποφόλη) στους ασθενείς που εμφάνισαν πόνο (CPOT>2) στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

Παρουσία πόνου (CPOT>2)					
		Σύνολο ασθενών Median (IQR)	Φύλο		P+
			Γυναίκες Median (IQR)	Άνδρες Median (IQR)	
Ρεμφαιντανόλη (mcg/kg/hr)					
Ημέρα 1	Πρωί	1.18 (0 ; 1.83)	1.1 (0 ; 1.2)	1.34 (0.38 ; 2)	0.017
	Απόγευμα	1.25 (0 ; 1.9)	1.1 (0 ; 1.5)	1.65 (0.38 ; 2.05)	0.013
Ημέρα 2	Πρωί	1.23 (0 ; 1.83)	1.04 (0 ; 1.2)	1.6 (0 ; 2)	0.018
	Απόγευμα	1.16 (0 ; 1.65)	0.9 (0 ; 1.12)	1.25 (0 ; 1.83)	0.004
Ημέρα 3	Πρωί	1.12 (0 ; 1.56)	0.9 (0 ; 1.12)	1.22 (0 ; 1.74)	0.017
	Απόγευμα	1.12 (0 ; 1.53)	0.9 (0 ; 1.12)	1.22 (0 ; 1.68)	0.020
Ημέρα 4	Πρωί	1.1 (0 ; 1.34)	0.83 (0 ; 1.14)	1.14 (0.38 ; 1.65)	0.038
	Απόγευμα	1.1 (0 ; 1.34)	0.83 (0 ; 1.14)	1.12 (0 ; 1.5)	0.094

Ημέρα 5	Πρωί	1.1 (0 ; 15)	0.97 (0 ; 1.14)	1.22 (0.38 ; 1.65)	0.048
	Απόγευμα	1.1 (0 ; 1.42)	0.97 (0 ; 1.14)	1.22 (0.38 ; 1.56)	0.057
<b>Μιδαζολάμη (mcg/kg/hr)</b>					
Ημέρα 1	Πρωί	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.753
	Απόγευμα	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.466
Ημέρα 2	Πρωί	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.726
	Απόγευμα	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.424
Ημέρα 3	Πρωί	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.522
	Απόγευμα	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.514
Ημέρα 4	Πρωί	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.543
	Απόγευμα	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.423
Ημέρα 5	Πρωί	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.640
	Απόγευμα	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.758
<b>Δεξμεδετομιδίνη (mcg/kg/hr)</b>					
Ημέρα 1	Πρωί	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.492
	Απόγευμα	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.492
Ημέρα 2	Πρωί	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.161
	Απόγευμα	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0.754
Ημέρα 3	Πρωί	0 (0 ; 0.2)	0 (0 ; 0.2)	0 (0 ; 0.2)	0.300
	Απόγευμα	0 (0 ; 0.2)	0.15 (0 ; 0.2)	0 (0 ; 0.2)	0.240
Ημέρα 4	Πρωί	0.12 (0 ; 0.2)	0.16 (0 ; 0.22)	0.06 (0 ; 0.2)	0.492
	Απόγευμα	0.12 (0 ; 0.2)	0.16 (0 ; 0.2)	0 (0 ; 0.2)	0.368
Ημέρα 5	Πρωί	0.12 (0 ; 0.2)	0.15 (0 ; 0.2)	0.12 (0 ; 0.2)	0.882
	Απόγευμα	0.12 (0 ; 0.2)	0.15 (0 ; 0.2)	0.12 (0 ; 0.2)	0.804
<b>Προποφόλη (mg/kg/hr)</b>					
Ημέρα 1	Πρωί	2.2 (2 ; 2.52)	2.2 (2 ; 2.4)	2.2 (2 ; 2.52)	0.555
	Απόγευμα	2.2 (2 ; 2.5)	2.2 (2 ; 2.4)	2.2 (1.92 ; 2.52)	0.893
Ημέρα 2	Πρωί	1.92 (1.2 ; 2.2)	2.1 (1.2 ; 2.2)	1.92 (1.1 ; 2.24)	0.656
	Απόγευμα	1.34 (0.96 ; 2.16)	1.2 (0.9 ; 1.76)	1.38 (0.96 ; 2.2)	0.418
Ημέρα 3	Πρωί	1.13 (0.5 ; 1.92)	1.1 (0.66 ; 1.5)	1.2 (0.5 ; 2)	0.846
	Απόγευμα	1.2 (0.6 ; 1.96)	1.1 (0.48 ; 1.68)	1.2 (0.64 ; 2.1)	0.868
Ημέρα 4	Πρωί	1.1 (0.44 ; 1.92)	1.13 (0.78 ; 2)	1.08 (0.32 ; 1.92)	0.496
	Απόγευμα	1.1 (0 ; 2)	1.1 (0 ; 2.2)	1.1 (0 ; 1.76)	0.762
Ημέρα 5	Πρωί	1.1 (0 ; 1.6)	1.15 (0.22 ; 2.15)	1.08 (0 ; 1.35)	0.341
	Απόγευμα	1.08 (0 ; 1.4)	1.15 (0.44 ; 1.76)	1.05 (0 ; 1.3)	0.180

+Mann-Whitney test

Στον πίνακα 12 που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μεικτής λογιστικής παλινδρόμησης για την παρουσία πόνου και τα χορηγούμενα φάρμακα ως ανεξάρτητες μεταβλητές, χωρίς προσαρμογή (unadjusted) και με προσαρμογή (adjusted) για την ηλικία, το BMI, τη RASS, την αιτία εισόδου, το κάπνισμα και την κλίμακα APACHE II.

Πίνακας 12: Αποτελέσματα μεικτής λογιστικής παλινδρόμησης για την παρουσία πόνου και τα χορηγούμενα φάρμακα ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

	Unadjusted estimates			Adjusted estimates <sup>1</sup>		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Σύνολο δείγματος						
Ναι/όχι:						
Ρεμφαντανύλη	0.65	0.42 – 0.98	0.041	0.66	0.41 – 1.08	0.098
Μιδαζολάμη	0.66	0.40 – 1.08	0.100	0.66	0.39 – 1.12	0.120
Προποφόλη	0.91	0.59 – 1.41	0.682	1.18	0.73 – 1.90	0.502
Δεξμεδετομιδίνη	0.51	0.35 – 0.74	<0.001	0.43	0.29 – 0.66	<0.001
Δόση:						
Ρεμφαντανύλη	1.04	0.84 – 1.29	0.704	1.10	0.87 – 1.38	0.430
Μιδαζολάμη	1.00	0.99 – 1.00	0.268	1.00	0.99 – 1.00	0.259
Προποφόλη	1.05	0.90 – 1.23	0.507	1.03	0.99 – 1.06	0.176
Δεξμεδετομιδίνη	0.07	0.01 – 0.37	0.001	0.04	0.01 – 0.22	<0.001
Γυναίκες						
Ναι/όχι:						
Ρεμφαντανύλη	0.57	0.28 – 1.13	0.107	0.70	0.31 – 1.58	0.396
Μιδαζολάμη	0.77	0.31 – 1.93	0.579	0.98	0.39 – 2.50	0.970
Προποφόλη	0.63	0.30 – 1.37	0.247	0.98	0.42 – 2.25	0.954
Δεξμεδετομιδίνη	0.68	0.36 – 1.28	0.238	0.59	0.31 – 1.12	0.107
Δόση:						
Ρεμφαντανύλη	0.72	0.44 – 1.18	0.194	0.90	0.53 – 1.51	0.688
Μιδαζολάμη	1.00	0.99 – 1.01	0.986	1.00	0.99 – 1.01	0.831
Προποφόλη	1.01	0.76 – 1.36	0.933	1.21	0.90 – 1.65	0.211
Δεξμεδετομιδίνη	0.63	0.06 – 7.16	0.709	0.38	0.03 – 4.45	0.439
Άνδρες						
Ναι/όχι:						
Ρεμφαντανύλη	0.67	0.39 – 1.15	0.150	0.58	0.32 – 1.08	0.085
Μιδαζολάμη	0.61	0.32 – 1.14	0.122	0.58	0.30 – 1.11	0.098
Προποφόλη	1.09	0.63 – 1.90	0.754	1.55	0.84 – 2.85	0.162
Δεξμεδετομιδίνη	0.41	0.25 – 0.68	0.001	0.33	0.19 – 0.57	<0.001
Δόση:						
Ρεμφαντανύλη	1.14	0.89 – 1.45	0.302	1.15	0.88 – 1.50	0.301
Μιδαζολάμη	1.00	0.99 – 1.00	0.224	1.00	0.99 – 1.00	0.167
Προποφόλη	1.08	0.89 – 1.29	0.473	1.03	0.98 – 1.08	0.219
Δεξμεδετομιδίνη	0.01	0.00 – 0.14	<0.001	0.01	0.00 – 0.06	<0.001

<sup>1</sup>Προσαρμογή για ηλικία, BMI, RASS, αιτία εισόδου, κάπνισμα και APACHE II.

Πιο αναλυτικά, η χορήγηση ρεμφαιντανύλης (ναι/όχι) στους ασθενείς σχετίστηκε σημαντικά με μικρότερη πιθανότητα καταγραφής παρουσίας πόνου στο δείγμα (OR=0.65; 95%CI: 0.42 – 0.98; p=0.041). Ωστόσο, η δόση χορήγησης ρεμφαιντανύλης δεν σχετίστηκε σημαντικά με τα ποσοστά παρουσίας πόνου στη διάρκεια των παρατηρήσεων (OR=1.04; 95%CI: 0.84 – 1.29; p=0.704) (βλ. Πίνακα 12). Μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, η χορήγηση ρεμφαιντανύλης έτεινε να σχετιστεί μη-σημαντικά με μικρότερη πιθανότητα παρουσίας πόνου (OR=0.66; 95%CI: 0.41 – 1.08; p=0.098).

Αναφορικά με τα χορηγούμενα κατασταλτικά, η παρουσία πόνου δεν σχετίστηκε με τη χορήγηση μιδαζολάμης (ναι/όχι) (OR=0.66; 95%CI: 0.41 – 1.12; p=0.120), ούτε με τη δόση της (OR=1.00; 95%CI: 0.99 – 1.00; p=0.259). Ομοίως, η παρουσία πόνου δεν σχετίστηκε με τη χορήγηση προποφόλης (ναι/όχι) (OR=1.18 ; 95%CI: 0.73 – 1.90; p=0.502), ούτε με τη δόση της (OR=1.03; 95%CI: 0.99 – 1.06; p=0.176). Τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν μετά από προσαρμογή για ηλικία, BMI, κλίμακα RASS, αιτία εισόδου, κάπνισμα και κλίμακα APACHE II. Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη (ναι/όχι) εμφάνισαν κατά 57% μικρότερη πιθανότητα παρουσίας πόνου στη διάρκεια των παρατηρήσεων, σε σχέση με όσους δεν έλαβαν δεξμεδετομιδίνη (OR=0.43; 95%CI: 0.29 – 0.66; p<0.001) μετά από προσαρμογή για ηλικία, BMI, κλίμακα RASS, αιτία εισόδου, κάπνισμα και κλίμακα APACHE II. Επιπλέον, μεγαλύτερη δόση δεξμεδετομιδίνης σχετίστηκε σημαντικά με μικρότερη πιθανότητα παρουσίας πόνου στη διάρκεια των παρατηρήσεων (OR=0.04; 95%CI: 0.01 – 0.22; p<0.001), μετά από προσαρμογή για τους προαναφερθέντες παράγοντες.

### **3.1.5 Αλληλεπιδράσεις χορηγούμενων φαρμάκων και συσχετίσεις με την παρουσία πόνου**

Για τη διερεύνηση αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων ως ανεξάρτητες μεταβλητές στην παρουσία πόνου, διενεργήθηκε μεικτή λογιστική παλινδρόμηση τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Η επίδραση της χορήγησης δεξμεδετομιδίνης στην παρουσία πόνου δεν εμφάνισε σημαντική αλληλεπίδραση με τη χορήγηση ρεμφαιντανύλης (OR=1.22; 95%CI: 0.55 – 2.76; p=0.622) ή προποφόλης (OR=0.85; 95%CI: 0.34 – 2.12; p=0.724).

Σημαντική αλληλεπίδραση βρέθηκε μεταξύ της χορήγησης δεξμεδετομιδίνης και μιδαζολάμης (OR=6.65; 95%CI: 1.02 – 43.52; p=0.048). Πιο αναλυτικά, βρέθηκε πως

στους ασθενείς που δεν έλαβαν μιδαζολάμη, η χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σχετίστηκε σημαντικά με 54% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης πόνου (OR=0.46; 95%CI: 0.31 – 0.69; p<0.001). Για τους ασθενείς που έλαβαν μιδαζολάμη, η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση πόνου (OR=4.79; 95%CI: 0.59 – 38.82; p=0.142). Τα ευρήματα αυτά καταγράφηκαν μόνο στους άνδρες [OR=6.85; 95%CI: 0.73 – 64.74; p=0.093 για όσους έλαβαν μιδαζολάμη και OR=0.37; 95%CI: 0.22 – 0.60; p<0.001 για όσους δεν έλαβαν μιδαζολάμη] και όχι στις γυναίκες [OR=0.00; 95%CI: 0.00 – 11.90; p=0.091 για όσες έλαβαν μιδαζολάμη και OR=0.67; 95%CI: 0.36 – 1.25; p=0.208 για όσες δεν έλαβαν μιδαζολάμη]. Όλα τα ευρήματα ήταν παρόμοια μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τον BMI, τη RASS, την αιτία εισαγωγής και τη βαθμολογία APACHE II.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα μεικτής λογιστικής παλινδρόμησης για την παρουσία πόνου και τις αλληλεπιδράσεις των χορηγούμενων φαρμάκων ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

	OR	95% CI	P
Χορήγηση (ναι/όχι):			
Ρεμφαιντανόλης	0.65	0.42 – 0.98	0.041
Μιδαζολάμης	0.66	0.40 – 1.08	0.100
Προποφόλης	0.91	0.59 – 1.41	0.682
Δεξμεδετομιδίνης	0.51	0.35 – 0.74	<0.001
Αλληλεπίδραση δεξ/δίνης με ρεμφαιντανόλη	1.22	0.55 – 2.76	0.622
Αλληλεπίδραση δεξ/δίνης με προποφόλη	0.85	0.34 – 2.12	0.724
Αλληλεπίδραση δεξ/δίνης με μιδαζολάμη	6.65	1.02 – 43.52	0.048
Χορηγούμενη δόση:			
Ρεμφαιντανόλης	1.04	0.84 – 1.29	0.704
Μιδαζολάμης	1.00	0.99 – 1.00	0.268
Προποφόλης	1.05	0.90 – 1.23	0.507
Δεξμεδετομιδίνης	0.07	0.01 – 0.37	0.001

Στη συνέχεια, διερευνήθηκαν πιθανές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών σχετικά με την αλληλεπίδραση των χορηγούμενων φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία πόνου στη διάρκεια των παρατηρήσεων δεν σχετίστηκε σημαντικά με τη χορήγηση ρεμφαιντανόλης (ναι/όχι) τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (OR=1.17; 95%CI: 0.49 – 2.75; p=0.725). Η ίδια κατάσταση καταγράφηκε για τη μιδαζολάμη

(OR=0.83; 95%CI: 0.28 – 2.43; p=0.728), τη δεξμεδετομιδίνη (OR=0.59; 95%CI: 0.27 – 1.27; p=0.175) και την προποφόλη (OR=1.71; 95%CI: 0.68 – 4.31; p=0.252).

Η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της χορηγούμενης δόσης των φαρμάκων και της παρουσίας πόνου σε άνδρες και γυναίκες, έδειξε πως η παρουσία πόνου δεν σχετίστηκε με τη δόση της ρεμφαιντανύλης σε άνδρες και γυναίκες (OR=1.58; 95%CI: 0.93 – 2.70; p=0.092). Το ίδιο βρέθηκε και για τη χορηγούμενη δόση μιδαζολάμης (OR=1.00; 95%CI: 0.99 – 1.01; p=0.532) και προποφόλης (OR=1.06; 95%CI: 0.75 – 1.49; p=0.735). Αντίθετα, η χορηγούμενη δόση της δεξμεδετομιδίνης σχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία πόνου στους άνδρες (OR=0.01; 95%CI: 0.002 – 0.14; p<0.001), αλλά όχι στις γυναίκες (OR=0.63; 95%CI: 0.06 – 7.16; p=0.709). Τα αποτελέσματα παρέμειναν ίδια και μετά την προσαρμογή για την ηλικία, τον BMI, τη RASS, την αιτία εισαγωγής, το κάπνισμα και τη βαθμολογία APACHE II.

### **3.1.6 Συσχετίσεις μεταξύ της δόσης αναλγησίας (ρεμφαιντανύλη) με τις δόσεις των κατασταλτικών φαρμάκων συνολικά και ανά φύλο**

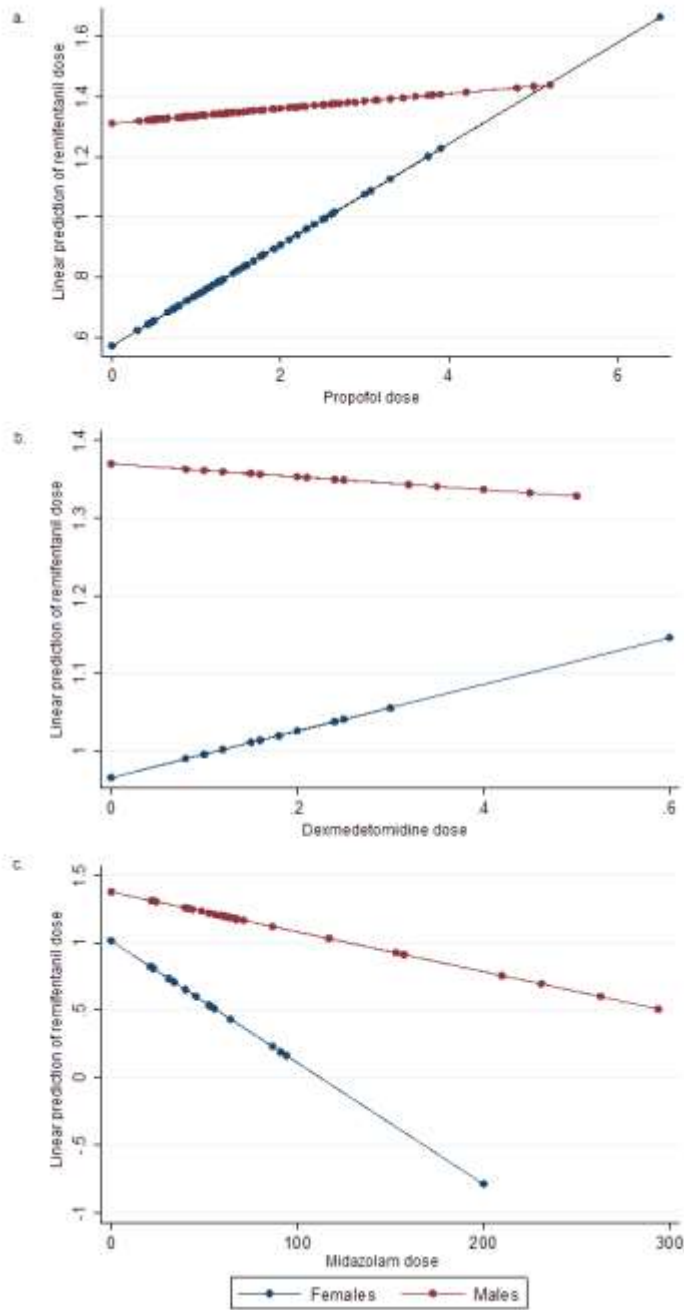
Μεικτά γραμμικά μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση της συσχέτισης των δόσεων των χορηγούμενων φαρμάκων μεταξύ τους, τόσο στο σύνολο του δείγματος, όσο και σε άνδρες-γυναίκες.

