

Ελεγχόμενη Αναλγησία από τον Ασθενή

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο πόνος είναι μία εντελώς προσωπική υπόθεση του κάθε ανθρώπου και επομένως είναι πολύ δύσκολο, αν όχι αδύνατο, να προβλέψει κανείς τις εξατομικευμένες ανάγκες αναλγησίας, που υπαγορεύονται από μια μεγάλη σειρά αλληλοεξαρτώμενων παραγόντων, με κυρίαρχους την προσωπικότητα και τον ψυχισμό του αρρώστου, αλλά και άλλους λόγους φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής.

Με αρχή την δεκαετία του 1950 και μέχρι σήμερα, ένα μεγάλο τμήμα της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφέρεται στην ανεπαρκή αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου^{1,2,3,4}. Κατά μέσο όρο περισσότερο από το 50% των ασθενών μετά από χειρουργική επέμβαση, αναφέρει σοβαρό πόνο και ανεπαρκή αντιμετώπιση. Σ' όλο αυτό το χρονικό διάστημα η ενδομυϊκή οδός χορήγησης εξακολουθεί να παραμένει η παραδοσιακή και πλέον προσφιλή μέθοδος αναλγησίας^{4,5}.

Παρά το γεγονός ότι η φαρμακευτική βιομηχανία έθεσε σε κυκλοφορία νεότερα και ισχυρότερα αναλγητικά φάρμακα, οι επιδημιολογικές μελέτες που είναι σχετικές με την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, εξακολουθούν να εμφανίζουν τα ίδια φτωχά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του^{5,6}. Έτσι τελικά οι διάφοροι ερευνητές οδηγήθηκαν εύλογα στο συμπέρασμα, ότι το πρόβλημα δεν βρίσκεται στην έλλειψη ισχυρών αναλγητικών φαρμάκων, αλλά μάλλον στον ακατάλληλο τρόπο με τον οποίο αυτά χορηγούνται⁷.

Περίπου τριάντα χρόνια πριν (1963) πρώτος ο Roe απέδειξε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση των οπιοειδών φαρμάκων, με μικρές επαναλαμβανόμενες δόσεις, παρέχει πιο αποτελεσματική αναλγησία από την συμβατική ενδομυϊκή χορήγηση. Παρατήρησε μάλιστα, ότι η συνολικά χορηγούμενη δόση ήταν σημαντικά μικρότερη⁸.

Λίγο αργότερα (1968) ο Sechzer έκανε την πρωτοποριακή μελέτη στην ελεγχόμενη αναλγησία από τον ασθενή. Σε αυτήν εκτίμησε το αναλγητικό αποτέλεσμα της ενδοφλέβιας χορήγησης μικρών δόσεων οπιοειδών, τα οποία χορηγούνται από μία νοσοκόμα παρατηρήτρια που ήταν συνεχώς κοντά, μετά από επίκληση του ασθενούς. Το συμπέρασμα ήταν ότι η μέθοδος αυτή προσφέρει ποιοτικά καλύτερη αναλγησία με μικρότερη συνολική χορηγούμενη δόση.

Παράλληλα, παρατήρησε ότι υπήρχε μία μεγάλη διακύμανση στις απαιτήσεις σε αναλγησία, ανάμεσα στους διαφόρους ασθενείς⁹.

Οι προσπάθειες για αντικατάσταση της νοσοκόμας-παρατηρήτριας με κάποια συσκευή, οδήγησε αρκετούς ερευνητές στην κατασκευή πρωτότυπων ιδιοκατασκευών στα τέλη της δεκαετίας του '60. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν οι προσπάθειες των Forrest¹⁰, Keeri-Szanto¹¹ και Sechzer¹². Το 1976, οι έρευνες ολοκληρώθηκαν στην Ιατρική Σχολή της Ουαλλίας με την κατασκευή της συσκευής Cardiff (Cardiff Palliator), της πρώτης συσκευής ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή για εμπορική χρήση¹³.

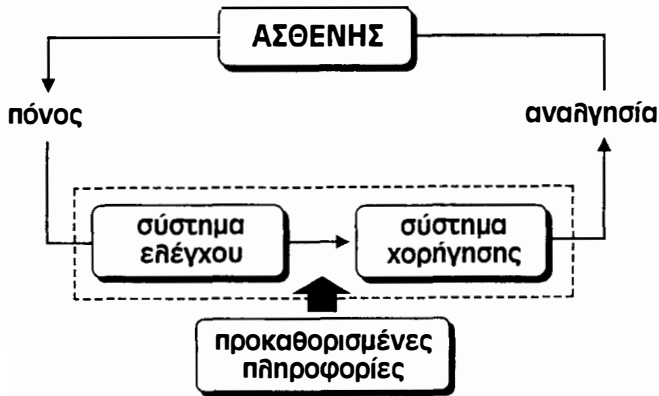
Το 1984 έγινε στις ΗΠΑ η πρώτη επίσημη επίδειξη της μεθόδου της ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή. Σήμερα μόνο στην χώρα αυτή βρίσκονται σε χρήση περισσότερες από 30.000 συσκευές. Τέλος στην Ελλάδα, η πρώτη κλινική εφαρμογή της μεθόδου έγινε το 1987 και ακολούθησε η πρώτη ανακοίνωση ένα χρόνο αργότερα¹⁴.

Από τότε και μέχρι σήμερα, δεκάδες άλλες συσκευές ελεγχόμενης αναλγησίας διατίθενται στο εμπόριο, τεχνολογικά εξελιγμένες με βάση τις τελευταίες εξελίξεις, στην πληροφορικής που τις καθιστούν ασφαλείς και εύκολες στην χρήση τους. Νεότεροι οδοί πλην της ενδοφλέβιας (π.χ. επισκληρίδιος ή υποδόριος) έχουν ήδη δοκιμαστεί με πολύ καλά αποτελέσματα, καθώς και άλλες ενδείξεις πλην του μετεγχειρητικού πόνου (π.χ. χρόνιος πόνος) καταδεικνύουν τις ολοένα και μεγαλύτερες δυνατότητες των κλινικών εφαρμογών της μεθόδου.

ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ - ΤΕΧΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Κάθε συσκευή ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή αποτελείται από έναν ενσωματωμένο μικροϋπολογιστή (σύστημα ελέγχου) και μια μικροαντλία (σύστημα χορήγησης) και συνδέεται με τον ασθενή μέσω μιας προέκτασης που καταλήγει στο χειριστήριο, με το οποίο ο ασθενής έχει την δυνατότητα να ενεργοποιεί την συσκευή.

Η μέθοδος της ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή (PCA), βασίζεται στην αρχή ότι υπάρχει ένα σύστημα αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης (Negative Feedback), μεταξύ του πόνου και της χορήγησης αναλγησίας (σχήμα 1). Ο ασθενής που πονά ενεργοποιεί την συσκευή η οποία



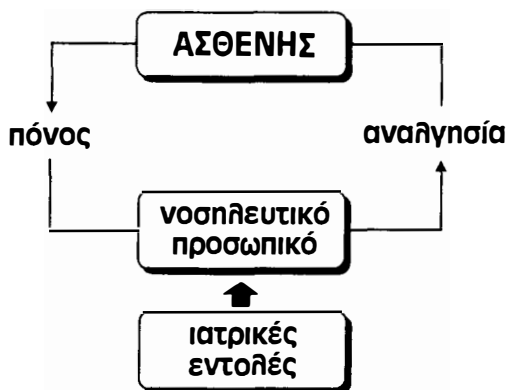
Σχήμα 1: Αρχή λειτουργίας της μεθόδου της ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή. (Patient controlled analgesia)

χορηγεί την προκαθορισμένη δόση επίκλησης και στην συνέχεια ηρεμεί μέχρι να επανεμφανιστεί ο πόνος. Κάθε φορά που εμφανίζεται πόνος, με την επίκληση του ασθενούς η συσκευή χορηγεί αναλγησία με βάση πάντα τις προκαθορισμένες πληροφορίες που έχουν εισαχθεί στον μικροϋπολογιστή και οι οποίες φυσικά λαμβάνουν υπόψη τις ιατρικές εντολές. Η ελεγχόμενη αναλγησία από τον ασθενή είναι ακριβώς το καινούργιο στην μέχρι σήμερα εφαρμογή της ελεγχόμενης αναλγησίας από το νοσηλευτικό προσωπικό (σχήμα 2) και ο όρος Patient Controlled Analgesia έρχεται να αντιδιαστείλει τον παλιότερο σε χρήση Nurse Controlled Analgesia.

