

## *Ο συνδυασμός Κεταμίνης με Μορφίνη, Ναλμπουφίνη ή Τραμαδόλη για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής*

*Ντρίτσου Β MD, Παπαγιαννοπούλου Π MD, PhD, Κώστογλου Χ MD,*

*Μεταξιώτη Ε MD, Ιωαννίδης Α MD, Ζαχαριάδου Χ MD*

### ABSTRACT

#### **Combination of Ketamine with Morphine, Nalbuphine or Tramadol for postoperative pain control following radical prostatectomy**

**Ntritsou V, Papagiannopoulou P, Kostoglou Ch, Metaxioti E, Ioannidis A, Zachariadou Ch.**

The study compares the efficacy of postoperative analgesia after the intravenous administration of opioids (nalbuphine, tramadol or morphine) in combination with ketamine in patients undergoing radical prostatectomy. Eighty eight patients scheduled for radical prostatectomy were randomly assigned in three groups. In Group A (n=31) Morphine was administered {bolus dose (BD) 0.05mg/Kg and continuous infusion (CI) at a dose [mg/24h =18-(age×0.15)]}, in Group B (n=28) Nalbuphine (BD 0.2mg/kg and CI at a rate 0.05mg/kg/h) and in Group C (n=29) Tramadol (BD 1.5mg/Kg and CI at a rate 0.15mg/Kg/h). In all groups opioids were administered in combination with ketamine (BD 10mg and CI at a rate 0.15mg/Kg/h). Infusion pumps were designed to provide 24h postoperative pain relief. In all patients, efficacy of postoperative analgesia was evaluated at 6h and 24h postoperatively. Pain intensity was assessed by Numerical Rating Scale at rest and movement. The additional analgesics and the adverse effects were also assessed 24h postoperatively. Group C showed statistical significant higher NRS pain scores at movement compared to other groups at 6h postoperatively. At 24h postoperatively, at rest, group B showed statistical significant higher pain scores compared to group A and C. Group B showed higher incidence of pruritus, bowel movement and rescue analgesics compared to groups A and C. We conclude that in patients undergoing radical prostatectomy, the combination of tramadol plus ketamine was less effective concerning postoperative pain and patients needed more rescue analgesics compared to morphine plus ketamine and nalbuphine plus ketamine groups.

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

Γ.Ν.Θ «Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί το συχνότερο σπλαχνικό καρκίνο και τη δεύτερη αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο σε άρρενες ασθενείς<sup>1,2</sup>. Η θεραπεία εκλογής είναι η ριζική προστατεκτομή, της οποίας η συχνότητα αυξάνεται κάθε χρόνο. Να αναφερθεί, ότι εκτός από την παραδοσιακή ανοικτή τεχνική της ριζικής προστατεκτομής μπορεί να εφαρμοστεί η λαπαροσκοπική και η χρήση της ρομποτικής χειρουργικής<sup>1</sup>.

Ο πόνος μετά από επέμβαση ριζικής προστατεκτομής θεωρείται μέτριος έως σοβαρός, παρουσιάζοντας σύντομη διάρκεια δράσης (<48h), ενώ αναφέρεται συχνά ως αυτοπεριοριζόμενος<sup>3,4</sup>. Επομένως, η χρήση αναισθητικών και αναλγητικών τεχνικών που παρέχουν άμεσα ικανοποιητική μετεγχειρητική αναλγησία θεωρείται μείζονος σημασίας<sup>3</sup>.

Η αποτελεσματική αναλγησία μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση συνδυασμού αναλγητικών παραγόντων, λαμβάνοντας υπόψη τις αθροιστικές ή συνεργικές δράσεις τους, με στόχο την βελτίωση του αναλγητικού αποτελέσματος και τη συνακόλουθη μείωση των παρενεργειών εξαιτίας της χρήσης μικρότερων δόσεων αυτών<sup>5</sup>. Για τους παραπάνω λόγους, έχει προταθεί ο συνδυασμός φαρμακευτικών και μη θεραπειών<sup>5-9</sup>. Στις φαρμακευτικές θεραπείες, που αποτελούν τον κύριο κορμό της θεραπευτικής αγωγής, υπάγονται τα μη οπιοειδή α-

ναλγητικά, τα οπιοειδή, τα τοπικά αναισθητικά και τα «συνοδά» αναλγητικά. Οι παραπάνω παράγοντες μπορούν να συνδυαστούν μεταξύ τους, χορηγούμενοι από διάφορες οδούς και με διάφορες τεχνικές. Στις μη φαρμακευτικές θεραπείες έχει προταθεί η χρήση υποδόριου ηλεκτρικού διεγέρτη νεύρων (TENS), ο βελονισμός, καθώς και τεχνικές χαλάρωσης, μουσικοθεραπείας και ύπνωσης<sup>7-9</sup>.

Στα μη οπιοειδή αναλγητικά ανήκουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπου η περιεγχειρητική τους χρήση είναι συχνή, αφού σε συνδυασμό με τα οπιοειδή παρέχουν αποτελεσματικότερη μετεγχειρητική αναλγησία, μειώνοντας την κατανάλωση των οπιοειδών κατά 25-50% καθώς και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών τους<sup>5,7,10</sup>. Τα οπιοειδή αποτελούν τους κύριους παράγοντες αντιμετώπισης μέτριου έως σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου, καταγράφοντας μοναδικές ιδιότητες στην αντιμετώπιση του πόνου<sup>11</sup>. Ασκούν τη δράση τους κυρίως μέσω των μ υποδοχέων των οπιοειδών στο Κ.Ν.Σ με τρεις τουλάχιστον οδούς<sup>5,7,8,11</sup>. Η μορφίνη είναι το παλαιότερο, το πλέον δοκιμασμένο και το φθηνότερο κυκλοφορούν οπιοειδές. Συνδέεται με το γλυκουρονικό οξύ και σχηματίζονται το 3-γλυκουρονίδιο και το 6-γλυκουρονίδιο της μορφίνης<sup>11,12</sup>. Το 6-γλυκουρονίδιο θεωρείται ότι είναι πολύ πιο ισχυρός και μεγαλύτερης διάρκειας

ας αγωνιστής των οπιοειδών σε σύγκριση με τη μορφίνη<sup>11,12</sup>. Η ναλμπουφίνη, έχει μικτή δράση ως αγωνιστής των κ υποδοχέων και ανταγωνιστής των μ υποδοχέων των οπιοειδών<sup>11,12</sup>. Η τραμαδόλη είναι ένας συνθετικός, με κεντρική δράση, αναλγητικός παράγοντας δρώντας συνεργικά με δυο διαφορετικούς μηχανισμούς. Δρα ως ασθενής αγωνιστής των μ υποδοχέων των οπιοειδών και ως αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης<sup>7,8,11-14</sup>.

