



# Ελληνική Αναισθησιολογία

Όργανο της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας

## Άρθρο Σύνταξης

- 10 Μια παλιά αντιπαράθεση, ένα σύγχρονο πρόβλημα  
*A. Παολινέλη και Σ. Λακουμέντα*

## Κλινικές μελέτες

- 14 Επίδραση της προαναισθητικής χορήγησης διαλύματος 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 στις αιμοδυναμικές μεταβολές μετά την εφαρμογή υπαραχνοειδούς αναισθησίας σε υπερήλικες ορθοπαιδικούς ασθενείς άνω των 85 ετών. Συγκριτική μελέτη με χορήγηση κρυσταλλοειδούς διαλύματος  
*Π. Μανροματάη, Β. Καραγιάννη, Δ. Παπαδόπουλος, Ζ. Γαμποπούλου, Μ. Κωνσταντινίδου, Ε. Παπακαλού*
- 21 Προεγχειρητική χορήγηση πρεγκαμπαλίνης στη μετεγχειρητική αναλγησία μετά τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή  
*A. Μαχαϊρίδου, A. Γιαννοπούλου, A. Βαϊβάη, A. Καραφωτιά, M. Μπούτσιου, X. Μιχαλολιάκου*

## Κλινική περίπτωση

- 43 Η υπαραχνοειδής χορήγηση κλονιδίνης στην αντιμετώπιση κεντρικού νευροπαθητικού πόνου από τραύμα του νωτιαίου μυελού  
*Γ. Παπαδόπουλος, Ε. Αρναούτογλου, Γ. Παπαθανάκος, Ε. Λαού, Π. Τζίμας, Μ. Καρανικόλας*

## Editorial

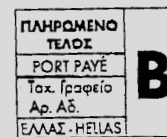
- 12 An old debate, a new problem  
*A. Paolineli and S. Lacoumenta*

## Clinical investigations

- 30 The influence of preanaesthetic administration of colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 in haemodynamic changes after implementation of spinal anaesthesia in elderly patients over 85 years of age undergoing orthopaedic surgery. Pilot study  
*P. Mavrommati, V. Karagianni, D. Papadopoulos, Z. Gampopoulou, D. Koletsis, M. Konstantinidou, E. Papakalou*
- 36 Comparison of the efficacy of preoperative pregabalin administration with placebo on postoperative analgesia after modified radical mastectomy  
*A. Macheridou, A. Giannopoulou, A. Vaivai, A. Karafotia, M. Mpoutsikou, Chr. Michaloliakou*

## Case report

- 49 Subarachnoid clonidine for treatment of central neuropathic pain after spinal cord injury  
*G. Papadopoulos, H. Arnaoutoglou, G. Papathanakos, E. Laou, P. Tzimas, M. Karanikolas*



# Ελληνική Αναισθησιολογία

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



# Acta Anaesthesiologica Hellenica

THE JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY  
OF ANAESTHESIOLOGY

## Ιδιοκτησία

Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία  
Μακρυνίτσας 4-6, 115 22 Αθήνα  
Τηλ.: 210 64 44 174 FAX: 210 64 48 686  
E-mail: anesth@otenet.gr • www.anaesthesiology.gr

## Διευθυντής Σύνταξης Λακουμέντα Σ.

## Αναπληρωτής Διευθυντής Σύνταξης Βαλασαμίδης Δ.

## Εκδότης Γεωργάκης Π.

## Μέλη Συντακτικής Επιτροπής

Αρναούτογλου Ε.  
Βογιατζάκη Θ.  
Βογιατζής Γ.  
Γοργίας Ν.  
Θεοδωράκη Κ.  
Κλήμη Π.  
Κωστοπαναγιώτου Γ.  
Μαϊδάτσι Π.  
Μελεμένη Α.  
Μπαϊρακτάρη Α.  
Μπαλανίκα Μ.  
Μπατιστάκη Χ.  
Ντάνου Φ.  
Πανταζόπουλος Χ.  
Παπαδόπουλος Γ.  
Παρασκευά Α.  
Σουβατζή Ξ.  
Φυντανίδου Β.  
Χατζηλία Σ.

## Επιμέλεια Έκδοσης ΛΥΧΝΙΑ

Ανδραβίδας 7, 136 71 Χαμόμυλο Αχαρνών  
Τηλ.: 210 34 10 436

## Υπεύθυνος Τυπογραφείου

Έλενα Σταμοβλάση  
Ανδραβίδας 7, 136 71 Χαμόμυλο Αχαρνών  
Τηλ.: 210 34 10 436

Ετήσια συνδρομή: 15€

Εγγραφές, εμβάσματα, αλληλογραφία:  
Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία,  
για το περιοδικό «Ελληνική Αναισθησιολογία»,  
Μακρυνίτσας 4-6, 115 22 Αθήνα

## Edited by the

Hellenic Society of Anaesthesiology  
4-6 Makrynitsas str., GR-115 22 Athens, Greece  
Tel. +30 210 64 44 174, FAX: +30 210 64 48 686  
E-mail: anesth@otenet.gr • www.anaesthesiology.gr

## Editor in Chief Lacoumenta S.

## Deputy Editor in Chief Valsamidis D.

## Publisher Georgakis P.

## Editorial Board

Arnaoutoglou H.  
Voyatzaki T.  
Voyatzis G.  
Gorgias N.  
Theodoraki K.  
Klimi P.  
Kostopanagioutou G.  
Maidatsi P.  
Melemeni A.  
Bairaktari A.  
Balanika M.  
Batistaki Ch.  
Danou F.  
Pantazopoulos Ch.  
Papadopoulos G.  
Paraskeva A.  
Souvatzi X.  
Fyntanidou B.  
Hatzilia S.

## Editing LYCHNIA

7 Andravidas str., GR-136 71 Hamomylo Acharnon  
Tel.: +30 210 34 10 436

## Printing supervision

Elena Stamovlassi  
7 Andravidas str., GR-136 71 Hamomylo Acharnon  
Tel.: +30 210 34 10 436

Subscription rates: USA \$40, or £20

Correspondence: **Hellenic Society of Anaesthesiology**,  
for the Journal "Acta Anaesthesiologica Hellenica",  
4-6 Makrynitsas str.,  
GR-115 22 Athens, Greece

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση αποστέλλονται μόνο ηλεκτρονικά στη διεύθυνση:

**dimivals@otenet.gr**

και κατ' εξαίρεση και μόνο με συνεννόηση στην ταχυδρομική διεύθυνση:

Δημήτρης Βαλσαμίδης

Αναπληρωτής Διευθυντής Σύνταξης:

**«Ελληνική Αναισθησιολογία»**

Βουούλων 26

151 21 Πεύκη,

σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο τμήμα «Προετοιμασία του άρθρου». Οι εργασίες υποβάλλονται στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

### Γενικές οδηγίες

Στο περιοδικό ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑ δημοσιεύονται κλινικές και πειραματικές μελέτες, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, άρθρα ανασκόπησης, ειδικά άρθρα, άρθρα σύνταξης και επιστολές προς τη Σύνταξη. Επίσης, μπορεί να δημοσιευθούν κριτικές βιβλίων, επίκαιρα εκπαιδευτικά θέματα και ομιλίες από επιστημονικές συναντήσεις.

**Αξιολόγηση και διορθώσεις.** Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στη Συντακτική Επιτροπή για κρίση. Η Συντακτική Επιτροπή ειδοποιεί τους συγγραφείς αν το άρθρο τους έγινε δεκτό, απορρίφθηκε ή χρειάζεται τροποποιήσεις πριν γίνει δεκτό. Οι συγγραφείς πρέπει να κρατούν αντίγραφα όλου του υλικού που υποβάλλουν στο περιοδικό, καθώς και της αλληλογραφίας με τη Συντακτική Επιτροπή.

Ο Διευθυντής Σύνταξης έχει το δικαίωμα να ζητήσει όλα τα στοιχεία και δεδομένα που προέκυψαν κατά τη διεξαγωγή της μελέτης (έγκριση από αρμόδια όργανα, συγκατάθεση ασθενών, αποτελέσματα κ.λπ.).

**Συνοδευτική επιστολή.** Η εργασία συνοδεύεται από επιστολή, στην οποία οι συγγραφείς αναφέρουν ότι το υλικό της μελέτης δεν έχει συγχρόνως υποβληθεί σε κρίση για δημοσίευση, ούτε έχει δημοσιευθεί σε άλλο περιοδικό, με εξαίρεση τις δημοσιεύσεις ως περιλήψεις σε πρακτικά συνεδρίων. Όλοι οι συγγραφείς προσυπογράφουν την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων, καθώς και την παραχώρηση του αποκλειστικού δικαιώματος της πνευματικής ιδιοκτησίας στην ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑ. Η επιστολή σαρώνεται και αποστέλλεται έγχρωμη σε ηλεκτρονική μορφή bmp, jpg, tif ή gif με μέγιστο μέγεθος 500 kb μαζί με την εργασία.

**Ηθικά και νομικά θέματα.** Στη μεθοδολογία, οι συγγραφείς οφείλουν να αναφέρουν ότι για την διεξαγωγή της μελέτης, κλινικής ή εργαστηριακής, έλαβαν την έγκριση της αρμόδιας Επιτροπής Δεοντολογίας του Νοσοκομείου και, προκειμένου για κλινική έρευνα, οφείλουν να έχουν τη συγκατάθεση των ασθενών που μελετήθηκαν. Σε εργασίες που χρησιμοποιήθηκαν πειραματόζωα, υποβάλλεται η άδεια της αρμόδιας επιτροπής. Δεν αναφέρονται τα ονόματα ή τα αρχικά των ασθενών, ούτε αναγνωρίζονται οι ασθενείς σε φωτογραφίες, εκτός αν υπάρχει έγγραφη συγκατάθεσή τους. Εάν χρησιμοποιούνται υλικά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί, όπως πίνακες, εικόνες ή κείμενα, αποστέλλεται, μαζί με την εργασία, η άδεια των συγγραφέων και του εκδότη

για την επαναδημοσίευση.

### Προετοιμασία του άρθρου

Υποβάλλονται το πρωτότυπο σε ψηφιακή μορφή από τον κειμενογράφο Word (Microsoft®). Η εργασία είναι δακτυλογραφημένη με διαμόρφωση σελίδας A4, περιθώριο τουλάχιστον 2,5 cm, διπλό διάστιχο σε όλο το κείμενο, πίνακες και λεξάντες και μέγεθος γραμματοσειράς 12. Η αρίθμηση των σελίδων φαίνεται στο επάνω δεξιό άκρο της σελίδας. Η σελίδα τίτλου του άρθρου αριθμείται με 1.

Το κείμενο περιλαμβάνει σελίδα τίτλου, περίληψη, εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα, συζήτηση, ευχαριστίες, σύγκρουση συμφερόντων και βιβλιογραφία. Κάθε μέρος του κειμένου αρχίζει σε ξεχωριστή σελίδα.