Πιο συγκεκριμένα, μεγαλύτερη δόση μιδαζολάμης ( $\beta=-0.004$ ; SE=0.0002; p<0.001) και μικρότερη δόση προποφόλης ( $\beta=0.073$ ; SE=0.007; p<0.001) σχετίστηκαν σημαντικά με μικρότερη δόση ρεμφαιντανύλης. Η δόση δεξμεδετομιδίνης δεν σχετίστηκε σημαντικά με τη δόση της ρεμφαιντανύλης ( $\beta=0.024$ ; SE=0.083; p=0.769). Στο Διάγραμμα 8 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις που αφορούν τις δόσεις των χορηγούμενων κατασταλτικών φαρμάκων (προποφόλη, δεξμεδετομιδίνη, μιδαζολάμη) με τη δόση της χορηγούμενης αναλγησίας (ρεμφαιντανύλη) σε άνδρες και γυναίκες. Η δόση μιδαζολάμης και ρεμφαιντανύλης βρέθηκε στατιστικά σημαντικά ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες ( $\beta=0.006$ ; SE=0.001; p<0.001). Πιο συγκεκριμένα, η αρνητική συσχέτιση μεταξύ μιδαζολάμης και ρεμφαιντανύλης ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες ( $\beta=-0.009$ ; SE=0.0004; p<0.001) σε σχέση με τους άνδρες ( $\beta=-0.003$ ; SE=0.0003; p<0.001).

Επιπλέον, η συσχέτιση μεταξύ της δόσης προποφόλης και της δόσης ρεμφαιντανύλης βρέθηκε στατιστικά σημαντική μεταξύ ανδρών και γυναικών ( $\beta=-0.143$ ; SE=0.015; p<0.001). Ειδικότερα, η θετική συσχέτιση μεταξύ των δόσεων

προποφύλης και ρεμφαιντανύλης βρέθηκε μεγαλύτερη στις γυναίκες ( $\beta=0.168$ ;  $SE=0.011$ ;  $p<0.001$ ) σε σχέση με τους άνδρες ( $\beta=0.024$ ;  $SE=0.009$ ;  $p=0.008$ ).

Ακόμα, η συσχέτιση μεταξύ της δόσης δεξμεδετομιδίνης και της δόσης ρεμφαιντανύλης βρέθηκε στατιστικά σημαντική μεταξύ ανδρών και γυναικών ( $\beta=-0.382$ ;  $SE=0.185$ ;  $p=0.039$ ). Ειδικότερα, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των δόσεων δεξμεδετομιδίνης και ρεμφαιντανύλης στις γυναίκες ( $\beta=0.298$ ;  $SE=0.154$ ;  $p=0.050$ ), αλλά όχι στους άνδρες ( $\beta=-0.083$ ;  $SE=0.098$ ;  $p=0.401$ ).



Διάγραμμα 8: Συσχέτιση της δόσης της ρεμφαιντανύλης (remifentanyl) με τις δόσεις α) προποφόλης (propofol), β) δεξμεδετομιδίνης (dexmedetomidine) και γ) μιδαζολάμης (midazolam), σε άνδρες και γυναίκες.

### 3.1.7 Συσχετίσεις μεταξύ της CRP και της παρουσίας πόνου συνολικά και ανά φύλο

Οι τιμές της CRP των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, καθώς και τα ποσοστά των ασθενών με CRP>5mg/L και CRP>100mg/L παρουσιάζονται στον Πίνακα 14 που ακολουθεί.

Πίνακας 14: Μέση τιμή (SD) της CRP και ποσοστά των ασθενών με CRP>5mg/L και CRP>100mg/L, ανά ημέρα παρακολούθησης.

Ημέρα	n	CRP	CRP>5mg/L	CRP>100mg/L
		Μέση τιμή (SD)	n (%)	n (%)
1	123	170.7 (126.1)	121 (98.4)	80 (65)
2	122	224.2 (153,2)	120 (98.4)	96 (78.7)
3	112	226.7 (111)	111 (99.1)	96 (85.7)
4	107	185.8 (88.7)	107 (100)	86 (80.4)
5	101	157.5 (91.2)	101 (100)	68 (67.3)

Πιο αναλυτικά, η μέση τιμή της CRP ήταν πάνω από 100mg/L όλες τις ημέρες παρακολούθησης, ενώ περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν CRP>100mg/L σε όλες τις ημέρες της παρακολούθησής τους.

Στη συνέχεια, στον Πίνακα 15, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μικτών λογαριθμικών μοντέλων (mixed-effects logistic models) έχοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη πόνου (CPOI>2). Ως ανεξάρτητες ελέγχθηκαν, εκ περιτροπής, οι τιμές της CRP, η ύπαρξη τιμών CRP>5mg/L και η ύπαρξη τιμών CRP>100mg/L. Οι αναλύσεις αυτές έγιναν στο σύνολο του δείγματος, ανά φύλο και ανά αιτία εισόδου.

Πίνακας 15: Αποτελέσματα των μικτών λογαριθμικών μοντέλων με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία πόνου και ανεξάρτητες μεταβλητές, εκ περιτροπής, την ολική CRP, την τιμή CRP>5mg/L και την τιμή CRP>100mg/L.

	OR <sup>+</sup>	95%CI <sup>++</sup>	P	OR <sup>‡</sup>	95%CI <sup>++</sup>	P
<b>CRP</b>						
Σύνολο δείγματος	1.00	0.99 – 1.02	0.827	1.01	0.99 – 1.02	0.381
Φύλο						
Γυναίκες	1.02	1.00 – 1.04	0.121	1.02	1.00 – 1.04	0.074
Άντρες	0.99	0.97 – 1.01	0.330	1.00	0.98 – 1.02	0.984
Αιτία εισόδου						
Χειρουργική	1.02	0.99 – 1.05	0.181	1.02	1.00 – 1.05	0.090
Παθολογική	1.01	0.99 – 1.03	0.452	1.01	0.99 – 1.03	0.328
Τραύμα	0.98	0.94 – 1.01	0.177	0.98	0.94 – 1.02	0.266
<b>CRP&gt;5mg/L</b>						
Σύνολο δείγματος	0.32	0.10 – 0.99	0.048	0.27	0.09 – 0.83	0.023
Φύλο						
Γυναίκες	0.51	0.10 – 2.53	0.408	0.38	0.08 – 1.91	0.240
Άντρες	0.19	0.04 – 0.99	0.048	0.20	0.04 – 0.97	0.046
Αιτία εισόδου						
Χειρουργική	- <sup>1</sup>			-		
Παθολογική	0.62	0.16 – 2.38	0.485	0.50	0.13 – 1.96	0.319
Τραύμα	0.10	0.01 – 0.70	0.020	0.11	0.01 – 0.95	0.045
<b>CRP&gt;100mg/L</b>						
Σύνολο δείγματος	1.20	0.79 – 1.82	0.397	1.26	0.84 – 1.89	0.257
Φύλο						
Γυναίκες	2.16	0.96 – 4.85	0.063	2.32	1.05 – 5.14	0.038
Άντρες	0.90	0.55 – 1.49	0.694	1.03	0.64 – 1.64	0.914
Αιτία εισόδου						
Χειρουργική	2.39	0.93 – 6.11	0.069	2.56	0.99 – 6.60	0.050
Παθολογική	1.06	0.49 – 2.28	0.889	1.14	0.53 – 2.44	0.733
Τραύμα	0.86	0.42 – 1.78	0.689	0.92	0.44 – 1.93	0.823

+Σχετικός λόγος, ++95% Διάστημα Εμπιστοσύνης, ‡Σχετικός λόγος λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, το BMI, το κάπνισμα, την κλίμακα RASS, την κλίμακα APACHE II και την αιτία εισόδου.

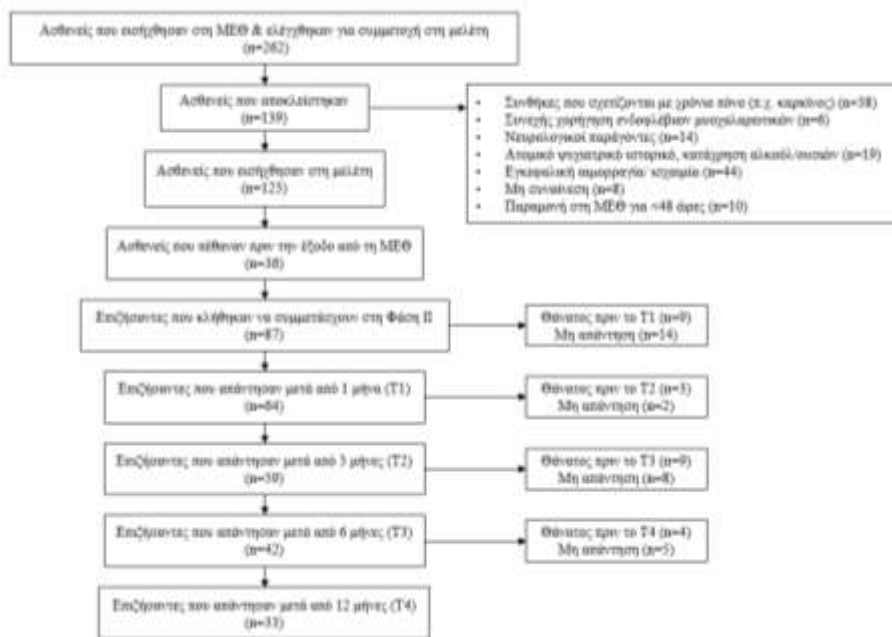
<sup>1</sup>δεν υπολογίστηκε λόγω του ότι όλοι οι ασθενείς με χειρουργική αιτία εισόδου είχαν CRP>5mg/L

Πιο αναλυτικά, βρέθηκε ότι οι ποσοτικές τιμές της CRP δεν σχετίστηκαν σημαντικά με την ύπαρξη πόνου ( $p>0.05$ ), τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και ανά φύλο και ανά αιτία εισόδου. Ωστόσο, η  $CRP>5\text{mg/L}$  βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την παρουσία πόνου ( $p>0.05$ ) τόσο στο σύνολο των ασθενών ( $OR=0.32$ ,  $p=0.048$ ) όσο και ξεχωριστά στους άντρες ( $OR=0.19$ ,  $p=0.048$ ) και στους ασθενείς που εισήχθησαν λόγω τραύματος ( $OR=0.10$ ,  $p=0.020$ ). Συγκεκριμένα, όσοι είχαν  $CRP>5\text{mg/L}$  είχαν μικρότερη πιθανότητα παρουσίας πόνου. Τα αποτελέσματα αυτά παρέμειναν σημαντικά λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, το BMI, το κάπνισμα, την κλίμακα RASS, την κλίμακα APACHE II και την αιτία εισόδου των ασθενών.

Η ύπαρξη υπερ-φλεγμονής ( $CRP>100\text{mg/L}$ ) βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας πόνου, λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, το BMI, το κάπνισμα, την κλίμακα RASS, την κλίμακα APACHE II και την αιτία εισόδου των ασθενών, στις γυναίκες ( $OR=2.32$ ,  $p=0.038$ ) και στους ασθενείς με χειρουργική αιτία εισόδου ( $OR=2.56$ ,  $p=0.050$ ).

### **3.2 Αποτελέσματα Φάσης II**

Από τους 123 ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη, επέζησαν της βαριάς νόσου οι 87. Από αυτούς,  $n=64$  απάντησαν μετά τον 1<sup>ο</sup> μήνα (T1),  $n=59$  μετά τον 3<sup>ο</sup> μήνα (T2),  $n=42$  μετά τον 6<sup>ο</sup> μήνα (T3) και  $n=33$  μετά τον 12<sup>ο</sup> μήνα (T4), όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 9.



Διάγραμμα 9: Flowchart που περιγράφει τα βήματα και τον αριθμό συμμετεχόντων από την είσοδό τους στη μελέτη έως τη στιγμή T4.

### 3.2.1 Παρουσία χρόνιου πόνου και συσχετίσεις με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Από τους επιζήσαντες που συμμετείχαν στη Φάση II, αναλύθηκαν οι n=59 του T2, σύμφωνα με τον ορισμό του χρόνιου πόνου.

Τα χαρακτηριστικά των n=59 επιζήσαντων παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 16. Η μέση ηλικία του συνόλου του δείγματος ήταν 52.7 έτη (SD=18.9) και η μέση ηλικία όσων εμφάνισαν ΧΠ ήταν 51.6 έτη (SD=19.4). Οι περισσότεροι επιζήσαντες ήταν άνδρες (69.5%). Το 30.5% των επιζήσαντων είχαν χειρουργική αιτία εισόδου, το 28.8% παθολογική, το 33.9% τραύμα και το 6.8% έγκραμα. Η διάμεσος βαθμολογία APACHE II ήταν 19 (IQR=17-27), η διάμεσος βαθμολογία CCI ήταν 1 (IQR=0-4), η διάμεσος βαθμολογία SOFA score για την 1<sup>η</sup> μέρα ήταν 4 (IQR=3-6) και η διάμεσος

διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (LOS) ήταν 15 ημέρες (IQR=6-39). Για τους επιζήσαντες που εμφάνισαν ΧΠ, η διάμεσος LOS ήταν 21 ημέρες (IQR=10-54).

Το μέσο σωματικό βάρος και ο μέσος BMI των επιζήσαντων ήταν 87.8 (14) και 32 (5.7), αντίστοιχα. Μεταξύ των επιζήσαντων, υπέρταση είχε το 11.6%, σακχαρώδη διαβήτη το 20.3%, προηγούμενο χειρουργείο το 23.7%, νόσο πνευμόνων/ανεπάρκεια το 13.6%, νεφρική νόσο/ανεπάρκεια το 8.6%, καρδιακή νόσο/ανεπάρκεια το 3.4%, ηπατική νόσο/ανεπάρκεια κανείς, αγγειακή νόσο το 15.3%. Καπνιστές/στριες ήταν το 39% των επιζήσαντων, ενώ κανείς δεν ανέφερε προηγούμενη γνωστή αλλεργία. Κατά τη διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ, το 13.6% των επιζήσαντων που αναλύθηκαν έλαβαν τουλάχιστον μία θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT).

Προκειμένου να διερευνηθούν παράγοντες που σχετίζονται με την παρουσία ΧΠ, διενεργήθηκε πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση. Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, η χορήγηση φαρμάκων στη ΜΕΘ, το βάθος της καταστολής (κλίμακα RASS) και η παρουσία πόνου στη ΜΕΘ (CPOT>2) χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές. 37 από τους 59 επιζήσαντες (62.7%) ανέφεραν παρουσία χρόνιου πόνου (ΧΠ) (NRS>3 στο T2) και μόνο η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (LOS) ήταν στατιστικά σημαντική (OR=1.42; 95% CI: 1.03 – 1.95; p=0.030), μετά από προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και τη βαρύτητα νόσου (APACHE II). Οι άνδρες έτειναν να αναφέρουν παρουσία χρόνιου πόνου περισσότερο από τις γυναίκες (70.7% vs. 44.4%; p=0.055).

Πίνακας 16: Χαρακτηριστικά δείγματος (n=59) και συσχετίσεις με την παρουσία πόνου (NRS>3).

		Χρόνιος πόνος (NRS>3)			
		Συνολικό δείγμα (n=59; 100%)	Όχι (n=22; 37.3%)	Ναι (n=37; 62.7%)	
		n (%)	n (%)	n (%)	P
Φύλο	Γυναίκες	18 (30.5)	10 (55.6)	8 (44.4)	0.055+
	Άνδρες	41 (69.5)	12 (29.3)	29 (70.7)	
Ηλικία, mean (SD)		52.7 (18.9)	54.5 (18.5)	51.6 (19.4)	0.577‡
BMI στην είσοδο, mean (SD)		32 (5.7)	32.4 (6.1)	31.8 (5.6)	0.716‡
Σωματικό βάρος στην είσοδο, mean (SD)		87.8 (14)	86.7 (14.7)	88.5 (13.8)	0.645‡
CCI, median (IQR)		1 (0 – 4)	1.5 (0 – 3)	1 (0 – 4)	0.980‡‡
APACHE II, median (IQR)		19 (17 – 27)	19 (17 – 27)	19 (17 – 26)	0.925‡‡
Υπέρταση	Όχι	48 (81.4)	18 (37.5)	30 (62.5)	>0.999++

	Ναι	11 (18.6)	4 (36.4)	7 (63.6)	
Κάπνισμα	Όχι	36 (61)	15 (41.7)	21 (58.3)	0.384+
	Ναι	23 (39)	7 (30.4)	16 (69.6)	
Σακχαρώδης Διαβήτης	Όχι	47 (79.7)	19 (40.4)	28 (59.6)	0.506++
	Ναι	12 (20.3)	3 (25)	9 (75)	
Παλιό χειρουργείο	Όχι	45 (76.3)	17 (37.8)	28 (62.2)	0.889+
	Ναι	14 (23.7)	5 (35.7)	9 (64.3)	
Γνωστή αλλεργία	Όχι	59 (100)	22 (37.3)	37 (62.7)	-
	Ναι	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Νόσος πνευμόνων	Όχι	51 (86.4)	20 (39.2)	31 (60.8)	0.697++
	Ναι	8 (13.6)	2 (25)	6 (75)	
Νόσος νεφρών	Όχι	54 (91.5)	20 (37)	34 (63)	>0.999++
	Ναι	5 (8.5)	2 (40)	3 (60)	
Καρδιακή νόσος	Όχι	57 (96.6)	22 (38.6)	35 (61.4)	0.524++
	Ναι	2 (3.4)	0 (0)	2 (100)	
Ηπατική νόσος	Όχι	59 (100)	22 (37.3)	37 (62.7)	-
	Ναι	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Αγγειακή νόσος	Όχι	50 (84.7)	19 (38)	31 (62)	>0.999++
	Ναι	9 (15.3)	3 (33.3)	6 (66.7)	
CRRT στη ΜΕΘ	Όχι	51 (86.4)	20 (39.2)	31 (60.8)	0.697++
	Ναι	8 (13.6)	2 (25)	6 (75)	
LOS, median (IQR)		15 (6 – 39)	8 (3 – 19)	21 (10 – 54)	0.006‡‡
Αιτία εισόδου	Χειρουργική	18 (30.5)	7 (38.9)	11 (61.1)	0.565++
	Παθολογική	17 (28.8)	7 (41.2)	10 (58.8)	
	Τραύμα	20 (33.9)	8 (40)	12 (60)	
	Έγκαυμα	4 (6.8)	0 (0)	4 (100)	
SOFA 1 <sup>η</sup> μέρα, median (IQR)		4 (3 – 6)	4 (3 – 6)	5 (3 – 6)	0.533‡‡

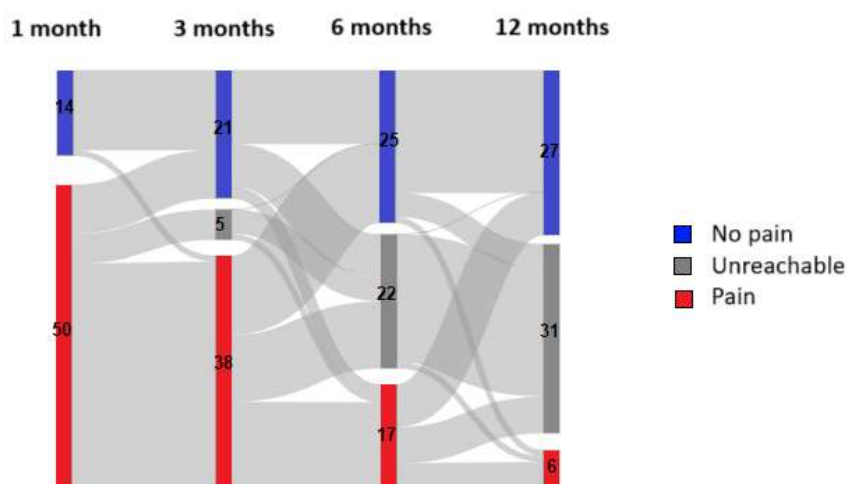
+Pearson's chi-square test; ++Fisher's exact test; ‡Student's t-test; ‡‡Mann-Whitney test

Συντομογραφίες; APACHE II=Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II score; BMI=Body Mass Index; CCI=Charlson Comorbidity Index; CRRT=Continuous Renal Replacement Therapy; ICU=Intensive Care Unit; LOS=Length of stay; NRS=Numeric Rating Scale; SOFA=Sequential Organ Failure Assessment

Από τους n=59 επιζήσαντες, κατά τη διάρκεια των πρώτων πέντε ημερών νοσηλείας τους (Φάση I), ρεμφαιντανύλη έλαβε το 79.7%, μιδαζολάμη το 22%, δεξμεδετομιδίνη το 45.8% και προποφόλη το 100%. Μετά από προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και τη βαρύτητα νόσου (APACHE II score), η χορηγούμενη αναλγησία (ρεμφαιντανύλη) και καταστολή (μιδαζολάμη, δεξμεδετομιδίνη και προποφόλη) στη

διάρκεια των παρατηρήσεων εντός της ΜΕΘ, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές στην παρουσία ΧΠ (βλ. Πίνακα 17).