Στην κλινική πράξη, η χρήση της κεταμίνης, ως «συνοδό» φάρμακο για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, θεωρείται αμφιλεγόμενη<sup>7,15-18</sup>. Η κεταμίνη, ως αποκλειστή των NMDA υποδοχέων, σε υποαναισθητικές δόσεις, ελαττώνει τις απαιτήσεις των οπιοειδών, μετά από μείζονες επεμβάσεις, καθώς και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών τους, όπως η ναυτία και ο έμετος. Η χρήση της μπορεί να συνδυαστεί με την παρουσία ή όχι ήπιων δυσμενών ψυχικών αντιδράσεων<sup>15,17</sup>.

Διάφορες μελέτες έχουν περιγράψει το συνδυασμό κεταμίνης και οπιοειδών για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου<sup>7,15-17,19,20-23</sup>. Να σημειωθεί ότι στη διεθνή βιβλιογραφία δεν περιγράφεται η σύγκριση της αναλγητικής δράσης των τριών μελετώμενων αναλγητικών σχημάτων της παρούσας μελέτης, σε επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με στόχο τη σύγκριση της αναλγητικής δράσης και της συ-

χνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του ενδοφλέβιου συνδυασμού οπιοειδών (μορφίνης ή ναλμπουφίνης ή τραμαδόλης) με σύγχρονη χορήγηση κεταμίνης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα μελέτη, μετά από έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας και γραπτή συγκατάθεση, συμμετείχαν 90 ασθενείς φυσικής κατάστασης ASA I-III, που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής. Οι μελετώμενοι ασθενείς χωρίστηκαν με τυχαιοποίηση (γεννήτρια τυχαίας σειράς αριθμών σε πρόγραμμα υπολογιστή EXCEL™) σε τρεις ομάδες.

Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα οπιοειδή και συγκεκριμένα στην τραμαδόλη, ασθενείς με ταυτόχρονη ή πρόσφατη θεραπεία με αναστολείς της μονο-αμινο-οξειδάσης (αΜΑΟ) και εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, ασθενείς με ιστορικό αναπνευστικής, νεφρικής ή ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας καθώς και ασθενείς με ιστορικό επιληψίας, ή με ιστορικό σπασμών. Επίσης, εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό χρόνιου πόνου, χρήσης ναρκωτικών ουσιών, έντονης ναυτίας και έμετου, ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία (BMI>35) καθώς και με νοητική δυσλειτουργία.

Κατά την προεγχειρητική εκτίμηση, ο ασθενής ενημερωνόταν για το είδος της μετεγχειρητικής αναλγησίας που επρόκειτο να του χορηγηθεί (αντλίες συνεχούς έγχυσης, τρόπος λειτουργίας τους), καθώς και για τη δυνατότητα χορήγησης συμπληρωματικής αναλγησίας, τη συχνότητα της αναισθησιολογικής εκτίμησης της μετεγχειρητικής αναλγησίας ενώ επιπλέον γινόταν και περιγραφή της αριθμητικής κλίμακας εκτίμησης του πόνου, NRS (Numeric Rating Scale).

Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης χορηγήθηκε προνάρκωση με μιδαζολάμη 0,07 mg/kg (im) 45min πριν την άφιξη τους στο χειρουργείο. Η εισαγωγή και η διατήρηση στην αναισθησία έγινε και στις τρεις, υπο εξέταση, ομάδες από τους ίδιους αναισθησιολόγους, οι οποίοι δεν εμπλέκονταν στη μετεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών. Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με χορήγηση ρεμιφεντανίλης (δόση εφόδου 0,5μg/kg και σύγχρονη έγχυση 0,1μg/kg/min), προποφόλης 2mg/kg και σισατρακούριου 0,15mg/kg. Η διατήρηση στην αναισθησία έγινε με τη χρήση μείγματος O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O με FiO<sub>2</sub> 0,5, καθώς και με τη χρήση σεβοφλουρανίου με τιτλοποίηση της δόσης ώστε να επιτυγχάνεται τιμή διαφασματικού δείκτη (BIS) 45±5 και τη χορήγηση ρεμιφεντανίλης σε δοσολογία ανάλογη με την αιμοδυναμική εικόνα του ασθενούς. Εφαρμόστηκε μηχανικός αερισμός ελεγχόμενου όγκου με V<sub>T</sub> 8ml/kg και

RR 8/min. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε iv οντανσεντρόνη 8 mg.

Στην ομάδα Α χορηγήθηκε ενδοφλεβίως Μορφίνη 30min πριν το τέλος της επέμβασης σε εφάπαξ δόση 0,05mg/Kg και σε σύγχρονη συνεχή έγχυση με δόση [18-(ηλικίαx0,15) mg]/24ωρο<sup>24</sup>. Στην ομάδα Β χορηγήθηκε ενδοφλεβίως Ναλμπουφίνη 30min πριν το τέλος της επέμβασης με αρχική δόση εφόδου 0,2mg/Kg και σύγχρονη στάγδην έγχυση 50μg/Kg/h. Στην ομάδα Γ χορηγήθηκε ενδοφλεβίως Τραμαδόλη 30min πριν το τέλος της επέμβασης 1,5mg/kg ως δόση εφόδου και σύγχρονη στάγδην έγχυση 150μg/kg/h. Και στις τρεις υπό μελέτη ομάδες, τα οπιοειδή συνδυάστηκαν με ταυτόχρονη χορήγηση κεταμίνης, 30min πριν το τέλος της επέμβασης (εφάπαξ δόση 10mg και σύγχρονη έναρξη συνεχούς έγχυσης 0,15mg/Kg/h). Η δόση της κεταμίνης τροποποιούνταν έτσι ώστε να μη ξεπερνά τα 300mg/24h<sup>15,16</sup>. Σε κάθε ομάδα οι αντίστοιχοι αναλγητικοί παράγοντες τοποθετήθηκαν σε αντλία συνεχούς έγχυσης ρυθμιζόμενης ροής (paragon<sup>®</sup>). Ο ρυθμός ροής της αντλίας ήταν 4ml/h, ενώ ο συνολικός όγκος της ήταν 96ml, ώστε να εξασφαλίζεται 24ωρη διάρκεια χορήγησης αναλγητικών παραγόντων. Σε όλους τους ασθενείς 60min προ τέλους της επέμβασης χορηγήθηκε iv παρεκοξίμπη 40mg, ενώ 30 min πριν τη λήξη της επέμβασης οι ασθενείς έλαβαν επιπλέον iv παρακεταμόλη 20mg/kg.

