

Μέτρηση Επιπέδων Νευροπεπτιδίων Πόνου ως Δείκτες Αποτελεσματικότητας των Χορηγούμενων Οπιοειδών σε Βαρέως Πάσχοντα Παιδιά

Pain Neuropeptides Plasma Levels' Measurement as Biomarkers of Opioids Effectiveness in Critically ill Children

Abstract at the end of the article

Ελένη Ταμβάκη,¹ Ευάγγελος Μπόζας,² Μαρία Καλαφάτη,³
Μαρία Καπρίτσου,⁴ Βασιλική Μάτζιου,⁵ Μαργαρίτα Γιαννακοπούλου⁶

¹Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD(c),
Τμήμα Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ,

²Βιολόγος, PhD, Ε.ΔΙΠ, Παιδιατρικό
Ερευνητικό Εργαστήριο,
Τμήμα Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ,

³Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD, Ε.ΔΙΠ,
Εργαστήριο Κλινικονοσηλευτικών
Εφαρμογών, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ,

⁴Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD, Προϊσταμένη
Κέντρου Ημερήσιας Νοσηλείας
«Νίκος Κούρκουλος», Ογκολογικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας»,

⁵Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής,
Τμήμα Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ,

⁶Καθηγήτρια Βασικής Νοσηλευτικής,
Τμήμα Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ, Διευθύντρια
Εργαστηρίου Κλινικονοσηλευτικών
Εφαρμογών, Γενικού Ογκολογικού
Νοσοκομείου Κηφισιάς
«Άγιοι Ανάργυροι», Αττική

Υποβλήθηκε: 01/10/2018

Επανυποβλήθηκε: 02/11/2018

Εγκρίθηκε: 05/11/2018

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Ελένη Ταμβάκη

13 Brigadier House, 12 Heritage Avenue,
NW95EN, London, UK

e-mail: etamvaki@nurs.uoa.gr

Εισαγωγή: Η αποτελεσματική χορήγηση αναλγησίας στους παιδιατρικούς ασθενείς που νοσηλεύονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) κρίνεται απαραίτητη για τη διασφάλιση της φυσιολογικής και ψυχολογικής άνεσης και συχνά περιλαμβάνει τη χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών. Η συμπεριφορική κλίμακα Comfort B χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση της αποτελεσματικής αντιμετώπισης του πόνου σε παιδιά που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Ωστόσο αντικειμενικοί βιοδείκτες πόνου δεν έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα σε σχέση με την αναλγησία σε βαρέως πάσχοντα παιδιά. **Σκοπός:** Η αξιολόγηση των επιπέδων νευροπεπτιδίων πόνου [νευροκίνηνη Α (ΝΚΑ), Νευροπεπτίδιο Υ (ΝΡΥ)] στον ορό αίματος, ως πιθανοί βιοδείκτες αποτελεσματικότητας των χορηγούμενων οπιοειδών αναλγητικών στην αντιμετώπιση του πόνου στα βαρέως πάσχοντα παιδιά. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη συσχέτισεως με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και συγχρονικές συγκρίσεις, κατά την περίοδο Ιουλίου 2015–Ιανουαρίου 2016, σε δείγμα ευκολίας 20 ασθενών, που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ Παίδων της Αθήνας. Τα επίπεδα πόνου αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες Comfort B και VASobs και ταυτόχρονα ελήφθησαν δείγματα αίματος: (α) τη χρονική περίοδο όπου οι ασθενείς ελάμβαναν συνεχιζόμενη έγχυση οπιοειδών και (β) 4 ώρες ή περισσότερο μετά από τη διακοπή της αναλγησίας. Τα επίπεδα της ΝΚΑ και του ΝΡΥ ποσοτικοποιήθηκαν με ELISA. Πραγματοποιήθηκαν μη παραμετρικοί στατιστικοί έλεγχοι με το στατιστικό πακέτο SPSSver.24, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p \leq 0,05$. **Αποτελέσματα:** Η μέση

ηλικία των παιδιών ήταν 8,40 ($\pm 5,4$) έτη και η μέση διάρκεια νοσηλείας 3,75 (± 2) ημέρες. Παρατηρήθηκε μείωση των τιμών της ΝΚΑ και αύξηση του ΝΡΥ μετά τη διακοπή των οπιοειδών. Επίσης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διάμεση τιμή της ΝΚΑ ($U=10$, $p=0,023$), και του ΝΡΥ ($U=4$, $p=0,007$) κατά τη διάρκεια χορήγησης φαιντανύλης. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τιμών της ΝΚΑ και του ΝΡΥ σε σχέση με τη χορήγηση ή όχι καταστολής σε συνδυασμό με τη χορηγούμενη αναλγησία ($p<0,001$) όπου τα επίπεδα ΝΚΑ βρέθηκαν πιο μειωμένα ενώ του ΝΡΥ πιο αυξημένα όταν χορηγείτο καταστολή. **Συμπεράσματα:** Η παρούσα έρευνα αποτελεί μία από τις πρώτες προσπάθειες αξιολόγησης των νευροπεπτιδίων πόνου ως βιοχημικούς δείκτες αποτελεσματικότητας της χορήγησης οπιοειδών αναλγητικών σε δείγμα ανθρώπων. Αν και παρατηρήθηκαν μεταβολές στις τιμές των νευροπεπτιδίων κατά τη διάρκεια χορήγησης των οπιοειδών αναλγητικών και μετά τη διακοπή τους, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευτούν λόγω του μικρού δείγματος της μελέτης.

Λέξεις-ερευρηρίου: ΝΚΑ, ΝΡΥ, νευροπεπτίδια, πόνος, οπιοειδή αναλγητικά, καταστολή, εντατική θεραπεία, παιδιατρικοί ασθενείς.

Εισαγωγή

Τα βαριά άρρωστα παιδιά που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας υπόκεινται συχνά σε επώδυνες διαδικασίες και επώδυνες θεραπευτικές παρεμβάσεις.¹ Στον πληθυσμό αυτόν, η αποτελεσματική χορήγηση αναλγησίας και καταστολής κρίνονται απαραίτητες για την εξασφάλιση τόσο της φυσιολογικής όσο και της ψυχολογικής άνεσης κατά τη διάρκεια νοσηλείας στην παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του παιδιατρικού πόνου στις ΜΕΘ περιλαμβάνει τη χορήγηση οπιοειδών και μη οπιοειδών αναλγητικών. Σε ορισμένες περιπτώσεις η χορήγηση καταστολής επιπλέον της αναλγησίας κρίνεται απαραίτητη για τη μείωση του άγχους και του στρες, την καλύτερη ανοχή των επώδυνων διαδικασιών και τη διασφάλιση άνεσης κατά τη μηχανική υποστήριξη. Άλλα οφέλη από τη χορήγηση της καταστολής είναι η μείωση του αυξημένου μεταβολικού δείκτη στα βαριά άρρωστα παιδιά, η μείωση των αναγκών σε οξυγόνο και η ελάττωση διακοπής του ύπνου, παράμετροι που εξασφαλίζουν τη γρηγορότερη ανάρρωση.²

Το κατάλληλο επίπεδο αναλγησίας μπορεί να αξιολογηθεί με τη χρήση των κλιμάκων αξιολόγησης πόνου. Ωστόσο η επιλογή της κατάλληλης κλίμακας αξιολόγησης του πόνου καθώς και η χορήγηση της κατάλληλης αναλγητικής και κατασταλτικής αγωγής στις παιδιατρικές ΜΕΘ αποτελεί πρόκληση λόγω της δυσκολίας διάκρισης του

πόνου από το στρες, την καταστολή, το παραλήρημα και το ιατρογενές σύνδρομο στέρησης οδηγώντας είτε σε μη αποτελεσματική αναλγησία ή σε υπερβολική χορήγηση αναλγησίας.^{3,4} Επιπλέον, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες για την επιλογή των κατάλληλων αναλγητικών και κατασταλτικών φαρμάκων στα παιδιά και τα πρωτόκολλα που εφαρμόζονται, αν και όπου εφαρμόζονται, είναι εμπειρικά, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στερητικού συνδρόμου από τα οπιοειδή ή ακόμα και παραληρήματος.⁵ Στην Ελλάδα, δεν χρησιμοποιούνται συγκεκριμένα πρωτόκολλα αναλγησίας και καταστολής και οι δόσεις καθώς και η διάρκεια χορήγησης καθορίζονται από τον θεράποντα ιατρό.