Στο Διάγραμμα 10 που ακολουθεί, παρουσιάζεται ένα sankey plot στο οποίο απεικονίζεται ο συνολικός αριθμός των ασθενών που δήλωσαν  $NRS > 3$  (κόκκινο χρώμα),  $NRS \leq 3$  (μπλε χρώμα) και εκείνων οι οποίοι δεν απάντησαν στη διάρκεια του follow up μετά τη ΜΕΘ.



Διάγραμμα 10: Sankey plot που απεικονίζει τον συνολικό αριθμό των επιζήσαντων που δήλωσαν παρουσία πόνου, απουσία πόνου και όσων δεν απάντησαν στις τέσσερις χρονικές στιγμές της παρακολούθησης μετά τη ΜΕΘ.

Πίνακας 17: Σύσχετιση μεταξύ της χορηγούμενης αναλγησίας (ρεμφαιντανύλη) και καταστολής (μιδαζολάμη, δεξμεδετομιδίνη και προποφόλη), με την παρουσία χρόνιου πόνου.

Χορηγούμενη αναλγησία & καταστολή στην Φάση I	Συνολικό δείγμα (n=59; 100%)	Χρόνιος πόνος (NRS>3)			OR <sup>1</sup> (95% CI)	P
		Όχι (n=22; 37.3%)	Ναι (n=37; 62.7%)	n (%)		
Ρεμφαιντανύλη	Όχι	12 (20.3)	6 (50)	6 (50)	1.70 (0.45 – 6.50)	0.436
	Ναι	47 (79.7)	16 (34)	31 (66)		
Μιδαζολάμη	Όχι	46 (78)	17 (37)	29 (63)		0.588

	Ναι	13 (22)	5 (38.5)	8 (61.5)	0.69 (0.17 – 2.70)	
Δεξιμεδετομιδίνη	Όχι	32 (54.2)	10 (31.3)	22 (68.8)	0.62 (0.20 – 1.91)	0.409
	Ναι	27 (45.8)	12 (44.4)	15 (55.6)		
Προποφόλη	Όχι	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
	Ναι	59 (100)	22 (37.3)	37 (62.7)		

<sup>1</sup>Odds Ratio (OR) προσαρμοσμένα για φύλο, ηλικία APACHE II (95% Confidence Interval)  
 Συντομογραφίες: APACHE II=Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II score; NRS=Numeric Rating Scale

Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων εντός της ΜΕΘ, από τους n=59 επιζήσαντες, το 36.2% εμφάνισε πόνο την 1<sup>η</sup> ημέρα, το 45.8% την 2<sup>η</sup> ημέρα, το 31.6% την 3<sup>η</sup> ημέρα, το 24.5% την 4<sup>η</sup> ημέρα και το 25.5% την 5<sup>η</sup> ημέρα. Το 71.2% των επιζήσαντων εμφάνισε πόνο στη ΜΕΘ οποιαδήποτε ημέρα από τις πρώτες πέντε της νοσηλείας του. Η παρουσία πόνου στις μετρήσεις της Φάσης I δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική για την παρουσία ΧΠ, όπως φαίνεται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Συσχετίσεις μεταξύ της παρουσίας πόνου εντός της ΜΕΘ (μετρήσεις Φάσης I) και της παρουσίας χρόνιου πόνου.

Παρουσία πόνου (CROT>2) στις μετρήσεις της Φάσης I	Σύνολο δείγματος (n=59; 100%) n (%)	Χρόνιος πόνος (NRS>3)		OR <sup>1</sup> (95% CI)	P
		Όχι (n=22; 37.3%) n (%)	Ναι (n=37; 62.7%) n (%)		
Ημέρα 1	21 (36.2)	6 (27.3)	15 (41.7)	1.61 (0.48 - 5.36)	0.441
Ημέρα 2	27 (45.8)	9 (40.9)	18 (48.6)	1.24 (0.40 – 3.83)	0.706
Ημέρα 3	18 (31.6)	6 (28.6)	12 (33.3)	1.33 (0.37 – 4.83)	0.667
Ημέρα 4	12 (24.5)	3 (18.8)	9 (27.3)	1.63 (0.35 – 7.57)	0.536
Ημέρα 5	12 (25.5)	2 (12.5)	10 (32.3)	2.59 (0.42 – 15.99)	0.306

Οποιαδήποτε ημέρα από τις 5	42 (71.2)	13 (59.1)	29 (78.4)	2.31 (0.66 – 8.06)	0.190
-----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	-------

<sup>1</sup>Odds Ratio (OR) προσαρμοσμένα για φύλο, ηλικία και APACHE II (95% Confidence Interval) Συντομογραφίες: CPOT=Critical Care Pain Observation Tool; NRS=Numeric Rating Scale; APACHE II=Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II score

Formatted: Font: 11 pt

Οι τιμές της CRP κατά τη διάρκεια της Φάσης I διερευνήθηκαν για πιθανή συσχέτισή τους με την παρουσία χρόνιου πόνου. Στον Πίνακα 19 που ακολουθεί, δίνονται τα αποτελέσματα των λογαριθμιστικών μοντέλων με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία χρόνιου πόνου στο δείγμα των επιζήσαντων (n=59). Ως ανεξάρτητες μεταβλητές ελέγχθηκαν εκ περιτροπής οι τιμές CRP, η τιμή CRP>5mg/L και η τιμή CRP>100mg/L. Οι τιμές της CRP δεν σχετίστηκαν σημαντικά με την παρουσία χρόνιου πόνου (p>0.05), τόσο στο σύνολο των επιζήσαντων, όσο και ανά φύλο και ανά αιτία εισόδου.

Πίνακας 19: Αποτελέσματα μικτών λογιστικών μοντέλων με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία χρόνιου πόνου (NRS>3) και ανεξάρτητες μεταβλητές, εκ περιτροπής, τις τιμές CRP, ανά ημέρα παρακολούθησης στη ΜΕΘ.

CRP	Χρόνιος πόνος				OR (95%CI)+	P	OR (95%CI)++	P
	Όχι		Ναι					
	n	Μέση τιμή (SD)	n	Μέση τιμή (SD)				
1 ημ.	22	112.4 (116.6)	37	168.6 (132.9)	1.04 (0.99 – 1.09)	0.113	1.04 (0.99 – 1.09)	0.143
2 ημ.	22	144.5 (137.5)	36	222.7 (179.5)	1.03 (0.99 – 1.07)	0.094	1.03 (1.00 – 1.07)	0.103
3 ημ.	18	207.4 (112.0)	32	217.6 (124.5)	1.01 (0.96 – 1.06)	0.768	1.00 (0.95 – 1.05)	0.948
4 ημ.	16	191.3 (91.4)	32	173.2 (90.5)	0.98 (0.91 – 1.05)	0.509	0.96 (0.89 – 1.04)	0.300

5 ημ.	15	159.3 (92.3)	30	158.5 (118.1)	1 (0.94 – 1.06)	0.980	0.99 (0.93 – 1.05)	0.687
-------	----	-----------------	----	------------------	--------------------	-------	-----------------------	-------

+Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης), ++Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) λαμβάνοντας υπόψη φύλο, ηλικία και APACHE

Στον Πίνακα 20 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά χρόνιου πόνου στους επιζήσαντες, ανάλογα με το αν είχαν CRP>5mg/L ανά ημέρα παρακολούθησης στη ΜΕΘ. Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με CRP<5mg/L, δεν έγινε περαιτέρω ανάλυση. Το 62.7% των επιζήσαντων με χρόνιο πόνο είχε τιμή CRP>5mg/L την πρώτη μέρα νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, ενώ τα ποσοστά των επιζήσαντων με χρόνιο πόνο και CRP>5mg/L τις ημέρες 2, 3, 4 και 5 τις νοσηλείας τους στη ΜΕΘ ήταν αντίστοιχα 60.7%, 63.3%, 66.7% και 66.7%.

Πίνακας 20: Ποσοστά χρόνιου πόνου ανάλογα με την τιμή CRP>5mg/L, ανά ημέρα παρακολούθησης στη ΜΕΘ.

Ημέρα	CRP	Χρόνιος πόνος (NRS>3)	
		Όχι	Ναι
		n (%)	n (%)
1	≤5	0 (0.0)	0 (0.0)
	>5	22 (37.3)	37 (62.7)
2	≤5	0 (0.0)	2 (100.0)
	>5	22 (39.3)	34 (60.7)
3	≤5	0 (0.0)	1 (100.0)
	>5	18 (36.7)	31 (63.3)
4	≤5	0 (0.0)	0 (0.0)
	>5	16 (33.3)	32 (66.7)
5	≤5	0 (0.0)	0 (0.0)
	>5	15 (33.3)	30 (66.7)

Στη συνέχεια, υπολογίστηκαν οι ημέρες που οι επιζήσαντες είχαν CRP>100mg/L στη διάρκεια των μετρήσεων της Φάσης Ι. Ο μέσος αριθμός ημερών ήταν 2.93 (SD=1.97) και ο διάμεσος 4 ημέρες (IQR: 1 – 5 ημέρες). Πιο αναλυτικά, στον Πίνακα 21 που ακολουθεί, δίνονται οι ημέρες που οι επιζήσαντες είχαν CRP>100mg/L. Το 22% των

επιζήσαντων δεν είχε καμία ημέρα CRP>100mg/L και το 30.5% είχε και τις 5 ημέρες της Φάσης I.

Πίνακας 21: Ημέρες με CRP>100mg/L κατά τη διάρκεια της Φάσης I, στο δείγμα των επιζήσαντων (n=59).

Ημέρες με CRP>100mg/L	n (%)
0	13 (22.0)
1	5 (8.5)
2	4 (6.8)
3	6 (10.2)
4	13 (22.0)
5	18 (30.5)

Στον Πίνακα 22 που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα ποσοστά χρόνιου πόνου ανάλογα με το αν οι επιζήσαντες είχαν CRP>100mg/L ανά ημέρα παρακολούθησης στη ΜΕΘ, καθώς και οι ημέρες με CRP>100mg/L.

Πίνακας 22: Συσχέτιση χρόνιου πόνου με τιμή CRP>100mg/L ανά ημέρα παρακολούθησης στη ΜΕΘ και συσχέτιση ημερών με CRP>100mg/L και χρόνιου πόνου.

Ημέρα	CRP	Χρόνιος πόνος		OR (95% CI) <sup>+</sup>	P	OR (95% CI) <sup>++</sup>	P
		Όχι	Ναι				
		n (%)	n (%)				
1	≤100	14 (51.9)	13 (48.1)	1.00		1.00	
	>100	8 (25.0)	24 (75.0)	3.23 (1.08 – 9.71)	0.040	2.69 (0.84 – 8.60)	0.095
2	≤100	8 (44.4)	10 (55.6)	1.00		1.00	
	>100	14 (35.0)	26 (65.0)	1.49 (0.48 – 4.62)	0.490	1.21 (0.36 – 4.00)	0.760
3	≤100	4 (36.4)	7 (63.6)	1.00		1.00	
	>100	14 (35.9)	25 (64.1)	1.02 (0.25 – 4.1)	0.980	0.60 (0.12 – 2.95)	0.525
4	≤100	3 (25.0)	9 (75.0)	1.00		1.00	

	>100	13 (36.1)	23 (63.9)	0.59 (0.14 – 2.57)	0.480	0.41 (0.08 – 2.16)	0.294
5	≤100	6 (31.6)	13 (68.4)	1.00		1.00	
	>100	9 (34.6)	17 (65.4)	0.87 (0.25 – 3.07)	0,830	0.66 (0.17 – 2.65)	0.561

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (IQR)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (IQR)				
Ημέρες με CRP>100mg/L	2.64 (1.99)	3 (0 - 4)	3.11 (1.97)	4 (1 - 5)	1.13 (0.86 – 1.48)	0.370	1.04 (0.77 – 1.41)	0.803

+Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης), ++Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) λαμβάνοντας υπόψη φύλο, ηλικία και APACHE II.

Μόνο η CRP>100mg/L στην 1η ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ, βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης χρόνιου πόνου (OR=3.23, p=0.040) και το εύρημα αυτό έτεινε να είναι σημαντικό όταν λήφθηκε υπόψη το φύλο, η ηλικία και η κλίμακα APACHE II. Τα ποσοστά ασθενών με CRP>100mg/L τις επόμενες ημέρες καθώς και ο αριθμός ημερών με CRP>100mg/L δεν βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την εμφάνιση χρόνιου πόνου.

### 3.2.2 Εμφάνιση συμπτωμάτων PTSD και συσχετίσεις με παρουσία πόνου

Αρχικά, ελέγχθηκε η εσωτερική συνέπεια της κλίμακας DTS, όπου ο συντελεστής Cronbach's alpha ήταν 0.94, 0.91, 0.91 και 0.89 στις στιγμές T1, T2, T3 και T4, αντίστοιχα, αναδεικνύοντας πολύ καλή αξιοπιστία της κλίμακας.

Στον Πίνακα 23 που ακολουθεί, παρουσιάζεται το ποσοστό των επιζήσαντων που εμφάνισε συμπτώματα σχετικά με PTSD, δηλαδή συνολικό DTS≥40, σε κάθε χρονική στιγμή του follow-up μετά τη ΜΕΘ, καθώς και η συσχέτισή του με την παρουσία πόνου (NRS>3), μετά από προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και την κλίμακα βαρύτητας (APACHE II).

Στον 1<sup>ο</sup> μήνα μετά τη ΜΕΘ (T1), το 51.7% των επιζήσαντων εμφάνισε συμπτώματα PTSD και το 77.8% δήλωσε πόνο, με τη συσχέτιση αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (OR=78.13, 95%CI=8.76-697.18, p<0.001). Στον 3<sup>ο</sup> μήνα μετά τη ΜΕΘ (T2), το 46.6% των επιζήσαντων εμφάνισε συμπτώματα PTSD και το 63.9% δήλωσε πόνο, με τη συσχέτιση αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (OR=10.4, 95%CI=2.44-41.24,

p=0.001). Στον 6<sup>ο</sup> μήνα μετά τη ΜΕΘ (T3), το 29.3% των επιζήσαντων εμφάνισε συμπτώματα PTSD και το 44.4% δήλωσε πόνο, με τη συσχέτιση αυτή να είναι επίσης στατιστικά σημαντική (OR=11.90, 95%CI=1.28-110.49, p=0.029). Στον 12<sup>ο</sup> μήνα μετά τη ΜΕΘ (T4), το 6.3% των επιζήσαντων εμφάνισε συμπτώματα PTSD και το 10.5% δήλωσε πόνο, με τη συσχέτιση αυτή να μην είναι στατιστικά σημαντική (OR=1.08, 95%CI=0.08-14.89, p=0.954). Χρόνιος πόνος μπορεί να θεωρηθεί η παρουσία πόνου στις χρονικές στιγμές T2, T3 και T4, βάσει ορισμού.

Πίνακας 23: Συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας συμπτωμάτων PTSD (DTS≥40) και της παρουσίας πόνου στις τέσσερις χρονικές στιγμές του follow-up μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.

Συμπτώματα PTSD (DTS≥40)		Παρουσία πόνου (NRS>3)			OR <sup>1</sup> (95% CI)	P
		Συνολικό δείγμα (n=59; 100%)	Όχι (n=22; 37.3%)	Ναι (n=37; 62.7%)		
		n (%)	n (%)	n (%)		
T1	Όχι	28 (48.3)	20 (90.9)	8 (22.2)	78.13 (8.76 – 697.18)	<0.001+
	Ναι	30 (51.7)	2 (9.1)	28 (77.8)		
T2	Όχι	31 (53.4)	18 (81.8)	13 (36.1)	10.04 (2.44 – 41.24)	0.001+
	Ναι	27 (46.6)	4 (18.2)	23 (63.9)		
T3	Όχι	29 (70.7)	14 (100)	15 (55.6)	11.90 (1.28 – 110.49)	0.029++
	Ναι	12 (29.3)	0 (0)	12 (44.4)		
T4	Όχι	30 (93.8)	13 (100)	17 (89.5)	1.08 (0.08 – 14.89)	0.954++
	Ναι	2 (6.3)	0 (0)	2 (10.5)		

<sup>1</sup>Odds Ratio (OR) προσαρμοσμένα για φύλο, ηλικία και APACHE II (95% Confidence Interval) Συντομογραφίες: APACHE II=Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II score; DTS=Davidson's Trauma Scale; PTSD=Post-Traumatic Stress Disorder; NRS=Numeric Rating Scale

### 3.2.3 Επίπεδο σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής και συσχετίσεις με παρουσία πόνου

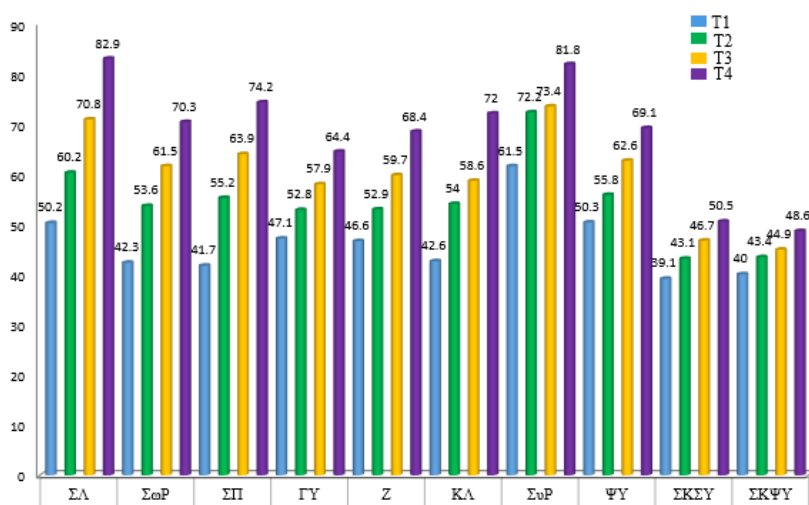
Στη συνέχεια, έχοντας λάβει τα σκορ ανά τομέα της κλίμακας SF-36v2 για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής από το λογισμικό της Quality Metric, έγινε ο έλεγχος των

συντελεστών εσωτερικής συνέπειας Cronbach's alpha (βλ. Πίνακα 24). Οι συντελεστές εσωτερικής συνέπειας Cronbach's alpha κυμαίνονταν από 0.78 έως 0.92 γεγονός που δηλώνει πολύ καλή αξιοπιστία του SF-36v2.

Πίνακας 24: Συντελεστές εσωτερικής συνέπειας Cronbach's alpha για τους τομείς του SF-36v2.

Τομέας	Cronbach's alpha			
	T1	T2	T3	T4
Σωματική Λειτουργικότητα (ΣΛ)	0.92	0.91	0.91	0.90
Σωματικός Ρόλος (ΣωΡ)	0.82	0.79	0.78	0.78
Σωματικός Πόνος (ΣΠ)	0.86	0.86	0.84	0.82
Γενική Υγεία (ΓΥ)	0.81	0.80	0.80	0.79
Ζωτικότητα (Ζ)	0.85	0.84	0.84	0.81
Κοινωνική Λειτουργικότητα (ΚΛ)	0.84	0.84	0.80	0.80
Συναισθηματικός Ρόλος (ΣυΡ)	0.81	0.80	0.79	0.79
Ψυχική Υγεία (ΨΥ)	0.81	0.78	0.78	0.78
Συνοπτική Κλίμακα Σωματικής Υγείας (ΣΚΣΥ)	0.84	0.81	0.80	0.80
Συνοπτική Κλίμακα Ψυχικής Υγείας (ΣΚΨΥ)	0.88	0.86	0.86	0.85

Όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 11 που ακολουθεί, η μέση βαθμολογία στη Συνοπτική Κλίμακα Σωματικής Υγείας κυμάνθηκε από 39.1 σε 43.1, 46.7 και 50.5 στις 4 διαδοχικές μετρήσεις. Επιπλέον, η μέση βαθμολογία στη Συνοπτική Κλίμακα Ψυχικής Υγείας κυμάνθηκε από 40.0 σε 43.4, 44.9 και 48.6 στις 4 διαδοχικές μετρήσεις.



Συνομογραφίες: ΣΛ=Σωματική Λειτουργικότητα; ΣωP=Σωματικός Ρόλος; ΣΠ=Σωματικός Πόνος; ΓΥ=Γενική Υγεία; Ζ=Ζωτικότητα; ΚΛ=Κοινωνική Λειτουργικότητα; ΣυP=Συναισθηματικός Ρόλος; ΨΥ=Ψυχική Υγεία; ΣΚΣΥ=Συνοπτική Κλίμακα Σωματικής Υγείας; ΣΚΨΥ=Συνοπτική Κλίμακα Ψυχικής Υγείας.