**Σελίδα τίτλου.** Περιέχει τον τίτλο του άρθρου, τα ονόματα των συγγραφέων, το κέντρο, από το οποίο προέρχεται η εργασία, το όνομα, τη διεύθυνση, τους αριθμούς τηλεφώνου και fax καθώς και την ηλεκτρονική διεύθυνση του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία - επικοινωνία με τη Συντακτική Επιτροπή. Στο τέλος της σελίδας τίτλου αναφέρεται ένας σύντομος τίτλος.

**Ελληνική περίληψη.** Η περίληψη αυτή γράφεται στη δεύτερη σελίδα. Προκειμένου για κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, στην περίληψη περιλαμβάνονται: ο σκοπός της μελέτης, η μεθοδολογία, τα αποτελέσματα, στα οποία πρέπει να αναφέρονται οι μέσες τιμές, οι σταθερές αποκλίσεις, η στατιστική αξιολόγηση και τα συμπεράσματα. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, οι ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα εκπαιδευτικά θέματα και τα ειδικά άρθρα συνοδεύονται από σύντομη περίληψη. Μετά την περίληψη γράφονται οι λέξεις - κλειδιά, που επιλέγονται από τον κατάλογο των λέξεων που δημοσιεύονται στο περιοδικό.

Ακολουθούν τα ονόματα των συγγραφέων, όπως οι ίδιοι τα γράφουν στην Αγγλική, με κεφαλαία και ο τίτλος της εργασίας.

**Εισαγωγή.** Αναφέρεται το σκεπτικό της εργασίας και διευκρινίζεται ο σκοπός της.

**Μεθοδολογία.** Περιγράφονται λεπτομερώς η μέθοδος και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκαν. Για καθιερωμένες μεθόδους δίνεται η βιβλιογραφική αναφορά της αρχικής πηγής. Τα φάρμακα αναφέρονται με τη φαρμακολογική τους ονομασία. Περιγράφεται η μέθοδος της στατιστικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων.

**Αποτελέσματα.** Παρουσιάζονται σε κείμενο, πίνακες ή γραφικές παραστάσεις. Αποφεύγεται η επανάληψη των αποτελεσμάτων σε κείμενο, πίνακες και εικόνες. Σε παρένθεση σημειώνεται η επιθυμητή θέση των πινάκων και των εικόνων.

**Συζήτηση.** Συζητείται η σπουδαιότητα των ευρημάτων, δίνεται έμφαση στα νέα στοιχεία που προκύπτουν από τη μελέτη και συνδέονται τα αποτελέσματα με εκείνα από προηγούμενες μελέτες. Καταλήγει σε συμπεράσματα, που στηρίζονται άμεσα στα αποτελέσματα.

**Ευχαριστίες.** Οι συγγραφείς οφείλουν να δηλώνουν με σαφήνεια όλες τις πηγές των στοιχείων τους στην παράγραφο «ευχαριστίες» προς τους συμμετέχοντες.

**Εναντίωση συμφερόντων.** Οι συγγραφείς οφείλουν να δηλώνουν πιθανή εναντίωση συμφερόντων και να αναφέρουν οποιαδήποτε οικονομική ή μη οικονομική συμβολή για την πραγματοποίηση της μελέτης τους.

**Μονάδες μέτρησης και σύμβολα.** Μονάδες μάζας, μήκους και όγκου είναι, αντίστοιχα, το χιλιόγραμμο βάρους, το μέτρο και το λίτρο. Οι συγκεντρώσεις αναφέρονται κατά προτίμηση σε γραμμομόρια (π.χ. mmol/L) αντί σε μονάδες μάζας (mg/L). Οι μονάδες πίεσης είναι mmHg ή cmH<sub>2</sub>O. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μονάδα πίεσης kPa του συστήματος μονάδων SI. Τα σύμβολα γράφονται σύμφωνα με τους κώδικες του Διεθνούς Οργανισμού Προτυποποίησης.

**Βιβλιογραφία.** Περιλαμβάνονται μόνο βιβλιογραφίες άρθρων, ελληνικών και ξένων, καθώς και περιλήψεων που δημοσιεύονται σε περιοδικά που περιλαμβάνει ο Index Medicus. Οι περιλήψεις δεν πρέπει να είναι παλαιότερες των τριών ετών. Οι αναγνώστες πρέπει να έχουν πρόσβαση σε όλες τις βιβλιογραφίες. Οι βιβλιογραφίες αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Στο κείμενο, οι βιβλιογραφικές παραπομπές γράφονται με τον αύξοντα αριθμό που φέρουν στον βιβλιογραφικό κατάλογο ως εκθέτη και, εάν είναι στο τέλος της πρότασης, ο εκθέτης γράφεται μετά την τελεία. Σε κάθε βιβλιογραφική αναφορά αναγράφονται τα επίθετα και τα αρχικά όλων των συγγραφέων, ο τίτλος της εργασίας, ο τίτλος του περιοδικού σε σύντομη σύμψη σύμφωνα με τον Index Medicus και τον Science Citation Index, το έτος, ο τόμος και οι σελίδες (πρώτη και τελευταία). Συνιστάται ο μέγιστος αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών ανά άρθρο να μην υπερβαίνει τις 25 και, προκειμένου για άρθρα ανασκόπησης, να μην υπερβαίνει τις 50. Μαζί με την εργασία αποστέλλεται και φωτοτυπία της πρώτης σελίδας όλων των εργασιών που αναφέρονται στο κείμενο ως βιβλιογραφικές αναφορές, (Άρθρο Σύνταξης, τόμος 30, τεύχος 3, 1996). Παραδείγματα:

*Περιοδικό:* Reuben SS, Steinberg RB, Kreitzer JM, Duprat KM. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and ketorolac. *Anesth Analg* 1995; 81:110-3.

*Βιβλίο ή Μονογραφία:* Booij LHD. Neuromuscular transmission. London, BMJ Publishing Group 1996, pp. 124-59.

*Κεφάλαιο σε βιβλίο:* Hobbs WR, Rall TW, Verdoon TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. In: Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Edited by Hardman JG, Limbird LE. New York, McGraw-Hill, Health Professions Division 1996, pp. 361-96.

**Πίνακες.** Ο κάθε πίνακας δακτυλογραφείται σε χωριστή σελίδα και με διπλό διάστημα. Οι πίνακες αριθμούνται με αραβικούς χαρακτήρες με τη σειρά εμφάνισης στο κείμενο. *Η λεζάντα για κάθε πίνακα γράφεται επάνω από τον πίνακα.* Δεν χρησιμοποιούνται υποσημειώσεις. Οι μονάδες, με τις οποίες εκφράζονται τα αποτελέσματα, αναγράφονται σε παρένθεση στην αρχή κάθε στήλης. Οι σταθερές αποκλίσεις φέρονται μέσα σε παρένθεση (sd), όχι ως ±. Όχι περισσότεροι από τρεις πίνακες ανά άρθρο.

**Εικόνες και φωτογραφίες.** Έγχρωμες εικόνες ή φωτογραφίες αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή bmp, jpg, tif ή gif με μέγιστο μέγεθος 250 kb η κάθε μία. Η ονομασία τους αντιστοιχεί στη θέση τους στο κείμενο (π.χ. εικόνα 1.jpg). Σε περίπτωση που οι εικόνες ή οι φωτογραφίες έχουν σταλεί έγχρωμες, αν δεν υπάρχει διαφορετική ενημέρωση, μπορεί να μετατραπούν σε ασπρόμαυρες χωρίς συνεννόηση με τους συγγραφείς. Οι

γραφικές παραστάσεις, τα σχήματα και τα γράμματα των σχημάτων πρέπει να είναι σχεδιασμένα επαγγελματικά. Κάθε φωτογραφία, εικόνα ή σχήμα συνοδεύεται από σύντομη περιεκτική λεζάντα. Όλες οι λεζάντες δακτυλογραφούνται με διπλό διάστιχο σε μία σελίδα και εξηγούν σύμβολα, γράμματα ή αριθμούς που φέρει η εικόνα. Συνιστάται να μην αποστέλλονται περισσότερες από τρεις εικόνες ανά άρθρο και ο συνολικός αριθμός πινάκων και εικόνων να μην είναι μεγαλύτερος των έξι.

## Άρθρα

**1. Κλινικές και ερευνητικές μελέτες.** Παρουσιάζουν τα αποτελέσματα πρωτογενούς κλινικής ή εργαστηριακής έρευνας (κείμενο 1500-4000 λέξεις, μη συμπεριλαμβανομένων της περίληψης, των πινάκων και των βιβλιογραφικών αναφορών).

**2. Κλινικές περιπτώσεις.** Περιγράφουν μικρές σειρές κλινικών περιπτώσεων ή μία μόνη περίπτωση. Γίνονται δεκτές εφόσον αφορούν νέα θεραπεία ή σπάνια επιπλοκή και/ή σημαντικά ή ασυνήθη κλινικά φαινόμενα (κείμενο 800-1500 λέξεις). Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που ανακοινώνονται από ειδικευμένους στα Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα της Ελληνικής Ανασθησιολογικής Εταιρείας μπορούν επίσης να δημοσιευθούν στο περιοδικό. Ο αριθμός των συγγραφέων δεν μπορεί να υπερβαίνει τους τρεις και κατ' εξαίρεση, με άδεια της Συντακτικής Επιτροπής, τους πέντε.

**3. Άρθρα ανασκόπησης.** Είναι άρθρα που αφορούν στις κλινικές ή βασικές επιστήμες, τα οποία περιγράφουν, αξιολογούν και προβαίνουν σε κριτική δημοσιευμένου υλικού (κείμενο 3000-6000 λέξεις). Οι βιβλιογραφικές αναφορές αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Ο αριθμός των συγγραφέων μπορεί να είναι δύο μέχρι τρεις. Τα άρθρα ανασκόπησης γράφονται μετά την πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής.

**4. Ειδικά άρθρα.** Περιγράφουν ιστορικά ή επίκαιρα θέματα αναισθησιολογικού ενδιαφέροντος (2000-4000 λέξεις). Ο αριθμός των συγγραφέων μπορεί να είναι δύο μέχρι τρεις.

**5. Επιστολές προς τη Σύνταξη.** Περιλαμβάνουν σύντομα σχόλια για δημοσιευθέντα άρθρα ή θέματα γενικού ενδιαφέροντος. Πρέπει να είναι αντικειμενικές και εποικοδομητικές (200-400 λέξεις).

**6. Επίκαιρα εκπαιδευτικά θέματα.** Περιλαμβάνουν σύγχρονες απόψεις σε θέματα της ειδικότητας και γράφονται μετά την πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής (1500-3000 λέξεις).

**7. Ομιλίες επιστημονικών συναντήσεων.** Αφορούν τις βασικές επιστήμες, υποειδικότητες και ειδικότητες της Ανασθησιολογίας (500-1000 λέξεις).

Αναθεωρήθηκαν 19.5.2014

## GUIDE TO AUTHORS

Manuscripts for reviewing and publication should be prepared in the form described and sent only by e-mail to:

**dimivals@otenet.gr**

### Editorial policies

Articles published are clinical investigations, laboratory investigations, case reports, reviews, special articles, invited editorials and letters to the Editor. Also published are book reviews, up to date educational topics and reports of scientific meetings.