Σε όλες τις υπό μελέτη ομάδες καταγράφηκε η ένταση του πόνου 6h και 24h μετεγχειρητικά, με την αριθμητική κλίμακα εκτίμησης πόνου NRS, όπου 0=καθόλου πόνος και 10=μέγιστος δυνατός πόνος. Η εκτίμηση του πόνου γινόταν από τον ασθενή σε ανάπαυση και μετά από βήχα ή προσπάθεια κίνησης<sup>25,26</sup>. Επίσης, καταγράφηκε η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ναυτία, έμετος, κνησμός, κινητοποίηση εντέρου) καθώς και η λήψη συμπληρωματικής αναλγησίας στο πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο. Επιπλέον, εκτιμήθηκε ο βαθμός καταστολής των ασθενών (κλίμακα καταστολής 0-3, όπου 0=ξύπνιος ή νυσταγμένος που μόλις του μιλήσεις απαντά και 3=κοιμισμένος, που δεν ξυπνάει ούτε με κούνημα). Αν η αριθμητική κλίμακα εκτίμησης του πόνου NRS ήταν  $\geq 3$ , τότε θεωρείτο ως μη αποδεκτή ένταση του πόνου και ακολουθούσε η χορήγηση επιπλέον αναλγητικών παραγόντων. Αν δεν καταγραφόταν μείωση της κλίμακας NRS κατά τουλάχιστον δύο μονάδες χορηγούνταν επιπλέον μορφίνη 2mg (iv) με δυνατότητα επανάληψης ύστερα από 30min. Στη περίπτωση που ο ασθενής εμφάνιζε βαθμό καταστολής  $\geq 2$ , γινόταν διακοπή της αντλίας για ανάλογο χρονικό διάστημα, επανεκτίμηση του ασθενούς και επανέναρξη της αντλίας με μειωμένο ρυθμό χορήγησης. Στις 24h μετεγχειρητικά, όπου πραγματοποιούνταν η τελευταία αναισθησιολογική εκτίμηση, γινόταν διακοπή και αφαίρε-

ση της αντλίας συνεχούς έγχυσης με παράλληλη έναρξη αναλγητικής αγωγής από το στόμα. Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS (Inc., Chicago IL., 2010). Οι ποσοτικές μεταβλητές των δημογραφικών δεδομένων και των υπολοίπων μετρήσεων εκφράζονται σαν μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (mean $\pm$ SD). Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες ANOVA για την ανάλυση των δεδομένων επαναλαμβανόμενων ποσοτικών μετρήσεων και η δοκιμασία  $\chi^2$  για τη σύγκριση αναλογιών ποιοτικών δεδομένων, με επίπεδο σημαντικότητας  $p \leq 0,05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη αφορούσε συνολικά 90 ασθενείς. Στην ομάδα Α μελετήθηκαν 31 ασθενείς αντί του αρχικού υπολογισμού των 30 ασθενών εξαιτίας λάθους στην προετοιμασία χορήγησης των χορηγούμενων αναλγητικών σκευασμάτων. Από την ομάδα Β εξαιρέθηκαν δύο ασθενείς, ο πρώτος λόγω αιμορραγίας και επανεγχείρησης 6h μετεγχειρητικά και ο δεύτερος λόγω έντονης ναυτίας και ζάλης 2h μετά την επέμβαση. Από την ομάδα Γ εξαιρέθηκε ένας ασθενής λόγω έντονης ναυτίας και ζάλης 7h μετά την επέμβαση. Τελικά, η μελέτη αφορούσε 88 ασθενείς, δηλαδή 31, 28,29 ασθενείς στις ομάδες Α, Β και Γ αντίστοιχα. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων (πίνα-

κας 1). Η συνολική χορηγηθείσα ποσότητα των χορηγούμενων αναλγητικών παραγόντων (Μορφίνη, Ναλμπουφίνη, Τραμαδόλη Κεταμίνη) παρατίθεται στον πίνακα 2.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών της μελέτης.

Ομάδα	Ηλικία (έτη) *	Βάρος (Kg)*	Ύψος (cm)*	ASA I/II/III
A (n=31)	63,3±6,5	81,6±9,2	171,9±5,3	10/18/3
B (n=28)	65,1±4	78±9,6	169,2±4,5	15/9/4
Γ (n=29)	65,3±5,9	79±12,4	170,3±5,9	4/20/5

\*οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ±τυπική απόκλιση

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Συνολική ποσότητα χορηγούμενων αναλγητικών παραγόντων

	ΟΜΑΔΑ	ΜΤ±ΤΑ
Οπιοειδή (mg/24h)	A (Μορφίνη)	20,3±27,2
	B (Ναλμπουφίνη)	84±12,3
	Γ (Τραμαδόλη)	288,9±44,9
Κεταμίνη (mg/24h)	A (Μορφίνη)	253,8±34,2
	B (Ναλμπουφίνη)	252±33,8
	Γ (Τραμαδόλη)	272,6±29,7

\*οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (ΜΤ) ±τυπική απόκλιση (ΤΑ)

Στις 6h μετεγχειρητικά, οι ασθενείς της ομάδας Γ παρουσίασαν στατιστικά σημαντική με-

γαλύτερη ένταση πόνου, σε σχέση με τις άλλες δυο ομάδες, κατά την προσπάθεια. Στην ίδια χρονική στιγμή, σε ανάπαυση, η ομάδα Α εμφάνισε μικρότερη ένταση πόνου σε σχέση με τις ομάδες Β και Γ, χωρίς όμως σημαντική διαφορά. Στις 24h μετεγχειρητικά, σε ανάπαυση, στην ομάδα Β καταγράφηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του πόνου σε σύγκριση με τις ομάδες Α και Γ (πίνακας 3).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Ένταση πόνου με βάση την κλίμακα πόνου Numerical Rating Scale (NRS)