Τα οπιοειδή αναλγητικά που φαίνεται να χρησιμοποιούνται ευρέως στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι οι αγωνιστές των μ υποδοχέων. Ανάλογα με τη χημική τους δομή τα οπιοειδή διακρίνονται στα φαινανθρόνια (μορφίνη, οξυκοδόνη), στις φαινυλοπιπεριδίνες (φεντανύλη, ρεμιφεντανύλη) και στις διφαινυλοπροπυλαμίνες (μεθαδόνη). Αυτή η κατηγοριοποίηση επιτρέπει την εναλλαγή μεταξύ των φαρμάκων σε περιπτώσεις αντένδειξης, καθώς και τη χορήγηση εξατομικευμένης και αποτελεσματικότερης αναλγητικής θεραπείας. Τα οπιοειδή αναλγητικά μπορούν να χορηγηθούν στα παιδιά σε ενδοφλέβια ή από του στόματος μορφή, καθώς επίσης με ενδοφλέβια συνεχιζόμενη ή έγχυση ελεγχόμενη από τον ασθενή (PCA) ή τον νοσηλευτή (NCA).^{6,7} Λόγω των πολλών και σοβαρών

ανεπιθύμητων ενεργειών των οπιοειδών αναλγητικών στα παιδιά ή σύγχρονη έρευνα στρέφεται στην εύρεση νέων μεθόδων φαρμακευτικής αναλγητικής αγωγής μέσω της μελέτης των νευροπεπτιδίων είτε με τη χρήση τους ως βιοχημικούς δείκτες αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης αναλγησίας είτε ως φαρμακευτικά υποκατάστατα των οπιοειδών.⁸

Κάποια από τα νευροπεπτιδία που φαίνεται να δραματίζουν σημαντικό ρόλο σε επώδυνες διαδικασίες είναι το νευροπεπτίδιο Υ (NPY) και οι ταχυκίνες, όπως η ουσία Ρ (SP) και η νευροκίνη Α (NKA). Το NPY φαίνεται να συμμετέχει στην τροποποίηση της μετάδοσης του αλγινού ερεθίσματος. Ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι η ενδοθηλιακή χορήγηση NPY περιορίζει τα συμπτώματα του φλεγμονώδους και του νευροπαθητικού πόνου, δρώντας στους νωτιαίους υποδοχείς Υ1 και Υ2. Η ουσία Ρ αποτελεί ένα κεντρικό και περιφερικό νευροπεπτίδιο με διεγερτικές ικανότητες σε κυτταρικό επίπεδο κατά την ανοσολογική απάντηση. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων της SP (NK-1R) σχετίζεται με την αύξηση της ευαισθησίας στον πόνο. Η νευροκίνη Α φαίνεται να έχει παρόμοια φυσιολογία και δράση με τη SP. Πιστεύεται ότι παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην κεντρική ευαισθητοποίηση σε επώδυνα ερεθίσματα, ωστόσο δεν έχει μελετηθεί σε έκταση και οι περισσότερες μελέτες την αναφέρουν σε συνδυασμό με τη SP.^{9,10}

Παρότι λοιπόν, τα νευροπεπτιδία NKA και NPY εμπλέκονται στην απάντηση του οργανισμού στον πόνο, ωστόσο δεν έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα ως δείκτες αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης αναλγησίας, σε βαρέως πάσχοντα παιδιά.

Σκοπός

Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση των επιπέδων των νευροπεπτιδίων πόνου NKA και NPY κατά τη χορήγηση οπιοειδούς αναλγησίας σε παιδιά που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ. Απώτερος στόχος ήταν η διερεύνηση της καταλληλότητας χρήσης αυτών των νευροπεπτιδίων, ως αντικειμενικούς δείκτες αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης οπιοειδούς αναλγησίας, στα βαρέως πάσχοντα παιδιά.

Υλικό και Μέθοδος

Ερευνητικός σχεδιασμός

Πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη συσχέτισης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και συγχρονικές συγκρίσεις ώστε να εκτιμηθεί η μεταβλητότητα των τιμών των νευροπεπτιδίων NKA και NPY στον ορό αίματος σε 2

χρονικές στιγμές: (α) κατά τη χορήγηση οπιοειδούς αναλγησίας και (β) 4 ώρες ή και περισσότερο, μετά τη διακοπή της. Ταυτόχρονα, αξιολογήθηκαν τα επίπεδα πόνου με τη χρήση των κλιμάκων Comfort B και VASobs.

Δείγμα της μελέτης

Η έρευνα διεξήχθη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ενός μεγάλου Παιδιατρικού Νοσοκομείου της Αθήνας κατά τη χρονική περίοδο Ιουλίου 2015–Ιανουαρίου 2016. Το δείγμα της μελέτης ήταν ευκολίας και αποτελείτο από 20 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως 16 ετών. Κριτήριο εισαγωγής αποτέλεσε η συνεχιζόμενη ενδοφλέβια έγχυση οπιοειδούς αναλγησίας. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν (α) παιδιατρικοί ασθενείς με υποκείμενη νόσο που προκαλεί χρόνιο πόνο. Η απάντηση στον χρόνιο πόνο διαφέρει από αυτήν στον οξύ πόνο και πιθανόν να αποτελούσε συγχυτικό παράγοντα στην αξιολόγηση του πόνου και στη μέτρηση των τιμών των νευροπεπτιδίων και (β) παιδιά με γενετικές παθήσεις (π.χ. χρωμοσωμικές ανωμαλίες, σύνδρομα). Η έκλυση των νευροπεπτιδίων του πόνου πιθανόν να διαφοροποιείται στα παιδιά με γενετικά νοσήματα.

Συλλογή δεδομένων

Πραγματοποιήθηκε λήψη δειγμάτων αίματος (α) τη χρονική περίοδο όπου οι ασθενείς ελάμβαναν συνεχιζόμενη έγχυση οπιοειδών και (β) το λιγότερο 4 ώρες μετά από τη διακοπή της χορηγούμενης οπιοειδούς αναλγησίας λαμβάνοντας υπόψη τους χρόνους ημιζωής των χορηγούμενων οπιοειδών. Οι κλίμακες πόνου αξιολογούνταν τη στιγμή της λήψης αίματος. Το δείγμα αίματος λαμβανόταν από ήδη τοποθετημένους κεντρικούς φλεβικούς ή αρτηριακούς καθετήρες.

Η συλλογή δειγμάτων αίματος έγινε σε φιαλίδια EDTA-K2 αφού πρώτα είχε τοποθετηθεί σε αυτά κατάλληλη ποσότητα απροτινίνης (αναστολέας πρωτεασών) [0,014 TIU/mL απροτινίνης (SIGMAA1153)]. Τα δείγματα, αμέσως μετά τη λήψη τους ή έως μισή ώρα μετά, τοποθετούνταν σε ψυχόμενη φυγόκεντρο στους 4 °C, για 15 λεπτά στα 2000 g. Στη συνέχεια, ο ορός αίματος, αποθηκεύονταν στους -80 °C για χρονικό διάστημα έως και 6 μήνες μέχρι την ανάλυσή τους. Τα επίπεδα των νευροπεπτιδίων NKA και NPY εκτιμήθηκαν εργαστηριακά με την ανοσοενζυμική δοκιμασία ELISA.