Κάθε συσκευή μπορεί να προγραμματιστεί με τα εξής χαρακτηριστικά, όπως αυτά ορίστηκαν στο 1ο Διεθνές Συνέδριο ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή που έγινε στο Kent της Μεγάλης Βρετανίας (1984)¹⁵.

1. Δόση εφόδου (Loading dose)

Οι περισσότερες σύγχρονες συσκευές PCA έχουν την δυνατότητα να χορηγούν μια αρχική δόση εφόδου, που καθορίζεται από τον αναισθησιολόγο της ομάδας του



Σχήμα 2: Σχέδιο Παρεχόμενης αναλγησίας από το νοσηλευτικό προσωπικό. (Nurse controlled analgesia)

μετεγχειρητικού πόνου, ώστε ο ασθενής να μην βρίσκεται σε σοβαρό πόνο, όταν αρχίσει να χρησιμοποιεί την συσκευή.

2. Δόση επίκλησης (Demand dose or Bolus dose)

Είναι η δόση του αναλγητικού που χορηγείται στον ασθενή κάθε φορά που ενεργοποιεί τη συσκευή με το χειριστήριο. Για την αποφυγή τυχαίας χρήσης, το χειριστήριο θα πρέπει να ενεργοποιείται όχι με ένα απλό πάτημα, αλλά με δύο γρήγορα πατήματα μέσα σε 1 δευτερόλεπτο.

3. Χρονικό διάστημα αδράνειας της συσκευής (Lock out Interval)

Έχει σχεδιαστεί ώστε να αποφεύγεται η υπερδοσολογία. Αντιπροσωπεύει κάποιο χρονικό διάστημα (συνήθως 10-20 min) στο οποίο η συσκευή δεν χορηγεί την δόση επίκλησης παρά την σωστή χρήση του χειριστήριου. Ασφαλώς θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά του εκαστοτε χορηγούμενου οπιοειδούς και να είναι αρκετός ο χρόνος, ώστε να επιτρέπει στην προκαθορισμένη δόση επίκλησης να εμφανίσει τα μέγιστα αναλγητικά αποτελέσματα, πριν χορηγηθεί η επόμενη. Πάντως στην κλινική πράξη δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον χρόνο έναρξης της αναλγησίας, μεταξύ των συνήθων σε χρήση οπιοειδών. Αυτό ανταναλάται με τα παρόμοια χρονικά διαστήματα αδράνειας που προτείνονται για όλα σχεδόν τα οπιοειδή.

4. Συγκέντρωση του αναλγητικού διαλύματος (Concentration, mg/ml)

Είναι μία σημαντική πληροφορία για τον μικροϋπολογιστή με βάση την οποία θα καθοριστούν και άλλες παράμετροι π.χ. η δόση επίκλησης.

5. Συνεχής ενδοφλέβια έγχυση (Background infusion)

Ο σκοπός της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης μιας μικρής δόσης αναλγητικού, είναι η διατήρηση μιας σταθερής θεραπευτικής συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα, ώστε να ελαττωθεί ο συνολικός αριθμός των χορηγούμενων δόσεων επίκλησης. Πάντως στις μέχρι τώρα μελέτες δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι ο σκοπός αυτός επιτυγχάνεται και στην κλινική πράξη.

Σε συγκριτική μελέτη ανάμεσα στην απλή χορήγηση PCA και αυτή με την επιπλέον χορήγηση συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς χρησιμοποίησαν παρόμοιες δόσεις επίκλησης και στις δύο ομάδες^{16,17}.

Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση, μπορεί να είναι και επικίνδυνη, ως προς την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ παράλληλα έχει ενοχοποιηθεί και για την ταχύτερη εμφάνιση ανθεκτικότητας στα οπιοειδή (Tolerance)¹⁶.

6. Μέγιστη δόση για χρονικό διάστημα 4 ωρών (4 Hours Limit)

Αυτό αποτελεί μία ακόμη ασφαλιστική δικλείδα για την αποφυγή της υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση που η μέγιστη αυτή δόση ολοκληρωθεί νωρίτερα από το καθορισμένο χρονικό διάστημα, τότε η συσκευή αδρανει και δεν χορηγεί επιπλέον δόσεις επίκλησης, μέχρι την συμπλήρωση 4 ωρών.

7. Επίσης υπάρχει ηχητικός συναγερμός (Alarm)

- Όταν αποφραχθεί η φλεβική οδός χορήγησης.
- Όταν πλησιάζει να τελειώσει η χορήγηση του οπιοειδούς μέσω της μικροαντλίας.
- Όταν υπάρξει διακοπή ρεύματος. Τότε μετά την ειδοποίηση, αναλαμβάνει την λειτουργία της συσκευής εσωτερικός αυτοφορτιζόμενος συσσωρευτής για διάστημα 8-12 ωρών.

8. Αυτοέλεγχος λειτουργιών (Self & check)

Η συσκευή έχει την δυνατότητα να κάνει αυτοέλεγχο των πληροφοριών και της λειτουργίας της. Η εισαγωγή των πληροφοριών στον μικροϋπολογιστή γίνεται μόνο με την τοποθέτηση ειδικού κλειδιού, που αφαιρείται, ώστε να αποφευχθεί πιθανή άλλη παρέμβαση.

9. Δυνατότητα σύνδεσης

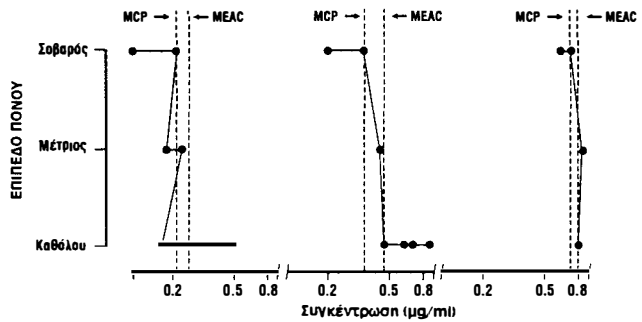
Τέλος υπάρχει δυνατότητα για σύνδεση της συσκευής με καταγραφικό (Printer) όπου μπορεί να καταγράφεται ότι έχει σχέση με τη λειτουργία ή τη χρήση της συσκευής, στην αντίστοιχη χρονική στιγμή.

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ (PCA) ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗΣ ΕΝΔΟΜΥΪΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

A. Φαρμακολογικά δεδομένα

Η σχέση ανάμεσα στη συγκέντρωση του οπιοειδούς στο πλάσμα και ο βαθμός της αναλγησίας που παρέχεται, έχει διερευνηθεί διεξοδικά σε δύο κλασικές μελέτες των Austin Stapleton και Mather^{18,19}.