**Peer review.** All articles are reviewed by two or more reviewers to assess significance and originality of the submitted material. Authors should keep everything submitted and all correspondence from the Editorial Board.

**Covering letter.** The submitted manuscript should be accompanied by a covering letter stating that the material has not been submitted for publication or published, in whole or in part, elsewhere, except for abstracts published after presentation in scientific meetings. All authors should sign and confirm that they have read the manuscript before publication and attest the validity of data. The authors undersigned state that they transfer all copyright ownership to the Hellenic Society of Anaesthesiology, in the event that this work will be published in *Acta Anaesthesiologica Hellenica*. The covering letter should be scanned and sent in colour in bmp, jpg, tif or gif; the total size of the document (manuscript included) should not exceed 500 kb.

**Ethical considerations.** A statement is needed in the methods section that the study was approved by an appropriate Ethics Committee and informed consent from patients was obtained. For animal investigations the statement that the study was approved by the author's institutional committee is needed. Permission of the authors and publisher must be obtained for the direct use of previously published material (texts, illustrations, tables) and must accompany the manuscript submitted for publication. Human subjects should not be identifiable. Do not use patients' names, initials, or hospital numbers. A patient must not be recognizable in photographs unless written consent of the subject has been obtained.

### Manuscript preparation

Submit the original manuscript in Microsoft® Word doc., paper size A4 with margins at least 25 mm using double spacing throughout, including references, tables and figure legends. Show the page number in the upper right-

hand corner of each page, beginning with the title page as 1. Each article consists of title page, summary, introduction, methods, results, discussion, acknowledgements conflicts of interest and references. Each section of the article should start on a separate page.

**Title page.** Include on the title page: (a) All authors' names, (b) the name(s) of department(s) and institution(s) where the work was done, (c) name, address, telephone number, fax number and e-mail address of author(s) responsible for correspondence about the manuscript and/or reprint requests, (d) state that reprints will not be available if this is the case, (e) name the sources of financial support from foundations, institutions, pharmaceutical and other private companies in the form of grants and awards, (f) type an abbreviated title of no more than 50 characters at the bottom of title page.

**Summary.** Write the summary on the second page. Summary for the clinical and laboratory investigations should have the following headings and information: Background and objectives (why you studied) methods (how you studied), what the results were (include mean values, standard deviations and statistical P values and conclusions). In case the article is published in English, this summary will be translated into Greek by the Editor. This format does not apply to case reports and review articles, which should be accompanied by a brief summary describing the case report or the review (like a long title). At the end of the summary select the appropriate key words from the key words list.

**Introduction.** Background information and the purpose of the study are presented.

**Methods.** Describe methods, apparatus and procedures in detail to allow others to reproduce the results. Describe any modification of previously published methods and give the reference or, for established methods, give the reference to the original source. Use the generic names of drugs. Describe the statistical methodology used in this section.

**Results.** Present the results in logical sequence in the text, tables and illustrations. Do not repeat data unnecessarily in the text, tables and figures. Avoid unwarranted number of digits.

**Discussion.** Include in the discussion the implications of the findings, emphasize new aspects of the study and relate the observations to other relevant studies. Close with conclusions, but avoid conclusions not supported by the data.

**Acknowledgements.** Authors must explicitly acknowledge all sources of findings and include this information in the "acknowledgment" section of the manuscript.

**Conflicts of interest.** Authors must state any potential conflicts of interest, including financial and non-financial sources.

**Units of measurement and abbreviations.** Standard units of mass, length and volume are kilogram, meter and litre, respectively. Report concentrations in molar units (e.g. mmol/L) when feasible; if in doubt give the mass units as well (e.g. mg/L). The preferred units for reporting pressures are either mmHg or cmH<sub>2</sub>O. The SI unit for pressure (kPa) may be used. Define all abbreviations except for those approved by the International System of Units for length, mass, time, electric current, temperature, luminous intensity and amount of substance.

**References.** Start references in a new page numbered as a continuation of text page numbering. Cite only references to articles and books published in peer-reviewed Index Medicus journals. Abstracts are acceptable only if they have been published in an indexed journal and are not older than three years. Readers must have access to all the references cited. Number references (arabic numbers) consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Type references in the text by arabic numbers as superscripts (above the line of the text) and, if at the end of a sentence, after the period. Include names and initials of all authors, title, abbreviated titles of the journals according to the style used in the Index Medicus and the Science Citation Index, year, volume, and pages (first to last). Double space between references and between the lines of the same reference. No more than 25 references per article will be accepted. For a review article, up to 50 references are acceptable. Examples:

*Journal:* Reuben SS, Steinberg RB, Kreitzer JM, Duprat KM. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and ketorolac. *Anesth Analg* 1995; 81:110-3.

*Book or Monograph:* Booij LHDJ. Neuromuscular transmission. London, BMJ Publishing Group 1996, pp. 124-59.

*Chapter:* Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. In: Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Edited by Hardman JG, Limbird LE. New York, McGraw-Hill, Health Professions Division 1996, pp. 361-96.

**Tables.** Type each table on a separate sheet, double spaced. Number tables with arabic numbers consecutively in the order of appearance. Type the explanatory matter above the tabular material. Give the units in which results are expressed in brackets at the top of each column, not

repeated on each line of the table. Give the standard deviations in brackets, mean (sd), not as  $\pm$ . Do not use footnotes. The maximum allowance is three tables.

**Figures and illustrations.** Illustrations or figures should be submitted in bmp, jpg, tif or gif in size that does not exceed 250 kb each. The desired position of each illustration or figure in the text should be indicated by the author(s) (e.g. figure 1.jpg). In case the illustrations or figures are sent in colour, they may have to be in black-and-white. Have graphs, line drawings and lettering on illustrations done professionally. Each illustration, figure or graph must be accompanied by a legend. Type legends double spaced explaining any symbols, letters or numbers used to identify parts of the illustration. No more than three figures per article or a combination of six total tables and figures are recommended.

## Articles

**1. Clinical and laboratory investigations.** Present results of original important clinical or laboratory research (1500-4000 words).

**2. Case reports.** May describe small series of cases or one case. Case reports that are associated with a new treatment or complication, important and/or unusual clinical phenomena are preferred (800-1500 words).

**3. Reviews.** They may be clinical or basic science comprehensive surveys (3000-6000 words) which describe, evaluate and provide critiques of previously published material. Reviews are written after invitation by the Editorial Board.

**4. Special articles.** Describe topical interests of a historical or current trend in anaesthesia (2000-4000 words).

**5. Letters to the Editor.** Include brief comments concerning previously published articles. Letters may also discuss matters of general interest to anaesthesiologists. Make letters to the Editor brief (200-400 words).

**6. Up to date educational topics.** They cover all aspects of special educational issues (1500-3000 words) and they are written after invitation by the Editorial Board.

**7. Reports of scientific meetings.** These are summaries of meetings (500-1500 words) that contain information of interest to the specialty.

Revised 19.5.2014

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Αγγεία	Εγκέφαλος	Νεύρα
- αρτηρίες	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό	Νευρομυϊκή σύναψη
- φλέβες	Εγκυμοσύνη	Νευρομυϊκοί αποκλειστές
Αεραγωγός	Εκπαίδευση	Νεφροί
Αέρια μη αναισθητικά	Εκρήξεις	Νωτιαίος μυελός
Αερισμός	Ένζυμα	
Αίμα	Εντατική θεραπεία	Οινόπνευμα
Αιμορραγία	Εξοπλισμός	Οξεοβασική ισορροπία
Ακετυλοχολίνη	Εππλοκές	Οξυγόνο
Ακοή	Έρευνα	Οργάνωση
Αλλεργία		Ορμόνες
Αλληλεπίδραση φαρμάκων	Ηλεκτρισμός	Παρακολούθηση και
Αναισθησία	Ηλικία	καταγραφή (monitoring)
Αναισθησιολόγος	- παιδιά	Παρασυμπαθητικό νευρικό
Αναισθητικά αέρια	- υπερήλικες	σύστημα
Αναισθητικά από το ορθό	Ήπαρ	Πεπτικό σύστημα
Αναισθητικά ενδοφλέβια		Πλακούντας
Αναισθητικά πτητικά	Θερμοκρασία	Πνεύμονες (τραχεία-βρόγχου)
Αναισθητικά τοπικά	- υπερθερμία	Πνιγμός
Αναισθητικές τεχνικές	- υποθερμία	Πολυπεπίδια
Αναλγησία	Θέση αρρώστου	Πόνος
Αναλγητικά μη οπιοειδή	Θεωρίες αναισθησίας	Προεγχειρητική περίοδος
Αναλγητικά οπιοειδή		(κατάσταση αρρώστων-
Ανάνηψη	Ιατροδικαστική	προετοιμασία-προανάρκωση)
Αναπνοή	Ισοζύγιο υγρών και	Πρωτεΐνες
Ανατομία	ηλεκτρολυτών	
Ανοχή	Ιστορικό	Στατιστική
Ανοσολογική απάντηση	Ισχύς αναισθητικών	Συμπαθητικό νευρικό σύστημα
Ανταγωνιστές		Συσκευές
Αντανακλαστικά	Καρδιά	
Αντιβιοτικά	Καρκίνος	Τοκετός
Αντιεμετικά	Καταπληξία	Τοξικότητα
Αντιεπιληπτικά	Καταστολή	
Ανικαταθλιπτικά	Κυκλοφορία	Ύγγραση
Αρτηριακή πίεση	Κύτταρα	Ύπνος
Αποστείρωση		Υπνωτικά
Ασφάλεια	Λάρυγγας	Υποδοχείς
Αυτιά	Λοίμωξη	Υποξία
Βελονισμός	Μάτια	Φαρμακοδυναμική
Βιοηθική	Μεμβράνη	Φαρμακοκινητική
Βιομετατροπή	Μεταβολισμός	Φαρμακολογία
	Μεταγγίσεις	Φυσική
Γενετική	Μετεγχειρητική περίοδος	Φυσιολογία
	Μετρήσεις	
Δέρμα	Μήτρα	
Διασωλήνωση ενδοτραχειακή	Μικρόβια	Χειρουργική
Διοξείδιο του άνθρακα	Μικροκυκλοφορία	
	Μνήμη	
	Μύες	

## KEY WORDS INDEX

Acetylcholine  
Acid-base balance  
Acupuncture  
Age  
- children  
- elderly  
Airway  
Alcohol  
Allergy  
Anaesthesia  
Anaesthesiologist  
Anaesthetic gases  
Anaesthetic techniques  
Anaesthetics per rectum  
Analgesia  
Anatomy  
Antagonists  
Antibiotics  
Anticonvulsant drugs  
Antidepressant drugs  
Antiemetic agents  
Apparatus  
  
Bacteria  
Biotransformation  
Blood  
Blood pressure  
Brain  
  
Cancer  
Carbon dioxide  
Cells  
Cerebrospinal fluid  
Circulation  
Complications  
  
Drowning  
Drug interactions  
  
Ears  
Education  
Electricity  
Enzymes  
Equipment  
Ethics  
Explosions  
Eyes  
  