Εργαλεία-Μετρήσεις

Τα επίπεδα πόνου αξιολογήθηκαν με τη χρήση της συμπεριφορικής κλίμακας Comfort B και της οπτικής αναλογικής κλίμακας VASobs. Η κλίμακα Comfort B αποτελείται

από 6 συμπεριφορικές παραμέτρους που συμπεριλαμβάνουν (1) την εγρήγορση, (2) την ηρεμία/διέγερση, (3α) την αναπνευστική ανταπόκριση (σε διασωληνωμένα παιδιά), (3β) το κλάμα (σε μη-διασωληνωμένα παιδιά), (4) την κινητικότητα, (5) τον μυϊκό τόνο και (6) την έκφραση του προσώπου. Κάθε παράμετρος βαθμολογείται με σκορ 1 έως 5 και η συνολική κλίμακα δίνει συνολικό σκορ 6–30. Τιμές βαθμολογίας 6–13, της κλίμακας Comfort B, δηλώνουν απουσία πόνου/ηρεμία, τιμές 14–21 αντιπροσωπεύουν ήπιο προς μέτριο πόνο/ανησυχία και βαθμολογίες >22 δείχνουν σοβαρό πόνο/διέγερση.¹¹ Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι σκορ της Comfort B <10 δηλώνουν πλήρη καταστολή, σκορ ≥ 11 και ≤ 23 ηρεμία και σκορ Comfort B >23 δηλώνουν πόνο ή διέγερση.¹²

Η οπτική αναλογική κλίμακα VASobs χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της αξιοπιστίας της Comfort B. Η κλίμακα VAS έχει χρησιμοποιηθεί από τους ερευνητές σε διάφορες μορφές.¹³ Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκε μία οριζόντια γραμμή 10 cm όπου τα δύο ακριανά σημεία της γραμμής ορίστηκαν ως «καθόλου πόνος» έως «ο χειρότερος πόνος». Για τις ανάγκες της έρευνας και για τη διευκόλυνση των στατιστικών αναλύσεων κάθε σημείο ανά εκατοστό της γραμμής βαθμολογήθηκε με αύξοντα αριθμό από 0 έως 10.

Δεοντολογία της έρευνας

Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές του Ελσίνκι και του Κώδικα Δεοντολογίας και Καλής Πρακτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) με ιδιαίτερη έμφαση στο Εθνικό Νομοθετικό Κείμενο περί Νοσηλευτικής Δεοντολογίας π.δ. 216/2001. Το πρωτόκολλο της έρευνας εγκρίθηκε από το επιστημονικό και διοικητικό συμβούλιο του Γενικού Παιδιατρικού Νοσοκομείου της Αθήνας που διεξήχθη η μελέτη (αρ. πρωτ. 1296/27.1.2011) και από το τμήμα Νοσηλευτικής του ΕΚΠΑ (αρ. πρωτ. 2271, Αθήνα 21.06.2012).

Εξασφαλίστηκε η πληροφόρημένη συναίνεση των γονέων ή των φροντιστών των συμμετεχόντων, αφού προηγήθηκε προφορική και γραπτή ενημέρωσή τους για τους σκοπούς της μελέτης, τη διαδικασία συλλογής του δείγματος και την εθελοντική φύση της συμμετοχής. Διασφαλίστηκε το δικαίωμά τους για διακοπή της συμμετοχής τους στη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή χωρίς καμία επίπτωση στην παρεχόμενη φροντίδα. Για την εξασφάλιση της ανωνυμίας και της εμπιστευτικότητας ένας κωδικός αριθμός δόθηκε στον κάθε συμμετέχοντα, που συνόδευε τα δείγματα, τις κλίμακες αξιολόγησης και τις κλινικές πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν. Το απόρρητο των δεδομένων εξασφαλίστηκε σε όλα τα στάδια της μελέτης.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS ver.24 για τα windows (IBM, Chicago, Illinois). Εφαρμόστηκε ποσοστιαία παρουσίαση των κατηγορικών μεταβλητών (%) ενώ για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation, SD). Κατά τον έλεγχο συσχετίσεων πραγματοποιήθηκαν μη παραμετρικοί έλεγχοι καθώς το δείγμα της μελέτης ήταν <100 και θεωρείται ως δεδομένο ότι η συνεχής μεταβλητή δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή.¹⁴ Ορίστηκαν αμφίπλευρα επίπεδα σημαντικότητας με $p \leq 0,05$ και τα διαστήματα εμπιστοσύνης (ΔΕ) ορίστηκαν στο 95% σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις.

Αποτελέσματα

Περιγραφικά χαρακτηριστικά

Το δείγμα αποτέλεσαν 20 ασθενείς παιδιατρικής ΜΕΘ με μέση ηλικία 8,40 ($\pm 5,4$) [1–16] έτη και μέση διάρκεια νοσηλείας 3,75 (± 2) [1–8] ημέρες τη στιγμή της πρώτης αιμοληψίας (κατά τη συνεχιζόμενη έγχυση αναλγησίας). Η μέση διάρκεια νοσηλείας κατά τη δειγματοληψία μετά τη διακοπή της αναλγησίας ήταν 6,90 ($\pm 4,6$) [1–16] ημέρες. Το 40% του μελετώμενου δείγματος ήταν έφηβοι, το 70% ήταν αγόρια και το 30% νοσηλευόταν λόγω κάποιου σοβαρού τραυματισμού. Το 75% του δείγματος ήταν σε μηχανική αναπνευστική υποστήριξη. Στο 60% του δείγματος χορηγείτο καταστολή σε συνδυασμό με τη χορηγούμενη αναλγησία. Τα περιγραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

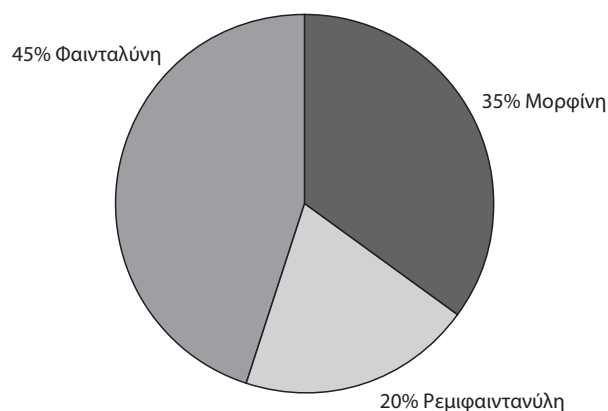
Τα οπιοειδή αναλγητικά που χορηγήθηκαν ήταν η Ρεμφαιντανύλη, η Φαιντανύλη και η Μορφίνη. Η συχνότητά χορήγησής τους παρουσιάζεται στην εικόνα 1. Η μέση διάρκεια χορήγησης Ρεμφαιντανύλης στο μελετώμενο δείγμα ήταν 2,5 (± 1) ημέρες, Φαιντανύλης 3,5 ($\pm 0,5$) ημέρες και Μορφίνης 3,2 ($\pm 0,5$) ημέρες. Η μέγιστη διάρκεια χορήγησης Ρεμφαιντανύλης και Μορφίνης ήταν 14 ημέρες και Φαιντανύλης 7.

Στο 80% των παιδιών που ήταν διασωληνωμένα χορηγείτο καταστολή και στο 75% αυτών το φάρμακο εκλογής ήταν η μιδαζολάμη. Στις περισσότερες περιπτώσεις που χορηγήθηκε καταστολή, η διάγνωση ήταν η κρανιοεγκεφαλική κάκωση (33%) ή οι νεοπλασίες (25%).

Προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της μέσης τιμής των κλιμάκων πόνου κατά τη διάρκεια της χορήγησης αναλγησίας σε σχέση με τη μέση τιμή των επιπέδων πόνου μετά τη διακοπή της αναλγησίας κατά τον έλεγχο Wilcoxon σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας

Πίνακας 1. Περιγραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Μεταβλητή		N (%)
Ηλικία	Βρέφος (1–12 μηνών)	1 (5)
	Νήπιο (13–36 μηνών)	4 (20)
	Προσχολική ηλικία (37μηνών–5 ετών)	2 (10)
	Σχολική ηλικία (6–11 έτη)	5 (25)
	Εφηβεία (12–18 έτη)	8 (40)
Φύλο	Αγόρια	14 (70)
	Κορίτσια	6 (30)
Διάγνωση	Νεοπλασίες	5 (25)
	Νοσήματα του Νευρικού Συστήματος	1 (5)
	Νοσήματα του Καρδιαγγειακού Συστήματος	2 (10)
	Νοσήματα του Αναπνευστικού Συστήματος	2 (10)
	Νοσήματα του Μυοσκελετικού Συστήματος και των Ιστών	1 (5)
	Σημεία και συμπτώματα από το καρδιοαναπνευστικό σύστημα	1 (5)
	Τραυματισμοί, δηλητηριάσεις και άλλες εξωτερικές αιτίες	6 (30)
	Ατυχήματα	2 (10)
Διασωλήνωση	Ναι	15 (75)
	Όχι	5 (25)
Χορήγηση μη οπιοειδών αναλγητικών	Παρακεταμόλη	4 (20)
Χορήγηση Κατασταλτικών παραγόντων	Μιδαζολάμη	9 (45)
	Προποφόλη	1 (5)
	Πεντοθάλη	1 (5)
	Μιδαζολάμη και προποφόλη (συνδυασμός)	1 (5)



Εικόνα 1. Χορηγούμενα οπιοειδή.