Διάγραμμα 11: Μέσες τιμές για την ποιότητα ζωής των ασθενών στις τέσσερις χρονικές στιγμές του follow-up.

Η ανάλυση των σκορ και η συσχέτισή τους με την παρουσία πόνου ( $NRS > 3$ ) στην εκάστοτε χρονική στιγμή παρουσιάζονται στον Πίνακα 25.

Πιο αναλυτικά, στο T1 όλοι οι επιζήσαντες που εμφάνισαν πόνο είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε όλους τους τομείς του SF-36v2. Στο T2, επίσης όλοι οι επιζήσαντες που εμφάνισαν πόνο, που στην περίπτωση αυτή θεωρείται ΧΠ, είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε όλους τους τομείς του SF-36v2. Στο T3, οι επιζήσαντες με ΧΠ εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά χαμηλές τιμές στο SF-36v2 στους τομείς 'Σωματική Λειτουργικότητα' (ΣΛ), 'Σωματικό Πόνο' (ΣΠ), 'Γενική Υγεία' (ΓΥ), 'Ζωτικότητα' (Ζ), 'Κοινωνική Λειτουργικότητα' (ΚΛ), 'Ψυχική Υγεία' (ΨΥ), 'Συνοπτική Κλίμακα Σωματικής Υγείας' (ΣΚΣΥ) και 'Συνοπτική Κλίμακα Ψυχικής Υγείας' (ΣΚΨΥ). Στο T4, οι επιζήσαντες με ΧΠ εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές στους τομείς 'Σωματικό Πόνο' (ΣΠ) και 'Συνοπτική Κλίμακα Σωματικής Υγείας' (ΣΚΣΥ). Όλοι οι συμμετέχοντες που αναλύθηκαν ( $n=59$ ) παρουσίασαν αύξηση των τιμών του SF-36v2 από το T1 στο T4, με την αύξηση αυτή να

είναι στατιστικά σημαντική ανεξάρτητα από την εμφάνιση πόνου και, κατόπιν προσαρμογής για το φύλο, την ηλικία και την κλίμακα APACHE II. Επιπλέον προσαρμογή έγινε για τις τιμές του SF-36v2 στο T1 και η αύξηση παρέμεινε στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 25: Περιγραφική ανάλυση των τομέων του SF-36v2 στην εκάστοτε χρονική στιγμή του follow-up, συσχετίσεις με την εμφάνιση πόνου (NRS>3) και έλεγχος των αλλαγών στη διάρκεια του χρόνου, για το σύνολο των συμμετεχόντων (n=59) και ανάλογα με την εμφάνιση πόνου (ναι, n=37; όχι, n=22).

Τομείς SF-36v2			T1	T2	T3	T4	Αλλαγή στον χρόνο		Αλληλεπίδραση χρόνος*πόνος	
			Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	β (SE) <sup>+</sup>	P	β (SE) <sup>+</sup>	P
ΣΛ	Σύνολο		50 (30 – 65)	65 (50 – 75)	75 (55 – 90)	87.5 (75 – 95)	10.41 (1.12)	<0.001	-	-
		Πόνος								
		Όχι	61.4 (22.9)	71.6 (17.9)	82.5 (13.3)	90 (11.9)	9.51 (2.45) <sub>2</sub>	<0.001	1.50 (3.08) <sup>2</sup>	0.627
		Ναι	42.2 (23.1)	53.4 (22)	63.9 (24)	77.1 (25.1)				
		p <sup>1</sup>	0.003	0.002	0.011	0.096				
ΣωP	Σύνολο		43.8 (25 – 50)	50 (43.8 – 68.8)	68.8 (50 – 75)	71.9 (50 – 100)	10.04 (1.60)	<0.001	-	-
		Πόνος								
		Όχι	51.4 (26.9)	60.8 (19.5)	69.6 (23)	80.8 (23.9)	10.00 (3.41) <sub>2</sub>	0.003	1.73 (4.29) <sup>2</sup>	0.687
		Ναι	37.2 (23.8)	49.3 (21)	57.9 (25.3)	64.1 (27.9)				
		p <sup>1</sup>	0.038	0.042	0.153	0.090				
ΣΠ	Σύνολο		41 (31 – 52)	52 (41 – 62)	62 (51 – 74)	74 (62 – 92)	11.02 (0.87)	<0.001	-	-
		Πόνος								
		Όχι	56.7 (18.7)	71.5 (20.9)	77.6 (16.6)	89.4 (13.2)	10.92 (2.02) <sub>2</sub>	<0.001	1.11 (2.54) <sup>2</sup>	0.662
		Ναι	32.7 (9)	45.5 (11.3)	56.9 (16.4)	65.6 (14.7)				
		p <sup>1</sup>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
ΓΥ	Σύνολο		47 (37 – 57)	52 (45 – 62)	57 (52 – 67)	62 (62 – 72)	5.06 (0.79)	<0.001	-	-
		Πόνος								
		Όχι	55.3 (16.6)	60.6 (12.1)	65.2 (13.2)	68.5 (9.7)	4.16 (1.81) <sub>2</sub>	0.022	1.39 (2.29) <sup>2</sup>	0.541
		Ναι	42.4 (18)	48.1 (15.4)	54.4 (17.6)	61.7 (15.9)				
		p <sup>1</sup>	0.008	0.002	0.050	0.177				
Ζ	Σύνολο		43.8 (37.5 – 56.3)	50 (37.5 – 62.5)	62.5 (50 – 68.8)	68.8 (62.5 – 75)	6.53 (0.60)	<0.001	-	-
		Πόνος								
		Όχι	57.7 (14)	62.5 (12.4)	70.5 (5.7)	70.2 (8.5)	4.58 (1.42) <sub>2</sub>	0.001	2.21 (1.79) <sup>2</sup>	0.217
		Ναι								

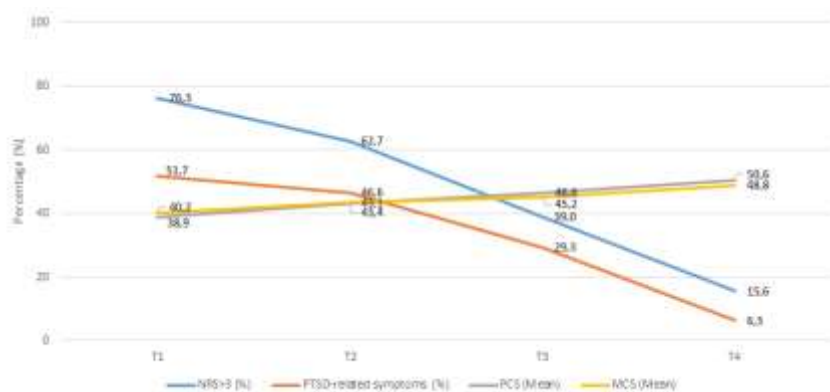
		Ναι	39.7 (13.5)	47.1 (12.8)	54.9 (11.1)	67.1 (9.7)				
		p <sup>1</sup>	<0.001	<0.001	<0.001	0.362				
ΚΛ	Σύνολο		50 (25 – 50)	50 (37.5 – 62.5)	62.5 (50 – 62.5)	75 (62.5 – 87.5)	9.26 (0.85)	<0.001	-	-
	Πόνος	Όχι	58 (18.7)	68.2 (15.8)	72.3 (12.2)	77.9 (14.6)	7.71 (1.66) <sub>2</sub>	<0.001	2.37 (2.08) <sup>2</sup>	0.255
		Ναι	35.1 (16.4)	45.6 (16.5)	52.3 (17)	69.1 (22.6)				
		p <sup>1</sup>	<0.001	<0.001	<0.001	0.226				
ΣυΡ	Σύνολο		66.7 (41.7 – 75)	75 (66.7 – 83.3)	83.3 (66.7 – 83.3)	83.3 (70.8 – 100)	6.74 (1.05)	<0.001	-	-
	Πόνος	Όχι	69.7 (23.1)	79.9 (16.6)	79.8 (20.1)	89.7 (12.3)	6.50 (2.19) <sub>2</sub>	0.003	1.56 (2.75) <sup>2</sup>	0.570
		Ναι	55.9 (21.9)	67.6 (22)	70.4 (21.6)	77.6 (21.5)				
		p <sup>1</sup>	0.025	0.027	0.184	0.078				
ΨΥ	Σύνολο		55 (40 – 65)	55 (45 – 70)	65 (60 – 70)	70 (70 – 75)	5.72 (0.61)	<0.001	-	-
	Πόνος	Όχι	61.1 (14.4)	64.8 (12.3)	70 (4.4)	71.5 (7.2)	3.99 (1.69) <sub>2</sub>	0.018	2.18 (2.13) <sup>2</sup>	0.305
		Ναι	44.5 (14.9)	50.5 (12)	59.6 (10.3)	67.4 (8.2)				
		p <sup>1</sup>	<0.001	<0.001	<0.001	0.149				
ΣΚΣΥ	Σύνολο		39.1 (34.8 – 43.2)	43.7 (38.9 – 47.6)	47.7 (43.8 – 50.3)	51.1 (48 – 55.4)	3.83 (0.37)	<0.001	-	-
	Πόνος	Όχι	43.1 (7.8)	47.3 (6.1)	51 (5.2)	54.5 (5.7)	3.80 (0.82) <sub>2</sub>	<0.001	0.34 (1.02) <sup>2</sup>	0.737
		Ναι	36.5 (6.1)	40.6 (5.9)	44.4 (6.8)	47.9 (7.9)				
		p <sup>1</sup>	<0.001	<0.001	0.003	0.015				
ΣΚΨΥ	Σύνολο		42.3 (34.8 – 46.7)	44.5 (39 – 48.9)	46 (43.1 – 48.8)	50.2 (47.3 – 51.8)	2.56 (0.30)	<0.001	-	-
	Πόνος	Όχι	45.1 (6.5)	47.6 (5.5)	48.6 (3.6)	49.8 (3.3)	1.83 (0.70) <sub>2</sub>	0.009	1.11 (0.88) <sup>2</sup>	0.209
		Ναι	37.3 (7.1)	40.8 (7.2)	43.4 (6.1)	48.1 (4.8)				
		p <sup>1</sup>	<0.001	<0.001	0.006	0.280				

<sup>1</sup>συγκρίσεις μεταξύ επίσηστων που εμφάνισαν πόνο (NRS>3) με αυτούς που δεν εμφάνισαν πόνο στην εκάστοτε χρονική στιγμή μέσω Student's t-test; +regression coefficient (Standard Error) από τα μεικτά γραμμικά μοντέλα, μετά από προσαρμογή για φύλο, ηλικία και APACHE II.

<sup>2</sup>επιπλέον προσαρμογή για τις μετρήσεις του SF-36v2 στο T1.

Συντομογραφίες: APACHE II=Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II score; SF-36v2= Short Form 36 version 2; NRS=Numeric Rating Scale; ΣΛ=Σωματική Λειτουργικότητα; ΣωΡ=Σωματικός Ρόλος; ΣΠ=Σωματικός Πόνος; ΓΥ=Γενική Υγεία; Ζ=Ζωτικότητα; ΚΛ=Κοινωνική Λειτουργικότητα; ΣυΡ=Συναισθηματικός Ρόλος; ΨΥ=Ψυχική Υγεία; ΣΚΣΥ=Συνοπτική Κλίμακα Σωματικής Υγείας; ΣΚΨΥ=Συνοπτική Κλίμακα Ψυχικής Υγείας.

Στο Διάγραμμα 12 που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα ποσοστά των ασθενών με  $NRS > 3$ ,  $DTS \geq 40$  και οι μέσες τιμές των δύο συνοπτικών μέτρων του SF-36v2 προκειμένου να αναδειχθεί γραμμικά η μεταβολή τους.



Διάγραμμα 12: Γραμμική απεικόνιση της μεταβολής του ποσοστού ασθενών με  $NRS > 3$ ,  $DTS \geq 40$  και των μέσων τιμών των δύο συνοπτικών μέτρων του SF-36v2, στη διάρκεια του follow up.

## **4 Ερμηνεία και σχολιασμός αποτελεσμάτων**

Η παρούσα διατριβή είναι η πρώτη που μελέτησε την παρουσία πόνου σε επιζήσαντες της ΜΕΘ, προοδευτικά, με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις τόσο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ (πρώτες πέντε ημέρες), όσο και σε τέσσερις χρονικές στιγμές μετά την έξοδο από αυτή με ταυτόχρονη αξιολόγηση της παρουσίας συμπτωμάτων PTSD και του επιπέδου HRQoL. Ο κύριος σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των παραγόντων που επιδρούν στη μετατροπή του πόνου σε χρόνιο μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ, επομένως το κύριο εύρημα ήταν η συσχέτιση της μεγαλύτερης διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ με την παρουσία ΧΠ.

### **4.1 Παρουσία χρόνιου πόνου και συσχέτιση με παράγοντες κινδύνου**

#### **4.1.1 Παρουσία χρόνιου πόνου**

Στην παρούσα μελέτη, περισσότεροι από τους μισούς επιζήσαντες ανέφεραν παρουσία χρόνιου πόνου μετά τη ΜΕΘ. Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφονται και σε άλλες μελέτες<sup>1,2,75,77,93</sup> αναγνωρίζοντας έτσι την παρουσία χρόνιου πόνου ως ένα σημαντικό πρόβλημα μετά τη ΜΕΘ. Μια και δεν υπάρχει κοινά συμφωνημένο όριο στην κλίμακα NRS που να δηλώνει την παρουσία σημαντικής έντασης πόνου για τους επιζήσαντες μετά τη ΜΕΘ, στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το όριο  $NRS > 3$ , το οποίο θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό για τους συγκεκριμένους ασθενείς και έχει σχετιστεί με μέτριας έως σοβαρής έντασης πόνο.<sup>75,119</sup> Μια πολυκεντρική μελέτη χρησιμοποίησε το όριο  $NRS \geq 3$  για να δηλώσει την παρουσία σημαντικής έντασης χρόνιου πόνου 3 μήνες μετά τη ΜΕΘ, με παρόμοια αποτελέσματα, αναγνωρίζοντας έτσι τον χρόνιο πόνο ως σημαντικό πρόβλημα και στις δύο περιπτώσεις.<sup>1</sup> Η έλλειψη συμφωνίας στο όριο σημαντικής έντασης πόνου μετά τη ΜΕΘ οδηγεί σε ποικίλες αναφορές χρόνιου πόνου μεταξύ των μελετών με αποτέλεσμα να δυσχεραίνει τόσο η σύγκριση των ευρημάτων, όσο, κυριότερα, η έγκαιρη και έγκυρη αναγνώριση των επιζήσαντων που πιθανά χρειάζονται παρέμβαση για την αντιμετώπιση του πόνου.<sup>81,124</sup>

#### **4.1.2 Παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση χρόνιου πόνου**

Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ διερευνάται σε αρκετές μελέτες ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, με

τα ευρήματα να ποικίλουν μεταξύ μικρότερης,<sup>75</sup> μεγαλύτερης<sup>2</sup> και καμίας συσχέτισης<sup>79,93</sup> με τη διάρκεια παραμονής. Η παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και ο μηχανικός αερισμός έχουν συσχετιστεί με τομείς του PICS,<sup>100,125</sup> κάτι το οποίο θα μπορούσε να δικαιολογήσει το εύρημα της παρούσας μελέτης για συσχέτιση μεγαλύτερης διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ με την παρουσία χρόνιου πόνου μετά την έξοδο από αυτή. Ωστόσο, μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να επιβεβαιώσουν τις αναφερόμενες συσχετίσεις και να διαλευκάνουν επιπλέον πόσο διάστημα παραμονής στη ΜΕΘ δύναται να σχετίζεται με την παρουσία χρόνιου πόνου.<sup>100</sup>

Η ηλικία, το φύλο, η βαρύτητα νόσου και η αιτία εισαγωγής δεν βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ στην παρούσα εργασία, ωστόσο, τα ευρήματα ποικίλουν στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Ορισμένες μελέτες βρήκαν πως μικρότερη<sup>75,126</sup> ή μεγαλύτερη<sup>77</sup> ηλικία σχετίστηκε με την παρουσία χρόνιου πόνου μετά τη ΜΕΘ, ενώ ακόμα δύο μελέτες δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση,<sup>1,2</sup> όπως η παρούσα. Έχουν καταγραφεί διαφορές στην αντίληψη του πόνου μεταξύ των δύο φύλων<sup>127</sup> και, παρόλο που στην παρούσα μελέτη οι άνδρες έτειναν να εμφανίσουν χρόνιο πόνο σε μεγαλύτερο ποσοστό από τις γυναίκες, η συσχέτιση με το φύλο δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική, αντικατοπτρίζοντας τα ευρήματα δύο μελετών.<sup>2,126</sup> Αντίθετα, δύο μελέτες έδειξαν σημαντική συσχέτιση της παρουσίας χρόνιου πόνου με το γυναικείο φύλο.<sup>1,79</sup> Επιπρόσθετα, η βαρύτητα νόσου δεν έχει συσχετιστεί με την παρουσία χρόνιου πόνου μετά τη ΜΕΘ σε δύο μελέτες,<sup>77,96</sup> κάτι που συμφωνεί με το αντίστοιχο εύρημα της παρούσας διατριβής. Το τραύμα, ως αιτία εισαγωγής, έχει σχετιστεί με την παρουσία χρόνιου πόνου σε μία μελέτη,<sup>1</sup> αντίθετα με το αντίστοιχο εύρημα της παρούσας.

Τα παραπάνω αναφερόμενα ποικίλα και, σε ορισμένες περιπτώσεις αντικρουόμενα, ευρήματα σχετικά με τους παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά τη ΜΕΘ, ενδέχεται να πηγάζουν από διαφορές μεταξύ των πληθυσμών ΜΕΘ (π.χ. καρδιοχειρουργική ΜΕΘ, αναπνευστική ΜΕΘ, κ.ο.κ.), των μεθοδολογικών σχεδιασμών (π.χ. προοπτική έναντι αναδρομικής μελέτης), των εργαλείων μέτρησης (π.χ. συμπεριφορική κλίμακα CPOT, συμπεριφορική κλίμακα BPS, αυτοαναφορά πόνου με την κλίμακα NRS) και των μεγεθών των δειγμάτων.<sup>124</sup> Μελλοντικές προοπτικές, πολυκεντρικές μελέτες με μεγάλα δείγματα ασθενών θα μπορούσαν να διαλευκάνουν τις πιθανές συσχετίσεις και να ενισχύσουν την κατανόηση της εμπειρίας του χρόνιου πόνου στους επιζήσαντες της βαριάς νόσου.

#### 4.1.3 Πόνος στη ΜΕΘ και παρουσία χρόνιου πόνου

Παρόλο που η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πόνου εντός της ΜΕΘ, όπως μετρήθηκε στην Φάση I, με την εμφάνιση χρόνιου πόνου στη Φάση II, μία πολυκεντρική μελέτη βρήκε πως ο αυτοαναφερόμενος πόνος, που όρισαν ως  $NRS \geq 3$ , των ασθενών ΜΕΘ κατά την έξοδό τους από αυτή, σχετίστηκε σημαντικά με την εμφάνιση εμμένου πόνου μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.<sup>1</sup> Στην παρούσα διατριβή ο πόνος εντός της ΜΕΘ αξιολογήθηκε τις πρώτες πέντε ημέρες νοσηλείας, σε κατεσταλμένους, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με τη συμπεριφορική κλίμακα CPOT, ενώ στη μελέτη των Bourdiol et al., ο πόνος αξιολογήθηκε μέσω αυτοαναφοράς στην έξοδο από τη ΜΕΘ. Αυτή η διαφορά τόσο στη χρονική στιγμή της νοσηλείας στη ΜΕΘ, όσο και στον τρόπο και το εργαλείο αξιολόγησης του πόνου, μπορεί να εξηγήσει τα διαφορετικά ευρήματα. Η μετατροπή του πόνου από οξύ σε χρόνια είναι ένα πολύπλοκο φαινόμενο, το οποίο χρήζει βαθιάς βιολογικής έρευνας.<sup>1</sup>

#### 4.1.4 Χορήγηση αναλγησίας στη ΜΕΘ και χρόνιος πόνος

Παρόλο που η χορήγηση ρεμφαιντανύλης σχετίστηκε στη Φάση I με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης πόνου στη ΜΕΘ, στη Φάση II, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική με την εμφάνιση χρόνιου πόνου, κάτι που συμφωνεί με τα ευρήματα της μελέτης των Hayhurst et al.<sup>84</sup> Βάσει σχεδιασμού, δεν ήταν δυνατό να ελεγχθεί η πιθανή μακροχρόνια επίδραση της χορήγησης οπιοειδούς αναλγησίας στη ΜΕΘ με την εμφάνιση χρόνιου πόνου ή/και την επίδραση στον ουδό του πόνου. Επιπλέον, η ετερογένεια των χορηγούμενων φαρμάκων και των χορηγούμενων δόσεων θα μπορούσε να διερευνηθεί περαιτέρω ώστε να διερευνηθεί σε βάθος η πιθανή σχέση της εντός-ΜΕΘ χορηγούμενης αναλγησίας με την εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά την έξοδο από αυτή. Μελλοντικές μεγάλου αριθμού δείγματος κλινικές δοκιμές θα μπορούσαν να διερευνήσουν τις ιδιότητες και συγκεκριμένες δόσεις διάφορων αναλγητικών φαρμακευτικών παραγόντων, ούτως ώστε να κατανοηθεί καλύτερα η όποια πιθανή συσχέτιση με την εμφάνιση χρόνιου πόνου.