Fluid and electrolyte balance  
Forensic medicine  
  
Gastrointestinal system  
Genetics  
  
Haemorrhage  
Hearing  
Heart  
History  
Hormones  
Humidification  
Hypnotic drugs  
Hypoxia  
  
Immune response  
Infection  
Intensive care  
Inhaled anaesthetics  
  
Kidneys  
  
Labor  
Larynx  
Liver  
Local anaesthetics  
Lungs (trachea-bronchi)  
  
Measurements  
Membrane  
Memory  
Metabolism  
Microcirculation  
Monitoring  
Muscles  
  
Nerves  
Neuromuscular blockers  
Neuromuscular junction  
Non anaesthetic gases  
Non opiod analgesics  
  
Opioid analgesics  
Organization  
Oxygen  
  
Pain  
Parasympathetic nervous system  
Patient positioning  
Pharmacodynamics  
Pharmacokinetics  
Pharmacology  
Physics  
Physiology  
Placenta  
Polypeptides  
Postoperative period  
Potency of anaesthetics  
Pregnancy  
Preoperative period (evaluation-  
preparation-premedication)  
Proteins  
  
Receptors  
Recovery  
Reflexes  
Research  
Respiration  
  
Safety  
Sedation  
Shock  
Skin  
Sleep  
Spinal cord  
Statistics  
Sterilization  
Surgery  
Sympathetic nervous system  
  
Temperature  
- hyperthermia  
- hypothermia  
Theories of anaesthesia  
Tolerance  
Toxicity  
Tracheal intubation  
Transfusions  
  
Uterus  
  
Ventilation  
Vessels  
- arteries  
- veins





# Ελληνική Ανασθησιολογία

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### Άρθρο Σύνταξης

**Μια παλιά αντιπαράθεση, ένα σύγχρονο πρόβλημα**

10

*Α. Παολινέλη και Σ. Λακουμέντα*

### Κλινικές μελέτες

**Επίδραση της προαναισθητικής χορήγησης διαλύματος 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 στις αιμοδυναμικές μεταβολές μετά την εφαρμογή υπαραχνοειδούς αναισθησίας σε υπερήλικες ορθοπαιδικούς ασθενείς άνω των 85 ετών. Συγκριτική μελέτη με χορήγηση κρυσταλλοειδούς διαλύματος**

14

*Π. Μαυρομμάτη, Β. Καραγιάννη, Δ. Παπαδόπουλος, Ζ. Γαμποπούλου, Μ. Κωνσταντινίδου, Ε. Παπακαλού*

**Προεγχειρητική χορήγηση πρεγκαμπαλίνης στη μετεγχειρητική αναλγησία μετά τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή**

21

*Α. Μαχαζίδου, Α. Γιαννοπούλου, Α. Βαϊβάη, Α. Καραφωτιά, Μ. Μπούτσικου, Χ. Μιχαλολιάκου*

### Κλινική περίπτωση

**Η υπαραχνοειδής χορήγηση κλονιδίνης στην αντιμετώπιση κεντρικού νευροπαθητικού πόνου από τραύμα του νωτιαίου μυελού**

43

*Γ. Παπαδόπουλος, Ε. Αρναούτογλου, Γ. Παπαθανάκος, Ε. Λαού, Π. Τζίμας, Μ. Καρανικόλας*



# Acta Anaesthesiologica Hellenica

## CONTENTS

### Editorial

**An old debate, a new problem**

12

*A. Paolineli and S. Lacoumenta*

### Clinical investigations

**The influence of preanaesthetic administration of colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 in haemodynamic changes after implementation of spinal anaesthesia in elderly patients over 85 years of age undergoing orthopaedic surgery. Pilot study**

30

*P. Mavrommati, V. Karagianni, D. Papadopoulos, Z. Gampopoulou, D. Koletsis, M. Konstantinidou, E. Papakalou*

**Comparison of the efficacy of preoperative pregabalin administration with placebo on postoperative analgesia after modified radical mastectomy**

36

*A. Macheridou, A. Giannopoulou, A. Vaivai, A. Karafotia, M. Mpoutsikou, Chr. Michaloliakou*

### Case report

**Subarachnoid clonidine for treatment of central neuropathic pain after spinal cord injury**

49

*G. Papadopoulos, H. Arnaoutoglou, G. Papathanakos, E. Laou, P. Tzimas, M. Karanikolas*

## Άρθρο Σύνταξης

# Μια παλιά αντιπαράθεση, ένα σύγχρονο πρόβλημα

Α. Παολινέλη και Σ. Λακουμέντα

Η επιλογή του καλύτερου είδους διαλύματος για ενδοφλέβια χορήγηση και η σύγκριση κρυσταλλοειδών και κολλοειδών άρχισε πριν από πολλά χρόνια. Παραμένει ακόμα επίκαιρη η αναζήτηση του ιδανικού διαλύματος για κάθε περίπτωση. Πρόσφατα άρχισε ένα καινούργιο κεφάλαιο στη συζήτηση αυτή. Πέρυσι τον Ιούνιο, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης και Αξιολόγησης Κινδύνου (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee -PRAC-) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency -EMA-) ανακοίνωσε πως αντενδείκνυνται τα διαλύματα υδροξυαιθυλαμύλου (hydroxyethyl starches - HES), εφόσον υπάρχουν πλέον σαφείς ενδείξεις πως τα πλεονεκτήματά τους επισκιάζονται από τις πιθανές παρενέργειές τους.<sup>1,2</sup> Ο EMA πρότεινε την απόσυρση της άδειας κυκλοφορίας τους. Πράγματι, η Μ. Βρετανία τα απέσυρε πλήρως και στις ΗΠΑ η χρήση τους περιορίζεται στους ασθενείς που δεν χαρακτηρίζονται ως βαρέως πάσχοντες.

Κατόπιν των ανακοινώσεων της PRAC και του EMA, ο Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων -ΕΟΦ- ανήρτησε σχετική ανακοίνωση και ενέκρινε την κυκλοφορία ενημερωτικού φυλλαδίου προς τους επαγγελματίες υγείας με προειδοποίηση για τον περιορισμό της χρήσης αυτών των διαλυμάτων. Μετά 50 χρόνια χρήσης κολλοειδών λόγω της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητάς τους στην αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου, τώρα η μόνη ένδειξη για HES είναι η αντιμετώπιση υπογκαιμίας στην αιμορραγία, όπου τα κρυσταλλοειδή έχουν αποδειχθεί ανεπαρκή. Η χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή, στη μικρότερη δυνατή δόση, για το βραχύτερο δυνατό χρονικό διάστημα (<24 ώρες) και με συνεχή αιμοδυναμική παρακολούθηση, έτσι ώστε η χρήση τους να διακοπεί, μόλις οι αιμοδυναμικοί στόχοι επιτευχθούν. Η χρήση τους αντενδείκνυται σε σήψη, εγκαύματα, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, ενδοκρανιακή αιμορραγία, στους βαρέως πάσχοντες, στους αφυδατωμένους, όπως και τους υπερφορτωμένους ασθενείς, καθώς

και στους πάσχοντες από διαταραχές πηκτικότητας. Η χρήση τους πρέπει να διακόπτεται σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία επιβάλλεται να παρακολουθείται συστηματικά στη διάρκεια της χορήγησής τους.

Ο EMA βάσισε την απόφασή του σε τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, των Brunkhorst και συν., Perner και συν. και Myburgh και συν.,<sup>3-5</sup> ενώ έχουν δημοσιευθεί επιπλέον τέσσερις μεταanalύσεις που ενισχύουν τα ίδια ευρήματα. Δεν υπάρχουν, όμως, αντίστοιχα σαφή στοιχεία για τον χειρουργικό ασθενή. Μια πρόσφατη ανασκόπηση, που δημοσιεύθηκε στο Βρετανικό Περιοδικό Αναθησιολογίας -BJA-, έδειξε πως δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο διαλυμάτων, όσον αφορά τη νεφρική δυσλειτουργία στον χειρουργικό ασθενή.<sup>6</sup> Το θέμα της χορήγησης κρυσταλλοειδών - κολλοειδών διαλυμάτων αποτελεί αντικείμενο αντιπαράθεσης, η οποία μάλλον προσαρμόζεται στις διαφορετικές συνθήκες κάθε ειδικότητας. Παραδείγματος χάρη, σε αυτό το οικονομικά δυσμενές κλίμα, μερικοί υποστηρίζουν πως, εφόσον δεν υπάρχει αποδεδειγμένο όφελος, το αυξημένο κόστος των κολλοειδών αποτελεί επαρκή λόγο για να μην χρησιμοποιούνται.<sup>7</sup>

Τα όρια ανάμεσα στον χειρουργικό και τον βαρέως πάσχοντα ασθενή δεν είναι πάντοτε σαφή. Υπενθυμίζουμε χαρακτηριστικά το επιχείρημα που έχει χρησιμοποιηθεί στη χορήγηση υγρών για την αντιμετώπιση της σήψης, όπως παρουσιάζεται στο «Σήψη και επιβίωση».<sup>8</sup> Αναφέρεται ότι τα κολλοειδή χορηγούνται όταν έχουν δοθεί χωρίς αποτέλεσμα μεγάλες ποσότητες κρυσταλλοειδών. Δεν προσδιορίζεται, όμως, ποια ποσότητα κρυσταλλοειδών θεωρείται αρκετά μεγάλη, έτσι ώστε να θεωρηθεί αναγκαία η χρήση κολλοειδών. Τονίζεται λοιπόν ο κεντρικός ρόλος του αναισθησιολόγου ως συνδεδειγμένου κρίκου ανάμεσα στους χειρουργικούς και τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Ως κλινικός ιατρός οφείλει να αποτρέψει την εξέλιξη του χειρουργικού ασθενούς σε βαρέως

πάσχοντα. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω και στην προσπάθεια ευαισθητοποίησης όλων μας στην προώθηση της Ιατρικής Βασισμένης σε Ενδείξεις και συγχρόνως στη διατήρηση κριτικής σκέψης, το περιοδικό μας παρουσιάζει μια εργασία, που πραγματοποιήθηκε προτού γίνουν οι αλλαγές αυτές, δηλαδή ο περιορισμός της χρήσης των διαλυμάτων υδροξυαιθυλαμύλου, ευρύτερα αποδεκτές.

Το άρθρο των Μαυρομαμάτη και συν. με τίτλο: «Επίδραση της προαναισθητικής χορήγησης

διαλύματος 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 στις αιμοδυναμικές μεταβολές μετά την εφαρμογή υπαρχνοειδούς αναισθησίας σε υπερήλικες ορθοπαιδικούς ασθενείς άνω των 85 ετών. Συγκριτική μελέτη με χορήγηση κρυσταλλοειδούς διαλύματος», αναδεικνύει τα πλεονεκτήματα που αναμένονται από τη χρήση κολλοειδών και ενδιαφέρουν τον κλινικό ιατρό, που καλείται να αντιμετωπίσει το πρόβλημα της επιλογής διαλύματος για ενδοφλέβια χορήγηση.