$p < 0.001$. Η μέση τιμή της κλίμακας VASobs κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης οπιοειδών ήταν 0,75 ($\pm 1,3$) [0–4] και της Comfort B ήταν 11,05 ($\pm 4,3$) [7–20]. Μετά τη διακοπή της χορηγούμενης αναλγησίας η μέση τιμή της VASobs ήταν 3,60 ($\pm 2,3$) [1–9] και της Comfort B

17,10 ($\pm 4,5$) [12–27]. Το 55% των παιδιών συγκέντρωσε σκορ Comfort B < 10 (απουσία πόνου/ηρεμία ή πλήρης καταστολή) κατά τη διάρκεια της χορήγησης οπιοειδούς αναλγησίας, ενώ το 15% του δείγματος είχε σκορ Comfort B > 17 (μέτριο πόνο/ανησυχία). Μετά τη διακοπή της χορηγούμενης αναλγησίας το 55% του δείγματος συγκέντρωσε σκορ Comfort B 13–17 (ηρεμία/άνεση).

Χαμηλότερες βαθμολογίες παρατηρήθηκαν στις κλίμακες VAS και Comfort B, κατά την αξιολόγηση των επιπέδων πόνου, όταν σε συνδυασμό με την αναλγησία χορηγείτο και ενδοφλέβια καταστολή (60% του δείγματος), με τη μέση τιμή της VAS να είναι 0,17 ($\pm 0,4$) και της Comfort B 8,58 ($\pm 1,9$). Το 83% των παιδιών που τους χορηγείτο καταστολή συγκέντρωσε σκορ Comfort B < 10. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των σκορ των κλιμάκων πόνου στα παιδιά που τους χορηγείτο καταστολή σε σχέση με αυτά που δεν τους χορηγείτο, με $\chi^2 = 91,775$, $p < 0,0001$ για τη VASobs και $\chi^2 = 98,338$, $p < 0,001$ για την Comfort B.

Οι μέσες τιμές και η διακύμανση των βαθμολογιών της ComfortB στις διάφορες φάσεις της μελέτης παρουσιάζονται στην εικόνα 2.

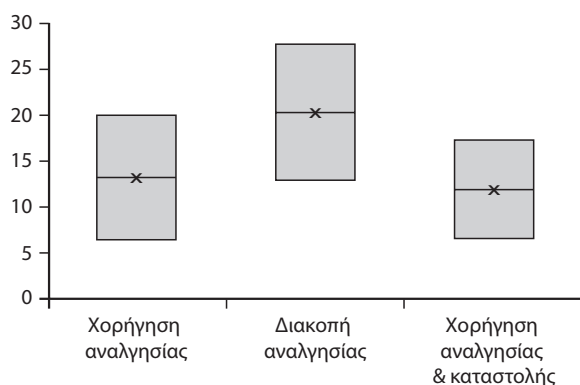
Εργαστηριακά αποτελέσματα

Το εύρος τιμών της ΝΚΑ κατά τη χορήγηση οπιοειδούς αναλγησίας ήταν [0,280–1,427 pg/mL] με μέση τιμή (\pm SD) 0,780 (\pm 0,277) και του ΝΡΥ [0,299–1,076 ng/mL] με μέση τιμή (\pm SD) 0,714 (\pm 0,257). Μετά τη διακοπή της χορηγούμενης αναλγησίας η μέση τιμή των νευροπεπτιδίων ΝΚΑ (εύρος τιμών: 0,153–1,282 pg/mL, mean=0,746 \pm 0,3) φάνηκαν να μειώνονται ενώ του ΝΡΥ (εύρος τιμών: 0,335–1,429 ng/mL, mean=0,759 \pm 0,3) να αυξάνονται ($p < 0,001$).

Επίπεδα νευροπεπτιδίων και συσχετίσεις με τα χαρακτηριστικά της μελέτης

Το ΝΡΥ συσχετίστηκε θετικά με τη ΝΚΑ ($\rho = 0,364$, $p < 0,001$). Τόσο η ΝΚΑ όσο και το ΝΡΥ συσχετίστηκαν με τη χορήγηση ή όχι οπιοειδούς αναλγησίας με $\chi^2 = 101,526$, $p < 0,001$ και $\chi^2 = 97,091$, $p < 0,001$ αντίστοιχα. Οι τιμές των νευροπεπτιδίων δεν συσχετίστηκαν με την ηλικία, το φύλο και τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ στο επίπεδο σημαντικότητας $p \leq 0,005$.

Τα επίπεδα της ΝΚΑ συσχετίστηκαν αρνητικά με τη διάρκεια χορήγησης των οπιοειδών ($\rho = -0,160$, $p = 0,020$). Το ΝΡΥ συσχετίστηκε αρνητικά με τη διάρκεια χορήγησης Ρεμφαιντανύλης ($\rho = -0,827$, $p < 0,001$) γεγονός που δηλώνει ότι το ΝΡΥ μειώνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια χορήγησης της Ρεμφαιντανύλης. Η ΝΚΑ συσχετίστηκε θετικά με τη διάρκεια χορήγησης Φαιντανύλης ($\rho = 0,570$, $p = 0,001$) γεγονός που δηλώνει ότι τα επίπεδα της ΝΚΑ



Εικόνα 2. Comfort B σκορ κατά τη χορήγηση αναλγησίας, μετά τη διακοπή αναλγησίας και κατά τη συγχορήγηση αναλγησίας και καταστολής.

αυξάνονται όσο αυξάνεται η διάρκεια χορήγησης της Φαιντανύλης.

Κατά τον έλεγχο Kruskal-Wallis βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των νευροπεπτιδίων και το είδος των χορηγούμενων οπιοειδών. Φαίνεται πως τα επίπεδα της ΝΚΑ είναι πιο αυξημένα κατά τη χορήγηση Φαιντανύλης, ενώ παρατηρούνται πιο μειωμένα κατά τη χορήγηση Μορφίνης. Τα επίπεδα του ΝΡΥ φάνηκαν επίσης σημαντικά πιο αυξημένα κατά τη χορήγηση Φαιντανύλης και μειωμένα κατά τη χορήγηση Μορφίνης (πίνακας 2). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος Mann-Whitney-U για να βρεθεί πιο ακριβής σχέση μεταξύ της χορήγησης Φαιντανύλης και Μορφίνης και των επιπέδων των νευροπεπτιδίων. Βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση με τις διάμεσες τιμές της ΝΚΑ ($U = 10$, $p = 0,023$) και του ΝΡΥ ($U = 4$, $p = 0,005$) να είναι μεγαλύτερες κατά τη χορήγηση Φαιντανύλης.

Σε σχέση με τη χορήγηση ή όχι καταστολής σε συνδυασμό με τη χορηγούμενη αναλγησία και τις τιμές των νευροπεπτιδίων βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με $\chi^2 = 213$, $p < 0,001$ για τη ΝΚΑ και $\chi^2 = 199,5$, $p < 0,001$ για το ΝΡΥ. Τα επίπεδα της ΝΚΑ ήταν πιο χαμηλά κατά τη χορήγηση καταστολής και αναλγησίας και του ΝΡΥ πιο αυξημένα (εικόνα 3). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των νευροπεπτιδίων και των επιμέρους χορηγούμενων κατασταλτικών φαρμάκων.