#### 4.1.5 Υπερ-φλεγμονή στη ΜΕΘ και χρόνιος πόνος

Η παρουσία υπερ-φλεγμονής ( $CRP > 100 \text{mg/L}$ ) την πρώτη ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ σχετίστηκε σημαντικά στην παρούσα διατριβή με την εμφάνιση χρόνιου πόνου

μετά τη ΜΕΘ. Δύο ακόμα μελέτες διερεύνησαν την πιθανή συσχέτιση της παρουσίας υπερ-φλεγμονής στη ΜΕΘ με την εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά την έξοδο.<sup>79,96</sup> Αντίθετα με τα ευρήματα της μελέτης των Koster-Brower et al.,<sup>79</sup> οι μέρες με υπερ-φλεγμονή δεν σχετίστηκαν σημαντικά με την εμφάνιση χρόνιου πόνου στην παρούσα διατριβή. Μια πιθανή εξήγηση για το διαφορετικό εύρημα θα μπορούσε να είναι ο χρόνος μέτρησης της CRP και το μικρότερο δείγμα ασθενών της παρούσας διατριβής. Περαιτέρω έρευνα με πολυκεντρικό σχεδιασμό και μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, θα μπορούσε να διαλευκάνει τη σχέση μεταξύ φλεγμονής και χρόνιου πόνου μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ.

#### **4.2 Συσχέτιση χρόνιου πόνου με την εμφάνιση συμπτωμάτων PTSD**

Η παρουσία συμπτωμάτων PTSD στους επιζήσαντες της ΜΕΘ κυμαίνεται από 12% έως 36.2%.<sup>108,121,128</sup> Στην παρούσα μελέτη, το ποσοστό της παρουσίας συμπτωμάτων PTSD στους επιζήσαντες της ΜΕΘ ήταν 46.6% μετά από 3 μήνες, 29.3% μετά από 6 μήνες και 6.3% μετά από 12 μήνες. Παρόμοια ευρήματα σχετικά με την εμφάνιση ψυχιατρικών συμπτωμάτων, καταγράφηκαν και σε μία μελέτη που αξιολόγησε την εμφάνιση νέας ψυχιατρικής διάγνωσης μεταξύ των επιζήσαντων της ΜΕΘ, σε ασθενείς που ήταν σε μηχανικό αερισμό και χωρίς προηγούμενο ατομικό ψυχιατρικό ιστορικό.<sup>129</sup>

Επιπρόσθετα, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με ευρήματα που διαπίστωσαν συσχέτιση του χρόνιου πόνου σε συμπτώματα PTSD μετά τη ΜΕΘ,<sup>130</sup> επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη μιας σταθερής συσχέτισης μεταξύ του χρόνιου πόνου και των συμπτωμάτων PTSD.<sup>131</sup> Οι επιζήσαντες της παρούσας μελέτης που εμφάνισαν χρόνιο πόνο, είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων PTSD στους έξι μήνες μετά από την έξοδο από τη ΜΕΘ. Ωστόσο, οι τιμές της κλίμακας DTS μειώνονταν σημαντικά με την πάροδο του χρόνου, όπως επίσης και η συσχέτιση με την παρουσία χρόνιου πόνου, υποδηλώνοντας έτσι πως η επίδραση της νοσηλείας στη ΜΕΘ (ή ο βαθμός της πιθανής επίδρασης), ενδεχομένως δεν είναι ίδια για όλους τους επιζήσαντες. Μια μελέτη αξιολόγησε την παρουσία χρόνιου πόνου, συμπτωμάτων PTSD και επιπέδου ποιότητας ζωής, καθώς επίσης και τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή τους, σε μία χρονική στιγμή μετά την έξοδο των ασθενών από τη ΜΕΘ.<sup>95</sup> Ο μεθοδολογικός σχεδιασμός της παρούσας μελέτης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, ανέδειξε σταθερά χαμηλές τιμές της κλίμακας DTS στους επιζήσαντες που δεν ανέφεραν

παρουσία χρόνιου πόνου, στη διάρκεια του follow-up. Μελλοντικές προοπτικές μελέτες με μεγάλο δείγμα και πληθυσμό ελέγχου (control group), θα προσφέρουν ευρήματα που θα μπορούσαν να ενισχύσουν την κατανόησή μας σχετικά με την πιθανή συσχέτιση του χρόνιου πόνου με την συμπτωματολογία του PTSD μετά τη ΜΕΘ. Στο πλαίσιο αυτό, θα μπορούσαν στη συνέχεια να αναπτυχθούν παρεμβάσεις που θα στοχεύσουν στον περιορισμό της πιθανής μακροχρόνιας επίδρασης του χρόνιου πόνου.

Η συσχέτιση που ανευρέθηκε στην παρούσα μελέτη ανάμεσα στον χρόνιο πόνο και τα συμπτώματα PTSD, θα μπορούσε να εξηγηθεί από την αλληλοεπικάλυψη των νευρωνικών κυκλωμάτων που καταλύουν τη συναισθηματική δυσχέρεια και την φυσιολογική απάντηση στην αντιλαμβανόμενη απειλή. Τα νευρωνικά αυτά δίκτυα περιλαμβάνουν περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για την επεξεργασία του στρες και του πόνου, όπως είναι η αμυγδαλή και ο προμετωπιαίος λοβός.<sup>132</sup>

### **4.3 Συσχέτιση χρόνιου πόνου με την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής**

Οι τιμές της κλίμακας SF-36v2 για την αξιολόγηση του επιπέδου ποιότητας ζωής των επιζήσαντων στις χρονικές στιγμές μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, αυξήθηκαν σημαντικά από τη στιγμή T1 στην στιγμή T4, δείχνοντας βελτίωση του επιπέδου σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής στη διάρκεια του χρόνου μετά τη ΜΕΘ και συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων μελετών.<sup>97,109</sup> Ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν πως οι τιμές της ‘Συνοπτικής Κλίμακας Ψυχικής Υγείας’ βελτιώθηκαν σημαντικά από το T2 στο T4, μόνο στους επιζήσαντες που ανέφεραν παρουσία χρόνιου πόνου. Μια πολυκεντρική μελέτη ανέδειξε μια υπο-ομάδα επιζήσαντων της ΜΕΘ, τους οποίους ονόμασε ‘ομάδα αργής ανάρρωσης’ (‘slow recovery group’), οι οποίοι κατέγραφαν συστηματικά χαμηλότερες τιμές της κλίμακας SF στους τομείς που αφορούσαν τη σωματική υγεία, για τους 12 μήνες μετά τη ΜΕΘ.<sup>125</sup> Μια άλλη μελέτη βρήκε συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία χρόνιου πόνου και χαμηλότερης σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής σε επιζήσαντες 6 μήνες μετά τη ΜΕΘ.<sup>97</sup>

Στην παρούσα μελέτη, βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ παρουσίας χρόνιου πόνου και χαμηλής σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, σε πολλαπλά χρονικά σημεία μετά την έξοδο από μια μικτή ΜΕΘ. Ειδικότερα, χαμηλότερες τιμές του SF-36v2 συσχετίστηκαν σημαντικά με την παρουσία χρόνιου πόνου σε όλους τους τομείς μετά

τον 1<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> μήνα, σε ορισμένους τομείς μετά τον 6<sup>ο</sup> μήνα, ενώ μετά από 12 μήνες οι συσχετίσεις παρέμειναν σημαντικές στον 'Σωματικό Πόνο' και τη 'Συνοπτική Κλίμακα Σωματικής Υγείας'. Τα ευρήματα αυτά ήταν ενδεικτικά της πιθανής επιρροής του χρόνιου πόνου σε τομείς της σωματικής υγείας αρκετούς μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Επιπλέον, τα ευρήματα αυτά, αν και θα μπορούσαν να κατευθύνουν την ανάπτυξη στοχευμένων στρατηγικών ελέγχου του χρόνιου πόνου, ώστε να επηρεάσουν ενδεχομένως το επίπεδο σωματικής υγείας του SF, ωστόσο, περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για να διερευνήσει πιθανή αιτιακή συσχέτιση του χρόνιου πόνου με το επίπεδο της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής σε επιζήσαντες της βαριάς νόσου.

#### **4.4 Παρουσία πόνου στη ΜΕΘ**

Η παρουσία πόνου στην παρούσα μελέτη δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων. Αντίθετα, μία μελέτη βρήκε τις γυναίκες σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης πόνου.<sup>31</sup> Ωστόσο, τα ευρήματα αυτής της μελέτης δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα με της παρούσας, καθώς το επίπεδο καταστολής και η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής δεν ήταν γνωστά. Οι αναφορές σχετικά με τις διαφορές στην παρουσία πόνου μετά τη ΜΕΘ μεταξύ των δύο φύλων είναι ποικίλες στη βιβλιογραφία.<sup>133</sup> Προοπτικές, πολυκεντρικές μελέτες σε μεγάλο δείγμα ασθενών θα μπορούσε να διαλευκάνει αυτές τις διαφορές. Οι διαφορές στην εμφάνιση και ενδεχομένως και στην αντιμετώπιση του πόνου ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες στην εντατική θεραπεία, θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικό πεδίο περαιτέρω έρευνας και κλινικών εφαρμογών.<sup>134</sup>

##### **4.4.1 Χορηγούμενα φάρμακα και παρουσία πόνου**

Στην παρούσα μελέτη, οκτώ στους δέκα ασθενείς έλαβαν ρεμφαιντανύλη, ωστόσο περισσότεροι από τους μισούς εμφάνισαν συμπεριφορές ενδεικτικές παρουσίας πόνου, ανεξαρτήτως φύλου. Αυτό το εύρημα ενδέχεται να σημαίνει αφενός πως το επίπεδο της χορηγούμενης αναλγησίας δεν ήταν επαρκές τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες και αφετέρου αναδεικνύει την ανάγκη για εφαρμογή πρωτοκόλλων συστηματικής αξιολόγησης του πόνου στους ασθενείς ΜΕΘ.<sup>69</sup> Η χορήγηση ρεμφαιντανύλης στην παρούσα μελέτη σχετίστηκε με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης πόνου, ωστόσο η δόση της ρεμφαιντανύλης δεν σχετίστηκε με την παρουσία πόνου. Οι παρατηρήσεις του πόνου στις πρώτες πέντε μέρες νοσηλείας των ασθενών έγιναν με την κλίμακα CPOT που έχει

σταθμιστεί για την αξιολόγηση παρουσίας πόνου και όχι έντασης πόνου. Επομένως, ενδεχομένως οποιαδήποτε αλλαγή στη δόση της ρεμφαιντανύλης να μην μεταφραζόταν σε αλλαγή της βαθμολογίας της κλίμακας CPOT, ιδιαίτερα σε κατεσταλμένους ασθενείς. Η χορήγηση προποφόλης και μιδαζολάμης δεν σχετίστηκε με την παρουσία πόνου στην μελέτη, όπως ήταν αναμενόμενο, καθώς πρόκειται για κατασταλτικούς παράγοντες.<sup>135</sup>

#### **4.4.2 Διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα σχετικά με την παρουσία πόνου στη ΜΕΘ**

Οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στην εντατική θεραπεία αναφέρονται αρκετά στη βιβλιογραφία.<sup>133,136-138</sup> Ωστόσο, αυτές οι διαφορές συνήθως αναφέρονται στο πλαίσιο της περιγραφής των δημογραφικών χαρακτηριστικών των δειγμάτων και όχι ως ειδικά ευρήματα. Οι γυναίκες συνήθως αντιπροσωπεύουν μικρότερο δείγμα στις μελέτες για την εντατική θεραπεία.<sup>139</sup> Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν πως οι γυναίκες είναι λιγότερο πιθανό να λάβουν ειδικές θεραπείες στην εντατική (για παράδειγμα μηχανική υποστήριξη αναπνοής ή εξωνεφρική κάθαρση), είναι περισσότερο πιθανό να βρεθούν στη συζήτηση απόσυρσης της θεραπείας σε μικρότερη βαρύτητα νόσου<sup>140</sup> και έχουν μεγαλύτερη θνητότητα.<sup>133,136,137,141</sup> Οι γυναίκες στην παρούσα μελέτη έλαβαν μικρότερη δόση αναλγησίας (ρεμφαιντανύλη) και είχαν υψηλότερη θνητότητα. Μελλοντικές μελέτες διερεύνησης διαφορών μεταξύ των φύλων θα μπορούσαν να εμπλουτίσουν να κατανόησή μας σχετικά με την πιθανή σχέση των κοινωνικών προσδιοριστών και της διαφορετικότητας των θεραπειών ή/ και της έκβασης στις γυναίκες. Τέτοιες μελέτες θα μπορούσαν επιπλέον να προσφέρουν δεδομένα που θα ενισχύσουν τη βελτίωση της κλινικής πρακτικής και της νοσηλευτικής φροντίδας τόσο για τις γυναίκες, όσο και για τους άνδρες.

##### **4.4.2.1 Χορήγηση ρεμφαιντανύλης**

Στην παρούσα μελέτη, οι γυναίκες έλαβαν σημαντικά χαμηλότερη δόση αναλγησίας (ρεμφαιντανύλης) από τους άνδρες στη Φάση I, κάτι το οποίο καταγράφηκε και σε μια ακόμα μελέτη στην οποία οι γυναίκες έλαβαν λιγότερη αναλγησία με οπιοειδή μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, κατόπιν προσαρμογής για συγκυτικούς παράγοντες.<sup>138</sup> Οι συγγραφείς της μελέτης δεν κατέγραψαν διαφορά μεταξύ ανδρών-γυναικών σχετικά με τη χορήγηση μη-οπιοειδών αναλγητικών.<sup>138</sup> Στην παρούσα μελέτη, ο μοναδικός αναλγητικός παράγοντας που χορηγήθηκε πριν το γύρισμα επί κλίνης ήταν η ρεμφαιντανύλη (σε συνεχή έγχυση), με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η σύγκριση

με τη χορήγηση μη-οπιοειδών σκευασμάτων. Παρά την ομοιότητα σχετικά με τη μικρότερη δόση οπιοειδούς αναλγησίας στις γυναίκες μεταξύ των δύο μελετών, είναι απαραίτητο να σημειωθεί πως, όπως αναφέρουν και οι συγγραφείς, ο αναδρομικός σχεδιασμός δεν τους επέτρεψε να ελέγξουν κατάλληλα το επίπεδο της καταστολής και την παρουσία πόνου στη διάρκεια παραμονής του δείγματός τους στη ΜΕΘ. Η διαφορά στην χορήγηση αναλγησίας μεταξύ των δύο φύλων ενδέχεται να πηγάζει από διαφορές στις πρακτικές διαχείρισης του πόνου στην εκάστοτε ΜΕΘ, συμπεριφορές συνταγογράφησης οπιοειδών και φαρμακοδυναμικής των οπιοειδών στις γυναίκες.<sup>142-145</sup>

#### **4.4.2.2 Χορήγηση δεξμεδετομιδίνης**

Αντίθετα, μεγαλύτερη δόση δεξμεδετομιδίνης σχετίστηκε σημαντικά με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης πόνου στη διάρκεια των πέντε ημερών νοσηλείας, στους άνδρες ασθενείς, μετά και από την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Μια μελέτη που προσπάθησε να εξαιολογήσει τη αναλγοκαταστολή με τη χορήγηση δεξμεδετομιδίνης, δεν βρήκε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με το φύλο, την ηλικία, το σωματικό βάρος, τη βαρύτητα νόσου και τη διάρκεια της έγχυσης.<sup>146</sup> Σε μια άλλη μελέτη, η πρόωπη καταστολή των ασθενών ΜΕΘ με δεξμεδετομιδίνη σχετίστηκε με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τη συνήθη κατασταλτική αγωγή που χορηγείται.<sup>147</sup> Μια τυχαioποιημένη δοκιμή που συνέκρινε τη χρήση μιδαζολάμης με τη χρήση δεξμεδετομιδίνης σε ασθενείς ΜΕΘ, δεν βρήκε σημαντική διαφορά στον χρόνο που χρειάστηκε να επιτευχθεί παρόμοιο επίπεδο καταστολής, ωστόσο η χρήση δεξμεδετομιδίνης σχετίστηκε με λιγότερα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα.<sup>148</sup> Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν πως υπάρχει στατιστικά και κλινικά σημαντική συσχέτιση της χορήγησης δεξμεδετομιδίνης με την παρουσία πόνου ανάμεσα στα δύο φύλα. Με βάση τα ευρήματα αυτά, θα μπορούσαν να διερευνηθούν μελλοντικά οι ιδιότητες της δεξμεδετομιδίνης σχετικά με την παρουσία πόνου σε μεγάλης κλίμακας, τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές ώστε να ενισχυθεί η κατανόηση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης και, ενδεχομένως, να ενθαρρυνθεί η χρήση της στα πρωτόκολλα αναλγοκαταστολής στη ΜΕΘ.<sup>135,149</sup>

#### **4.4.2.3 Υπερ-φλεγμονή**

Η παρουσία φλεγμονής ή υπερ-φλεγμονής μέσω της τιμής της CRP (CRP>5mg/L και CRP>100mg/L, αντίστοιχα) διερευνήθηκε, όπως έχει αναφερθεί πιο πάνω, σε δύο

μελέτες για την πιθανή σχέση της στην εμφάνιση χρόνιου πόνου.<sup>79,96</sup> Η ομάδα των Koster-Brower et al. βρήκε πως οι μέρες με υπερ-φλεγμονή σχετίστηκαν σημαντικά με την εμφάνιση χρόνιου πόνου σε ασθενείς μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ.<sup>79</sup> Παρόλο που στην παρούσα διατριβή δεν επιβεβαιώθηκε το εν λόγω εύρημα στους επιζήσαντες μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ, αναδείχθηκε η σημαντική συσχέτιση της υπερ-φλεγμονής στις γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πόνου στη διάρκεια των πρώτων 5 ημερών παραμονής στη ΜΕΘ. Το εύρημα αυτό θα ήταν χρήσιμο να μελετηθεί περαιτέρω ούτως ώστε να ενισχυθεί η κατανόηση της σχέσης της φλεγμονής με την παρουσία πόνου στα δύο φύλα.

#### **4.5 Οι εφαρμογές της Τεχνητής Νοημοσύνης στη μελέτη του πόνου μετά τη ΜΕΘ**

Η Τεχνητή Νοημοσύνη (Artificial Intelligence, AI) αποτελεί ένα ταχέως εξελισσόμενο πεδίο της επιστήμης των υπολογιστών που αναφέρεται στην ικανότητα ενός συστήματος ή μηχανής να εκτελεί λειτουργίες που παραδοσιακά απαιτούν ανθρώπινη νοημοσύνη — όπως η λήψη αποφάσεων, η αναγνώριση προτύπων, η πρόβλεψη και η μάθηση από εμπειρία. Ένα βασικό υποπεδίο της AI είναι η Μηχανική Μάθηση (Machine Learning, ML), η οποία βασίζεται στη χρήση αλγορίθμων που επιτρέπουν στους υπολογιστές να «μαθαίνουν» από δεδομένα και να βελτιώνονται σταδιακά χωρίς να είναι ρητά προγραμματισμένοι. Οι μέθοδοι ML περιλαμβάνουν αλγορίθμους όπως τα νευρωνικά δίκτυα, τα δέντρα αποφάσεων, τα συστήματα ταξινόμησης και τα μοντέλα ενισχυμένης μάθησης, τα οποία έχουν τη δυνατότητα να εντοπίζουν πολύπλοκες σχέσεις και μοτίβα σε μεγάλα σύνολα δεδομένων.