Η αναλγησία επιτυγχάνεται όταν η συγκέντρωση του οπιοειδούς στο πλάσμα πλησιάζει κάποιο συγκεκριμένο επίπεδο, που πάντως είναι διαφορετικό για κάθε ασθενή. Με την προοδευτική αύξηση στην συγκέντρωση, που όμως ακόμη σχετίζεται με σοβαρό πόνο (MCP Maximum, Plasma Concentration). (σχήμα 3) με μία επιπρόσθετη ελάχιστη αύξηση στην συγκέντρωση του οπιοειδούς στο πλάσμα, επιτυγχάνεται μια ταχύτατη δραματική ελάττωση στην αντίληψη του πόνου, μέχρι την επίτευξη τελικά της



Σχήμα 3: Η σχέση ανάμεσα στην συγκέντρωση του οπιοειδούς στο πλάσμα και το επίπεδο πόνου

αναλγησίας. Η τελευταία αυτή συγκέντρωση του οπιοειδούς αποτελεί την ελάχιστη αποτελεσματική αναλγητική συγκέντρωση στο πλάσμα (MEAC, Minimum Effective Analgesia Concentration). Η απόκλιση στην γραφική απεικόνιση μεταξύ MCP & Meac είναι σημαντικά απότομη, με μια ελάχιστη διαφορά 0.05mg/ml στην συγκέντρωση της πεθιδίνης στο πλάσμα, και είναι αυτή που κάνει την τελική διαφορά ανάμεσα στον σοβαρό πόνο και την επίτευξη αναλγησίας. Πάντως η τιμή της MEAC ποικίλλει ευρύτατα μεταξύ των διαφόρων ασθενών.

Η απορρόφηση των οπιοειδών που χορηγούνται με την συμβατική ενδομυϊκή οδό χορήγησης επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως αιμάτωση περιοχής, μέγεθος λιπώδους ιστού, ύπαρξη φλεγμονής κτλ. με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται απρόβλεπτες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Η ίδια δόση του οπιοειδούς που χορηγείται ενδομυϊκά μπορεί να επιτύχει διαφορετική μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα που ποικίλλει μέχρι το πενταπλάσιο, ενώ ο χρόνος που απαιτείται για να επιτευχθεί αυτή η μέγιστη συγκέντρωση, μπορεί να είναι μέχρι και επταπλάσιος σε ορισμένους ασθενείς¹⁸.

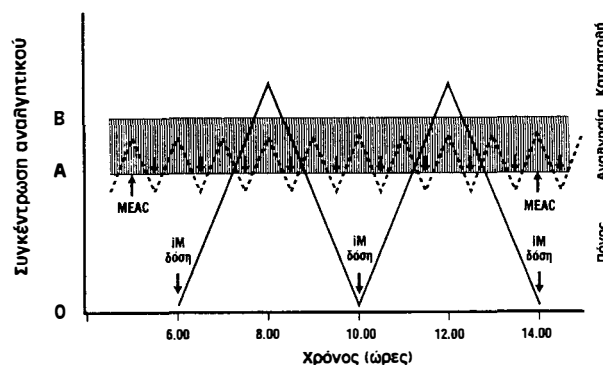
Έχει υπολογιστεί ότι με την συμβατική ενδομυϊκή χορήγηση των οπιοειδών η MEAC επιτυγχάνεται μόνο στο 35% του χρόνου, στην ανά 4ωρο ενδομυϊκή χορήγηση, δηλαδή περίπου για 1,5 ώρα. Επομένως οι ασθενείς στο υπόλοιπο -και μεγαλύτερο- μέρος του χρόνου βρίσκονται πιθανόν σε σημαντικό πόνο. ενώ σε ένα άλλο μέρος ασθενών η MEAC δεν επιτυγχάνεται ποτέ. Πράγματι σε κλινική μελέτη με αυτό το θέμα διαπιστώθηκε ότι σε ποσοστό 59% η MEAC δεν έχει επιτευχθεί σε κανένα χρονικό σημείο¹⁹, ενώ παράλληλα, σε μικρότερο ποσοστό ασθενών η ίδια δόση οπιοειδούς μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητο επίπεδο αναλγησίας (υπνηλία, βασική καταστολή). Επομένως υπάρχουν σοβαρές φαρμακολογικές ενδείξεις ότι η συμβατική ενδομυϊκή χορήγηση των οπιοειδών δεν αποτελεί και την αποτελεσματικότερη οδό χορήγησης. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμη και σε χώρες με μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση στην αντιμετώπιση του

πόνου από τον ασθενή μέχρι την επίτευξη της αναλγησίας με την ενδιάμεση μεσολάβηση του νοσηλευτικού προσωπικού, ο χρόνος για την ενδομυϊκή οδό χορήγησης κυμαίνεται από 35-40 λεπτά, δηλαδή, πολύ σημαντικό διάστημα. Ο χρόνος αυτός περιλαμβάνει την κλήση της αδελφής από τον ασθενή, την ενημέρωσή της για το πρόβλημα του πόνου, τον έλεγχο των ιατρικών εντολών από την αδελφή, την προετοιμασία της αναλγησίας, την έγχυσή της, την απορρόφηση του φαρμάκου από το σημείο έγχυσης και τέλος την επίτευξη της αναλγησίας²⁰.

B. Με την οπτική της ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή.

Με την μέθοδο της ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή αποφεύγονται τα απρόβλεπτα επίπεδα της παρεχόμενης αναλγησίας, όπως αυτά προκύπτουν με την συμβατική ενδομυϊκή οδό χορήγησης. Με την ενδοφλέβια οδό χορήγησης, τα οπιοειδή εισέρχονται άμεσα στο κεντρικό διαμέρισμα και επομένως δεν υφίστανται χρονικές διαφορές στην απορρόφηση του φαρμάκου. Καθώς ο ασθενής είναι ο μόνος που γνωρίζει καλύτερα πότε πονάει, η μέθοδος της PCA επιτρέπει με την άμεση χορήγηση μικρών επαναλαμβανόμενων δόσεων οπιοειδών, την διατήρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα μέσα στα επίπεδα της MEAC. Όταν η συγκέντρωση αυτή ελαττωθεί κάτω από την MEAC ο ασθενής ταχύτατα αισθάνεται πόνο και χορηγεί ο ίδιος μια μικρή δόση οπιοειδούς. Επομένως ο ασθενής μπορεί να "τιτλοποιήσει" ο ίδιος την συγκέντρωση του αναλγητικού στο πλάσμα γύρω από τα επίπεδα της MEAC. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται ένα σταθερό επίπεδο αναλγητικού φαρμάκου στο πλάσμα και επομένως καλύτερη ποιότητα αναλγησίας.^{21,22,23}

Στο σχήμα 4 διακρίνεται η θεωρητική συσχέτιση ανάμεσα στην μέθοδο της PCA και την συμβατική ενδομυϊκή χορήγηση, όπως αυτή σχεδιάστηκε από τον White²⁴ και αποδείχτηκε με μαθηματική ανάλυση από τους Ferrante και συνεργάτες²⁵. Στον εγκάρσιο άξονα είναι η συγκέντρωση του αναλγητικού στο πλάσμα και στον οριζόντιο ο χρόνος. Στον εγκάρσιο άξονα φαίνεται επίσης και το αποτέλεσμα της συγκέντρωσης του αναλγητικού στο πλάσμα. Έτσι μέχρι την πρώτη οριζόντια γραμμή (OA), η συγκέντρωση του αναλγητικού είναι ανεπαρκής και επομένως υπάρχει πόνο. Στο στικτό διάστημα (AB) έχει επιτευχθεί η ελάχιστη αποτελεσματική αναλγητική συγκέντρωση στο πλάσμα (MEAC) και η παρεχόμενη αναλγησία είναι καλή, ενώ σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις επέρχεται υπνηλία και καταστολή του ασθενούς χαρακτηριστικό της ενδομυϊκής αναλγησίας, που εύκολα μεταπίπτει από τον πόνο στην υπνηλία, σε αντίθεση με το σταθερό επίπεδο της αναλγησίας που παρέχεται με την μέθοδο της PCA.