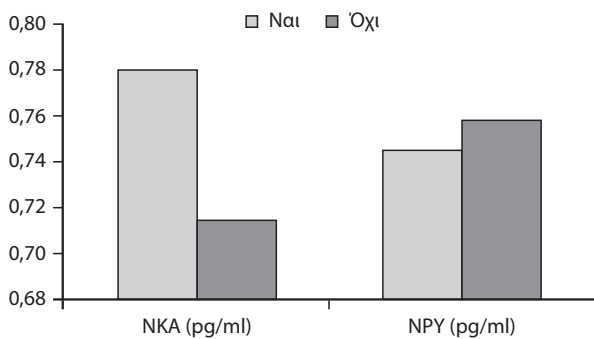
Αποτελέσματα αξιολόγησης του πόνου με τη χρήση της κλίμακας Comfort B

Ο έλεγχος εσωτερικής συνοχής της κλίμακας Comfort B ήταν εξαιρετικός τόσο κατά την αξιολόγησή της κατά τη διάρκεια χορήγησης αναλγησίας (Cronbach's $\alpha = 0,875$) όσο και μετά τη διακοπή της αναλγησίας (Cronbach's $\alpha = 0,880$). Παρατηρήθηκε επίσης ισχυρή συσχέτιση με-

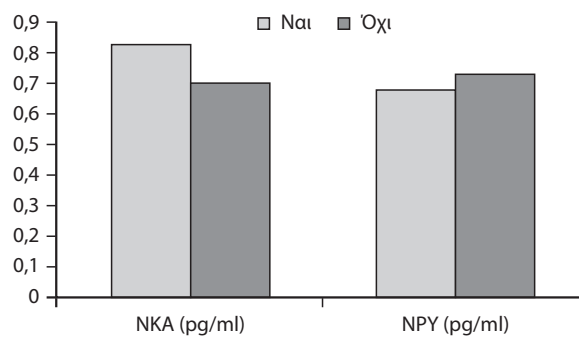
Πίνακας 2. Μέσες τιμές των νευροπεπτιδίων σε σχέση με το είδος των χορηγούμενων οπιοειδών (η στατιστική σημαντικότητα βρέθηκε με τον έλεγχο Kruskal-Wallis).

	NKA* (mean \pm SD)	N	NPY** (mean \pm SD)	N
Ρεμφαιντανύλη	0,648 \pm 0,78	3	0,817 \pm 0,19	4
Φαιντανύλη	1,046 \pm 0,29	7	0,856 \pm 0,13	9
Μορφίνη	0,620 \pm 0,12	4	0,431 \pm 0,54	6
P-value	0,044		0,010	

*pg/mL, **ng/mL



Εικόνα 3. Μέσες τιμές των νευροπεπτιδίων κατά τη χορήγηση αναλγησίας (Ναι) και μετά τη διακοπή της (Όχι).



Εικόνα 4. Τιμές των νευροπεπτιδίων κατά τη χορήγηση καταστολής (Ναι) και χωρίς τη χορήγηση καταστολής (Όχι).

ταξύ της VASobs και της ComfortB κατά τη χορήγηση αναλγησίας ($\rho=0,823$, $p<0,001$) και μετά τη διακοπή της ($\rho=0,625$, $p=0,003$). Η ComfortB συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη χορήγηση αναλγησίας ($\chi^2=139,328$, $p<0,001$) με τα σκορ πόνου να αυξάνονται μετά τη διακοπή της αναλγησίας. Συσχετίστηκε επίσης με τη χορήγηση κατασταλτικών φαρμάκων ($\chi^2=173,828$, $p<0,001$), όπου τα σκορ της Comfort B ήταν πιο χαμηλά κατά τη χορήγηση καταστολής. Ωστόσο, τα σκορ της Comfort B δε συσχετίστηκαν με το είδος των χορηγούμενων οπιοειδών και κατασταλτικών φαρμάκων. Κατά τον έλεγχο Wilcoxon βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των τιμών των κλιμάκων πόνου VASobs ($Z=-3,701$, $p<0,001$) και Comfort B ($Z=-3,605$, $p<0,001$) κατά τη χορήγηση αναλγησίας και μετά τη διακοπή της.

Για τον έλεγχο της εγκυρότητας της ComfortB η VASobs διχοτομήθηκε σε $VASobs \leq 4$ που δηλώνει καθόλου ή ήπιο πόνο και $VASobs > 4$ που δηλώνει μέτριο ή σοβαρό πόνο όπου διαπιστώθηκε ισχυρά σημαντική συσχέτιση κατά τη δοκιμασία Mann-Whitney ($U=12,500$, $p=0,008$). Σε όλες τις περιπτώσεις ($N=19$) όπου χορηγείτο αναλγησία η VASobs συγκέντρωσε σκορ ≤ 4 και η Comfort B είχε μέση τιμή $11,05 (\pm 4,1)$ ενώ μετά τη διακοπή της αναλγησίας σε 13 περιπτώσεις η VASobs είχε σκορ ≤ 4 και η Comfort B μέση τιμή $15,15 (\pm 1,9)$ και σε 7 περιπτώσεις η VASobs είχε σκορ > 4 και Comfort B μέση τιμή $21,29 (\pm 5,2)$.

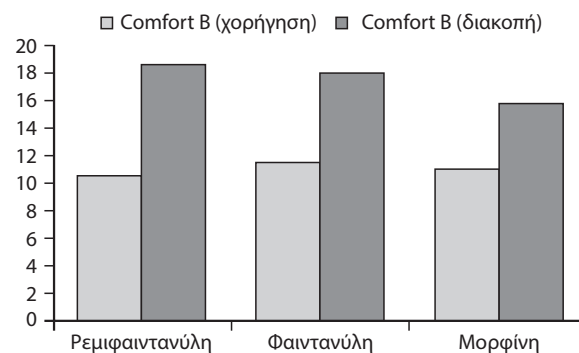
Πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος Wilcoxon για να βρεθεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των σκορ της ComfortB κατά τη διάρκεια χορήγησης των οπιοειδών αναλγητικών και μετά τη διακοπή τους ανάλογα με το είδος των χορηγούμενων οπιοειδών. Αν και τα σκορ της Comfort B να δηλώνουν πόνο μετά τη διακοπή της Ρεμφαιτανύλης και της Φαιτανύλης (σκορ Comfort B > 17), στα-

τιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μόνο στα σκορ της Comfort B κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή της Φαιτανύλης ($p=0,008$) (εικόνα 5).

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκαν στον ορό αίματος τα νευροπεπτιδία NKA και NPY, με σκοπό την αξιολόγησή τους ως δείκτες αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης οπιοειδούς αναλγησίας στον παιδιατρικό πληθυσμό. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα εν λόγω νευροπεπτιδία έχουν χρησιμοποιηθεί σε άλλες προηγούμενες μελέτες ως βιοδείκτες πόνου σε ενήλικους¹⁵ και σε παιδιά,¹⁶ αλλά ποτέ έως τώρα σε σχέση με τη χορηγούμενη αναλγησία και καταστολή στη ΜΕΘ Παίδων.

Τα χορηγούμενα οπιοειδή στο μελετώμενο δείγμα ήταν η ρεμφαιτανύλη ($t_{1/2}$ 6–14 min), η φαιτανύλη ($t_{1/2}$ 120–240 min), και η μορφίνη ($t_{1/2}$ 120–180 min).^{17,18} Οι τρεις τύποι υποδοχέων των οπιοειδών βρίσκονται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού (μ , δ και κ υποδοχείς). Οι αγωνιστές των υποδοχέων αυτών δρουν άμεσα



Εικόνα 5. Μέση τιμή των σκορ της ComfortB σε σχέση με το είδος των χορηγούμενων οπιοειδών.