Η αυξανόμενη πολυπλοκότητα των κλινικών, βιολογικών και ψυχολογικών παραμέτρων που εμπλέκονται στην εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ έχει οδηγήσει στη διερεύνηση μεθόδων Τεχνητής Νοημοσύνης και Μηχανικής Μάθησης για την ανάλυση τέτοιων δεδομένων.<sup>150</sup> Οι αλγόριθμοι αυτοί επιτρέπουν την αναγνώριση μη γραμμικών σχέσεων και συμπλεγμάτων παραγόντων κινδύνου που δεν είναι εύκολα ανιχνεύσιμα με τις παραδοσιακές στατιστικές μεθόδους. Σε πρόσφατες μελέτες, τεχνικές όπως οι decision trees, random forests, neural networks και τα support vector machines (SVMs) έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη επιπλοκών, την πρόγνωση έκβασης και την ταυτοποίηση υποομάδων ασθενών υψηλού κινδύνου.<sup>151</sup> Η εφαρμογή τέτοιων

εργαλείων στη μελέτη του χρόνιου πόνου μπορεί να προσφέρει εξατομικευμένη πρόγνωση και να ενισχύσει τη λήψη κλινικών αποφάσεων σε πρώιμο στάδιο. Επιπλέον, η αξιοποίηση τέτοιων τεχνικών σε συνδυασμό με δεδομένα από τον πραγματικό κόσμο (real-world data) μπορεί να οδηγήσει σε νέα ερευνητικά μοντέλα και προληπτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του πόνου μετά τη ΜΕΘ.

Η βάση δεδομένων που συγκεντρώθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής -η οποία περιλαμβάνει δημογραφικά χαρακτηριστικά, κλινικές μεταβλητές, φυσιολογικά και εργαστηριακά δεδομένα, καθώς και ποσοτικά αποτελέσματα από σταθμισμένες κλίμακες πόνου, PTSD και ποιότητας ζωής- προσφέρει ένα πλούσιο υπόβαθρο για τη μελλοντική εφαρμογή μεθόδων μηχανικής μάθησης. Μέσω της αξιοποίησης αυτών των δεδομένων, μπορούν να αναπτυχθούν προγνωστικά μοντέλα για την έγκαιρη ταυτοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση χρόνιου πόνου, στηριζόμενα σε πολυδιάστατα προφίλ. Επιπλέον, η ενσωμάτωση συμπεριφορικών δεικτών (όπως η CPOT κατά τη διάρκεια του γυρίσματος στη ΜΕΘ), σε συνδυασμό με κλινικές παραμέτρους (π.χ. χρήση αναλγησίας, μέθοδοι αερισμού, διάρκεια νοσηλείας), μπορεί να οδηγήσει σε στοχευμένες παρεμβάσεις πρόληψης και εξατομικευμένης φροντίδας. Η διερεύνηση αυτής της προσέγγισης συνιστά μία από τις βασικές προτάσεις για μελλοντική έρευνα και πιθανή επέκταση της παρούσας μελέτης σε νέα, πολυκεντρικά δείγματα.

#### **4.6 Περιορισμοί μελέτης**

Η παρούσα μελέτη φέρει όλους τους περιορισμούς που πηγάζουν από τον μονοκεντρικό σχεδιασμό της. Βάσει σχεδιασμού, ήταν δυνατή η διερεύνηση πιθανών παραγόντων κινδύνου, η προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες και η συσχέτιση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και του πόνου/χρόνιου πόνου, ωστόσο, η αιτιακή συσχέτιση δεν ήταν δυνατό να πιστοποιηθεί.

Στη Φάση I, το διάστημα των πέντε συνεχόμενων ημερών από τη στιγμή της εισόδου στη ΜΕΘ για τη διεξαγωγή των παρατηρήσεων, αποφασίστηκε για λογιστικούς λόγους. Ιδανικά, η παρουσία πόνου θα έπρεπε να αξιολογηθεί σε όλη τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, ωστόσο, αποφασίστηκε η διεξαγωγή των μετρήσεων για το μέγιστο δυνατό διάστημα με βάσει τους διαθέσιμους πόρους. Η παρουσία πόνου αξιολογήθηκε σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό με την συμπεριφορική κλίμακα CPOT,

η οποία έχει σταθμιστεί για τον πληθυσμό αυτό. Ωστόσο, δεδομένου πως η εμπειρία του πόνου είναι πολυπαραγοντική και πολύπλοκη και το δείγμα της μελέτης ήταν κατασταλαμένοι ασθενείς, στις περιπτώσεις που δεν καταγράφηκαν συμπεριφορές ενδεικτικές παρουσίας πόνου με την κλίμακα CROT, δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί εξολοκλήρου η απουσία του βιώματος του πόνου. Επομένως, τα ευρήματα της μελέτης ενδέχεται να υπο-εκτιμούν το βίωμα του πόνου στο δείγμα των ασθενών.

Ακόμα, οι μετρήσεις της παρουσίας πόνου με την κλίμακα CROT έγιναν από έναν παρατηρητή, την κύρια ερευνήτρια της μελέτης, λόγω σοβαρής έλλειψης προσωπικού στη ΜΕΘ που διεξήχθη η μελέτη, περιορίζοντας έτσι τη συμμετοχή άλλων επαγγελματιών υγείας. Η συμμετοχή επιπλέον παρατηρητών θα ενίσχυε τόσο τον αριθμό, όσο και την αντικειμενικότητα των μετρήσεων. Προκειμένου να περιοριστεί το συστηματικό σφάλμα, ένας δεύτερος νοσηλευτής εκπαιδεύτηκε εθελοντικά στη χρήση της CROT και αξιολόγησε ταυτόχρονα και τυφλά, τους πρώτους 15 ασθενείς. Με τον τρόπο αυτό μετρήθηκε και καταγράφηκε ο συντελεστής συμφωνίας μεταξύ παρατηρητών, ώστε να εξασφαλιστεί η αξιοπιστία των μετρήσεων.

Ακόμα, η επιλογή των συνδυασμών των φαρμάκων αναλγησίας και καταστολής αλλά και των χορηγούμενων δόσεων, αποφασίζοταν κλινικά από τον υπεύθυνο ιατρό του εκάστοτε ασθενή. Είναι σημαντικό, επίσης, να τονιστεί πως η χορήγηση αναλγησίας και καταστολής καταγράφηκε μόνο για το διάστημα έως και μία ώρα πριν το γύρισμα, επομένως δεν αντικατοπτρίζει το σύνολο των αναλγητικών και κατασταλτικών φαρμάκων που έλαβαν οι ασθενείς στις 5 μέρες της παρακολούθησης. Η καθημερινή καταγραφή της δοσολογίας και του είδους των αναλγητικών και κατασταλτικών φαρμάκων που λαμβάνουν οι ασθενείς μπορεί να συμβάλει στην ανάλυση των διαφορών στη φαρμακευτική αγωγή μεταξύ ανδρών και γυναικών. Ωστόσο, η καταγραφή των φαρμάκων που χορηγούνται αμέσως πριν ή μετά από ένα επώδυνο επεισόδιο παρέχει πιο στοχευμένες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις τους τη στιγμή της διαχείρισης του πόνου.

Στη Φάση II, το ποσοστό της στατιστικής ισχύος του αναλυθέντος δείγματος επιζήσαντων ήταν 73%, το οποίο είναι μικρότερο από το σύνηθες 80%. Ωστόσο, στις μελέτες σε επιζήσαντες ασθενείς μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ, η παραμονή των συμμετεχόντων στις μελέτες σε διαστήματα του follow-up και τα μεγέθη των δειγμάτων που αναλύονται ποικίλουν αρκετά μεταξύ των μελετών, ενώ το 94% των δημοσιευμένων μελετών δεν αναφέρουν τα μεγέθη και τα ποσοστά ισχύος των δειγμάτων τους.<sup>152</sup> Στην

παρούσα μελέτη, η στρατολόγηση περισσότερων ασθενών προκειμένου να επιτευχθεί ο αρχικός αριθμός μεγέθους του δείγματος ήταν αδύνατη, καθώς η ΜΕΘ στην οποία έλαβε χώρα μετατράπηκε σε αποκλειστικά COVID-19 ΜΕΘ, όπου οι ασθενείς ελάμβαναν στάγδην ενδοφλέβιους νευρομυϊκούς αποκλειστές (κριτήριο αποκλεισμού από τη συμμετοχή). Για το λόγο αυτό, υπολογίστηκε post-hoc το ποσοστό της ισχύος του νέου δείγματος επιζήσαντων.

Ένας επιπλέον περιορισμός της διατριβής αφορά στην έλλειψη καταγραφής της παρουσίας πόνου κατά τη στιγμή του εξιτηρίου από τη ΜΕΘ (ενδεικτικά θα μπορούσε να αναφερθεί ως χρονικό σημείο T0). Η απουσία αυτής της μέτρησης στερεί από την διατριβή τη δυνατότητα αξιολόγησης του πόνου αμέσως μετά τη φάση της εντατικής θεραπείας, καθώς και της ενδεχόμενης σχέσης του με την παρουσία συμπτωμάτων PTSD και επιπέδου ποιότητας ζωής. Παρόλο που η παρουσία πόνου τη στιγμή του εξιτηρίου από τη ΜΕΘ έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση χρόνιου πόνου την πρόσφατη μελέτη των Bourdiol et al. (2023), οι διαθέσιμοι πόροι της παρούσας διατριβής περιόρισαν την καταγραφή του πόνου στο εξιτήριο. Η συστηματική καταγραφή του πόνου στο εξιτήριο θα μπορούσε να προσφέρει επιπλέον πληροφορίες για την έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου και αποτελεί πρόταση για μελλοντικές μελέτες.

Ακόμα, το χαμηλό ποσοστό απάντησης των επιζήσαντων στις χρονικές στιγμές μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ, μπορεί να προκάλεσε σφάλμα αυτό-επιλογής. Ενδέχεται ένας αριθμός επιζήσαντων με σοβαρότερα ή λιγότερο σοβαρά συμπτώματα PTSD, ή με καλύτερη ή χειρότερη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, να μην έλαβε μέρος στις χρονικές στιγμές της Φάσης II. Συνεπώς, υπάρχει ο κίνδυνος της υπό ή υπέρ-εκτίμησης των συμπτωμάτων PTSD και του επιπέδου της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής.

Επιπρόσθετα, η χρήση των κλιμάκων DTS και SF-36v2 μέσω τηλεφώνου και όχι μέσω αυτό-αναφοράς των συμμετεχόντων, ενδεχομένως προκαλεί αβεβαιότητα στις απαντήσεις που έδωσαν οι επιζήσαντες.<sup>108</sup> Σύμφωνα με τους Cuthbertson et al., ο πλέον ενδεδειγμένος τρόπος αξιολόγησης πιθανών ψυχιατρικών συμπτωμάτων είναι δια ζώσης, όπου μη-λεκτικές συμπεριφορές των αξιολογούμενων μπορούν να ληφθούν υπόψη στην αξιολόγηση.<sup>108</sup> Ωστόσο, σημειώνεται πως η τηλεφωνική συνέντευξη είναι μια αποδεκτή εναλλακτική όταν υπάρχει περιορισμός σε χρόνο, τόπο ή πόρους.<sup>153</sup> Οι τηλεφωνικές συνεντεύξεις επιλέχθηκαν στην παρούσα μελέτη για λογιστικούς λόγους, καθώς αρκετοί

από τους επιζήσαντες δεν διέμεναν κοντά στο νοσοκομείο που είχαν νοσηλευτεί, αλλά και για λόγους προστασίας της δημόσιας υγείας στη διάρκεια της πανδημίας COVID-19.

## 5 Συμπεράσματα

Τα ευρήματα της παρούσας διατριβής επιβεβαιώνουν τα ευρήματα μελετών που αναγνωρίζουν τον χρόνιο πόνο ως ένα σημαντικό πρόβλημα μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ. Μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης χρόνιου πόνου, ενώ οι επιζήσαντες που ανέφεραν χρόνιο πόνο, ήταν σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση συμπτωμάτων PTSD και χαμηλότερου επιπέδου σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ. Παρόλο που η ερμηνεία των αποτελεσμάτων σχετικά με τη γενίκευση των ευρημάτων θα πρέπει να γίνει με προσοχή, τα ευρήματα της μελέτης αναδεικνύουν τη σημαντικότητα της αναγνώρισης των ασθενών σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά τη ΜΕΘ. Η αναγνώριση των επιζήσαντων που είναι σε υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, με σκοπό την παρακολούθησή τους και ανάπτυξη κλινικών παρεμβάσεων για την πρόληψη ή ελαχιστοποίηση του βιώματος του χρόνιου πόνου, μπορεί να επιδράσει στην εμφάνιση συμπτωμάτων PTSD και στο επίπεδο της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής μετά τη ΜΕΘ.

Επιπλέον, μέσω της παρούσας διατριβής, αναδεικνύεται η ανάγκη για ανάπτυξη και εφαρμογή κλινικών παρεμβάσεων που θα στοχεύουν στη μείωση της διάρκειας παραμονής των ασθενών στη ΜΕΘ, όπου είναι δυνατό, ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος εμφάνισης χρόνιου πόνου και να ενισχυθεί η ανάρρωσή τους μετά την έξοδο από αυτή. Τέτοιες παρεμβάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν στρατηγικές ενίσχυσης της διαδικασίας ανάρρωσης των ασθενών και στρατηγικές πρόληψης εναντίον των επιπλοκών που μπορεί να επιμηκύνουν την παραμονή τους στη ΜΕΘ.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης αποτελούν, επίσης, προκαταρκτικά στοιχεία ανάδειξης της συσχέτισης μεταξύ του φύλου και της παρουσίας πόνου σε διασωληνωμένους, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς ΜΕΘ. Παρά το γεγονός πως οι άνδρες έλαβαν μεγαλύτερη δόση οπιοειδούς αναλγησίας, περισσότεροι άνδρες εμφάνισαν δείκτες παρουσίας πόνου την πρώτη μέρα νοσηλείας τους. Επιπρόσθετα, η μελέτη κατέγραψε σημαντική διαφορά στη χορηγούμενη αναλγησία μεταξύ ανδρών και γυναικών, το οποίο επιβεβαιώνεται στη βιβλιογραφία. Μελλοντικές προοπτικές, μεγάλης κλίμακας, τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τις διαφορές της εμπειρίας του πόνου σε άνδρες και γυναίκες, θα μπορούσαν να ενισχύσουν την κατανόηση αυτής της πολύπλοκης

εμπειρίας και να βελτιώσουν την ποιότητα της προσφερόμενης φροντίδας υγείας των ασθενών ΜΕΘ, ανεξάρτητα από το φύλο.

Μελλοντικές προοπτικές μελέτες με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε περισσότερα χρονικά σημεία μετά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, θα μπορούσαν να εφαρμόσουν πολυκεντρικό σχεδιασμό και με μεγάλο δείγμα επιζήσαντων, ώστε να ενισχυθεί η γενίκευση των ευρημάτων. Μελλοντικές έρευνες θα μπορούσαν να ενισχυθούν με την ενσωμάτωση ποιοτικής μεθοδολογίας, μέσω της διεξαγωγής ημιδομημένων συνεντεύξεων με ασθενείς που έχουν νοσηλευτεί σε ΜΕΘ. Η προσέγγιση αυτή θα ενισχύσει την εις βάθος κατανόηση της βιωματικής διάστασης του πόνου, των ψυχοκοινωνικών του προεκτάσεων και των παραγόντων που οι ίδιοι οι ασθενείς θεωρούν σημαντικούς στην εμπειρία και την ανακούφισή του. Τέτοια δεδομένα θα μπορούσαν να εμπλουτίσουν τα ποσοτικά ευρήματα και να ενισχύσουν την ανάπτυξη εξατομικευμένων παρεμβάσεων.

Ακόμα, θα μπορούσαν να διερευνηθούν πιθανοί μηχανισμοί που συμμετέχουν τόσο στη συσχέτιση της μεγαλύτερης διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ με την παρουσία χρόνιου πόνου, όσο και στη συσχέτιση του χρόνιου πόνου με τη συμπτωματολογία του PTSD και του χαμηλότερου επιπέδου σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής μετά τη ΜΕΘ. Η ανάπτυξη συγκεκριμένων κλινικών παρεμβάσεων για τη βελτίωση της μακροχρόνιας έκβασης των ασθενών μετά τη ΜΕΘ, θα μπορούσε να βασιστεί στα ευρήματα της παρούσας, αλλά και μελλοντικών μελετών. Τέλος, η μελλοντική αξιοποίηση μεθόδων μηχανικής μάθησης στη βάση δεδομένων της παρούσας μελέτης και μελλοντικών μελετών θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων για την εμφάνιση χρόνιου πόνου μετά τη ΜΕΘ, ενισχύοντας την έγκαιρη ανίχνευση ασθενών υψηλού κινδύνου και την εξατομίκευση της φροντίδας.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bourdiol A, Legros V, Vardon-Bouines F, et al. Prevalence and risk factors of significant persistent pain symptoms after critical care illness: a prospective multicentric study. *Crit Care*. 2023;27(1):199. doi:10.1186/s13054-023-04491-w
2. Langerud AK, Rustøen T, Brunborg C, Kongsgaard U, Stubhaug A. Prevalence, Location, and Characteristics of Chronic Pain in Intensive Care Survivors. *Pain Manag Nurs*. 2018;19(4):366-376. doi:10.1016/j.pmn.2017.11.005
3. Pearson SD, Patel BK. Evolving targets for sedation during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(1):47-52. doi:10.1097/MCC.0000000000000687
4. Gélinas C, Puntillo KA, Joffe AM, Barr J. A validated approach to evaluating psychometric properties of pain assessment tools for use in nonverbal critically ill adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(2):153-168. doi:10.1055/s-0033-1342970
5. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surg Oxf*. 2016;34(2):55-59. doi:10.1016/j.mpsur.2015.11.005
6. Dorsey SG, Starkweather AR, eds. *Genomics of Pain and Co-Morbid Symptoms*. Springer International Publishing; 2020. doi:10.1007/978-3-030-21657-3
7. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
8. 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;12(4):230-250. doi:10.1016/j.pmn.2011.10.002
9. Hadjistavropoulos T, Craig KD, Duck S, et al. A biopsychosocial formulation of pain communication. *Psychol Bull*. 2011;137(6):910-939. doi:10.1037/a0023876
10. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science*. 1965;150(3699):971-979. doi:10.1126/science.150.3699.971
11. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*. 2013;109(1):5-12. doi:10.1152/jn.00457.2012
12. Hadjistavropoulos T, Craig KD. A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: a communications model. *Behav Res Ther*. 2002;40(5):551-570. doi:10.1016/S0005-7967(01)00072-9
13. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;82(Supplement 1):S121-S126. doi:10.1016/S0304-3959(99)00145-1

14. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci.* 1990;13(3):88-92. doi:10.1016/0166-2236(90)90179-E
15. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Psychodyn Psychiatry.* 2012;40(3):377-396. doi:10.1521/pdps.2012.40.3.377
16. Gélinas C. Pain assessment in the critically ill adult: Recent evidence and new trends. *Intensive Crit Care Nurs.* 2016;34:1-11. doi:10.1016/j.iccn.2016.03.001
17. Bridgestock C, Rae CP. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesth Intensive Care Med.* 2013;14(11):480-483. doi:10.1016/j.mpaic.2013.08.004
18. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019;160(1):19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
19. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. *Mil Med.* 2016;181(5):397-399. doi:10.7205/MILMED-D-16-00012
20. Mifflin KA, Kerr BJ. The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. *Can J Anesth Can Anesth.* 2014;61(2):112-122. doi:10.1007/s12630-013-0087-4
21. Finnerup N, Sorensen L, Bieringsorensen F, Johannesen I, Jensen T. Segmental hypersensitivity and spinothalamic function in spinal cord injury pain. *Exp Neurol.* 2007;207(1):139-149. doi:10.1016/j.expneurol.2007.06.001
22. Kyranou M, Puntillo K. The transition from acute to chronic pain: might intensive care unit patients be at risk? *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):36. doi:10.1186/2110-5820-2-36
23. Puntillo KA, Max A, Timsit JF, et al. Determinants of Procedural Pain Intensity in the Intensive Care Unit. The Europain® Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(1):39-47. doi:10.1164/rccm.201306-1174OC
24. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit\*: *Crit Care Med.* 2006;34(6):1691-1699. doi:10.1097/01.CCM.0000218416.62457.56
25. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825-e873. doi:10.1097/CCM.0000000000003299
26. Bolesta S, Burry L, Perreault MM, et al. International Analgesia and Sedation Weaning and Withdrawal Practices in Critically Ill Adults: The Adult Iatrogenic Withdrawal Study in the ICU\*. *Crit Care Med.* 2023;51(11):1502-1514. doi:10.1097/CCM.0000000000005951

27. Ayasrah SM. Pain among non-verbal critically ill mechanically ventilated patients: Prevalence, correlates and predictors. *J Crit Care.* 2019;49:14-20. doi:10.1016/j.jcrc.2018.10.002
28. Robleda G, Roche-Campo F, Membrilla-Martínez L, et al. Evaluation of pain during mobilization and endotracheal aspiration in critical patients.
29. Özsaban A, Üzen Cura Ş, Yılmaz Coşkun E, Kibar D. Investigation of pain associated with endotracheal aspiration and affecting factors in an intensive care setting: A prospective observational study. *Aust Crit Care.* 2023;36(5):687-694. doi:10.1016/j.aucc.2022.11.010
30. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Puntillo KA, et al. Pain related to tracheal suctioning in awake acutely and critically ill adults: A descriptive study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2008;24(1):20-27. doi:10.1016/j.iccn.2007.05.002
31. Olsen BF, Valeberg BT, Jacobsen M, Småstuen MC, Puntillo K, Rustøen T. Pain in intensive care unit patients—A longitudinal study. *Nurs Open.* 2021;8(1):224-231. doi:10.1002/nop2.621
32. Papathanassoglou E, Mpouzika M, Giannakopoulou M, et al. Association between lymphocyte expression of the apoptotic receptor Fas and pain in critically ill patients. *J Pain Res.* 2017;Volume 10:175-181. doi:10.2147/JPR.S118105
33. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit: Executive summary. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(1):53-58. doi:10.1093/ajhp/70.1.53
34. Puntillo KA, White C, Bonham Morris A, et al. Patients' perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II. *Am J Crit Care.* 2001;10(4):238-251.
35. Gélinas C. Management of pain in cardiac surgery ICU patients: Have we improved over time? *Intensive Crit Care Nurs.* 2007;23(5):298-303. doi:10.1016/j.iccn.2007.03.002
36. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, Stanik-Hutt J, White CA, Wild LR. Pain behaviors observed during six common procedures: results from Thunder Project II. *Crit Care Med.* 2004;32(2):421-427. doi:10.1097/01.CCM.0000108875.35298.D2
37. 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.* 2006;15(4):420-427. doi:10.4037/ajcc2006.15.4.420
38. Nelson JE, Meier DE, Oei EJ, et al. Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. *Crit Care Med.* 2001;29(2):277-282. doi:10.1097/00003246-200102000-00010
39. Puntillo KA. Pain experiences of intensive care unit patients. *Heart Lung J Crit Care.* 1990;19(5 Pt 1):526-533.