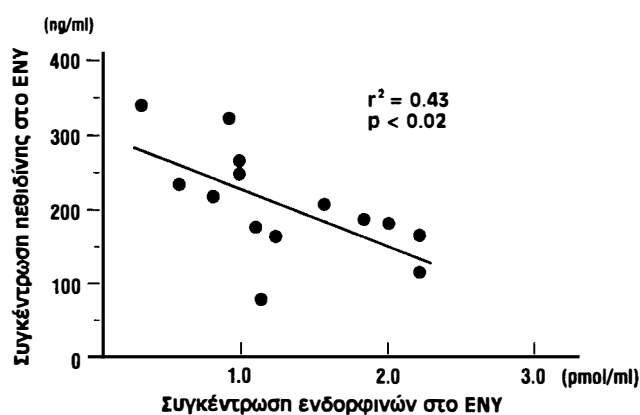


Σχήμα 4: Η θεωρητική συσχέτιση ανάμεσα στην μέθοδο της ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή και την συμβατική ενδομυϊκή χορήγηση αναλγησίας.

Χαρακτηριστικά ασθενών που επηρεάζουν το αναλγητικό αποτέλεσμα.

Από την μέχρι τώρα ανάλυση προκύπτει ότι οι συγκεντρώσεις του αναλγητικού στο πλάσμα οι οποίες παρέχουν ικανοποιητική αναλγησία (MEAC), ποικίλουν σε πολύ σημαντικό βαθμό μεταξύ των ασθενών. Ακόμη διαπιστώθηκε ότι το 25-30% του μετεγχειρητικού πληθυσμού χρειάζεται πολύ λίγη ή δεν χρειάζεται καθόλου αναλγησία²⁶. Με πολύ απλά λόγια οι μετεγχειρητικοί άρρωστοι δεν πονάνε όλοι το ίδιο και επομένως μια δόση αναλγητικού που σε κάποιον ασθενή είναι ανεπαρκής, σε κάποιον άλλο ίσως είναι πολύ μεγάλη.

Μια πιθανή ερμηνεία στις παρατηρήσεις αυτές φαίνεται να δίνεται από την διερεύνηση του ρόλου που έχουν τα ενδογενή οπιοειδή. Πράγματι οι Tamsen και συνεργάτες έδειξαν ότι υπάρχει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση, ανάμεσα στο προεγχειρητικό επίπεδο των ενδορφινών στο ENY και τις ανάγκες των ασθενών σε μετεγχειρητική αναλγησία²⁷ (σχήμα 5).



Σχήμα 5: Η αντιστρόφως ανάλογη σχέση ανάμεσα στην προεγχειρητική συγκέντρωση των ενδορφινών στο ENY και τις ανάγκες σε μετεγχειρητική αναλγησία.

Έτσι ασθενείς με υψηλά προεγχειρητικά επίπεδα ενδορφινών στο ENY, είναι αυτοί που χρειάζονται λιγότερη αναλγησία στην μετεγχειρητική περίοδο και αντίστροφα, οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ενδορφινών χρειάζονται μεγαλύτερες συνολικές δόσεις, δικαιολογώντας με τον τρόπο αυτό και την μεγάλη διακύμανση που εμφανίζουν οι συγκεντρώσεις του αναλγητικού στο πλάσμα όταν παρέχεται ικανοποιητική αναλγησία (MEAC).

Από τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά των ασθενών η ηλικία φαίνεται να επηρεάζει το αναλγητικό αποτέλεσμα, με σχέση αντιστρόφως ανάλογη προς τις απαιτήσεις σε αναλγητικά και οι ηλικιωμένοι εμφανίζονται να είναι πιο ευαίσθητοι στα οπιοειδή²⁸. Επίσης άλλες μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχει καμιά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα δύο φύλα²³, ενώ δεν έγινε δυνατό να τεκμηριωθεί κάποια επισημονική άποψη που να δικαιολογεί τον υπολογισμό της αναλγητικής δόσης με βάση το σωματικό βάρος ή την επιφάνεια του σώματος^{28,29}.

Τέλος σημαντική επίδραση στο αναλγητικό αποτέλεσμα έχουν και άλλοι παράγοντες όπως κοινωνικο-οικονομικοί και ψυχοσωματικοί. Ακόμη θα πρέπει να αναφερθεί η επίδραση της προσωπικότητας του ασθενούς, σαν αποτέλεσμα οικογενειακών καταβολών και επιπέδου μόρφωσης και τέλος θρησκευτικοί λόγοι³⁰. Οι νευρωτικοί ασθενείς που αντιμετωπίζουν την χειρουργική επέμβαση με άγχος, αγωνία, φόβο και σύγχυση, είναι αυτοί που εμφανίζουν ελαττωμένη αντοχή στον πόνο και επομένως απαιτούν μεγαλύτερες συνολικές δόσεις αναλγητικών^{31,32}. Σε μια πρόσφατη μελέτη η ομάδα των ασθενών αυτών εμφανίζεται να δείχνει και μικρότερη ικανοποίηση με την μέθοδο της ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή³³.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ PCA

1. Στον μετεγχειρητικό πόνο.

Η προεγχειρητική ενημέρωση και εκπαίδευση του ασθενούς είναι ουσιαστική για την ορθότερη χρήση της συσκευής στη μετεγχειρητική περίοδο. Ως πλέον κατάλληλος χρόνος κρίνεται η προεγχειρητική επίσκεψη, όπου θα γίνει και αναλυτική επεξήγηση του μηχανισμού λειτουργίας της συσκευής, σε συνάρτηση με όποιες άλλες απορίες του ασθενούς σχετικά με την τεχνική της αναισθησίας και τον μετεγχειρητικό πόνο. Φυσικά η εκπαίδευση του ασθενούς δεν θα πρέπει να σταματά στο σημείο αυτό, αλλά να συνεχίζεται και στη μετεγχειρητική περίοδο. Στην περίπτωση αυτή η βοήθεια του νοσηλευτικού προσωπικού κρίνεται ως απολύτως απαραίτητη και ανεκτίμητη.

Η έναρξη της λειτουργίας της συσκευής γίνεται συνήθως στον χώρο ανάληψης των χειρουργείων, με την χορήγηση της δόσης εφόδου υπό την επίβλεψη του υπεύθυνου αναισθησιολόγου.

Αυτό βέβαια δεν είναι πάντα δυνατό, διότι αρκετοί ασθενείς μπορεί να μην είναι σε θέση να χειριστούν την συσκευή στις πρώτες 1-2 μετεγχειρητικές ώρες, λόγω υπολειπόμενων δράσεων των αναισθητικών φαρμάκων. Επίσης και οι ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί περιοχική αναισθησία μπορούν να ξεκινήσουν την λειτουργία της συσκευής PCA αργότερα, με την πάροδο της αναισθησίας.

Εδώ παρατίθεται ένα παράδειγμα πρωτοκόλλου εφαρμογής της μεθόδου της PCA στον μετεγχειρητικό πόνο.