### Βιβλιογραφία

1. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of the European Medicines Agency. Available from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/06/WC500144446.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144446.pdf) (accessed 4 July 2013).
2. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomized study. *Lancet* 2001; 357:911-6.
3. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125-39.
4. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al; 65 Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124-34.
5. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901-11.
6. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, Pearse RM. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014; 112:25-34.
7. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD000567.
8. Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Available from <http://www.survivingsepsis.org/Guidelines/Pages/default.aspx> (accessed 4 July 2013).

Editorial

## An old debate, a new problem

A. Paolineli and S. Lacoumenta

The debate over colloids versus crystalloids is as old as the invention of the fluids themselves. Yet it remains as contemporary as the fight for a better choice of crystalloid in given situations. A new chapter has now begun in this evolving subject. In June of last year the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee -PRAC- of the European Medicines Agency -EMA- announced that hydroxyethyl starches -HES- are contraindicated in many patients, as their benefits no longer outweigh their risks.<sup>1,2</sup> They proceeded to recommend that their marketing authorization be withdrawn. Indeed, the UK has withdrawn them completely, whereas in the USA their use is reserved solely for non-critically ill patients.

Following PRAC and EMA's declaration the National Organization for Medicines issued a warning and approved the circulation of a letter to all health practitioners in Greece on the restrictions of the use of HES solutions. Following over 50 years of colloid use for their superior volume expansive properties, it is now expected that HES products be only indicated in the treatment of hypovolaemia secondary to haemorrhage where crystalloids are deemed inadequate. They are to be used cautiously and at the minimum dose for the minimal period of time (<24 hrs) with continuous haemodynamic monitoring so as to cease their use as soon as haemodynamic goals have been achieved. They are contraindicated in sepsis, burns, renal and hepatic failure, intracranial haemorrhage, critically ill patients, dehydrated or volume overloaded patients and those with coagulation disorders. Their use must be stopped at the first sign of renal impairment, which is to be monitored.

The EMA based their decision on three large randomised trials by Brunkhorst et al., Perner et al. and Myburgh et al.<sup>3-5</sup> while there have been at least four meta-

analyses supporting the same findings. In the surgical patient however, there is no conclusive evidence. A recent systematic review and meta-analysis in the British Journal of Anaesthesia -BJA- concluded that there is no difference between the two fluids with regard to the incidence of renal impairment in the surgical patient.<sup>6</sup> The crystalloid-colloid debate is endless and must be adapted according to the specialty audience. For example, in this financially restrained era of medicine, some even argue that the no demonstrable benefit, but increased cost, is reasonable enough not to use colloids over crystalloids.<sup>7</sup>

The distinction between the surgical and the critically ill patient however is not clear-cut. This is reminiscent of the Surviving Sepsis Campaign Guidelines<sup>8</sup> that warrant colloid use when "too many crystalloids" have been used. The question is: how much is too much? The pivotal role, that the anaesthetist has, is thus highlighted as the link between the surgical and the critically ill patient or indeed in the prevention of one becoming the other. With this responsibility in mind and in an effort to emphasize the new approach, raise awareness and promote Evidence Based Medicine and critical thinking, our journal is publishing in this issue a research project that was carried out before these changes were widely accepted.

The paper by Mavrommati et al. entitled: "The influence of preanaesthetic administration of colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 in haemodynamic changes after implementation of spinal anaesthesia in elderly patients over 85 years of age undergoing orthopaedic surgery. Pilot study", illustrates the advantages we expect to gain with colloids and may be of interest to many practitioners, when considering the problem of the best IV solution for their patient.

### Βιβλιογραφία

1. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of the European Medicines Agency. Available from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/06/WC500144446.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144446.pdf) (accessed 4 July 2013).
2. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre

- randomized study. *Lancet* 2001; 357:911-6.
3. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125-39.
  4. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al; 65 Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124-34.
  5. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901-11.
  6. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, Pearse RM. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014; 112:25-34.
  7. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD000567.
  8. Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Available from <http://www.survivingsepsis.org/Guidelines/Pages/default.aspx> (accessed 4 July 2013).

*Κλινικές μελέτες*

## Επίδραση της προαναισθητικής χορήγησης διαλύματος 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 στις αιμοδυναμικές μεταβολές μετά την εφαρμογή υπαραχνοειδούς αναισθησίας σε υπερήλικες ορθοπαιδικούς ασθενείς άνω των 85 ετών. Συγκριτική μελέτη με χορήγηση κρυσταλλοειδούς διαλύματος

Π. Μαυρομάτη, Β. Καραγιάννη, Δ. Παπαδόπουλος, Ζ. Γαμποπούλου, Μ. Κωνσταντινίδου, Ε. Παπακαλού

---

### Περίληψη

Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση της προαναισθητικής χορήγησης διαλύματος 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 σε δόση 7 ml/kg Β.Σ. συγκριτικά με ίση δόση διαλύματος Ringer's Lactated στις αιμοδυναμικές μεταβολές υπερηλικών ασθενών άνω των 85 ετών που υποβλήθηκαν σε ορθοπαιδική επέμβαση ισχίου. Μελετήθηκαν 30 ασθενείς, κατηγορίας κατά ASA II-III, προγραμματισμένοι για ημολική αρθροπλαστική ισχίου, που χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: Στην Α ομάδα (N=15) χορηγήθηκε, πριν από την εφαρμογή της υπαραχνοειδούς αναισθησίας, σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση εντός 15 min διάλυμα 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 σε δόση 7 ml/kg Β.Σ. και στη Β ομάδα (N=15) ίση δόση κρυσταλλοειδούς διαλύματος Ringer's Lactated. Στη συνέχεια εφαρμοζόταν υπαραχνοειδής αναισθησία με παρακέντηση του διαστήματος O<sub>3</sub>-O<sub>4</sub> με βελόνα 22G και χορήγηση 3 ml λεβοβουπιβακαΐνης 0,5%. Καταγράφηκαν οι τιμές της καρδιακής συχνότητας, της μέσης αρτηριακής πίεσης - ΜΑΠ και της κεντρικής φλεβικής πίεσης - ΚΦΠ, πριν από τη χορήγηση υγρών, στο τέλος της προαναισθητικής φόρτισης, καθώς και στα 10, 30 και 60 min μετά την εφαρμογή της υπαραχνοειδούς αναισθησίας. Το ύψος του αισθητικού αποκλεισμού δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (Θ<sub>7</sub>±2 νευροτόμια). Επεισόδια υπότασης (πτώση της ΜΑΠ >30%) παρατηρήθηκαν σε 46,6% των ασθενών της ομάδας Β και σε κανέναν ασθενή της ομάδας Α (P<0,01). Μετά την εφαρμογή της υπαραχνοειδούς αναισθησίας η ΚΦΠ παρέμεινε σταθερή συγκριτικά με την αρχική τιμή στην ομάδα του κολλοειδούς ενώ στην ομάδα του κρυσταλλοειδούς παρουσίασε σημαντική πτώση (P<0,01). Συμπερασματικά, η προαναισθητική χορήγηση 7 ml/kg Β.Σ. 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 υπερέχει της χορήγησης ίσης δόσης κρυσταλλοειδούς ως προς την εξασφάλιση αιμοδυναμικής σταθερότητας σε επίπεδο αισθητικού αποκλεισμού Θ<sub>5</sub>-Θ<sub>9</sub> σε υπερήλικες ορθοπαιδικούς ασθενείς.

**Λέξεις κλειδιά:** Αναισθητικές τεχνικές: Υπαραχνοειδής αναισθησία. Ηλικία (υπερήλικες). Ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών: Διάλυμα 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4, διάλυμα Ringer's Lactated. Μετρήσεις: Αρτηριακή πίεση, κεντρική φλεβική πίεση.

---

**Κ**ατά τον Ferrell<sup>1</sup> διακρίνουμε τρεις ομάδες ηλικιωμένων με αντίστοιχο εύρος ηλικιών: α) από 65 έως 75 ετών (young old), β) από 75 έως

85 ετών (adult old) και γ) άνω των 85 ετών (old old). Σύμφωνα με τα διεθνή στατιστικά δεδομένα, οι ηλικιωμένοι οδηγούνται στο χειρουργείο κυρίως για αποκατάσταση καταγμάτων των κάτω άκρων υπό υπαραχνοειδή αναισθησία. Λόγω των

εκφυλιστικών αλλοιώσεων εξαιτίας της γήρανσης, (δομικές μεταβολές σε αρτηριόλια, διαταραχή της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και μειωμένη απάντηση των τασεοϋποδοχέων στην υπόταση), οι ηλικιωμένοι είναι περισσότερο επιρρεπείς σε υποτασικά επεισόδια κατά την υπαραχνοειδή αναισθησία.<sup>2</sup> Επιπλέον, στους ηλικιωμένους οι λειτουργικές εφεδρείες ζωτικών οργάνων είναι μειωμένες και η υπόταση θεωρείται αιτία εμφάνισης επικίνδυνων επιπλοκών. Κατά τον Noordzig,<sup>3</sup> τα καρδιαγγειακά συμβάματα συνιστούν ποσοστό μεγαλύτερο του 30% του συνόλου των περιεγχειρητικών επιπλοκών που οδηγούν σε θάνατο τους γηριατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες έχουν αναφερθεί στην αντιμετώπιση της υπότασης κατά την υπαραχνοειδή αναισθησία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Ωστόσο, οι μελέτες που εστιάζουν στην ανώτερη ηλικιακή ζώνη του γηριατρικού πληθυσμού είναι ακόμη πολύ περιορισμένες στη διεθνή βιβλιογραφία.<sup>2</sup>

Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της προαναισθητικής χορήγησης κολλοειδούς διαλύματος 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 ως προς την εξασφάλιση αιμοδυναμικής σταθερότητας σε υπερήλικες ασθενείς άνω των 85 ετών, που υποβλήθηκαν σε ορθοπαιδική αποκατάσταση υποκεφαλικού κατάγματος ισχίου υπό υπαραχνοειδή αναισθησία. Η αξιολόγηση έγινε συγκριτικά με την προαναισθητική χορήγηση ίσου όγκου κρυσταλλοειδούς διαλύματος Ringer's Lactated.