προκαλώντας ικανοποιητικού βαθμού αναλγησία, μειώνοντας την έκλυση των νευροδιαβιβαστών είτε μέσω του αποκλεισμού των μετασυναπτικών υποδοχέων είτε ενεργοποιώντας ανασταλτικούς μηχανισμούς.¹⁹

Στην παρούσα μελέτη, η επιλογή του παράγοντα για τη χορήγηση συνεχιζόμενης ενδοφλέβιας οπιοειδούς αναλγησίας γινόταν από τον θεράποντα ιατρό χωρίς την τήρηση συγκεκριμένου πρωτοκόλλου του τμήματος ή του νοσοκομείου και χωρίς να ακολουθούνται διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Αυτό πιθανόν να είχε ως αποτέλεσμα τη μη ασφαλή χορήγηση οπιοειδών και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών. Στο τμήμα όπου διεξάχθηκε η έρευνα δεν γινόταν κάποια καταγραφή των σημείων και συμπτωμάτων εμφάνισης συνδρόμου στέρησης από τα οπιοειδή με αποτέλεσμα τη μη ασφαλή διακοπή χορηγούμενης οπιοειδούς αναλγησίας.²⁰

Αν και το δείγμα της μελέτης ήταν αρκετά μικρό, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των τιμών των νευροπεπτιδίων ΝΚΑ και ΝΡΥ κατά τη διάρκεια της χορήγησης οπιοειδών και μετά τη διακοπή τους. Λαμβάνοντας ως δεδομένο τις μεταβολές που προκύπτουν στη μετάδοση του επώδυνου ερεθίσματος και στους νευροδιαβιβαστές σε μοριακό επίπεδο κατά την ενεργοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών,²¹ μπορούμε να συσχετίσουμε τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα των νευροπεπτιδίων στην παρούσα μελέτη με τη χορήγηση των οπιοειδών αναλγητικών στο μελετώμενο δείγμα. Επίσης η μεταβλητότητα των μελετώμενων νευροπεπτιδίων φάνηκε να ενισχύεται από τη συγχορήγηση καταστολής και αναλγησίας. Μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το ΝΡΥ ενισχύει τη δράση των χορηγούμενων κατασταλτικών ενώ η σχέση της με τη νευρολογική απάντηση στο στρες έχει μελετηθεί ευρέως.^{22,23}

Έρευνες σε μοντέλα ζώων έχουν δείξει ότι η απελευθέρωση των νευροπεπτιδίων επηρεάζεται από την απότομη έκθεση σε οπιοειδή, ενώ η χρόνια χορήγηση οπιοειδών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη απελευθέρωση νευροπεπτιδίων όπως της ουσίας Ρ οδηγώντας σε υπεραλγησία και ανοχή στη χορήγηση οπιοειδών.²⁴ Ενίσχυση του αλγινού ερεθίσματος μετά από παρατεταμένη χορήγηση μορφίνης παρατήρησαν επίσης οι King et al σε πειραματική μελέτη σε μοντέλα αρουραίων. Δεν παρατήρησαν ωστόσο αλλαγές στα επίπεδα των νευροπεπτιδίων κατά τη χορήγηση μορφίνης διάρκειας μικρότερης των τεσσάρων ημερών. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η χορήγηση παραγόντων που ενεργοποιούν τους NK-1 υποδοχείς της SP και της ΝΚΑ μειώνουν το φαινόμενο της υπεραλγησίας.²⁵

Σύμφωνα με τις έως τώρα μελέτες, είναι δεδομένο ότι το ΝΡΥ συμμετέχει στη διαδικασία του πόνου, ωστόσο, ο ακριβής τρόπος δράσης του σε μοριακό επίπεδο δεν είναι ακόμα γνωστός. Μελέτες σε μοντέλα ζώων επιβεβαιώνουν την απελευθέρωση του ΝΡΥ κατά το επώδυνο ερέθισμα αλλά τη συσχετίζουν περισσότερο με τον νευροπαθητικό πόνο πάρα με την περιφερική πρόκληση πόνου.²⁶ Οι μοριακές διαφορές του ΝΡΥ από τη ΝΚΑ πιθανόν να δικαιολογούν αυτή τη διαφορά στη μεταβλητότητα των επιπέδων τους κατά τη χορήγηση και μετά τη διακοπή της αναλγησίας στην παρούσα μελέτη. Η φαρμακευτική χορήγηση ΝΡΥ για τον έλεγχο του πόνου συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο της σύγχρονης έρευνας στον πόνο, ωστόσο η βιβλιογραφία για τη συσχέτιση του ΝΡΥ με τη δράση των οπιοειδών είναι περιορισμένη.

Το πώς ακριβώς επηρεάζεται η απελευθέρωση και η δράση των νευροπεπτιδίων πόνου από τη χορήγηση οπιοειδών δεν μπορεί να απαντηθεί στην παρούσα μελέτη λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος αν και φαίνεται ότι τα επίπεδα του νευροπεπτιδίου ΝΚΑ μειώνονται μετά τη διακοπή της αναλγησίας, ενώ του ΝΡΥ αυξάνονται. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι ενώ παρατηρήθηκε μείωση της ΝΚΑ μετά τη διακοπή της αναλγησίας, αυτή φάνηκε να αυξάνεται κατά τη διάρκεια χορήγησης της Φαιντανύλης. Επίσης, ενώ τα επίπεδα του ΝΡΥ βρέθηκε να αυξάνονται μετά τη διακοπή της αναλγησίας, αυτά φάνηκε να μειώνονται όσο αυξανόταν η διάρκεια χορήγησης Ρεμφαιντανύλης. Αυτή η παρατήρηση μας οδηγεί στη θεωρία ότι η ΝΚΑ αυξάνεται κατά τη χορήγηση οπιοειδών ενώ το ΝΡΥ μειώνεται, υποδεικνύοντας επίσης την αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου κατά τη χορήγηση Φαιντανύλης και Ρεμφαιντανύλης. Για την ενίσχυση της παραπάνω θεωρίας, χωρίς ωστόσο να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση, πιθανόν λόγω του πολύ μικρού μεγέθους του δείγματος, συγκρίναμε τα σκορ της Comfort Β και της VAS κατά τη διάρκεια χορήγησης Ρεμφαιντανύλης, όπου παρατηρήθηκαν χαμηλά επίπεδα πόνου ενώ τα επίπεδά τους φάνηκε να αυξάνονται μετά τη διακοπή της. Στατιστικά όμως ήταν τα αντίστοιχα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια χορήγησης Φαιντανύλης, όπου επίσης τα επίπεδα πόνου φάνηκε να αυξάνονται μετά τη διακοπή της χορήγησής της.

Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των τιμών των νευροπεπτιδίων με την ηλικία, παρόλο που άλλες έρευνες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα των νευροπεπτιδίων όπως αυτά της ουσίας Ρ αυξομειώνονται ανάλογα με την ηλικία.²⁷ Αυτό ίσως να οφείλεται στο

μικρό δείγμα της μελέτης το οποίο δεν ήταν αντιπροσωπευτικό για όλες τις ηλικιακές κατηγορίες.

Η Comfort B χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο αναφοράς για την εκτίμηση των επιπέδων πόνου στο μελετώμενο δείγμα, καθώς οι συμπεριφορικές κλίμακες πόνου αποτελούν τα πιο αξιόπιστα εργαλεία αξιολόγησης του παιδιατρικού πόνου στις ΜΕΘ.²⁸ Η συμπεριφορική κλίμακα Comfort B, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες παρουσιάζει εξαιρετική εσωτερική συνοχή και εγκυρότητα και ισχυρή συσχέτιση με την VASobs γεγονός που επιβεβαιώθηκε και στην παρούσα μελέτη όπου ο δείκτης εσωτερικής συνοχής Cronbach's α βρέθηκε εξαιρετικά ικανοποιητικός ($>8,0$) και παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση με την κλίμακα VASobs.^{11,29} Η συστηματική ανάλυση των Anderson et al το 2017, οι οποίοι αξιολόγησαν τα αποτελέσματα 12 συστηματικών ανασκοπήσεων για την εκτίμηση των χρησιμοποιούμενων παιδιατρικών συμπεριφορικών κλιμάκων πόνου ανέδειξε την κλίμακα Comfort B ως την πλέον αξιόπιστη και ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα για την αξιολόγηση του πόνου στα παιδιά.³⁰ Επιπλέον οι Dorfman et al το 2014, στη συστηματική τους ανασκόπηση βρήκαν επίσης ότι η Comfort B αποτελεί μία από τις πιο αξιόπιστες κλίμακες αξιολόγησης του πόνου στα διασωληνωμένα παιδιά. Παρατήρησαν ωστόσο ότι τα σκορ 11–22 της Comfort B δεν μπορούν να δώσουν ασφαλή αποτελέσματα για τη διάκριση πόνου/διέγερσης ή υπερκαταστολής.²⁸ Αυτός ο περιορισμός παρατηρήθηκε και στη δική μας μελέτη.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των σκορ της κλίμακας Comfort B και των τιμών των νευροπεπτιδίων, ούτε παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ των μέσων τιμών των νευροπεπτιδίων όταν τα σκορ της Comfort B ήταν χαμηλά σε σχέση με τις περιπτώσεις που τα σκορ της Comfort B ήταν υψηλά. Αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι τα επίπεδα πόνου σύμφωνα με τα σκορ της Comfort B στο μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος μετά τη διακοπή της αναλγησίας δεν ήταν υψηλά. Αυτή η παρατήρηση πιθανόν ενισχύει τον σκοπό της μελέτης για την ανάγκη εύρεσης ενός πιο αντικειμενικού δείκτη πόνου. Ωστόσο παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των σκορ των κλιμάκων κατά τη χορήγηση και μετά τη διακοπή της αναλγησίας.