	ΟΜΑΔΑ A n=31	ΟΜΑΔΑ B n=28	ΟΜΑΔΑ Γ n=29	p
NRS 6h* ANA-ΠΑΥΣΗ	0,29 ±0,6	0,36 ±0,8	0,38 ±0,7	AvsB ΜΣΣ
				AvsΓ ΜΣΣ
				BvsΓ ΜΣΣ
NRS 6h* ΚΙΝΗΣΗ	0,52 ±0,7	0,36 ±0,7	1,28 ±0,8	AvsB ΜΣΣ
				AvsΓ**
				BvsΓ**
NRS 24h* ANA-ΠΑΥΣΗ	0,01±0,3	0,39 ±0,7	0,07 ±0,2	AvsB**
				AvsΓ ΜΣΣ
				BvsΓ**
NRS 24h* ΚΙΝΗΣΗ	0,39 ±0,8	0,61 ±0,8	0,45 ±0,5	AvsB ΜΣΣ
				AvsΓ ΜΣΣ
				BvsΓ ΜΣΣ

\*οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ±τυπική απόκλιση, ΜΣΣ:Μη Στατιστικά Σημαντικό

\*\*p<0,05

Όσον αφορά την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση των οπιοειδών δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση καταστολής, ναυτίας και εμέτου ανάμεσα στους ασθενείς των τριών ομάδων (πίνακας 4).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των τριών μελετώμενων ομάδων

	ΟΜΑΔΑ Α n=31	ΟΜΑΔΑ Β n=28	ΟΜΑΔΑ Γ n=29	P
ΚΝΗΣΜΟΣ	0%	14,3%	3,4%	A vs B**
				A vs ΜΣΣ
				B vs Γ ΜΣΣ
ΚΙΝΗΤΟ-ΠΟΙΗΣΗ ΕΝΤΕΡΟΥ	45,2%	57,1%	93,1%	A vs ΒΜΣΣ
				A vs Γ **
				B vs Γ **
ΕΠΗΛΕΟΝ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ 24ΩΡΟΥ	9,7%	25%	86,2%	A vs ΒΜΣΣ
				A vs Γ **
				B vs Γ **
ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ	0%	3,6%	0%	A vs ΒΜΣΣ
				A vs Γ ΜΣΣ
				B vs Γ ΜΣΣ
ΝΑΥΤΙΑ	19,3%	7,1%	13,8%	A vs ΒΜΣΣ
				A vs Γ ΜΣΣ
				B vs Γ ΜΣΣ
ΕΜΕΤΟΣ	22,6%	7,1%	13,8%	A vs ΒΜΣΣ
				A vs Γ ΜΣΣ
				B vs Γ ΜΣΣ

οι τιμές εκφράζονται ως εκατοστιαία αναλογία (%), ΜΣΣ: Μη Στατιστικά Σημαντικό

\*\* $p < 0,05$

Συγκεκριμένα, μόνο ένας ασθενής από την ομάδα της ναλμπουφίνης εμφάνισε βαθμό κατάστολης >1. Αντίθετα, ναυτία και έμετο εμφάνισαν το 19,3% και 22,6% αντίστοιχα των ασθενών της ομάδας της μορφίνης, το 7,1% αντίστοιχα στην ομάδα της ναλμπουφίνης και το 13,8% αντίστοιχα των ασθενών στην ομάδα της τραμαδόλης. Επίσχεση ούρων δεν εμφάνισε κανένας από τους ασθενείς της μελέτης, λόγω της ύπαρξης ουροκαθετήρα. Η εμφάνιση κνησμού μετεγχειρητικά ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της ναλμπουφίνης σε σχέση με την ομάδα της μορφίνης. Η ο-

μάδα της τραμαδόλης παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση στην κινητοποίηση του εντέρου σε σχέση με τις άλλες δυο ομάδες. Επίσης, η ομάδα της τραμαδόλης παρουσίασε σημαντικά αυξημένη ανάγκη σε συμπληρωματική αναλγησία σε σχέση με τις ομάδες της μορφίνης και ναλμπουφίνης.

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί μια από τις κύριες ανησυχίες τόσο του ιατρικού προσωπικού όσο και των ασθενών λόγω της άμεσης συσχέτισης του με την ανάνηψη τους<sup>27-30</sup>. Είναι γεγονός ότι αρκετοί ασθενείς παρουσιάζουν μη ικανοποιητική αναλγησία μετά από μια χειρουργική επέμβαση αν και υπάρχει πληθώρα φαρμάκων και τεχνικών για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια για την αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου μέσα από μια προσέγγιση που εστιάζει στις ιδιαιτερότητες της κάθε χειρουργικής επέμβασης με την έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών<sup>30,31</sup>.

Για επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής δεν έχουν εκδοθεί ειδικές οδηγίες όσον αφορά την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου αλλά θα μπορούσαν να εφαρμοστούν αυτές που έχουν εκδοθεί για επεμβάσεις ριζικής υστερεκτομής, αφού πρόκειται και στις δύο περιπτώσεις για επεμβάσεις που αφορούν οπισθοπεριτοναϊκά όργανα. Έτσι, ο μετεγχειρητικός πό-

νος μπορεί να θεωρηθεί συγκρίσιμος μεταξύ των δύο παραπάνω επεμβάσεων. Η τεχνική μετεγχειρητικής αναλγησίας που εφαρμόστηκε στην παρούσα μελέτη συμφωνεί με τις αντίστοιχες οδηγίες μετά από επεμβάσεις ριζικής υστερεκτομής, με δύο όμως εξαιρέσεις, τη χορήγηση κεταμίνης, όπου δεν προτείνεται η χρήση της, και την εφαρμογή της επισκληρίδιας τεχνικής τόσο για την επίτευξη αναισθησίας όσο και αναλγησίας<sup>31</sup>.