- | | | |
|---|---------------------|--------------------------|
| 1. Συγκέντρωση διαλύματος | Μορφίνη 1mg/ml | <input type="checkbox"/> |
| | Πεθιδίνη 10mg/ml | <input type="checkbox"/> |
| 2. Δόση εφόδου (προαιρετικά και μόνο αν δεν έχει δοθεί στον χώρο ανάληψης) | Μορφίνη 2ml (2mg) | <input type="checkbox"/> |
| | Πεθιδίνη 2ml (20mg) | <input type="checkbox"/> |
| 3. Δόση επίκλησης | Μορφίνη 1ml/(1mg) | <input type="checkbox"/> |
| | Πεθιδίνη 1ml (10mg) | <input type="checkbox"/> |
| 4. Χρονικό διάστημα αδράνειας της συσκευής | 10 min | <input type="checkbox"/> |
| 5. Μέγιστη δόση αναλγητικού σε 4 ώρες | 20 ML | <input type="checkbox"/> |
| 6. Αν ο ασθενής διαμαρτύρεται επίμονα για ανεπαρκή αναλγησία, ελέγξτε πρώτα την βατότητα της φλεβικής οδού. Αν είναι καλή, τότε αυξήστε τη δόση επίκλησης σε 1,5ml (Μορφίνη 1,5mg ή πεθιδίνη 15 mg). | | |
| 7. Αν ο ασθενής συνεχίζει να παραπονείται για ανεπαρκή αναλγησία, ελέγξτε τη βατότητα της φλεβικής οδού. Αν είναι καλή, μειώστε το χρονικό διάστημα αδράνειας της συσκευής στα 8 min. | | |
| 8. Να γίνεται έλεγχος των ζωτικών λειτουργιών (monitoring): | | |
| - της συχνότητας αναπνοής | | |
| - του επιπέδου πόνου | | |
| - του επιπέδου καταστολής | | |
| αρχικά κάθε 2 ώρες για τις πρώτες 8 ώρες, και στην συνέχεια κάθε 4 ώρες. | | |
| 9. Αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών. | | |
| - Ναυτία-έμετος: Δροπεριδόλη 0,5 mg IV ή Prochlorperazine 12.5 mg im | | |
| - Κνησμός: Προμεθαζίνη 25-50mg im ή Benadryl 25mg iv | | |
| - Αναπνευστική καταστολή: α) Όταν η συχνότητα της αναπνοής είναι μικρότερη από 10/λεπτο, ή ο ασθενής βρίσκεται σε καταστολή του επιπέδου συνείδησης, τότε να κληθεί αμέσως ο υπεύθυνος αναισθησιολόγος της ομάδας αντιμετώπισης πόνου. β) Αν η συχνότητα της αναπνοής είναι μικρότερη από 8/λεπτο, τότε να δοθεί αμέσως Ναλοξόνη 0.1 mg iv και να κληθεί ο υπεύθυνος αναισθησιολόγος. | | |
| 10. Να διατηρείται ανοιχτή η φλεβική οδός. Να δίνονται υγρά διατήρησης 500 ml D 5% ημερησίως. | | |

II. Στον χρόνιο πόνο του καρκινοπαθούς.

Η εμπειρία που αποκτήθηκε από την μέχρι τώρα εφαρμογή της μεθόδου PCA σε ογκολογικούς ασθενείς, είναι αρκετά ενθαρρυντική ώστε να υποστηρίζεται η συνέχιση της χρήσης και στον χρόνιο πόνο του καρκινοπαθούς. Η μέθοδος PCA ενδείκνυται για τους ασθενείς που μπορούν να συνεργαστούν και στους οποίους υπάρχει ανεπαρκής αντιμετώπιση του πόνου, με την από του στόματος αγωγή ή σε αυτούς οι οποίοι δεν είναι σε θέση να ανεχτούν την από του στόματος ή την εντερική (Sup.) αγωγή, λόγω γαστρεντερικών διαταραχών.

Ήδη από το 1976, όταν ανακοινώθηκε η πρώτη εφαρμογή PCA σε καρκινοπαθείς και μέχρι σήμερα, η μέθοδος

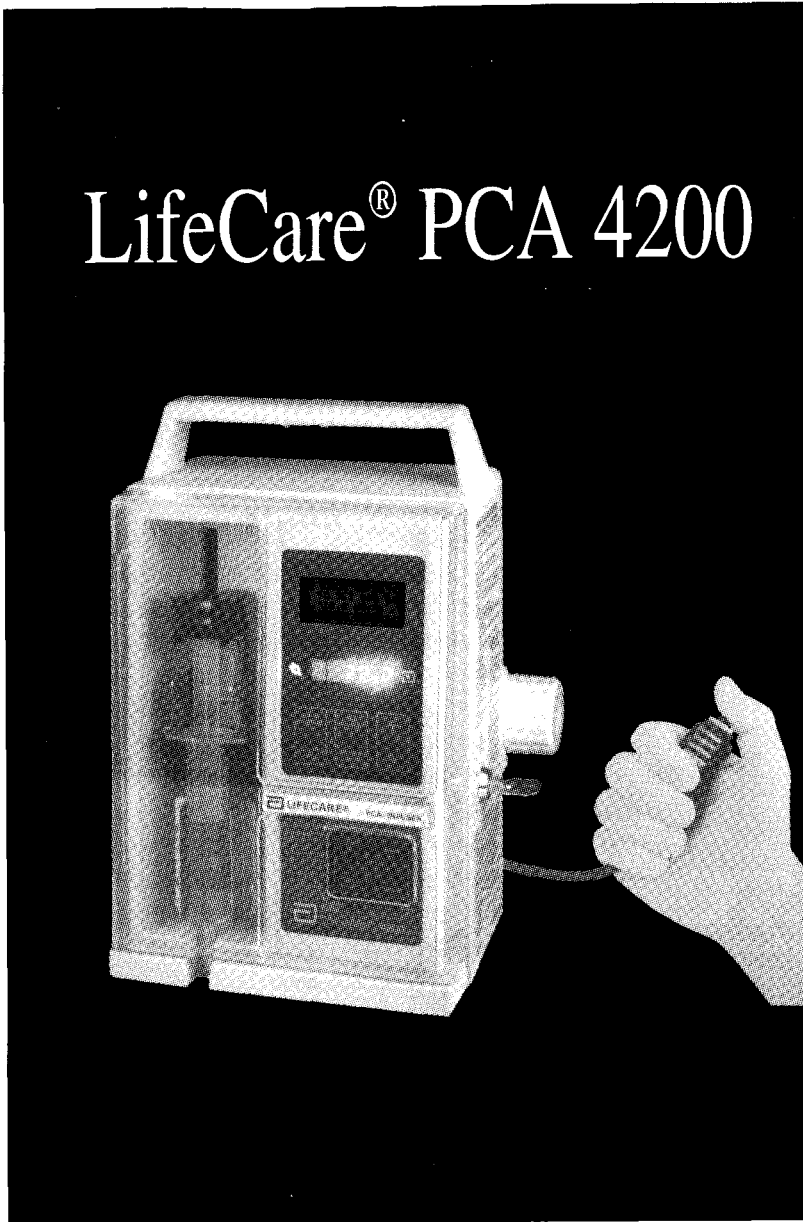
αυτή χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο³⁴. Περιλαμβάνει τόσο τους καρκινοπαθείς τελικού σταδίου (διάστημα χρήσης 4-33 ημέρες), όσο και την μακρόχρονη αντιμετώπιση του πόνου (μέγιστος χρόνος 225 ημέρες)^{35,36}. Επειδή ο χρόνιος πόνος του καρκινοπαθούς χαρακτηρίζεται από μια μεγάλη ποικιλία σε ανάγκες με αναλγητικά, με τους χαρακτήρες του πόνου να γίνονται διαφορετικοί, ανάλογα με την εξέλιξη της νόσου, διαπιστώθηκε ύστερα από διασταυρωμένες κλινικές μελέτες, ότι η αντιμετώπισή του και με την προσθήκη της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης δεν είναι επιβοηθητική. Αντίθετα φάνηκε ότι έτσι αναπτύσσεται γρηγορότερα ανοχή του ασθενούς στα αναλγητικά φάρμακα (Tolerance)¹⁶.