### Μεθοδολογία

Μετά την έγκριση του Επιστημονικού Συμβουλίου του νοσοκομείου και με έγγραφη συγκατάθεση, μελετήθηκαν 30 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 85 ετών, που είχαν προγραμματιστεί για ημολική αρθροπλαστική ισχίου με τοποθέτηση τοιμέντου. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που παρουσίαζαν νοητική δυσλειτουργία, έπασχαν από σοβαρή καρδιακή, αναπνευστική ή νεφρική ανεπάρκεια, ανατομική ανωμαλία του μυοκαρδίου, καθώς επίσης ασθενείς με μη φλεβοκομβικό καρδιακό ρυθμό. Επίσης

αποκλείστηκαν οι ασθενείς με αντένδειξη εφαρμογής υπαραχνοειδούς αναισθησίας ή καθετηριασμού της δεξιάς μεσοβασιλικής φλέβας και όσοι ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή.<sup>4</sup>

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν 1.000 ml Ringer's Lactated - RL στις 12 ώρες από τη διακοπή λήψης τροφής μέχρι την έλευσή τους στο χειρουργείο. Στο χειρουργείο, οι ασθενείς συνδέονταν με monitor καταγραφής ΗΚΓ και μη επεμβατικής μέτρησης της αρτηριακής πίεσης (Dräger, Infinity GammaXL). Μετά τον καθετηριασμό μιας περιφερικής φλέβας με καθετήρα 16G και τη χορήγηση ενδοφλεβίως μινδαζολάμης 0,02 mg/kg Β.Σ. ακολουθούσε καθετηριασμός με τοπική αναισθησία της δεξιάς μεσοβασιλικής φλέβας με καθετήρα Vygon Centrocath 13G, μήκους 60 cm. Στη συνέχεια οι ασθενείς χωρίζονταν τυχαία σε δύο ομάδες. Στην ομάδα Α οι ασθενείς ελάμβαναν κολλοειδές διάλυμα 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 σε δόση 7 ml/kg Β.Σ., ενώ στην ομάδα Β ελάμβαναν ίση δόση κρυσταλλοειδούς διαλύματος RL. Και τα δύο διαλύματα χορηγούνταν σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 15 min μέσω της περιφερικής φλέβας. Μετά την προαναισθητική φόρτιση, άρχιζε η ενδοφλέβια χορήγηση ορού RL στους ασθενείς και των δύο ομάδων με ρυθμό έγχυσης 4 ml/kg/h μέχρι το τέλος του χειρουργείου. Στη συνέχεια, οι ασθενείς τοποθετούνταν σε πλάγια θέση με το πάσχον μέλος προς τα επάνω και, μετά την τοπική διήθηση του δέρματος με λιδοκαΐνη 2%, γινόταν υπαραχνοειδής αναισθησία στο διάστημα  $O_3-O_4$  με βελόνα 22 G και έγχυση 3 ml λεβοβουπιβακαΐνης 0,5%.

Οι αιμοδυναμικές μετρήσεις, (καρδιακή συχνότητα - ΚΣ, μέση αρτηριακή πίεση - ΜΑΠ και κεντρική φλεβική πίεση - ΚΦΠ, καταγράφονταν 5 min (T1) μετά την τοποθέτηση του καθετήρα της μεσοβασιλικής φλέβας (αρχικές τιμές), αμέσως μετά το τέλος της προαναισθητικής φόρτισης με υγρά (T2) και ακολούθως στα 10 (T3), 30 (T4) και 60 (T5) min μετά την εφαρμογή της υπαραχνοειδούς αναισθησίας. Η τιμή 0 για την ΚΦΠ ήταν στο επίπεδο της μέσης μασχαλιαίας γραμμής και η μέτρηση της ΚΦΠ γινόταν στη φάση της εκπνοής.

Ως υπόταση ορίστηκε η μείωση της αρχικής τιμής της ΜΑΠ κατά 30%. Η αντιμετώπιση της υπότασης γινόταν με εφάπαξ χορήγηση εφεδρίνης σε δόση 5 mg ενδοφλεβίως, που επαναλαμβάνονταν ανά 2



**Πίνακας 1.** Μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) των δημογραφικών χαρακτηριστικών, της κατηγορίας κατά ASA, της διάρκειας της επέμβασης, του επιπέδου του αισθητικού αποκλεισμού και των διεγχειρητικών απωλειών αίματος, καθώς και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων επεισοδίων και χορήγησης συμπληρωματικών φαρμάκων στις ομάδες Α και Β.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0,05$ ) μεταξύ των ομάδων.

\*\* Στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0,01$ ) μεταξύ των ομάδων.

	ΟΜΑΔΑ Α	ΟΜΑΔΑ Β
Ηλικία (έτη)	90,13 (3,68)	87,80 (6,28)
Φύλο (Α/Θ)	4/11	5/10
Ύψος (cm)	156,07 (6,71)	156,87 (8,03)
Βάρος (kg)	56,87 (7,67)	57,80 (8,67)
ASA (II/III)	5/10	6/09
Διάρκεια επέμβασης (min)	55,66 (7,28)	57,40 (7,37)
Υψηλότερο επίπεδο αισθητικού αποκλεισμού	Θ <sub>7</sub> (2)	Θ <sub>7</sub> (2)
Ασθενείς με υπόταση (%)	0	46,6% **
Ασθενείς με βραδυκαρδία (%)	0	0
Ασθενείς με οξύ πνευμονικό οίδημα (%)	0	0
Ασθενείς που έλαβαν μία bolus δόση εφεδρίνης (%)	0	26,6% *
Ασθενείς που έλαβαν δύο ή περισσότερες bolus δόσεις εφεδρίνης (%)	0	19,9% *
Ασθενείς που έλαβαν ατροπίνη (%)	0	0
Ασθενείς που έλαβαν φουροσεμίδη (%)	0	0
Διεγχειρητικές απώλειες αίματος (ml)	366,67 (59,72)	346,00 (65,55)

min, αν η υπόταση εξακολουθούσε, με σύγχρονη αύξηση του ρυθμού ενδοφλέβιας έγχυσης RL μέχρις όπου αποκατασταθεί η ΜΑΠ. Ως βραδυκαρδία ορίστηκε τιμή ΚΣ μικρότερη από 50 σφύξεις/min, που αντιμετωπιζόταν με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης 0,5 mg.

Αν κατά τη διάρκεια της προανααισθητικής φόρτισης ο ασθενής παρουσίαζε δύσπνοια ή κλινικά σημεία αρχόμενου πνευμονικού οιδήματος γινόταν άμεση διακοπή της χορήγησης υγρών και χορήγηση εφάπαξ φουροσεμίδης ενδοφλεβίως σε δόση 20 mg.

Υπήρχε παρακολούθηση των απωλειών αίματος στην αναρρόφηση και στις γάζες. Η αντικατάσταση των απωλειών αίματος γινόταν με τη χορήγηση ίσου όγκου πλήρους αίματος.

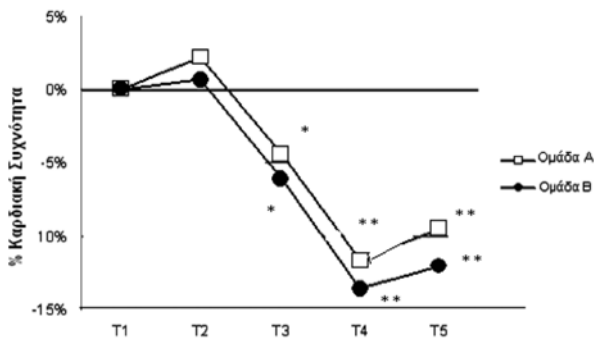
Ο προσδιορισμός του ύψους του αισθητικού αποκλεισμού γινόταν με τη μέθοδο νυγμού του δέρματος με βελόνα ανά 5 min μετά την εφαρμογή της υπαραχοειδούς αναισθησίας και καταγράφονταν το ανώτερο επίπεδο αισθητικού αποκλεισμού. Καταγράφονταν επίσης τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η

διάρκεια του χειρουργείου, ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν βραδυκαρδία, υπόταση ή αρχόμενο πνευμονικό οίδημα, πόσες φορές απαιτήθηκε η εφάπαξ χορήγηση ατροπίνης, εφεδρίνης και φουροσεμίδης ανά ασθενή, καθώς και ο όγκος των διεγχειρητικών απωλειών αίματος.

### Αποτελέσματα

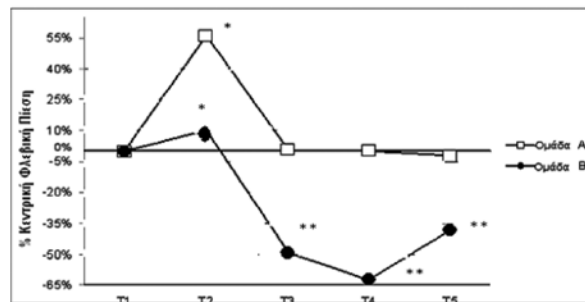
Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, όσον αφορά στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, την κατηγορία κατά ASA, τη διάρκεια της επέμβασης, το επίπεδο του αισθητικού αποκλεισμού και τον όγκο των διεγχειρητικών απωλειών αίματος. Επεισόδια υπότασης παρατηρήθηκαν σε 46,6% των ασθενών της ομάδας Β και σε κανέναν ασθενή της ομάδας Α, ( $P < 0,01$ ), όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Οι διακυμάνσεις της μέσης τιμής των αιμοδυναμικών παραμέτρων (ΚΣ, ΜΑΠ, ΚΦΠ) στους αντίστοιχους χρόνους μέτρησης (T1, T2, T3, T4, T5) φαίνονται στον πίνακα 2 και στις εικόνες 1, 2 και 3.

Οι ποσοτικές παράμετροι (σωματομετρικά



**Εικόνα 1.** Ποσοστιαία απόκλιση (%) των τιμών της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) στους χρόνους T2, T3, T4, T5 από την τιμή στο χρόνο T1 (αρχική τιμή) στις ομάδες A και B. Ο υπολογισμός έγινε ως προς τη μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) της ΚΣ στους αντίστοιχους χρόνους μέτρησης.

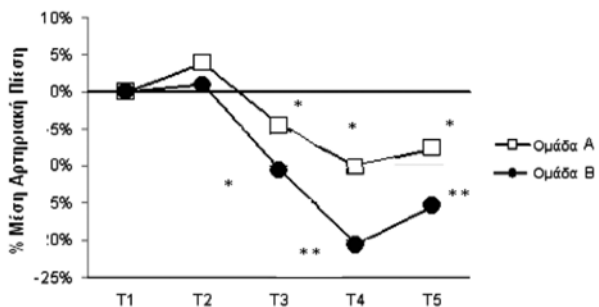
\* Στατιστικά σημαντική διαφορά (P<0,05) ως προς την αρχική τιμή.



**Εικόνα 3.** Ποσοστιαία απόκλιση (%) των τιμών της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ) στους χρόνους T2, T3, T4, T5 από την τιμή στο χρόνο T1 (αρχική τιμή) στις ομάδες A και B. Ο υπολογισμός έγινε ως προς τη μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) της ΚΦΠ στους αντίστοιχους χρόνους μέτρησης.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά (P<0,001) ως προς την αρχική τιμή.

χαρακτηριστικά, αιμοδυναμικές παραμέτρους κ.λπ.) εκφράστηκαν με τη μέση τιμή (σταθερή απόκλιση), επειδή οι τιμές τους ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Η σύγκριση μεταξύ των υποομάδων των ασθενών έγινε με την παραμετρική στατιστική δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα δείγματα σε όλες τις κανονικές κατανομές. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 15 for Windows. Διαφορές και συσχετίσεις με τιμή P<0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.



**Εικόνα 2.** Ποσοστιαία απόκλιση (%) των τιμών της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) στους χρόνους T2, T3, T4, T5 από την τιμή στο χρόνο T1 (αρχική τιμή) στις ομάδες A και B. Ο υπολογισμός έγινε ως προς τη μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) της ΜΑΠ στους αντίστοιχους χρόνους μέτρησης.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά (P<0,05) ως προς την αρχική τιμή.