Σε πολλές κλινικές μελέτες προτείνεται η περιοχική αναλγησία, ιδίως η θωρακική επισκληρίδιος τεχνική, για μετεγχειρητική αναλγησία μετά από επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής<sup>3,4,32,33</sup>. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και εστιάζουν στη μείωση των χορηγούμενων οπιοειδών, των ανεπιθύμητων ενεργειών τους καθώς και στην καλύτερη ποιότητα ανάνηψης των ασθενών λόγω της μικρότερης κατανάλωσης οπιοειδών. Στη μελέτη των Santana και συν. διατυπώθηκε η άποψη ότι, οι ασθενείς στους οποίους είχε εφαρμοστεί η τεχνική επισκληρίδιος μετεγχειρητικής αναλγησίας μετά από επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής, παρόλο που είχαν καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα δεν κατέγραψαν και μικρότερη διάρκεια νοσοκομειακής παραμονής<sup>33</sup>. Να τονιστεί ότι και η περιοχική τεχνική εμπεριέχει κινδύνους τόσο κατά την εκτέλεση της, όσο και λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, από τη χρήση τοπικών αναισθητικών.

Να σημειωθεί επίσης, ότι η επισκληρίδιος τε-

χνική μειώνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νεοπλασματικής νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση ριζικής προστατεκτομής<sup>34</sup>. Αναφέρεται ότι πιθανώς παρόμοια δράση να παρουσιάζει και η χρήση της τραμαδόλης<sup>34</sup>. Στην παρούσα μελέτη, δεν εφαρμόστηκε η επισκληρίδιος μετεγχειρητική αναλγησία επειδή θεωρήθηκε εξίσου αποτελεσματική με την ενδοφλεβίως χορηγούμενη μετεγχειρητική αναλγησία, ενώ πρέπει να σημειωθεί ότι η επισκληρίδιος τεχνική θεωρείται περισσότερο χρονοβόρα<sup>19</sup>.

Η παρούσα τυφλή-τυχαιοποιημένη μελέτη που αφορούσε τη σύγκριση της αναλγητικής δράσης του ενδοφλέβιου συνδυασμού οπιοειδών (μορφίνης, ναλμπουφίνης, ή τραμαδόλης) με σύγχρονη χορήγηση κεταμίνης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής, έδειξε να παρέχει ικανοποιητική αναλγησία. Οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό τραμαδόλης-κεταμίνης βίωσαν μεγαλύτερη ένταση πόνου καθώς και αυξημένη ανάγκη για επιπλέον αναλγητικούς παράγοντες μετεγχειρητικά, σε σχέση με τα υπόλοιπα μελετώμενα αναλγητικά σχήματα. Η μορφίνη και η ναλμπουφίνη αποδείχθηκε ότι παρείχαν καλύτερη μετεγχειρητική αναλγησία στις πρώτες 6h μετεγχειρητικά. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι η μέση τιμή των ασθενών της κλίμακας πόνου NRS ήταν <3 και στις τρεις υπό εξέταση ομάδες, γεγονός που θεωρείται αποδεκτή ένταση πόνου<sup>31</sup>. Αυτό σημαίνει ικανοποιητική



αναλγησία και για τα τρία αναλγητικά σχήματα που εφαρμόστηκαν στην παρούσα μελέτη. Οι ασθενείς των τριών ομάδων της μελέτης δη μετεγχειρητικά, σε ηρεμία, δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά ως προς την κατάγραφή της έντασης του πόνου, παρόλο που οι ασθενείς της ομάδας της μορφίνης βίωσαν μικρότερη ένταση. Στους ασθενείς της ομάδας της τραμαδόλης καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη ένταση πόνου δη μετεγχειρητικά, σε κίνηση, σε σύγκριση με τους ασθενείς των άλλων ομάδων. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με πολλές συγκριτικές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, όπου η χορήγηση τραμαδόλης παρουσίασε ικανοποιητικά αναλγητικά αποτελεσματικά ανακουφίζοντας το μέτριο έως έντονο μετεγχειρητικό πόνο<sup>13</sup>. Η συνολική αναλγητική αποτελεσματικότητα της θεωρήθηκε παρόμοια με εκείνη της μορφίνης ή αλφεντανίλης και ανώτερη από εκείνη της πενταζοκίνης<sup>13</sup>. Σε μελέτες που αφορούσαν τη χρήση της τραμαδόλης για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από γυναικολογικές επεμβάσεις, καταγράφηκε αναλγητική δραστηριότητα 0,5 έως 1 φορές μεγαλύτερη από εκείνης της πεθιδίνης και 0,1 φορές της μορφίνης και της ναλμπουφίνης, ενώ επιδείκνυε λιγότερη καταστολή, παρόμοια διάρκεια δράσης καθώς και απουσία αναπνευστικής καταστολής<sup>35</sup>. Η τραμαδόλη σε θεραπευτικές δόσεις μέχρι 250mg εφάπαξ iv και συνολικά 600 mg/24ωρο σε οξύ πόνο, προκαλεί αναπνευστική

καταστολή και εθισμό σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σχέση με τη μορφίνη. Επιπλέον, δεν είναι τοξική και επηρεάζει ελάχιστα την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ δεν παρουσιάζει το «φαινομένο οροφής»<sup>7,8,13,22-23,36</sup>. Να σημειωθεί ότι η ανάγκη για επιπλέον αναλγητικούς παράγοντες όπως και η συνολική χορήγηση κεταμίνης ήταν μεγαλύτερη για τους ασθενείς της ομάδας της τραμαδόλης σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες, δηλώνοντας το σχετικά ελαττωμένο αναλγητικό αποτέλεσμα με τη χρήση της στις επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής.