Στις περιπτώσεις (N=7) όπου παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα πόνου σύμφωνα με τα σκορ της Comfort B και της VASobs, πάλι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των νευροπεπτιδίων. Πιθανόν τα

υψηλά σκορ της Comfort B σε αυτές τις περιπτώσεις να οφείλονταν σε ανησυχία των ασθενών λόγω ελλιπούς καταστολής και όχι στον πόνο ή στην παρουσία σημείων εμφάνισης συνδρόμου στέρησης από τα οπιοειδή.²⁸ Η απουσία πρωτοκόλλων χορήγησης αναλγησίας και καταστολής καθώς και η μη καταγραφή σκορ συνδρόμου στέρησης οπιοειδών δεν επέτρεψε την ασφαλή διεξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη διάκριση πόνου/διέγερσης/ συνδρόμου στέρησης.

Περιορισμοί της μελέτης

Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης παρατηρήθηκαν ορισμένοι μεθοδολογικοί περιορισμοί. Κύριος περιορισμός ήταν η συλλογή και το μέγεθος δείγματος το οποίο ήταν ευκολίας και εξαιρετικά μικρό. Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός ήταν η ελλιπής καταγραφή κλινικών δεδομένων στους φακέλους των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της χορηγούμενης αναλγησίας και η εμπειρική χορήγηση οπιοειδών ή άλλων ήπιων αναλγητικών. Δεν υπήρχε συγκεκριμένη και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες συνταγογράφηση της χορηγούμενης αναλγησίας και δεν τηρούνταν πρωτόκολλα διάρκειας χορήγησης και σταδιακής διακοπής, με αποτέλεσμα τα μεθοδολογικά λάθη στην έρευνα και την αδυναμία σύγκρισης των αποτελεσμάτων με άλλες μελέτες. Τέλος, τα δείγματα δεν φυλάχθηκαν από τη λήψη τους έως την επεξεργασία τους στον ίδιο χώρο κατάψυξης καθώς ο χώρος που αναλύθηκαν βρισκόταν σε διαφορετικό κτήριο από αυτόν που συλλέχθηκαν. Αν και πραγματοποιήθηκαν όλες οι διαδικασίες τήρησης της προβλεπόμενης θερμοκρασίας κατά τη φύλαξη και τη μεταφορά τους πιθανόν να συνέβησαν αυξομειώσεις στη θερμοκρασία των δειγμάτων που να επηρέασαν την ακεραιότητά τους.

Συμπεράσματα

Αν και το δείγμα της μελέτης ήταν αρκετά μικρό για ασφαλή συμπεράσματα, η παρούσα έρευνα αποτελεί μία από τις πρώτες προσπάθειες αξιολόγησης των νευροπεπτιδίων ΝΚΑ και ΝΡΥ, ως βιοχημικούς δείκτες πόνου και ως δείκτες αποτελεσματικότητας της χορήγησης οπιοειδών αναλγητικών σε δείγμα ανθρώπων και ακόμα περισσότερο στα βαρέως πάσχοντα παιδιά. Φαίνεται πως τα επίπεδα των νευροπεπτιδίων ΝΚΑ και ΝΡΥ μεταβάλλονται κατά τη χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών και συμμετέχουν στη διαδικασία του πόνου στα παιδιά. Η συμπεριφορική κλίμακα Comfort B φαίνεται πως αποτελεί ένα αξιόπιστο

εργαλείο αξιολόγησης του πόνου στα παιδιά, ωστόσο στα μεσαία σκορ (11–23) παρουσιάζει περιορισμούς στη διάκριση μεταξύ ηρεμίας/καταστολής ή πόνου/διέγερσης και αποτελεί έναν υποκειμενικό δείκτη αξιολόγησης του πόνου.

Κλινικές και ερευνητικές κατευθύνσεις

Η αξιολόγηση και η σύνθεση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης με άλλες παρόμοιες, πιθανόν να βοηθήσει στην προσπάθεια ανάπτυξης νέων μεθόδων φαρμακευτικής αντιμετώπισης του πόνου με την εξωγενή χορήγηση νευροπεπτιδίων με απώτερο στόχο τη μείωση της χορήγησης οπιοειδών αναλγητικών και κατ'επέκταση την ελάττωση της εμφάνισης των παρενεργειών τους στα βαρέως πάσχοντα παιδιά που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Επίσης περαιτέρω έρευνα με μεγαλύτερο δείγμα θα οδηγήσει σε πιο ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τη χρήση των νευροπεπτιδίων ως βιοχημικούς δείκτες αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης αναλγησίας.

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει την ανάγκη ανάπτυξης και εφαρμογής πρωτοκόλλων χορήγησης αναλγησίας και καταστολής στον παιδιατρικό πληθυσμό στην ελληνική γλώσσα που θα περιλαμβάνουν:

- Κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την επιλογή του κατάλληλου αναλγητικού παράγοντα σε σχέση με την κλινική κατάσταση.
- Πρωτόκολλα αξιολόγησης των επιπέδων πόνου.
- Εφαρμογή πρωτοκόλλων χορηγούμενης αναλγησίας και καταστολής ανάλογα με τα επίπεδα πόνου και καταστολής.
- Παρακολούθηση και καταγραφή των σημείων και συμπτωμάτων εμφάνισης συνδρόμου στέρησης από τα οπιοειδή, σκορ στέρησης και σκορ εκτίμησης κινδύνου εμφάνισης παραληρήματος στις παιδιατρικές ΜΕΘ. Τέλος, η ανάπτυξη και η εφαρμογή ενός ηλεκτρονικού συστήματος καταγραφής θα προαγάγει την έρευνα και θα βοηθήσει στον περιορισμό των μεθοδολογικών λαθών κατά τη διεξαγωγή μιας μελέτης.