40. Chanques G, Viel E, Constantin JM, et al. The measurement of pain in intensive care unit: Comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain*. 2010;151(3):711-721. doi:10.1016/j.pain.2010.08.039
41. Gélinas C. [The Faces Pain Thermometer: a new tool for critically ill adults]. *Perspect Infirm Rev Off Ordre Infirm Infirm Quebec*. 2007;4(4):12-20.
42. De Jong A, Molinari N, De Lattre S, et al. Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: a prospective interventional study (the NURSE-DO project). *Crit Care*. 2013;17(2):R74. doi:10.1186/cc12683
43. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. 2001;29(12).
44. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(6):796-804. doi:10.1097/ACO.0b013e3283183fe4
45. Aslanidis T, Grosomanidis V, Karakoulas K, Chatzistiriou A. Electrodermal Activity Monitoring During Painful Stimulation in Sedated Adult Intensive Care Unit Patients: a Pilot Study. *Acta Medica Hradec Kralove Czech Repub*. 2018;61(2):47-52. doi:10.14712/18059694.2018.50
46. Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J. Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia*. 2009;64(7):727-731. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05834.x
47. López De Audicana-Jimenez De Aberasturi Y, Vallejo-De La Cueva A, Aretxabala-Cortajarena N, et al. Pupillary dilation reflex and behavioural pain scale: Study of diagnostic test. *Intensive Crit Care Nurs*. 2023;74:103332. doi:10.1016/j.iccn.2022.103332
48. López-de-Audicana-Jimenez-de-Aberasturi Y, Vallejo-De-la-Cueva A, Bermudez-Ampudia C, Perez-Francisco I, Bengoetxea-Ibarondo MB, Parraza-Diez N. The comparison of pupillometry to standard clinical practice for pain and preemptive analgesia before endotracheal suctioning: A randomized controlled trial. *Intensive Crit Care Nurs*. 2025;88:103975. doi:10.1016/j.iccn.2025.103975
49. Pudas-Tähkä SM, Salanterä S. Reliability of three linguistically and culturally validated pain assessment tools for sedated ICU patients by ICU nurses in Finland. *Scand J Pain*. 2018;18(2):165-173. doi:10.1515/sjpain-2017-0139
50. Chanques G, Payen JF, Mercier G, et al. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med*. 2009;35(12):2060. doi:10.1007/s00134-009-1590-5
51. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation–Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-1344. doi:10.1164/rccm.2107138

52. McGuire DB. Comprehensive and multidimensional assessment and measurement of pain. *J Pain Symptom Manage.* 1992;7(5):312-319. doi:10.1016/0885-3924(92)90064-O
53. Chen YY, Lai YH, Shun SC, Chi NH, Tsai PS, Liao YM. The Chinese Behavior Pain Scale for critically ill patients: Translation and psychometric testing. *Int J Nurs Stud.* 2011;48(4):438-448. doi:10.1016/j.ijnurstu.2010.07.016
54. Gélinas C, Johnston C. Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *Clin J Pain.* 2007;23(6):497-505. doi:10.1097/AJP.0b013e31806a23fb
55. Li Q, Wan X, Gu C, et al. Pain Assessment Using the Critical-Care Pain Observation Tool in Chinese Critically Ill Ventilating Adults. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(5):975-982. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.01.014
56. Gélinas C, Harel F, Fillion L, Puntillo KA, Johnston CC. Sensitivity and Specificity of the Critical-Care Pain Observation Tool for the Detection of Pain in Intubated Adults After Cardiac Surgery. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(1):58-67. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.12.022
57. 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. doi:10.1155/2015/503830
58. De Papathanassoglou E. Recent advances in understanding pain: what lies ahead for critical care?: Guest Editorial. *Nurs Crit Care.* 2014;19(3):110-113. doi:10.1111/nicc.12097
59. A??ssaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, Abidi K, Abouqal R. Validation of a Behavioral Pain Scale in Critically Ill, Sedated, and Mechanically Ventilated Patients: *Anesth Analg.* 2005;101(5):1470-1476. doi:10.1213/01.ANE.0000182331.68722.FF
60. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):945-954. doi:10.1093/bja/aeu187
61. Epstein J, Breslow MJ. THE STRESS RESPONSE OF CRITICAL ILLNESS. *Crit Care Clin.* 1999;15(1):17-33. doi:10.1016/S0749-0704(05)70037-3
62. Cuesta JM, Singer M. The stress response and critical illness: A review\*. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3283-3289. doi:10.1097/CCM.0b013e31826567eb
63. Puntillo KA, Miaskowski C, Kehrle K, Stannard D, Gleeson S, Nye P. Relationship between behavioral and physiological indicators of pain, critical care patients' self-reports of pain, and opioid administration. *Crit Care Med.* 1997;25(7):1159-1166. doi:10.1097/00003246-199707000-00017
64. Kaufmann T, Strasser A, Jost PJ. Fas death receptor signalling: roles of Bid and XIAP. *Cell Death Differ.* 2012;19(1):42-50. doi:10.1038/cdd.2011.121

65. Williams TA, Martin S, Leslie G, et al. Duration of Mechanical Ventilation in an Adult Intensive Care Unit After Introduction of Sedation and Pain Scales. *Am J Crit Care*. 2008;17(4):349-356. doi:10.4037/ajcc2008.17.4.349
66. Radtke FM, Heymann A, Franck M, et al. How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):1974-1981. doi:10.1007/s00134-012-2658-1
67. Arbour C, Gélinas C, Michaud C. Impact of the Implementation of the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) on Pain Management and Clinical Outcomes in Mechanically Ventilated Trauma Intensive Care Unit Patients: A Pilot Study. *J Trauma Nurs*. 2011;18(1):52-60. doi:10.1097/JTN.0b013e3181ff2675
68. Rose L, Haslam L, Dale C, Knechtel L, McGillion M. Behavioral Pain Assessment Tool for Critically Ill Adults Unable to Self-Report Pain. *Am J Crit Care*. 2013;22(3):246-255. doi:10.4037/ajcc2013200
69. Georgiou E, Paikousis L, Lambrinou E, Merkouris A, Papathanassoglou EDE. The effectiveness of systematic pain assessment on critically ill patient outcomes: A randomised controlled trial. *Aust Crit Care*. 2020;33(5):412-419. doi:10.1016/j.aucc.2019.09.004
70. Faigeles B, Howie-Esquivel J, Miaskowski C, et al. Predictors and Use of Nonpharmacologic Interventions for Procedural Pain Associated with Turning among Hospitalized Adults. *Pain Manag Nurs*. 2013;14(2):85-93. doi:10.1016/j.pmn.2010.02.004
71. Yamashita A, Yamasaki M, Matsuyama H, Amaya F. Risk factors and prognosis of pain events during mechanical ventilation: a retrospective study. *J Intensive Care*. 2017;5(1):17. doi:10.1186/s40560-017-0212-5
72. Kontou P, Kotoulas SC, Kalliontzis S, et al. Evaluation of Pain Scales and Outcome in Critically Ill Patients of a Greek ICU. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2023;37(1):34-43. doi:10.1080/15360288.2022.2149668
73. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception – Part 1: Are there really differences between women and men? *Pain*. 2012;153(3):602-618. doi:10.1016/j.pain.2011.11.025
74. Nahman-Averbuch H, Dayan L, Sprecher E, et al. Sex differences in the relationships between parasympathetic activity and pain modulation. *Physiol Behav*. 2016;154:40-48. doi:10.1016/j.physbeh.2015.11.004
75. Valsø Å, Rustøen T, Småstuen MC, et al. Occurrence and characteristics of pain after ICU discharge: A longitudinal study. *Nurs Crit Care*. 2022;27(5):718-727. doi:10.1111/nicc.12701

76. Calvin JE, Habet K, Parrillo JE. Critical care in the United States. Who are we and how did we get here? *Crit Care Clin.* 1997;13(2):363-376. doi:10.1016/s0749-0704(05)70315-8
77. Battle CE, Lovett S, Hutchings H. Chronic pain in survivors of critical illness: a retrospective analysis of incidence and risk factors. *Crit Care.* 2013;17(3):R101. doi:10.1186/cc12746
78. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J, et al. An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17(3):R100. doi:10.1186/cc12745
79. Koster-Brouwer ME, Rijdsdijk M, Van Os WKM, et al. Occurrence and Risk Factors of Chronic Pain After Critical Illness. *Crit Care Med.* 2020;48(5):680-687. doi:10.1097/CCM.0000000000004259
80. Gravante F, Trotta F, Latina S, et al. Quality of life in ICU survivors and their relatives with post-intensive care syndrome: A systematic review. *Nurs Crit Care.* 2024;29(4):807-823. doi:10.1111/nicc.13077
81. Mäkinen OJ, Bäcklund ME, Liisanantti J, Peltomaa M, Karlsson S, Kalliomäki ML. Persistent pain in intensive care survivors: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2020;125(2):149-158. doi:10.1016/j.bja.2020.04.084
82. Kemp HI, Laycock H, Costello A, Brett SJ. Chronic pain in critical care survivors: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):e372-e384. doi:10.1016/j.bja.2019.03.025
83. Kaarlola A, Pettilä V, Kekki P. Quality of life six years after intensive care. *Intensive Care Med.* 2003;29(8):1294-1299. doi:10.1007/s00134-003-1849-1
84. Hayhurst CJ, Jackson JC, Archer KR, Thompson JL, Chandrasekhar R, Hughes CG. Pain and Its Long-term Interference of Daily Life After Critical Illness. *Anesth Analg.* 2018;127(3):690-697. doi:10.1213/ANE.0000000000003358
85. Baumbach P, Götz T, Günther A, Weiss T, Meissner W. Prevalence and Characteristics of Chronic Intensive Care-Related Pain: The Role of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2016;44(6):1129-1137. doi:10.1097/CCM.0000000000001635
86. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, Viel E, Eledjam JJ, Jaber S. A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2007;107(5):858-860. doi:10.1097/01.anes.0000287211.98642.51
87. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth.* 2019;33(1):131-139. doi:10.1007/s00540-018-2579-4

88. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-366. doi:10.1097/ALN.0000000000002130
89. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference\*. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502-509. doi:10.1097/CCM.0b013e318232da75
90. Kosilek RP, Schmidt K, Baumeister SE, Gensichen J, SMOOTH Study Group. Frequency and risk factors of post-intensive care syndrome components in a multicenter randomized controlled trial of German sepsis survivors. *J Crit Care*. 2021;65:268-273. doi:10.1016/j.jcrc.2021.07.006
91. Inoue S, Nakanishi N, Amaya F, et al. Post-intensive care syndrome: Recent advances and future directions. *Acute Med Surg*. 2024;11(1):e929. doi:10.1002/ams2.929
92. Kahloul M, Kacem I, Sboui MM, et al. Chronic Pain following Chest Trauma: Prevalence, Associated Factors, and Psychosocial Impact. *Pain Res Manag*. 2020;2020:1-8. doi:10.1155/2020/1030463
93. Devine H, Quasim T, McPeake J, Shaw M, Mccallum L, Mactavish P. Chronic pain in intensive care unit survivors: incidence, characteristics and side-effects up to one-year post-discharge. *J Rehabil Med*. Published online 2019:0. doi:10.2340/16501977-2558
94. Van Gulik L, Janssen LI, Ahlers SJGM, et al. Risk factors for chronic thoracic pain after cardiac surgery via sternotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. Published online May 2011:S1010794011003745. doi:10.1016/j.ejcts.2011.03.039
95. Demoro G, Damico V, Murano L, Bolgeo T, D'Alessandro A, Dal Molin A. Long-term consequences in survivors of critical illness. Analysis of incidence and risk factors. *Ann Ist Super Sanita*. 2020;56(1):59-65. doi:10.4415/ANN\_20\_01\_09
96. Baumbach P, Götz T, Günther A, Weiss T, Meissner W. Chronic intensive care-related pain: Exploratory analysis on predictors and influence on health-related quality of life. *Eur J Pain*. 2018;22(2):402-413. doi:10.1002/ejp.1129
97. Boyle M, Murgo M, Adamson H, Gill J, Elliott D, Crawford M. The effect of chronic pain on health related quality of life amongst intensive care survivors. *Aust Crit Care*. 2004;17(3):104-113. doi:10.1016/S1036-7314(04)80012-2
98. Bonafé FSS, de Campos LA, Marôco J, Campos JADB. Brief Pain Inventory: A proposal to extend its clinical application. *Eur J Pain Lond Engl*. 2019;23(3):565-576. doi:10.1002/ejp.1330
99. Nagel B, Gerbershagen HU, Lindena G, Pflingsten M. [Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire]. *Schmerz Berl Ger*. 2002;16(4):263-270. doi:10.1007/s00482-002-0162-1

100. Flaws D, Fraser JF, Laupland K, et al. Time in ICU and post-intensive care syndrome: how long is long enough? *Crit Care Lond Engl.* 2024;28(1):34. doi:10.1186/s13054-024-04812-7
101. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(36):1001-1006. doi:10.15585/mmwr.mm6736a2
102. Tsang A, Von Korff M, Lee S, et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain.* 2008;9(10):883-891. doi:10.1016/j.jpain.2008.05.005
103. Bernfort L, Gerdle B, Rahmqvist M, Husberg M, Levin LÅ. Severity of chronic pain in an elderly population in Sweden--impact on costs and quality of life. *Pain.* 2015;156(3):521-527. doi:10.1097/01.j.pain.0000460336.31600.01
104. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1815-1822. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211476
105. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;93:284-290. doi:10.1016/j.pnpbp.2019.04.006
106. Bonyck C, Rolfsen ML, Richards D, et al. Management of pain and sedation in the intensive care unit. *BMJ.* 2024;387:e079789. doi:10.1136/bmj-2024-079789
107. Farrell SF, Armfield NR, Cabot PJ, et al. C-Reactive Protein (CRP) is Associated With Chronic Pain Independently of Biopsychosocial Factors. *J Pain.* 2024;25(2):476-496. doi:10.1016/j.jpain.2023.09.008
108. Cuthbertson BH, Hull A, Strachan M, Scott J. Post-traumatic stress disorder after critical illness requiring general intensive care. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):450-455. doi:10.1007/s00134-003-2004-8
109. Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, Maclellan G, Vale L. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(1):R6. doi:10.1186/cc8848
110. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
111. Huyler D, McGill CM. Research Design: Qualitative, Quantitative, and Mixed Methods Approaches, by John Creswell and J. David Creswell. Thousand Oaks, CA: Sage Publication, Inc. 275 pages, \$67.00 (Paperback). *New Horiz Adult Educ Hum Resour Dev.* 2019;31(3):75-77. doi:10.1002/nha3.20258

112. Vandenbroucke JP, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLoS Med.* 2007;4(10).
113. Mondschein CF, Monda C. The EU's General Data Protection Regulation (GDPR) in a Research Context. In: Kubben P, Dumontier M, Dekker A, eds. *Fundamentals of Clinical Data Science*. Springer; 2019. Accessed April 21, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543521/>
114. Woolf S, Schünemann HJ, Eccles MP, Grimshaw JM, Shekelle P. Developing clinical practice guidelines: types of evidence and outcomes; values and economics, synthesis, grading, and presentation and deriving recommendations. *Implement Sci.* 2012;7(1):61. doi:10.1186/1748-5908-7-61
115. Obel LM, Adelborg K, Pottegård A, Sørensen HT, Nybo M. Considerations for the use of biochemical laboratory registry data in clinical and public health research. *J Clin Epidemiol.* 2024;170:111337. doi:10.1016/j.jclinepi.2024.111337
116. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
117. Chookalayia H, Heidarzadeh M, Hassanpour-Darghah M, Aghamohammadi-Kalkhoran M, Karimollahi M. The Critical care Pain Observation Tool is reliable in non-agitated but not in agitated intubated patients. *Intensive Crit Care Nurs.* 2018;44:123-128. doi:10.1016/j.iccn.2017.07.012
118. De Jong AEE, Tuinebreijer WE, Hofland HWC, Van Loey NEE. Person-Centred Pain Measurement in the ICU: A Multicentre Clinimetric Comparison Study of Pain Behaviour Observation Scales in Critically Ill Adult Patients with Burns. *Eur Burn J.* 2024;5(2):187-197. doi:10.3390/ebj5020018
119. Dihle A, Helseth S, Paul SM, Miaskowski C. The Exploration of the Establishment of Cutpoints to Categorize the Severity of Acute Postoperative Pain. *Clin J Pain.* 2006;22(7):617-624. doi:10.1097/01.ajp.0000210905.57546.c1
120. Kontoangelos K, Tsiori S, Poulakou G, et al. Reliability, Validity and Psychometric Properties of the Greek Translation of the Posttraumatic Stress Disorder Scale. *Ment Illn.* 2017;9(1):6832. doi:10.4081/mi.2017.6832
121. Karanikola M, Alexandrou G, Mpouzika M, Chatzittofis A, Kusi-Appiah E, Papatthanassoglou E. Pilot exploration of post-traumatic stress symptoms in intensive care unit survivors in Cyprus. *Nurs Crit Care.* 2021;26(2):109-117. doi:10.1111/nicc.12574
122. Paparrigopoulos T, Melissaki A, Tzavellas E, Karaiskos D, Ilias I, Kokras N. Increased co-morbidity of depression and post-traumatic stress disorder symptoms and common risk factors in intensive care unit survivors: a two-year follow-up study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014;18(1):25-31. doi:10.3109/13651501.2013.855793