Η ναλμπουφίνη, ένας αγωνιστής-ανταγωνιστής των οπιοειδών, σε δόσεις μέχρι 160mg/24ωρο βρέθηκε ότι δεν προκαλεί αναπνευστική καταστολή ούτε ιδιαίτερες αιμοδυναμικές επιδράσεις, ενώ η εμφάνιση ναυτίας και εμέτου, αλλά και η αναλγητική δράση, είναι μικρότερες σε σύγκριση με τη μορφίνη<sup>7,8,36</sup> και μεγαλύτερη της τραμαδόλης<sup>35</sup>. Το τελευταίο έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, όπου στις 24h μετεγχειρητικά, οι ασθενείς της ομάδας της ναλμπουφίνης βίωσαν μεγαλύτερη ένταση πόνου σε σχέση με τους ασθενείς των ομάδων της μορφίνης και της τραμαδόλης, αν και στατιστικά σημαντική διαφορά καταγράφηκε μόνο κατά την ανάπαυση. Η παρατήρηση αυτή μπορεί ίσως να αποδοθεί, εν μέρει, στους χρόνους ημίσειας ζωής των υπό εξέταση παραγόντων, με την τραμαδόλη να παρουσιάζει χρόνο ημίσειας ζω-

ής 6h, ενώ η ναλμπουφίνη 2,5h<sup>37</sup>. Να σημειωθεί επίσης, ότι η προσθήκη υποαναισθητικών δόσεων κεταμίνης σε συνεχή έγχυση βελτιώνει την ποιότητα της αναλγησίας της ναλμπουφίνης, μειώνοντας ταυτόχρονα τη χορηγούμενη δόση της καθώς και τη συχνότητα εμφάνισης έστω και κάποιου μικρού βαθμού καταστολής<sup>19,20</sup>.

Στην παρούσα μελέτη προτιμήθηκε η αριθμητική κλίμακα εκτίμησης του πόνου (NRS) επειδή είναι πολύ εύκολη και ακριβής στη χρήση της, πιο κατανοητή από τον ασθενή και προτείνεται για την εκτίμηση ιδίως των ηλικιωμένων ασθενών όταν συγκριθεί με την οπτική αναλογική κλίμακα εκτίμησης του πόνου (Visual Analogue Score-VAS)<sup>25,26</sup>.

Στη συγκεκριμένη μελέτη χορηγήθηκε κεταμίνη σε υποαναισθητικές δόσεις, ως επιπλέον αναλγητικός παράγοντας, και για τα τρία υπό μελέτη οπιοειδή. Σε κανέναν από τους ασθενείς της μελέτης δεν καταγράφηκαν ψυχομιμητικές αντιδράσεις, λόγω της χρήσης της κεταμίνης. Μελέτες αναφέρουν ότι η χρήση της σε υποαναισθητικές δόσεις, ελαττώνει τις απαιτήσεις σε οπιοειδή το πρώτο μετεγχειρητικό 24-ωρο μετά από μείζονες επεμβάσεις. Επιπλέον, αναφέρεται ότι η χορήγηση βενζοδιαζεπινών σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία μειώνει σημαντικά την εμφάνιση ψυχομιμητικών αντιδράσεων (παραισθήσεις, όνειρα, παραλήρημα)<sup>15,16</sup>. Αντίθετα, οι παραπάνω αντιδράσεις είναι πιο συχνές σε ξύπνιους ασθενείς, με ιστο-

ρικό παραλήρηματος που επιπλέον λαμβάνουν μεγάλες δόσεις κεταμίνης >2mg/Kg σε iv εφάπαξ δόση και με γρήγορη έγχυση >40mg/min<sup>15</sup>. Στη μελέτη των Ντρίτσου και συν, που αφορούσε 652 ασθενείς, στους οποίους χρησιμοποιήθηκε μετεγχειρητικά κεταμίνη σε υποαναισθητική δόση, δεν καταγράφηκε καμία εμφάνιση ψυχομιμητικών αντιδράσεων στις προγραμματισμένες επισκέψεις της ομάδας μετεγχειρητικής αναλγησίας<sup>19</sup>. Επίσης, οι Cheong και συν. αναφέρουν ότι, η προεγχειρητική επισημάνση στους ασθενείς ότι θα δουν ευχάριστα όνειρα ύστερα από τη χορήγηση της κεταμίνης, βοηθά στη μείωση της εμφάνισης ψυχομιμητικών αντιδράσεων μετεγχειρητικά<sup>38</sup>.

Η εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα χορηγούμενα φάρμακα και ιδίως τα οπιοειδή κυμάνθηκε σε χαμηλά ποσοστά, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά στην εμφάνιση καταστολής, ναυτίας και εμέτου μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα η ναυτία και ο έμετος, που θεωρούνται μερικά από τα μεγαλύτερα προβλήματα από τη χορήγηση οπιοειδών, εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα της μορφίνης, χωρίς όμως να καταγραφεί σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και στη διεθνή βιβλιογραφία<sup>5,7,8,39</sup>.

Αξίζει να αναφερθεί η σημαντική εμφάνιση κνησμού στην ομάδα της ναλμπουφίνης, παρά το γεγονός ότι η ναλμπουφίνη χρησιμοποιείται

για τη θεραπεία του κνησμού που προκαλούν τα υπόλοιπα οπιοειδή. Θεωρείται ότι, η ναλμπουφίνη μπορεί επιμέρους να ανταγωνιστεί τη δράση των μ υποδοχέων χωρίς να επηρεάζει τη δράση των κ υποδοχέων των οπιοειδών έχοντας έτσι ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της αναλγητικής δράσης<sup>36,40</sup>. Επίσης και η οντανσεντρόνη, η οποία χορηγήθηκε διεγχειρητικά αναφέρεται ότι μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του μετεγχειρητικού κνησμού<sup>36</sup>.

Τέλος στην ομάδα της τραμαδόλης στο 93,1% των ασθενών, η κινητικότητα του εντέρου είχε επανέλθει στις 24h μετεγχειρητικά σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την εργασία των Stevens και συν., όπου αναφέρει ότι στους ασθενείς που εφαρμόστηκε ελαφρά γενική αναισθησία με θωρακική επισκληρίδιο αναλγησία, η κινητικότητα του εντέρου επανήλθε πιο γρήγορα σε σχέση με τους ασθενείς που εφαρμόστηκε γενική αναισθησία με ενδοφλέβια μετεγχειρητική αναλγησία<sup>41</sup>. Βέβαια, όπως επισημαίνεται από τους συγγραφείς της παραπάνω μελέτης, η αναισθητική τεχνική είναι αυτή που έχει μεγαλύτερη επίδραση στην επαναφορά της εντερικής λειτουργίας σε σχέση με την εφαρμοζόμενη τεχνική μετεγχειρητικής αναλγησίας, ενώ ο στόχος παραμένει η ταχύτερη έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο χωρίς την εμφάνιση μετεγχειρητικού ειλεού, ο οποίος να σημειωθεί ότι δεν είναι συχνός μετά από επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής<sup>41</sup>.