Η μέθοδος της PCA έγινε θετικά δεκτή από την πλειονότητα των καρκινοπαθών, καθότι τους έδωσε τη δυνατότητα να μετατραπούν από παθητικοί δέκτες σε ενεργητικούς συμμετέχοντες στον έλεγχο του πόνου τους. Το γεγονός αυτός έδρασε θετικά και στην ψυχολογική τους υποστήριξη που είναι απαραίτητη για την επιτυχία οποιασδήποτε θεραπευτικής μεθόδου.

Δύο είναι οι κυριότεροι φόβοι των καρκινοπαθών ασθενών αλλά και των γιατρών που χρησιμοποιούν τη μέθοδο PCA. Αυτοί αφορούν τον κίνδυνο της υπερδοσολογίας καθώς και το ενδεχόμενο του εθισμού στα οπιοειδή. Η εισαγωγή των κατάλληλων πληροφοριών και η σωστή ρύθμιση της συσκευής μπορεί να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο της υπερδοσολογίας. Αντίθετα σε όλες τις κλινικές μελέτες διαπιστώθηκε η ελάττωση στην συχνότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται στα οπιοειδή. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν τις συσκευές PCA προτιμούν να επιτύχουν ένα ικανοποιητικό ή έστω και ανεκτό επίπεδο ανακούφισης, παρά την πλήρη διακοπή του πόνου τους. Όσον αφορά τον κίνδυνο του εθισμού στα οπιοειδή αυτό φάνηκε ότι είναι αρκετά σπάνιο στους καρκινοπαθείς³⁷.

III. Σε παιδιά και εφήβους.

Μόνο στις ΗΠΑ περισσότερα από 350 παιδιά, με μικρότερη ηλικία τα 11 χρόνια έχουν συμπεριεληφθεί στις μέχρι σήμερα μελέτες της PCA^{38,40,41}. Τα κριτήρια συμμετοχής ήταν η δυνατότητά τους να διακρίνουν τις διάφορες διαβαθμίσεις του πόνου καθώς επίσης και η κατανόηση της λειτουργίας της συσκευής PCA^{38,39}.



Συσκευή PCA

Αλλά και σε μικρότερα παιδιά ηλικίας 5-10 ετών έχει εφαρμοστεί η μέθοδος της PCA. Στην τελευταία αυτή ομάδα των μικρών ασθενών θεωρείται απαραίτητη η παρουσία και συνεργασία των γονέων. Σύμφωνα όμως με την εμπειρία των ερευνητών, πολύ γρήγορα τα παιδιά της ηλικίας αυτής μαθαίνουν να ελέγχουν τον πόνο τους και σπάνια χρειάζονται την βοήθεια των γονέων μετά το πρώτο 24ωρο⁴⁰. Στις περισσότερες κλινικές μελέτες τα αποτελέσματα κρίθηκαν πολύ ικανοποιητικά αφού η παρεχόμενη αναλγησία ήταν πολύ καλή και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ελάχιστες. Σε κανένα παιδί δεν διαπιστώθηκε αναπνευστική καταστολή, ενώ έντονη υπνηλία εμφανίστηκε σε πολύ μικρό ποσοστό^{41,42}.

Το τελικό συμπέρασμα από την εφαρμογή της μεθόδου της PCA σε παιδιά και εφήβους είναι πολύ ενθαρρυντικό, αφού η μέθοδος συνάντησε μέχρι τώρα την καθολική αποδοχή τόσο από τα παιδιά και τους γονείς, όσο και το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Αν και η μέθοδος της ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή τέθηκε κατ' αρχήν σε εφαρμογή στη Μεγάλη Βρετανία, εν τούτοις η μεγαλύτερη καθιέρωση της έγινε στις ΗΠΑ, όπου σήμερα βρίσκονται σε λειτουργία περίπου 30.000 συσκευές PCA. Παρά τον μεγάλο αυτό αριθμό συσκευών, οι επιπλοκές και τα προβλήματα που έχουν μέχρι τώρα αναφερθεί είναι σχετικά λίγα. Οι επιπλοκές της μεθόδου PCA μπορούν να διακριθούν στις κάτωθι ομάδες:

α) Σε ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών

Στην ομάδα αυτή ανήκουν οι ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, έμετος, κνησμός, δυσκοιλιότητα και υπνηλία με συχνότητα εμφάνισης όχι μεγαλύτερη του 10-20%, αλλά και οι σοβαρότερες όπως αναπνευστική καταστολή και άπνοια⁴³. Στις μέχρι τώρα αναφορές η αναπνευστική καταστολή όταν παρουσιάζεται είναι συνήθως ήπια, συνιστάται πάντως και έλεγχος ώστε να αποφευχθούν σοβαρότερα επεισόδια⁴⁴.

β) Σε μηχανικά προβλήματα της συσκευής PCA

Οι αρχικοί φόβοι ότι τα προβλήματα αυτά θα ήταν πολλά και σοβαρά δεν έχουν μέχρι τώρα επιβεβαιωθεί. Σε ανασκόπηση της FDA/MDR (Food and Drug Administration) (FDA)/Medical Device Report (MDR), που είναι υπεύθυνη υπηρεσία στην οποία αναφέρονται τα προβλήματα λειτουργίας ιατρικών συσκευών, επιβεβαιώνονται και η μικρή συχνότητα των προβλημάτων αυτών καθώς επίσης και η μη σοβαρή κλινική σημασία τους. Αρχικά εξετάστηκε το ενδεχόμενο της υπερδοσολογίας από "αυτόματη" χορήγηση φαρμάκων που όμως δεν επιβεβαιώθηκε στην

κλινική πράξη.

Πιθανή είσοδος αέρα στη μικροαντλία, είναι δυνατόν να δημιουργήσει το "φαινόμενο σιφωνίου", με αποτέλεσμα την συνεχή ροή φαρμάκου. Η συνεχής βελτίωση των συσκευών PCA έχει ελαττώσει την συχνότητα της επιπλοκής αυτής στο 1.4/100.000 ασθενείς το 1987. Πάντως το "φαινόμενο σιφωνίου" ενοχοποιείται για την μοναδική περίπτωση θανάτου, από υπερδοσολογία οπιοειδών, που αποδόθηκε στη χρήση της συσκευής PCA⁴⁵.

γ) προβλήματα που σχετίζονται με τον προγραμματισμό του μικροϋπολογιστή

Στην ομάδα αυτή ανήκει και η πλειοψηφία των προβλημάτων (67%) που σχετίζονται με την εφαρμογή της μεθόδου PCA, σύμφωνα πάντα με την ανασκόπηση της FDA/MDR.

Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις υπήρξαν λάθη από το νοσηλευτικό προσωπικό στην εισαγωγή πληροφοριών στον μικροϋπολογιστή, κυρίως όσον αφορά τη συγκέντρωση του φαρμάκου ή τέλος ακόμη και σύγχυση ως προς το χορηγούμενο φάρμακο. Δύο τέτοια μεμονωμένα περιστατικά που έχουν καταγραφεί και ανακοινωθεί δεν είχαν δυσάρεστες επιπτώσεις για τους ασθενείς⁴⁶.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΟΦΕΛΕΙΑΣ

Ασφαλώς η πρώτη σκέψη είναι ότι η μέθοδος της PCA μπορεί να είναι μεν καλή και αποτελεσματική, όμως είναι πολύ ακριβή και ως εκ τούτου ασύμφορη για ευρεία κατάναλωση και εφαρμογή. Αυτό, μάλιστα ίσως γίνει πιο επιτακτικό όταν αναφερθεί ότι το μέσο κόστος για την προμήθεια μιας συσκευής PCA φτάνει το 1.000.000 δραχμές.

Εν τούτοις οι πρώτες ολοκληρωμένες οικονομικές μελέτες κόστους-οφέλους που έγιναν στις ΗΠΑ δείχνουν διαφορετικά αποτελέσματα^{47,48}.

1) Κατ' αρχήν το κόστος από την χορήγηση των αναλγητικών είναι σημαντικά ελαττωμένο εφόσον και η μέση κατάναλωση οπιοειδών φαρμάκων είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την συμβατική ενδομυϊκή χορήγηση.

2) Ο μέσος χρόνος που εξοικονομείται από το νοσηλευτικό προσωπικό φτάνει για κάθε ασθενή τα 33 λεπτά για κάθε μέρα νοσηλείας.

3) Ο μέσος χρόνος νοσηλείας και παραμονής του ασθενή στο νοσοκομείο είναι μικρότερος κατά 4.3 ημέρες. Εδώ επισημαίνεται ιδιαίτερα η προσφορά της PCA στην καλύτερη ποιοτική αναλγησία, η οποία ελαττώνει την νοσηρότητα και τις επιπλοκές μετά από μια χειρουργική επέμβαση.

4) Η προμήθεια των συσκευών PCA στις περισσότερες περιπτώσεις γίνεται με την μορφή της χρηματοδότησης από τους κατασκευαστές, κάτι που όπως αποδείχθηκε επι-

βαρύνει λιγότερο την οικονομία των νοσοκομείων.

5) Τέλος ένας επιπλέον οικονομικός παράγοντας αξίζει να αναφερθεί. Είναι η συνεχής ενημέρωση και το ενδιαφέρον των ασθενών για τις νέες μεθόδους αντιμετώπισης και ελέγχου του πόνου. Είναι επομένως λογικό ότι σε μια κοινωνία με πολλά νοσοκομεία που ανταγωνίζονται οικονομικά, εκείνα τα οποία προσφέρουν καλύτερες ποιοτικά μεθόδους ελέγχου του πόνου ίσως προτιμούνται περισσότερο από τους γιατρούς όσο και τους ασθενείς τους.

ΑΝΤΙ ΓΙΑ ΕΠΙΛΟΓΟ

Η PCA αναπτύσσεται ταχύτατα και γίνεται αποδεκτή σαν μια σημαντική μέθοδος αντιμετώπισης και ανακούφισης από τον πόνο. Η αποδοχή της από τους ασθενείς έχει ξεπεράσει τις αρχικές προσδοκίες. Κάθε θεραπευτική μέθοδος που παρέχει ικανοποίηση σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% των ασθενών, έχει σίγουρα κατοχυρώσει μια θέση στην κλινική πράξη για πολλά από τα επόμενα χρόνια.

Στους μελλοντικούς στόχους ανήκουν η ακόμη μεγαλύτερη ασφάλεια της μεθόδου, οι λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα οπιοειδή που θα παράγει η κλινική έρευνα, όπως και το μικρότερο κόστος εφαρμογής. Νεότερες εναλλακτικές οδοί χορήγησης βρίσκονται ήδη σε χρήση και αξίζει να αναφερθεί η ελεγχόμενη από τον ασθενή επισκληρίδιος αναλγησία (Patient Controlled Epidural

Analgesia, PCEA).

Η PCEA παρέχει την δυνατότητα ακόμη πιο βελτιωμένης αναλγησίας με ακόμη μικρότερες δόσεις φαρμάκων, σε σύγκριση με την ενδοφλέβια PCA⁴⁹. Συνδυάζοντας την ενυπάρχουσα αναλγητική αποτελεσματικότητα της επισκληρίδιου οδού με την ευκαμψία στην τιτλοποίηση της δόσης που προσφέρει η μέθοδος PCA, ή PCEA εμφανίζεται να παρέχει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι οποιασδήποτε άλλης μεθόδου. Οι αρχικές μελέτες που έχουν ήδη πραγματοποιηθεί αναφέρουν ότι η PCEA μπορεί να παρέχει εξαιρετική αναλγησία με μικρότερη συνολική δόση οπιοειδών ή και τοπικών αναισθητικών σε σύγκριση τόσο με τη συνεχή επισκληρίδιο έγχυση, όσο και τη συμβατική ενδοφλέβια PCA^{50,51}. Οι μαιευτικοί ασθενείς εμφανίζουν το υψηλότερο ποσοστό ικανοποίησης από τη μέθοδο της PCEA γιατί παράλληλα με τις μικρότερες δόσεις φαρμάκων τους δίνεται η δυνατότητα "να έχουν κάποιον έλεγχο στην ανακούφιση του πόνου τους και επομένως να εξαρτώνται λιγότερο από το νοσηλευτικό προσωπικό"^{52,53}.

Η μέθοδος της ελεγχόμενης αναλγησίας από τον ασθενή δεν είναι πανάκεια, αλλά οπωσδήποτε είναι μια καινοτομία που υπόσχεται πολλά στο χώρο της αντιμετώπισης και ανακούφισης, τόσο του μετεγχειρητικού, όσο και του χρόνιου πόνου. Από τα μέχρι τώρα ενθαρρυντικά αποτελέσματα φαίνεται ότι το μέλλον της ανήκει και επομένως και η αισιοδοξία για την καθιέρωση της σαν μεθόδου αναλγησίας στην καθημερινή κλινική πράξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Papper EM, Brodie BB, Rovenstine EA. Postoperative pain: It's use in comparative evaluation of analgesics. *Surgery* 1952; 32:107-109.
- Marks RM, Sachar EJ. Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. *Ann Intern Med* 1973; 78: 173-181.
- Donovan M., Dillon P, McGuire L. Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical inpatients. *Pain* 1979; 6:249-252.
- Cohen FL. Postsurgical pain relief: Patient's status and nurses medication choices. *Pain* 1980; 9: 265-274.
- Donovan BD, Patient attitudes to postoperative pain relief. *Anaesth Intensive Care* 1983; 11: 125-129.
- Weiss OF, Sriwatanakul K., Alloza JL, Weitraub M, Lasagna L. Attitudes of patients, housestaff and nurses toward postoperative analgesic care. *Anesth. Analg* 1983; 62: 70-74.
- Stapleton JV, Austin KL, Mather LE. Postoperative pain (letter). *Br. Med J* 1978; 2: 1499.
- Roe BB. Are postoperative narcotics necessary? *Arch Surg* 1963; 87:912-915.
- Sechzer PH. Objective measurement of pain. *Anesthesiology* 1968; 29: 209-210.
- Forrest WHJ, Smethurst PWR, Kienitz ME. Self-administration of intravenous analgesics. *Anesthesiology* 1970; 33: 363-365.
- Keeri-Szanto M. Apparatus for demand analgesia. *Can Anaesth Soc J* 1971; 18: 581-582.
- Sechzer PH. Studies in pain with the analgesic demand system. *Anesth Analg* 1971; 50: 1-10.
- Evans JM, Rosen M, MacCarthy J, Hogg MI. Apparatus for patient-controlled administration of intravenous narcotics during labour *Lancet* 1976; i:17-18.
- Dimitriou B, Issari A, Loukeri N, Stephanidis P, Maroulakis B, Theodoridis N. The use of patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. Abstracts of the 5th International Congress of Belgian Society of Anaesthesia and Reanimation. Sept. 1988, Brussels.