ABSTRACT

Pain Neuropeptides Plasma Levels' Measurement as Biomarkers of Opioids Effectiveness in Critically ill Children

Eleni Tamvaki,¹ Evangelos Bozas,² Maria Kalafati,³
Maria Kapritsou,⁴ Vassiliki Matziou,⁵ Margarita Giannakopoulou⁶

¹RN, MSc, PhD(c), Department of Nursing, NKUA,

²Biologist, PhD, Paediatric Research Laboratory, Department of Nursing, NKUA,

³RN, MSc, PhD, Clinical Nursing Applications Laboratory, Department of Nursing, NKUA,

⁴RN, MSc, PhD, Daily Care Unit "Nikos Kourkoulos", General Anti-Cancer Hospital "Agios Savvas", Athens,

⁵Professor, Paediatric Nursing, Department of Nursing, NKUA,

⁶Professor, Fundamentals of Nursing, Director of the Clinical Nursing Applications Laboratory, General Oncology Hospital of Kifissia, "Agii Anargiri", Department of Nursing, NKUA, Athens, Greece

Introduction: Effective analgesia and sedation, which often involve the administration of opioid analgesics, are essential for the physiological and psychological comfort in paediatric patients hospitalized in intensive care units (PICU). The behavioral pain scale, Comfort B, is one of the most common and widely used tools in assessing the pain management in critically ill children. However, objective biomarkers in pain assessment require further evaluation in critically ill children. **Aim:** Aim of the study was the use of two pain neuropeptides [Neurokinin A (NKA) and neuropeptide Y (NPY)] as biomarkers of the administered opioid analgesia effectiveness in children who are hospitalized in PICU. **Material and Method:** A prospective correlational study with repeated measurements and cross-sectional comparisons was conducted from July 2015 to January 2016. A convenience sample of 20 paediatric patients was consisted. Pain levels were estimated with the use of Comfort B scale and the VASobs. Blood samples were collected (a) during the administration of opioids analgesics and, (b) at 4 or more hours after the analgesics had been suspended. NKA and NPY plasma levels were detected by ELISA. Non-parametric statistic tests were performed with the use of the statistical package SPSSver.24. The significant statistical level was set at $p \leq 0.05$. **Results:** Patients' mean age was 8.40 (± 5.4) years and the mean length of stay was 3.75 (± 2) days. Decreased mean levels of NKA and increased mean levels of NPY were

observed after the opioid infusion was suspended. Median values of NKA (U=10, p=0.023), and NPY (U=4, p=0.007) found elevated when fentanyl was administering. Decreased mean levels of NKA and increased mean levels of NPY were noted while sedation was combined with the opioid analgesics. **Conclusions:** This research presents one of the first attempts to identify pain neuropeptides as opioids effectiveness biomarkers and as objective indicators of pain management in human species and more specific in children. The results are encouraging further research for more accurate conclusions and suggest the use of alternative pharmaceutical methods for pain management through the investigation of pain neuropeptides physiology.

Key-words: NKA, NPY, neuropeptides, pain, opioid analgesics, sedation, intensive care, paediatric patients.

✉ **Corresponding Author:** Eleni Tamvaki, 13 Brigadier House, 12 Heritage Avenue, NW95EN, London, UK, e-mail: etamvaki@nurs.uoa.gr

Βιβλιογραφία

- Mattsson JY, Forsner M, Arman M. Uncovering pain in critically ill non-verbal children: Nurses' clinical experiences in the paediatric intensive care unit. *J Child Heal Care* 2011, 15:187–198
- Playfor SD. Analgesia and sedation in critically ill children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008, 93:87–92
- Gopiseti S, Playfor SD. Sedation and analgesia for critically ill children. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2018 Nov 27], 25(5):228–233. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751722215000219>
- Upadhyay SP, Tripathy A, Kapoor S, Mallick PN. A Practical Guide to Sedation and Analgesia in Paediatric. *J Anesth Surg* 2017, 4:1–6
- Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intens Care Med* 2006, 32:1125–1136
- McGrath PJ, Stevens BJ, Walker SM, Zempsky WT, editors. *Oxford Textbook of Paediatric Pain* [Internet]. Vol. 1. Oxford University Press; 2013 [cited 2018 Nov 27]. Available from: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199642656.001.0001/med-9780199642656>
- Gandhi M, Playfor SD. Managing pain in critically ill children. *Minerva Pediatr* 2010, 62:189–202
- Molyva D. Neuropeptides and pain. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 2010, 9(Suppl 1):S3–S3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2991940/>
- Carniglia L, Ramírez D, Durand D, Saba J, Turati J, Caruso C, et al. Neuropeptides and Microglial Activation in Inflammation, Pain, and Neurodegenerative Diseases. *Mediat Inflamm* 2017
- Γιαννακοπούλου Μ. Νευροπεπτίδια Σχετιζόμενα με την Αντίληψη και Έκφραση του Πόνου στα Παιδιά ως Πιθανά Εργαλεία Νοσηλευτικής Αξιολόγησης. *Νοσηλευτική* 2017, 56:11–17
- van Dijk M, Peters JWB, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: A tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs* 2005, 105:33–36
- Ista E, Van Dijk M, Tibboel D, De Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med* 2005, 6:58–63
- Van Dijk M, Koot HM, Abu Saad HH, Tibboel D, Passchier J. Observational visual analog scale in pediatric pain assessment: Useful tool or good riddance? *Clin J Pain* 2002, 18:310–316
- Γαλάνης Π. Εγκυρότητα και αξιοπιστία των ερωτηματολογίων στις επιδημιολογικές μελέτες. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2013, 30:97–110
- Riesco N, Cernuda-Morollon E, Pascual J. Neuropeptides as a Marker for Chronic Headache. *Curr Pain Headache Rep* 2017, 21:18
- Symons FJ, ElGhazi I, Reilly BG, Barney CC, Hanson L, Panoskaltis-Mortari A et al. Can biomarkers differentiate pain and no pain subgroups of nonverbal children with cerebral palsy? A preliminary investigation based on noninvasive saliva sampling. *Pain Med* 2015, 16:249–256
- Ziesenitz VC, Vaughns JD, Koch G, Mikus G, van den Anker JN. Pharmacokinetics of Fentanyl and Its Derivatives in Children: A Comprehensive Review. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2018, 57:125–149. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28688027>
- Aubrun F, Mazoit JX, Riou B. Postoperative intravenous morphine titration. *BJA Br J Anaesth* [Internet]. 2012, 108:193–201. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aer458>
- Μάτση Κ, Μανωλοπούλου ΕΠ. Οπισοειδή. *Θέματα Αναισθησιολ Εντατ Ιατρ* 2014, 24:113–118
- Fisher D, Grap MJ, Younger JB, Ameringer S, Elswick RK. Opioid withdrawal signs and symptoms in children: frequency and determinants. *Heart Lung* 2013, 42:407–413
- Han J-S. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends*

- Neurosci* [Internet]. 2003, 26:17–22. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223602000061>
22. Naveilhan P, Canals JM, Valjakka A, Vartiainen J, Arenas E, Ernfors P. Neuropeptide Y alters sedation through a hypothalamic Y1-mediated mechanism. *Eur J Neurosci* 2001, 13:2241–2246
23. Heilig M, Murison R. Intracerebroventricular neuropeptide Y suppresses open field and home cage activity in the rat. *Regul Pept* [Internet]. 1987 Nov 1 [cited 2019 May 6], 19(3–4):221–231. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0167011587902783>
24. Trang T, Quirion R, Jhamandas K. The spinal basis of opioid tolerance and physical dependence: Involvement of calcitonin gene-related peptide, substance P, and arachidonic acid-derived metabolites. *Peptides* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2019 Apr 2], 26:1346–1355. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196978105001543>
25. King T, Gardell LR, Wang R, Vardanyan A, Ossipov MH, Malan TPJ et al. Role of NK-1 neurotransmission in opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2005, 116:276–288
26. Magnussen C, Hung S-P, Ribeiro-da-Silva A. Novel expression pattern of neuropeptide Y immunoreactivity in the peripheral nervous system in a rat model of neuropathic pain. *Mol Pain* [Internet]. 2015, 11:31. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12990-015-0029-y>
27. O'Dorisio MS, Hauger M, O'Dorisio TM. Age-dependent levels of plasma neuropeptides in normal children. *Regul Pept* [Internet]. 2002 Nov 15 [cited 2019 Mar 11], 109:189–192. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167011502002033>
28. Dorfman TL, Sumamo Schellenberg E, Rempel GR, Scott SD, Hartling L. An evaluation of instruments for scoring physiological and behavioral cues of pain, non-pain related distress, and adequacy of analgesia and sedation in pediatric mechanically ventilated patients: A systematic review. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2014, 51:654–676. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2013.07.009>
29. Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, De Wildt SN, Tibboel D, Van Dijk M. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment. *Eur J Pain* (United Kingdom). 2015, 19:473–479
30. Andersen RD, Langius-Eklöf A, Nakstad B, Bernklev T, Jylli L. The measurement properties of pediatric observational pain scales: A systematic review of reviews. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2017 Aug 1, 73:93–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.05.010>