Πρέπει να αναφερθούν ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν μόνο με δυο μετεγχειρητικές επισκέψεις από τον αναισθησιολόγο, ενώ μια πιο διεξοδική παρακολούθηση των ασθενών, π.χ ανά 2h, θα είχε σαν αποτέλεσμα μια καλύτερη εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου. Η 1<sup>η</sup> επίσκεψη ορίστηκε στις 6h μετεγχειρητικά, διότι με βάση την κλινική εμπειρία το διάστημα αυτό θεωρείται το πιο επώδυνο και κρίσιμο, όσον αφορά το αναλγητικό αποτέλεσμα με την επίτευξη ικανοποιητικών επιπέδων των χορηγούμενων αναλγητικών παραγόντων στον οργανισμό. Επίσης, στο διάστημα αυτό δίνεται η δυνατότητα της έγκαιρης αναγνώρισης και παρέμβασης σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη, η εκτίμηση αφορούσε μια συνολική εικόνα του υπόλοιπου 24ώρου, όπου τα σχετικά επίπεδα φαρμάκων έχουν ήδη επιτευχθεί και η διακύμανση της έντασης του πόνου είναι ομαλότερη. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης αφορούσε τη μη μέτρηση των ζωτικών σημείων των ασθενών κατά τη μετεγχειρητική εκτίμησή τους. Θα ήταν ένα χρήσιμο επιπλέον στοιχείο στην αξιολόγηση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου. Επίσης, η μη προσθήκη στη μελέτη και μιας ομάδας ασθενών με τη χρήση της επισκληρίδιου τεχνικής με τη χρήση συνδυασμού τοπικού αναισθητικού και οπιοειδούς αποτελεί έναν ακόμη περιορισμό. Να αναφερθεί ότι στην παρούσα μελέτη έγινε χρήση αντ-

λιών συνεχούς έγχυσης ρυθμιζόμενης ροής και όχι η χρήση αντλιών «ελεγχόμενων από τον ασθενή» (PCA). Η «ελεγχόμενη από τον ασθενή» τεχνική αν και θεωρείται πιο ακριβής, απαιτεί ιδιαίτερη εκπαίδευση και ενημέρωση τόσο του ασθενή προεγχειρητικά όσο και του νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού<sup>42,43</sup>. Αντίθετα, οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ρυθμιζόμενης ροής, είναι πιο απλές στη χρήση, δεν εξαρτώνται από εξωτερική πηγή ενέργειας και επομένως δεν έχουν τους ενοχλητικούς για τον ίδιο τον ασθενή και το περιβάλλον του ήχους των προειδοποιήσεων, ενώ ο κίνδυνος λάθους κατά τον προγραμματισμό είναι μηδαμινός, επιτρέποντας την κινητοποίηση του ασθενή ενώ είναι και πιο οικονομικές<sup>44-46</sup>. Το κύριο μειονέκτημα τους είναι η έλλειψη ακρίβειας και σταθερότητας στη ροή<sup>44-46</sup>, αν και στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση ατυχηματικής υπερδοσολογίας φαρμάκων.

Οι στόχοι της εφαρμογής μετεγχειρητικής αναλγησίας θα πρέπει να είναι η έγκαιρη επαναφορά του ασθενή στην προ χειρουργείου κατάσταση, η πρόληψη του χρόνιου πόνου και η μελέτη των συνδυασμών της πολυπαραγοντικής αναλγησίας μέσα από καλά οργανωμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες<sup>28,30</sup>. Η παρούσα συγκριτική μελέτη της μορφίνης, ναλμπουφίνης και τραμαδόλης σε συνδυασμό με κεταμίνη έδειξε να έχει ικανοποιητικά αναλγητικά αποτελέσματα μετά από

επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής. Ο συνδυασμός τραμαδόλης-κεταμίνης φαίνεται να υστερεί των άλλων, υπό μελέτη αναλγητικών σχημάτων, ως προς το αναλγητικό αποτέλεσμα καθώς και στην ανάγκη χορήγησης επιπλέον αναλγητικών παραγόντων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bangma CH. Active surveillance and radical prostatectomy. *Eur J Cancer* 2011; 47:S355-6.
2. Ραδόπουλος ΔΚ. Ο καρκίνος του προστάτη. Σε: Ραδόπουλος ΔΚ. Η θέση της υπερηβικής ριζικής προστατεκτομής στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη. Γενικές γνώσεις και περιγραφή της τεχνικής της μεθόδου. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2003, σελ.15-23.
3. Gupta A, Fant F, Axelsson K, et al. Postoperative Analgesia after Radical Retropubic Prostatectomy. A Double-blind Comparison between Low Thoracic Epidural and Patient-controlled Intravenous Analgesia. *Anesthesiol* 2006; 105:784-93.
4. Ene KW, Nordberg G, Sjöström B, et al. Prediction of postoperative pain after radical prostatectomy. *BMC Nursing* 2008; 7:14.
5. Ιατρού Χ. Πολυπαραγοντική Αντιμετώπιση του Μετεγχειρητικού Πόνου. Θέματα αναισθησιολογίας και εντατικής

- ιατρικής 2007-2008; Τόμος 17-18ος (Τεύχος 350-360):158-75.
6. ASA Task Force on Acute Pain Management. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. *Anesthesiol* 2004; 100:1573-81.
  7. Pyati S, Gan TJ. Perioperative Pain Management. *CNS Drugs* 2007; 21(3):185-211.
  8. Wu CL. Acute Postoperative Pain. In Miller RD Miller's Anesthesia. Edited by Elsevier Churchill Livingstone Philadelphia sixth edition 2005, pp2729-62.
  9. Lee Anna, Done Mary L. The Use of Nonpharmacologic Techniques to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta Analysis. *Anesth Analg* 1999; 88:1362-9
  10. Schug SA, Manopas A. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiol* 2007; 21(1):15-30.
  11. Pasternak GW. Opioids. In: Hemmings HC, Hopkins PM. Foundations of anesthesia, basic sciences for clinical practice. Edited by Elsevier Mosby, second edition 2006, pp373-83.
  12. Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK, et al. Opioid analgesics. In Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK, Buxton IL. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by McGraw Hill Companies 11edition, 2008, pp 349-71.
  13. Scott LJ, Perry CM. Tramadol. A Review of its Use in Perioperative Pain. *Drugs* 2000;60:140-76.
  14. Desmeules JA. The tramadol option. *European Journal of Pain* 2000; 4(Suppl.A):15-21.
  15. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82:111-25.
  16. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain – a quantitative review of randomized trials. *Pain* 2005; 113:61-7.
  17. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, et al. Perioperative ketamine for acute post operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anesthesiol Scand* 2005; 49:1405-28.
  18. Canet J, Castilo J. Ketamine. A Familiar Drug We Trust. *Anesthesiol* 2012; 116: 6-8.
  19. Ντρίτσου Β, Παπαγιαννοπούλου Π, Πολυζωή Κ, και συν. Μετεγχειρητική αναλγησία με αντλίες συνεχούς έγχυσης από την επισκληρίδια ή ενδοφλέβια οδό. Εμπειρία έξι ετών. *Ελληνική Αναισθησιολογία* 2010; 43: 19-27.
  20. Σοϊλεμέζη Ε, Κατσάνικος Α, Σούμπας Ι, και συν. Υποαναισθητική δόση εν-