15. Harmer M, Rosen M, Vickers MD. Patient-controlled analgesia. Proceedings of the 1st International Workshop on PCA. Kent, 1984. Blackwell Scientific Publications.
16. Marshall H, Porteous C, McMillan I, McPherson SG, Nimmo WS. Relief of pain by infusion of morphine after operation: Does tolerance develop? *Br Med J* 1985; 291:19-21.
17. Owen H, Szekely SM, Plummer JL, Cushnie JM, Mather LE. Variables of patient-controlled analgesia: II Concurrent infusion Anaesthesia 1989; 44: 11-13.
18. Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Multiple intramuscular injections: A major source of variability in analgesic response to meperidine. *Pain* 1980; 8: 47-62.
19. Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentrations and analgesic response: A preliminary report. *Anesthesiology* 1980; 53: 460-466.
20. Graves DA, Foster TS, Batenhorst RL, Bennett RL, Baumann TJ. Patient-controlled analgesia. *Ann Intern Med* 1983; 99: 360-3.
21. Tamsen A, Hartvig P, Gaferlund C, Dahlström B. Patient-controlled analgesic therapy, part II: individual analgesic demand and analgesic plasma concentrations of pethidine in postoperative pain. *Clin Pharmacokinetics* 1982; 7:164-175.
22. Tamsen A, Bondesson U, Dahlström B, Hartvig P. Patient-controlled analgesic therapy, part III: Pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of ketodolone. *Clin Pharmacokinetics* 1982; 7:252-265.
23. Dahlström B, Tamsen A, Paalzow L, Hartvig P. Patient-controlled analgesic therapy, part IV: Pharmacokinetics and analgesic plasma concentration of morphine. *Clin Pharmacokinetics* 1982; 7:266-279.
24. White PF. Patient-controlled analgesia: A new approach to the management of postoperative pain. *Semin Anesth* 1985; 4: 255-266.
25. Ferrante MF, Orav EJ, Rocco AG, Gallo J. A statistical model for pain in patient-controlled analgesia and conventional intramuscular opioid regimens. *Anesth Analg* 1988; 67: 457-461.
26. Rosen M. Patient-controlled analgesia as a clinical regimen. In Harmer M, Rosen M and Vickers MD eds. *Patient-controlled analgesia*, Blackwell Scientific Publications 1985.
27. Tamsen A, Sakurada T, Wahlström A, Terenius L, Hartvig P. Postoperative demand for analgesics in relation to individual levels of endorphins and substance P in CSF. *Pain* 1982; 13:171-183.
28. Bellville JW, Forrest WH, Miller E, Brown BW. Influence of age on pain relief from analgesics. *JAMA* 1971; 217: 1835-1841.
29. Kaiko RF, Wallestein SL, Rogers AG, Houde RW. Sources of variation in analgesic responses in cancer patients with chronic pain receiving morphine. *Pain* 1983; 15: 191-200.
30. Scott LE, Clum GA, Peoples JB. Preoperative predictors of postoperative pain. *Pain* 1983; 15:282-293.
31. Martinez-Urrutia A. Anxiety and pain in surgical patients. *J Consult Clin Psychol* 1975; 43: 437-442.
32. Cronin M, Redfern PA, Utting JE. Psychometry and postoperative complaints in surgical patients. *Br J Anaesth* 1973; 45: 879-886.
33. Jamison RN, Taft K., O'Hara J, Ferrante MF. Psychosocial and pharmacologic predictors of satisfaction with intravenous PCA. *Anesth Analg* 1993; 77:121-125.
34. Keeri-Szanto M. Demand analgesia for the relief of pain problems in terminal "illness". *Anesth Rev* 1976; 3:19-21.
35. Citron ML, Johnston-Early A, Boyer M, Krasnow SH, Hood M, Cohen MH. Patient-controlled analgesia for severe cancer pain. *Arch Intern Med* 1986; 146:734-736.
36. Kerr IG, Sone M, De Angelis C, Iscoe N, McKenzie R, Schuller T. Continuous narcotic infusion with PCA for chronic cancer pain in outpatients. *Ann Intern Med* 1988; 108:554-557.
37. Kanner RB, Foley KM. Use and abuse of narcotic analgesics in a cancer pain clinic (abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1980; 21:381.
38. Rodgers BM, Webb CJ, Stergios D, Newman BM. Patient-controlled analgesia in a pediatric surgery. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 259-262.
39. Means LJ, Allen HM, Lookabill SJ, Krishna G. Recovery room initiation of PCA, in pediatric patients (abstract). *Anesthesiology* 1988; 69:A772.
40. Broadman LM, Brown RE, Rice LJ, Higgins T, Vaughan M. PCA in children and adolescents: A report of postoperative pain management in 150 patients (abstract). *Anesthesiology* 1989; 71:A1171.
41. Brown RE, Broadman LM. PCA for postoperative pain control in adolescents (abstract). *Anesth Analg* 1987; 66:S22.
42. Broadman LM, Vaughan M, Rice LJ, Randolph JR. PCA provides more effective postoperative pain control following pectus excavatum repair in children than does conventional narcotic therapy (abstract). *Can J Anaesth* 1989; 36: S96.
43. Bahar M, Rosen M, Vickers MD. Self-administered nalbuphine morphine and pethidine. Comparison by intravenous route following cholecystectomy. *Anaesthesia* 1985; 40: 529-532.
44. Clyburn PA, Rosen M, PCA with a mixture of pethidine and doxapram hydrochloride. A comparison of the

- incidence of respiratory dysrhythmias with pethidine alone. *Anaesthesia* 1988; 43: 190-193.
45. Grey TC, Sweeney ES. Patient-controlled analgesia (letter). *JAMA* 1988; 259:2240.
46. White PF. Mishaps with patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 1987; 66:81-83.
47. Ready LB. The economics of patient-controlled analgesia. In Ferrante MF, Ostheimer GW, Covino BG eds. *Patient-controlled analgesia*. Blackwell Scientific Publications 1990.
48. Rao MK, Balcueva EP, Thiem C, Bommarito AA. Evaluation of demand analgesia in a community hospital. *Resident and Staff Physician* 1986; 32 (7): 26-30.
49. Sjöström S, Hartvig P, Tamsen A. Patient-controlled analgesia with extradural morphine or pethidine. *Br J Anaesth* 1988; 60: 358-366.
50. Chrubasik J, Wiemers K. Continuous-plus-on demand epidural infusion of morphine for postoperative pain relief by means of a small, externally worn infusion device. *Anesthesiology* 1985; 62: 263-267.
51. Gambling DR, Yu P, Cole C, McMorland GH, Palmer L. A comparative study of patient-controlled epidural analgesia (PCEA) and continuous infusion epidural analgesia during labour. *Can J. Anaesth* 1988; 35: 249-254.
52. Marlowe S, Engstrom R, White PF. Epidural patient controlled analgesia. An alternative to continuous epidural infusions. *Pain* 1989; 37:97-101.
53. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. PCA following cesarian section. A comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology* 1988; 68: 444-448.
-