123. Chrispin PS, Scotton H, Rogers J, Lloyd D, Ridley SA. Short Form 36 in the intensive care unit: assessment of acceptability, reliability and validity of the questionnaire. *Anaesthesia*. 1997;52(1):15-23. doi:10.1111/j.1365-2044.1997.015-az014.x
124. Proffitt T, Menzies V. Relationship of symptoms associated with ICU-survivorship: An integrative literature review. *Intensive Crit Care Nurs*. 2019;53:60-67. doi:10.1016/j.iccn.2019.02.004
125. Kang J, Lee MH. Longitudinal trajectories of health-related quality of life among critical care survivors: A latent class growth approach. *Intensive Crit Care Nurs*. 2025;86:103892. doi:10.1016/j.iccn.2024.103892
126. Kalfon P, Boucekine M, Estagnasie P, et al. Risk factors and events in the adult intensive care unit associated with pain as self-reported at the end of the intensive care unit stay. *Crit Care*. 2020;24(1):685. doi:10.1186/s13054-020-03396-2
127. Pieretti S, Giannuario AD, Giovannandrea RD, et al. Gender differences in pain and its relief.
128. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care*. 2018;22(1):310. doi:10.1186/s13054-018-2223-6
129. Wunsch H, Christiansen CF, Johansen MB, et al. Psychiatric diagnoses and psychoactive medication use among nonsurgical critically ill patients receiving mechanical ventilation. *JAMA*. 2014;311(11):1133-1142. doi:10.1001/jama.2014.2137
130. Valsø Å, Rustøen T, Skogstad L, et al. Post-traumatic stress symptoms and sense of coherence in proximity to intensive care unit discharge. *Nurs Crit Care*. 2020;25(2):117-125. doi:10.1111/nicc.12466
131. Fishbain DA, Pulikal A, Lewis JE, Gao J. Chronic Pain Types Differ in Their Reported Prevalence of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) and There Is Consistent Evidence That Chronic Pain Is Associated with PTSD: An Evidence-Based Structured Systematic Review. *Pain Med*. Published online May 17, 2016:pnw065. doi:10.1093/pm/pnw065
132. Kind S, Otis JD. The Interaction Between Chronic Pain and PTSD. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(12):91. doi:10.1007/s11916-019-0828-3
133. Modra LJ, Higgins AM, Abeygunawardana VS, Vithanage RN, Bailey MJ, Bellomo R. Sex Differences in Treatment of Adult Intensive Care Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2022;50(6):913-923. doi:10.1097/CCM.0000000000005469

134. Holbrook TL, Hoyt DB, Anderson JP. The importance of gender on outcome after major trauma: functional and psychologic outcomes in women versus men. *J Trauma*. 2001;50(2):270-273. doi:10.1097/00005373-200102000-00012
135. Wiatrowski R, Norton C, Giffen D. Analgosedation: Improving Patient Outcomes in ICU Sedation and Pain Management. *Pain Manag Nurs*. 2016;17(3):204-217. doi:10.1016/j.pmn.2016.02.052
136. Modra L, Higgins A, Vithanage R, Abeygunawardana V, Bailey M, Bellomo R. Sex differences in illness severity and mortality among adult intensive care patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2021;65:116-123. doi:10.1016/j.jcrc.2021.05.019
137. Todorov A, Kaufmann F, Arslani K, et al. Gender differences in the provision of intensive care: a Bayesian approach. *Intensive Care Med*. 2021;47(5):577-587. doi:10.1007/s00134-021-06393-3
138. Karamesinis AD, Neto AS, Shi J, et al. Sex Differences in Opioid Administration After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Published online December 2023:S1053077023009527. doi:10.1053/j.jvca.2023.11.044
139. Gaudino M, Di Mauro M, Femes SE, Di Franco A. Representation of Women in Randomized Trials in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e020513. doi:10.1161/JAHA.120.020513
140. Block L, Petzold M, Syrous AN, Lindqvist B, Odenstedt Hergès H, Naredi S. Age, SAPS 3 and female sex are associated with decisions to withdraw or withhold intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(9):1210-1215. doi:10.1111/aas.13411
141. Schandl A, Bottai M, Hellgren E, Sundin Ö, Sackey P. Gender differences in psychological morbidity and treatment in intensive care survivors--a cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2012;16(3):R80. doi:10.1186/cc11338
142. Francis-Malavé AM, Martínez González S, Pichardo C, et al. Sex differences in pain-related behaviors and clinical progression of disease in mouse models of colonic pain. *Pain*. 2023;164(1):197-215. doi:10.1097/j.pain.0000000000002683
143. Preciado, Ms SM, Tomaszewski, PharmD, PhD D, Cheetham, PharmD, Ms TC, Gregorian, PharmD T, Xavioer, PharmD, BcACP S, Fawaz, BPharm (Hons), PhD S. National gender differences in the prescribing of opioid medications from 2006 to 2015. *J Opioid Manag*. 2020;16(3):197-208. doi:10.5055/jom.2020.0568
144. Soffin EM, Wilson LA, Liu J, Poeran J, Memtsoudis SG. Association between sex and perioperative opioid prescribing for total joint arthroplasty: a retrospective population-based study. *Br J Anaesth*. 2021;126(6):1217-1225. doi:10.1016/j.bja.2020.12.046

145. Yang N, Fang MC, Rambachan A. Sex Disparities in Opioid Prescription and Administration on a Hospital Medicine Service. *J Gen Intern Med.* 2024;39(14):2679-2688. doi:10.1007/s11606-024-08814-7
146. Smuszkiewicz P, Wiczling P, Ber J, et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine during analgosedation in ICU patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2018;45(2):277-284. doi:10.1007/s10928-017-9564-7
147. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2506-2517. doi:10.1056/NEJMoa1904710
148. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009;301(5):489-499. doi:10.1001/jama.2009.56
149. Devabhakthuni S, Armahizer MJ, Dasta JF, Kane-Gill SL. Analgosedation: A Paradigm Shift in Intensive Care Unit Sedation Practice. *Ann Pharmacother.* 2012;46(4):530-540. doi:10.1345/aph.1Q525
150. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7
151. Matsangidou M, Liampas A, Pittara M, Pattichi CS, Zis P. Machine Learning in Pain Medicine: An Up-To-Date Systematic Review. *Pain Ther.* 2021;10(2):1067-1084. doi:10.1007/s40122-021-00324-2
152. Young DL, Al-Ani A, Lakhmalla M, et al. Participant retention in follow-up studies of intensive care unit survivors – A scoping review. *Aust Crit Care.* Published online April 2024:S1036731424000316. doi:10.1016/j.aucc.2024.02.002
153. Davidson JRT, Tharwani HM, Connor KM. Davidson Trauma Scale (DTS): normative scores in the general population and effect sizes in placebo-controlled SSRI trials. *Depress Anxiety.* 2002;15(2):75-78. doi:10.1002/da.10021

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

### STROBE checklist

	Item No.	Recommendation	Page No.
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	x-xii
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	x-xii
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	1-39
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	42-44
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	40-42
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	44-54
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	44-54
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	-
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	55-58
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	44-54
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	108-110
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	45, 46

Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	55-58
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	55-58
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	55-58
		(c) Explain how missing data were addressed	55-58
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	55-58, 108-110
		(e) Describe any sensitivity analyses	
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	60, 85
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	60, 85
		(c) Consider use of a flow diagram	60, 85
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	60-87
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	60, 85
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	60-98
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	60-98
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	49-54
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	


Continued on next page

Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	64-98
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	59-60
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	108-110
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	111-112
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	111-112
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
1<sup>η</sup> Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ  
Γ.Ν.Α. «Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»  
Ταχ. Διεύθυνση: Μεσογείων 154,  
Ταχ. Κώδικας 115 27  
Τμ. Γραμματείας  
Πληρ.: Ειρ. Τόλη  
Τηλ.:213 20 32 158

3

Αθήνα, 24/09/2018

Αρ. Πρωτ. 22572

Προς:  
Κα Γιαννέλου Ευαγγελία  
Νοσηλεύτρια ΜΕΘ του ΓΝΑ Γ.Γεννηματάς

Θέμα: «Έγκριση διενέργειας Έρευνας στο ΓΝΑ Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ».

Σε απάντηση της αριθμ. 18585/3-8-2018 αιτήσεως σας, σας γνωρίζουμε ότι το Επιστημονικό Συμβούλιο στην 6<sup>η</sup>/7-9-2018 τακτική συνεδρίαση του ομόφωνα γνωμοδότησε θετικά και ενέκρινε τη διενέργεια έρευνας στο πλαίσιο εκπόνησης της διδακτορικής σας διατριβής με θέμα: «Διερεύνηση των παραγόντων που επιδρούν στη μετατροπή του πόνου σε χρόνιο σε ασθενείς μετά από νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας».

Με τη διεξαγωγή της έρευνας είναι σύμφωνη η Διευθύντρια της Νοσηλευτικής Υπηρεσίας, κα Μπαμπιοντάκη Χρυσή και ο Διευθυντής της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας κ. Καλογερομήτρος Αλέξανδρος.


Επισημαίνεται ότι, θα τηρηθούν οι θεμελιώδεις κανόνες ηθικής επιστημονικής και ερευνητικής δεοντολογίας. Επίσης η εμπιστευτικότητα αυτών καθώς και δεν θα υπάρξει οικονομική επιβάρυνση για το Νοσοκομείο μας.

Παρακαλούμε με την ολοκλήρωση διδακτορικής σας διατριβής να κατατεθεί αντίγραφο στη βιβλιοθήκη του Νοσοκομείου μας.

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ  
ΑΡΓΥΡΩ ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΟΥ

Κοινοποίηση:  
1. Τμ. Γραμματείας  
2. Βιβλιοθήκη

ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ

  
Γ.Ν.Α. "Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ"  
Χ. ΚΩΛΙΩΝΗ - ΜΑΝΟΥΣΣΟΓΙΑΝΝΑΚΗ  
ΠΕ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΥ - ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΥ  
ΤΜΗΜΑΤΑΡΧΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

1

### ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

#### Φύλλο συλλογής δεδομένων

Κωδικός αρ. μελέτης \_\_\_\_\_ Ημερομηνία \_\_\_\_\_ Ύψος \_\_\_\_\_ Βάρος \_\_\_\_\_

BMI \_\_\_\_\_ APACHE II \_\_\_\_\_ Καπν \_\_\_\_\_ Χ/Ο \_\_\_\_\_ ΧΑΑ \_\_\_\_\_ ΧΝΑ \_\_\_\_\_ ΚΑΡΔ \_\_\_\_\_ ΑΓΓΕΙΟ \_\_\_\_\_ ΑΛΛΕΡΓ \_\_\_\_\_

		Ημέρα 1 <sup>η</sup>	Ημέρα 2 <sup>η</sup>	Ημέρα 3 <sup>η</sup>	Ημέρα 4 <sup>η</sup>	Ημέρα 5 <sup>η</sup>
<b>Πρωί</b>	ΕΤΣ/ TRACH/ -					
	Mode					
	FiO2 / pH					
	RR / pO2					
	PEEP / pCO2					
	SAP (r/t/rec)					
	DAP (r/t/rec)					
	MAP (r/t/rec)					
	HR (r/t/rec)					
	T					
	Glu					
	SPO2 (r/t/rec)					
	RASS					
	CAM / ICDS					
	Norandren					
	Esmolol					
	Fentanyl					
	Remifentanyl					
	Propofol					
	Midazolam					
	Dexdor					
	Cortef					
	CPOT F (r/t/rec)					
	CPOT B (r/t/rec)					
	CPOT M (r/t/rec)					
	CPOT V (r/t/rec)					
	<b>Total CPOT</b>					
	NRS 0-10 r/t/rec					
	Bolus iv					
	Pain Y/N					
<b>Εργαστηριακά</b>	Hct	Hb				
	WBC					
	PLT					
	Urea					

	Creat					
	Bil t/d					
	PT/aPTT					
	Cortisol					
	PCT	CRP				
<b>Notes</b>						
<b>SOFA</b>						
	LOS:	Death:	CRRT:	Vent days:		
<b>Follow-up</b>	1m	3m	6m	12m		

		Ημέρα 1 <sup>η</sup>	Ημέρα 2 <sup>η</sup>	Ημέρα 3 <sup>η</sup>	Ημέρα 4 <sup>η</sup>	Ημέρα 5 <sup>η</sup>
<b>Απόγευμα</b>	ΕΤΣ/ TRACH/ -					
	Mode					
	FiO2 / pH					
	RR / pO2					
	PEEP / pCO2					
	SAP					
	DAP					
	MAP					
	HR					
	T					
	Glu					
	SPO2					
	RASS					
	CAM / ICDSC					
	Norandren					
	Esmolol					
	Fentanyl					
	Remifentanil					
	Propofol					
	Midazolam					
	Dexdor					
	Cortef					
	CPOT F (r/t/rec)					
	CPOT B (r/t/rec)					
	CPOT M (r/t/rec)					
	CPOT V (r/t/rec)					
	<b>Total CPOT</b>					
NRS 0-10 r/t/rec						
Bolus iv						
Pain Y/N						
Notes						

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

### Η κλίμακα CPOT στα Ελληνικά

Δείκτης	Περιγραφή	Βαθμολογία	
<b>Έκφραση προσώπου</b>	Δεν παρατηρείται μυϊκή τάση	Χαλαρή ουδέτερη έκφραση	<b>0</b>
	Παρουσία συνοφρύωσης, χαμήλωμα φρυδιών, σφίξιμο γύρω από τα μάτια και σύσπαση του ανελκτήρα της γωνίας του στόματος	Ένταση στην έκφραση	<b>1</b>
	Όλες οι παραπάνω κινήσεις του προσώπου και επιπλέον βλέφαρα σφιχτά κλεισμένα	Μορφασμοί	<b>2</b>
<b>Κινήσεις σώματος</b>	Δεν κινείται καθόλου (δεν σημαίνει απαραίτητα απουσία πόνου)	Απουσία κινήσεων	<b>0</b>
	Αργές, προσεκτικές κινήσεις, αγγίζει ή τρίβει την περιοχή του πόνου, προσπάθεια προσέλευσης της προσοχής με κινήσεις	Στάση προστασίας	<b>1</b>
	Τραβάει σωλήνες, επιχειρεί να σηκωθεί, κινεί τα άκρα/χτυπιέται, δεν ακολουθεί εντολές, χτυπάει το προσωπικό, προσπαθεί να κατέβει από το κρεβάτι	Ανησυχία	<b>2</b>
<b>Μυϊκός τόνος</b> Αξιολόγηση με παθητική κάμψη και έκταση των άνω άκρων	Χωρίς αντίσταση στις παθητικές κινήσεις	Χαλαρά άκρα	<b>0</b>
	Αντίσταση στις παθητικές κινήσεις	Τεντωμένα, άκαμπτα άκρα	<b>1</b>
	Ισχυρή αντίσταση στις παθητικές κινήσεις, αδυναμία ολοκλήρωσής τους	Πολύ τεντωμένα ή άκαμπτα άκρα	<b>2</b>
<b>Συγχρονισμός με τον αναπνευστήρα</b> (διασωληνωμένοι ασθενείς)	Δεν ενεργοποιούνται συναγερμοί, εύκολος αερισμός	Ανέχεται τον αναπνευστήρα ή την κίνηση	<b>0</b>
	Συναγερμοί που σταματούν αυτόματα	Βήχει αλλά ανέχεται τον αναπνευστήρα	<b>1</b>
	Μη συγχρονισμός με τον αναπνευστήρα: παρεμπόδιση του αερισμού, συναγερμοί που ενεργοποιούνται συχνά	Μάχεται τον αναπνευστήρα	<b>2</b>
<b>Η Φωνητική έκφραση</b> (αποσωληνωμένοι ασθενείς)	Ομιλία σε κανονικό τόνο ή κανένας ήχος	Ομιλία σε κανονικό τόνο ή κανένας ήχος	<b>0</b>
	Αναστεναγμοί, βογκητά	Αναστεναγμοί, γκρίνια	<b>1</b>
	Φωνές ή κραυγές, λυγμοί	Φωνές, λυγμοί	<b>2</b>
<b>Σύνολο</b>			<b>/8</b>

### Facial expressions

**0**  
**Relaxed, neutral**  
(no muscle tension)

**1<sup>+</sup>**  
**Tense**  
(frowning, brows lowering, skin tightening, little levator contraction)

**2**  
**Grimacing**  
(distortion of the whole face: 1/3 brow lowering, eyes tightly closed, contraction - mouth may be open, patient may be biting the end-trail)



**Relaxed, neutral**      **Tense**      **Grimacing**  
0                                  1                                  2

Drawings by Caroline Arbour, RN, B.Sc., PhD(student), McGill University

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

### Έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής στη μελέτη

Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου  
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πρόγραμμα Διδακτορικών Σπουδών

#### Δήλωση πληροφορημένης συγκατάθεσης για συμμετοχή σε ερευνητική μελέτη

Ο πόνος αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα των ασθενών που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) τόσο κατά τη διάρκεια παραμονής τους σε αυτή, όσο και μετά από την έξοδό τους από αυτή. Παρόλο που υπάρχουν αναφορές για τον πόνο σχετικά με την υψηλή συχνότητα αλλά και την έντασή του μετά από την έξοδο από τη ΜΕΘ, λίγες είναι οι μελέτες που διερευνούν τους παράγοντες κινδύνου και το μηχανισμό που προκαλεί χρόνιο πόνο μετά από την επιβίωση από μια βαριά ασθένεια. Ο χρόνιος πόνος σε επιβιώσαντες νοσηλείας ΜΕΘ μπορεί να δυσχεράνει τόσο την οργανική και λειτουργική, όσο και την ψυχολογική αποκατάσταση των ατόμων, ωστόσο τα θέματα αυτά δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ και μετά την έξοδό τους από αυτή.

Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι να περιγράψει την παρουσία πόνου σε δείγμα βαριά πασχόντων ασθενών σε διάστημα ενός έτους από την έξοδό τους από τη ΜΕΘ, και να διερευνήσει συσχετίσεις με παραμέτρους νοσηλείας και δημογραφικά χαρακτηριστικά.

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η \_\_\_\_\_ με ΑΔΤ \_\_\_\_\_, νόμιμος εκπρόσωπος του νοσηλευόμενου ασθενούς και/και \_\_\_\_\_ δηλώνω ότι έχω ενημερωθεί πλήρως, ότι ο ανωτέρω ασθενής επιλέχθηκε για να συμμετέχει στο ερευνητικό πρωτόκολλο παρατήρησης με θέμα «Διερεύνηση του χρόνιου πόνου και σχετιζόμενων παραγόντων σε άτομα μετά από νοσηλεία σε ΜΕΘ» και δίνω τη συγκατάθεσή μου για τη συμμετοχή στη μελέτη.

Έχω ενημερωθεί ότι ενδέχεται να ληφθούν 5ml αίματος από τον ασθενή κατά την 1<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup> και 5<sup>η</sup> μέρα νοσηλείας του, καθώς επίσης και ακόμα 1 φορά μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, προκειμένου να συγκριθούν οι μεταβολές στους υπό μελέτη παράγοντες. Επιπλέον, έχω ενημερωθεί πως ο ασθενής θα εκτιμάται καθημερινά για τις πρώτες 5 ημέρες νοσηλείας του, δύο φορές ημερησίως (πρωί και απόγευμα) σχετικά με τη διερεύνηση του πόνου με τη χρήση κλιμάκων μέτρησης του πόνου. Μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ και κατά τους 1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα θα διενεργείται μια ολιγόλεπτη τηλεφωνική επικοινωνία με τον ασθενή με σκοπό την καταγραφή της παρουσίας και μεταβολής του πόνου και τη συμπλήρωση δύο ερωτηματολογίων: α) για το μετατραυματικό στρες και β) για την ποιότητα ζωής του/της.

Όλο το υλικό και τα δεδομένα που θα συλλεχθούν φέρουν ειδική κωδικοποίηση, είναι *άκρως απόρρητα και εμπιστευτικά* και, δεν αποτελούν υλικό εμπορεύσιμο. Η παρούσα συγκατάθεση μπορεί να ανακληθεί εγγράφως οποιαδήποτε στιγμή κατόπιν ενημέρωσης της κας Γιαννέλου, χωρίς αιτιολόγηση. Η μελέτη χρηματοδοτείται πλήρως από το Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου, επομένως *ουδεμία* οικονομική επιβάρυνση έχει ο ανωτέρω ασθενής τόσο κατά την παραμονή του στη ΜΕΘ, όσο και μετά την έξοδό του από αυτή.

Αθήνα, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Νόμιμος εκπρόσωπος

Υπεύθυνη μελέτης: Γιαννέλου Ευαγγελία,  
eg.giannelou@edu.cut.ac.cy  
Επιβλέπουσα μελέτης: Δρ Μπουζικά Μερόπη  
Δ/ ντής ΜΕΘ: Καλογερομήτρος Αλέξανδρος

Όνοματεπώνυμο και υπογραφή