- δοφλέβιας κεταμίνης βελτιώνει την ποιότητα της ενδοφλέβιας μετεγχειρητικής αναλγησίας με ναλμπουφίνη. Ελληνική Αναισθησιολογία 2006; 39:117-22
21. Pang WW, Wu HS, Tung CC. Tramadol 2,5mg kg<sup>-1</sup> appears to be the optimal intraoperative loading dose before patient-controlled analgesia. *Can J Anesth* 2003;50:48-51.
22. Unlugenc H, Gunduz M, Ozalevli M, et al. A comparative study on the analgesic effect of tramadol, tramadol plus magnesium, and tramadol plus ketamine for postoperative pain management after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1025-30.
23. Webb AR, Skinner BS, Leong S. The Addition of a Small-Dose Ketamine Infusion to Tramadol For Postoperative Analgesia: A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Trial After Abdominal Surgery. *Anesth Analg* 2007;104:912-7.
24. Ready BL. Acute Postoperative Pain. In Miller RD Miller's Anesthesia. Edited by Elsevier Churchill Livingstone Philadelphia Third edition 1990, pp2135-46.
25. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, et al. The measurement of postoperative pain: A comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. *Pain* 2005; 117:412-20.
26. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The Measurement of Clinical Pain Intensity: a Comparison of Six Methods. *Pain* 1986; 27:117-26.
27. Macario A, Weinger M, Carney S, et al. Which Clinical Anesthesia Outcomes Are Important to Avoid? The Perspective of Patients. *Anesth Analg* 1999; 89:652-58.
28. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent Advances in Postoperative Pain Management. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2010;83:11-25.
29. Macario A, Weinger M, Truong M, et al. Which Clinical Anesthesia Outcomes Are Both Common and Important to Avoid? The Perspective of a Panel of Expert Anesthesiologists. *Anesth Analg* 1999; 88:1085-91.
30. White PF, Kehlet H. Improving Postoperative Pain Management. What Are the Unresolved Issues? *Anesthesiology* 2010;112:220-5.
31. <http://www.postoppain.org/>. Access 26/12/2012
32. Fant F, Axelsson K, Sandblom D, et al. Thoracic epidural analgesia or patient – controlled local analgesia for radical retro-pubic prostatectomy: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2011; 107:782-89.
33. Santana Catro-Alves LJ, Fernandes De Azevedo VL, De Freitas Braga TF, et al.

- The Effect of Neuraxial Versus General Anesthesia Techniques on Postoperative Quality of Recovery and Analgesia After Abdominal Hysterectomy: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Anesth Analg* 2011;113:1480-86.
34. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anesthetic technique and others perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010; 105(2):106-15.
35. Van den Berg AA, Montoya-Pelaez L F, Halliday E.M et al. Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults: a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16:186-94.
36. Cheong SH, Lee KM, Lim SH, et al. The Effect of Suggestion on Unpleasant Dreams Induced by Ketamine Administration. *Anesth Analg* 2011; 112:1082-85.
37. Moyao-García D, Hernández-Palacios JC, Ramírez-Mora JC, et al. A pilot study of nalbuphine versus tramadol administered through continuous intravenous infusion for postoperative pain control in children. *Acta Biomed* 2009;80:124-30.
38. Fukunda K. Intravenous opioid anesthetics. In: In Miller RD Miller's Anesthesia. Edited by Elsevier Churchill Livingstone Philadelphia sixth edition 2005, pp379-438.
39. Rüsç D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, et al. Nausea and Vomiting after Surgery Under General Anesthesia. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:733-41.
40. Kjellberg F, Tramer MR: Pharmacological control of opioid-induced pruritus: A quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:346-57.
41. Stevens RA, Mikat-Stevens M, Flanigan R, et al. Does the choice of anesthetic technique affect the recovery of bowel function after radical prostatectomy? *Urology* 1998; 52:213-18.
42. Grass JA. Patient-Controlled Analgesia. *Anesth Analg* 2005;101:S44-61.
43. Κετεκίδου Ε. Αναλγησία Ελεγχόμενη από τον Ασθενή. Θέματα αναισθησιολογίας και εντατικής ιατρικής 2007-2008; 17-18:34-56.
44. Ζαμπούρη – Ευαγγέλου Α. Συνεχής Ενδοφλέβια Αναλγησία. Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής 2007-2008; 17-18:57-66.
45. Remerand F, Vuitton AS, Palud M, et al. Elastomeric Pump Reliability in Postoperative Regional Anesthesia: A Survey of 430 Consecutive Devices. *Anesth Analg* 2008; 107:2079-84.
46. Capdevila X, Macaire P, Aknin P, et al. Patient-Controlled Perineural Analgesia After Ambulatory Orthopedic Surgery: A

---

Comparison of Electronic Versus  
Elastomeric Pumps. Anesth Analg  
2003;96:414-7.

---

**Keywords:** radical prostatectomy, intravenous, postoperative analgesia, pain, morphine,  
nalbuphine, tramadol, ketamine

**Corresponding author:**

Ντρίτσου Βάγια

Μελεάγρου 7, 54250 Θεσσαλονίκη

tel: 2310315632, 6947690154

e-mail: [vaya\\_ntr@yahoo.gr](mailto:vaya_ntr@yahoo.gr)