\*\* Στατιστικά σημαντική διαφορά (P<0,01) ως προς την αρχική τιμή.

**Πίνακας 2.** Μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ, σφύξεις/min) της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ, mmHg) και της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ, mmHg) στους χρόνους μέτρησης T1, T2, T3, T4, T5 στις ομάδες A και B.

P = Επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των αντίστοιχων τιμών των ομάδων.

NS = Μη στατιστικά σημαντική διαφορά.

	ΟΜΑΔΑ Α (N=15)	ΟΜΑΔΑ Β (N=15)	P*
ΚΣ T1	82,47 (9,27)	81,40 (8,56)	NS
ΚΣ T2	84,06 (7,85)	81,87 (8,3)	NS
ΚΣ T3	78,60 (7,43)	76,40 (7,61)	NS
ΚΣ T4	72,60 (6,82)	70,33 (7,89)	NS
ΚΣ T5	74,33 (6,71)	71,60 (7,89)	NS
ΜΑΠ T1	106,06 (7,19)	104,73 (8,43)	NS
ΜΑΠ T2	110,07 (6,63)	105,67 (8,46)	NS
ΜΑΠ T3	101,20 (7,03)	93,67 (7,55)	P=0,009
ΜΑΠ T4	95,40 (6,37)	83,20 (6,84)	P≤0,001
ΜΑΠ T5	97,93 (6,76)	88,53 (7,34)	P≤0,001
ΚΦΠ T1	7,00 (1,19)	7,27 (1,22)	NS
ΚΦΠ T2	10,87 (1,68)	7,93 (1,16)	P<0,0001
ΚΦΠ T3	6,93 (0,88)	3,67 (0,82)	P<0,0001
ΚΦΠ T4	6,93 (1,03)	2,73 (0,88)	P<0,0001
ΚΦΠ T5	6,73 (0,70)	4,49 (0,74)	P<0,0001

## Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η προαναισθητική χορήγηση κολλοειδούς διαλύματος 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 σε δόση 7 ml/kg Β.Σ. παρείχε αποτελεσματική προφύλαξη από αιμοδυναμικές μεταβολές σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 85 ετών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου υπό υπαραχνοειδή αναισθησία.

Η υπόταση κατά την υπαραχνοειδή αναισθησία οφείλεται σε λειτουργική συμπαθητική παράλυση, όχι μόνο του αρτηριακού (αρτηρίες και αρτηριόλια), αλλά και του φλεβικού αγγειακού συστήματος. Η διαστολή των μεγάλων φλεβών και των φλεβιδίων αυξάνει σημαντικά τη φλεβική χωρητικότητα με αποτέλεσμα τη μείωση της φλεβικής επιστροφής στο δεξιό κόλπο.<sup>2</sup>

Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα του κολλοειδούς συγκριτικά με το κρυσταλλοειδές στη σταθεροποίηση της ΜΑΠ οφείλεται στο ότι το 75% του χορηγούμενου κρυσταλλοειδούς διαχέεται ταχέως εκτός του αγγειακού συστήματος, ενώ το κολλοειδές διατηρείται στην κυκλοφορία.<sup>5</sup> Τα αποτελέσματα συμφωνούν με μελέτες που τονίζουν την υπεροχή της προαναισθητικής φόρτισης με κολλοειδές συγκριτικά με κρυσταλλοειδές στην εξασφάλιση αιμοδυναμικής σταθερότητας. Οι Baraka και συν.<sup>6</sup> έδειξαν ότι η προαναισθητική φόρτιση με κολλοειδές σε δόση 7 ml/kg Β.Σ. υπερέχει της προαναισθητικής φόρτισης με ίση δόση κρυσταλλοειδούς, όσον αφορά στην πρόληψη της υπότασης κατά την υπαραχνοειδή αναισθησία σε ασθενείς με μέση ηλικία τα 65 έτη. Υπάρχουν όμως και αντίθετες απόψεις στη βιβλιογραφία. Οι Buggy και συν.<sup>7</sup> μελέτησαν τις μεταβολές των αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε υπαραχνοειδής αναισθησία και βρήκαν ότι η προαναισθητική χορήγηση 500 ml κολλοειδούς ή κρυσταλλοειδούς δεν είχε διαφορά, όσον αφορά στην πρόληψη της υπότασης. Η μελέτη τους, όμως, δεν περιλάμβανε μέτρηση της ΚΦΠ. Όπως αναφέρει ο Critchley<sup>2</sup> σε σχετικό άρθρο ανασκόπησης, ένας συνήθης παράγων ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς, ο οποίος επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της προαναισθητικής φόρτισης με κολλοειδές ή κρυσταλλοειδές κατά την υπαραχνοειδή αναισθησία, είναι το αρνητικό

ισοζύγιο υγρών που δεν διορθώθηκε κατά την προεγχειρητική περίοδο, για το οποίο είναι ενδεικτική η ΚΦΠ. Στην παρούσα μελέτη είχε γίνει επαρκής προεγχειρητική αποκατάσταση του ισοζυγίου υγρών των ασθενών, όπως προκύπτει από τις αρχικές τιμές της ΚΦΠ, που ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων και στις δύο ομάδες.

Στις μελέτες των Sharma και συν.<sup>8</sup> και Marhofer και συν.,<sup>9</sup> η προαναισθητική φόρτιση με 500 ml κολλοειδούς βρέθηκε αποτελεσματικότερη της προαναισθητικής φόρτισης με διπλάσιο (1.000 ml) ή τριπλάσιο (1.500 ml) όγκο κρυσταλλοειδούς αντίστοιχα, ως προς την πρόληψη των υποτασικών επεισοδίων κατά την υπαραχνοειδή αναισθησία. Δεν προκρίθηκε η προαναισθητική φόρτιση με διπλάσια ή τριπλάσια δόση κρυσταλλοειδούς, καθώς η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με μεγαλύτερη μέση ηλικία σε σύγκριση με τις προαναφερόμενες μελέτες. Όπως επισημαίνει ο Boldt,<sup>10</sup> απαιτείται προσεκτική τιτλοποίηση του όγκου του κρυσταλλοειδούς που χορηγείται σε ευπαθείς ασθενείς με μειωμένες εφεδρείες, όπως είναι οι υπερήλικες, γιατί προκαλεί μετακίνηση υγρών στον τρίτο χώρο, μεσοκυττάριο οίδημα και διαταραχή της μικροκυκλοφορίας και της οξυγόνωσης των ιστών.

Σχετικά με τη δόση του κολλοειδούς επισημαίνεται ότι στους ασθενείς της ομάδας Α χορηγήθηκαν 7 ml/kg Β.Σ. 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4. Παρατηρήθηκε ότι η τιμή της ΚΦΠ στο τέλος της προαναισθητικής φόρτισης δεν υπερέβη σε οποιονδήποτε ασθενή τα 10 mmHg ή 13,3 cmH<sub>2</sub>O (1 mmHg ισοδυναμεί με 1,33 cmH<sub>2</sub>O). Τιμή της ΚΦΠ 10-12 mmHg θεωρείται βιβλιογραφικά το όριο, πάνω από το οποίο υπάρχει ο κίνδυνος υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας με υγρά.<sup>1</sup> Τα ευρήματα δείχνουν ότι η δόση του κολλοειδούς που χορηγήθηκε ήταν ασφαλής για τους υπερήλικες ασθενείς και συμφωνούν με εκείνα της αιμοδυναμικής μελέτης των Marhofer και συν.<sup>9</sup>

Μετά την εφαρμογή της υπαραχνοειδούς αναισθησίας, η ΚΦΠ παρέμεινε σταθερή συγκριτικά με την αρχική τιμή της παραμέτρου στην ομάδα του κολλοειδούς, ενώ στην ομάδα του κρυσταλλοειδούς παρουσίασε σημαντική πτώση. Τα ανωτέρω ευρήματα δείχνουν την αποτελεσματικότητα της προαναισθητικής φόρτισης με κολλοειδές

συγκριτικά με κρυσταλλοειδές στη διατήρηση της φλεβικής επιστροφής μετά την εγκατάσταση του κεντρικού νευρικού αποκλεισμού.

Στην παρούσα μελέτη χορηγήθηκε αγγειοσυσπαστικό μόνο στην ομάδα του κρυσταλλοειδούς λόγω των υποτασικών επεισοδίων που παρατηρήθηκαν στην ομάδα αυτή. Η εφεδρίνη έχει συνδυασμένη α- και β-αδρενεργική δράση και θεωρείται πιο ασφαλής έναντι των α-αγωνιστών, οι οποίοι προκαλούν σπασμό των στεφανιαίων αγγείων και μείωση της νεφρικής αιματικής ροής. Στις περισσότερες μελέτες που αφορούν σε ηλικιωμένους ασθενείς επιλέγεται ως αγγειοσυσπαστικό η εφεδρίνη, η οποία είναι αποτελεσματική στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα όταν έχει γίνει προαναισθητική φόρτιση με υγρά. Ωστόσο και η εφεδρίνη, λόγω της θετικής ινότροπης δράσης και της ταχυκαρδίας που προκαλεί, θεωρείται επιβαρυντική, ιδιαίτερα σε υπόστρωμα ισχαιμικής καρδιοπάθειας.<sup>12</sup> Πρέπει να τονισθεί ότι η εξασφάλιση αιμοδυναμικής σταθερότητας είναι ζωτικής σημασίας για τον γηριατρικό ασθενή, στον οποίο, η υπόταση μειώνει την άρδευση των στεφανιαίων αγγείων, ενώ η χορήγηση αγγειοσυσπαστικού ευνοεί την εγκατάσταση συνθηκών υποξίας του μυοκαρδίου.

Η καρδιακή συχνότητα μειώθηκε κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και στις δύο ομάδες. Η ελάττωση της καρδιακής συχνότητας που παρατηρείται κατά την υπαρχνοειδή αναισθησία, οφείλεται σε αποκλεισμό των συμπαθητικών καρδιο-επιταχυντικών ιών των  $A_8$  μέχρι  $\Theta_4$  νευροτομών. Παρόλο που το ανώτερο επίπεδο του αισθητικού αποκλεισμού στην παρούσα μελέτη ήταν στο  $\Theta_5$  νευροτόμιο, παρατηρήθηκε επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας διότι στην υπαρχνοειδή

αναισθησία, ο αποκλεισμός του συμπαθητικού μπορεί να είναι δύο έως τέσσερα νευροτόμια υψηλότερα από τον αισθητικό αποκλεισμό.<sup>2</sup>

Μια πιθανή αντένδειξη της χορήγησης διαλύματος 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπαιδική επέμβαση, θα μπορούσε να είναι η αρνητική επίδραση στην πήξη του αίματος.<sup>13</sup> Οι Blaicher και συν.<sup>14</sup> εξέτασαν την επίδραση του υδροξυαιθυλαμύλου στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων in vitro και παρατήρησαν ότι αυτή εξασθενεί μόνο σε δόση μεγαλύτερη από εκείνη που χρησιμοποιείται κλινικά. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τους Wapen<sup>15</sup> και συν.,<sup>15</sup> σύμφωνα με τους οποίους η επίδραση του υδροξυαιθυλαμύλου στην αιμόσταση είναι αμελητέα, όταν χρησιμοποιείται η προτεινόμενη δόση 1,2 g/kg/ημέρα<sup>16,17</sup>. Στην παρούσα μελέτη χορηγήθηκαν 0,42 g/kg B.Σ. διαλύματος 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις διεγχειρητικές απώλειες αίματος συγκριτικά με την ομάδα του κρυσταλλοειδούς.

Συμπερασματικά, η διατήρηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων εντός των φυσιολογικών ορίων κατά την υπαρχνοειδή αναισθησία, είναι ζωτικής σημασίας για τον γηριατρικό ασθενή και αποτελεί πρωταρχικό στόχο για τον αναισθησιολόγο. Η προαναισθητική φόρτιση με διάλυμα 6% υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 σε δόση 7 ml/kg B.Σ. αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματικότερη, συγκριτικά με ίσο όγκο κρυσταλλοειδούς, στην εξασφάλιση αιμοδυναμικής σταθερότητας υπερηλικών ασθενών άνω των 85 ετών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ορθοπαιδική επέμβαση ισχίου υπό υπαρχνοειδή αναισθησία με επίπεδο αισθητικού αποκλεισμού  $\Theta_5$ - $\Theta_9$ .

## Summary

P. MAVROMMATI, V. KARAGIANNI, D. PAPADOPOULOS, Z. GAMPOPOULOU, D. KOLETISIS, M. KONSTANTINIDOU, E. PARAKALOU. **The influence of preanaesthetic administration of colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 in haemodynamic changes after implementation of spinal anaesthesia in elderly patients over 85 years of age undergoing orthopaedic surgery. Pilot study.** *Acta Anaesthesiol Hel* 2014; 46:14-20.

This study was undertaken to investigate the influence of preanaesthetic administration of colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 (VOLUVEN®), in a dose of 7 ml/kg, compared to the same dose of Ringer's Lactated solution, on the haemodynamic changes in elderly patients over 85 years of age, undergoing orthopaedic surgery for hip replacement. Thirty elderly patients, ASA II-III, scheduled for hip joint hemiarthroplasty, were enrolled in the study. After written informed

consent, they were randomly divided into two groups. Prior to spinal anaesthesia to patients of group A (N=15) an intravenous infusion of colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 over a 15 minute period in a dose of 7 ml/kg was administered, whereas to patients of group B (N=15) an equal dose of Ringer's Lactated crystalloid solution was administered. Spinal anaesthesia was implemented at the L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> interspace with a 22 gauge spinal needle using 3 ml levobupivacaine 0.5%. Heart rate, mean arterial pressure (MAP) and central venous pressure (CVP) measurements were recorded before fluid administration, at the end of preanaesthetic loading and 10, 30 and 60 minutes after spinal anaesthesia. The sensory blockade level did not differ between the two groups. (T<sub>7</sub>±2). Episodes of hypotension (>30% decrease of MAP) were noted in 46% of group B patients and in none of group A patients (P<0.01). After receiving spinal anaesthesia, CVP remained stable compared to baseline values in the colloid group whereas in the crystalloid group it showed a significant decrease (P<0.01). Preanaesthetic administration of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 colloid solution in a dose of 7 ml/kg surpasses equal dose of crystalloid solution administration in ensuring haemodynamic stability in elderly orthopaedic patients with a T<sub>5</sub>-T<sub>9</sub> sensory blockage level.

### Βιβλιογραφία

1. Ferrell BA. Overview of ageing and pain. In: Ferrell & Ferrell's Pain in the elderly. Edited by IASP Press. Seattle, USA 1996, pp. 1-11.
2. Critchley LA. (Review article). Hypotension, subarachnoid block and the elderly patient. *Anesthesia* 1996; 51:1139-43.
3. Noordzij PG. Best clinical practice - perioperative cardiac risk evaluation and risk reduction. In: Klein's J Anesthesia and perioperative care in the older patient. Edited by Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Departments of Anesthesiology and Geriatrics. Rotterdam, The Netherlands 2008.
4. Papagiannopoulou P, Meitanidou M, Georgiadou T, Kostoglou C, Georgiou M, Kanakoudis F. Colloids vs crystalloids as prehydration regimen before spinal anesthesia in elderly normotensive and hypertensive patients. *The Greek E-Journal of Perioperative Medicine* 2006; 4:66-72.
5. James MFM. Volume replacement what is wrong with crystalloids? *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2005; 7S:20-1.
6. Baraka AS, Taha SK, Ghabach MB, Sibaii AA/N, Nader A. Intravascular administration of polymerized gelatin vs isotonic saline for prevention of spinal-induced hypotension. *Anesth Analg* 1994; 78:301-5.
7. Buggy D, Higgins P, Moran C, O'Brien D, O'Donovan F, McCarroll M. Prevention of spinal anesthesia-induced hypotension in the elderly: comparison between preanesthetic administration of crystalloids, colloids and no prehydration. *Anesth Analg* 1997; 84:106-10.
8. Sharma SK, Gajraj NM, Sidawi JE. Prevention of hypotension during spinal anesthesia: A comparison of intravascular administration of hetastarch versus Lactated Ringer's solution. *Anesth Analg* 1997; 84:111-4.
9. Marhofer P, Faryniak B, Oismüller C, Koinig H, Kapral S, Mayer N. Cardiovascular effects of 6% hetastarch and lactated Ringer's solution during spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24:399-404.
10. Boldt J. (Review article). Volume replacement in the surgical patient-does the type of solution make a difference? *Br J Anaesth* 2000; 84:783-93.
11. Λευκαδίτη Α. Χορήγηση υγρών και μετάγγιση. Στο: Morgan EG, Mikhail MS Κλινική Αναισθησιολογία. Μετάφραση Λακουμέντα Σ. Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνος 2002, σσ. 800-25.
12. Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F. Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Am Heart J* 1976; 91:148-55.
13. Gandhi S, Weiskopf R, Jungheinrich C, Koorn R, Miller D, Shangraw RE, Prough DS, Baus D, Bepperling F, Warltier DC. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using voluven (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch. *Anesthesiology* 2007; 106:1120-7.
14. Blaicher AM, Reiter WJ, Blaicher W, Kettner SC, Felfernig M, Grabner CM, Zimpfer M. The effect of hydroxyethyl starch on platelet aggregation in vivo. *Anesth Analg* 1998; 86:1318-21.
15. Warren BB, Durieux ME. Hydroxyethyl starch: safe or not? *Anesth Analg* 1997; 84:206-12.
16. Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, Vogt NH. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimized in vivo molecular weight in orthopaedic surgery. A randomized, double-blind study. *Drugs RD* 2004; 5:1-9.
17. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001; 92:855-62.

# Προεγχειρητική χορήγηση προεγκαμπαλίνης στη μετεγχειρητική αναλγησία μετά τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή

A. Μαχαιρίδου, A. Γιαννοπούλου, A. Βαιβάη, A. Καραφωτιά, M. Μπούτσικου, X. Μιχαλολιάκου

## Περίληψη

Η προεγκαμπαλίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου και έχει αναλγητική δράση στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου. Σκοπός ήταν να ερευνηθεί αν η προεγχειρητική χορήγηση προεγκαμπαλίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή μειώνει την ανάγκη χορήγησης μετεγχειρητικής αναλγησίας. Μελετήθηκαν 36 ασθενείς, 30-68 ετών, ASA I-II, προγραμματισμένες να υποβληθούν σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή με γενική αναισθησία. Με διπλή τυφλή μέθοδο οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην ομάδα A χορηγήθηκε προεγκαμπαλίνη 75 mg το βράδυ και 75 mg το πρωί προ του χειρουργείου και στην ομάδα ελέγχου C placebo. Καταγράφηκαν η λεκτική αναλογική βαθμονόμηση πόνου - VAS (0-10), η κλίμακα πόνου Prince Henry Hospital Pain Score - PHH (0-4), η κλίμακα υπνηλίας Ramsay (0-4) και η κλίμακα ναυτίας (0-10), προεγχειρητικά και στις 2, 4, 8, 24, 48 και 72 ώρες μετά την επέμβαση. Στην αίθουσα ανάνηψης χορηγήθηκε κατ' επίκληση τραμαδόλη 100 mg ΕΦ έως 250 mg στις πρώτες 1,5 ώρες και στο θάλαμο 1 mg/kg με μεσοδιαστήματα χορήγησης τουλάχιστον τεσσάρων ωρών και εφόσον VAS  $\geq 4$  για τις επόμενες 24 ώρες και με μέγιστη ημερήσια δόση έως 450 mg. Ως αναλγητικό διάσωσης χορηγούνταν παρακεταμόλη 1.000 mg ΕΦ. Από το δεύτερο εικοσιτετράωρο οι ασθενείς ελάμβαναν κατ' επίκληση παρακεταμόλη 500 mg per os. Καταγράφηκε η ολική κατανάλωση των αναλγητικών. Για τη σύγκριση των μη παραμετρικών τιμών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-Whitney και για τη σύγκριση των παραμετρικών χρησιμοποιήθηκε το students'-test. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το 5%, ( $P < 0,05$ ). Τα δημογραφικά στοιχεία ήταν συγκρίσιμα στις δύο ομάδες. Στην ομάδα A, η δόση της τραμαδόλης στις 24 ώρες ήταν μικρότερη 92,86 (33,15) mg, έναντι της ομάδας C, 162,50 (56,30) mg, ( $P < 0,029$ ). Η συνολική κατανάλωση παρακεταμόλης ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στην ομάδα A στις 48 ώρες, 107,14 (212,90) mg,  $P < 0,018$  και στις 72 ώρες 178,60 (316,70) mg,  $P < 0,0021$ , αντίστοιχα. Η πιο συχνή παρενέργεια στην ομάδα A ήταν η υπνηλία, για την οποία προεγχειρητικά και έως τις πρώτες 48 ώρες μετεγχειρητικά βρέθηκε οριακή διαφορά, ( $P = 0,04$ ), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Συμπερασματικά, η προεγχειρητική χορήγηση προεγκαμπαλίνης μειώνει την ανάγκη χορήγησης μετεγχειρητικής αναλγησίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo.

**Λέξεις κλειδιά:** Αναλγητικά μη οπιοειδή. Μετεγχειρητική περίοδος. Πόνος.

**Ο** καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη νεοπλασία στις γυναίκες και η επίπτωσή του αυξάνεται παγκοσμίως.<sup>1,2</sup> Στη χώρα μας, η επίπτωση καρκίνου του μαστού ανά 100.000 γυναίκες για το έτος 2008 ήταν 82,5, η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού 18,6 και η πιθανότητα να εμφανίσει μια γυναίκα την πάθηση διά βίου ήταν 1:9. Τα δεδομένα

αυτά συνηγορούν στο γεγονός ότι η νόσος αποτελεί τη συχνότερη νεοπλασία του γυναικείου πληθυσμού στη χώρα.<sup>3</sup>

Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού είναι κυρίως χειρουργική.<sup>4</sup> Παρά την εξέλιξη της χειρουργικής στις επεμβάσεις μαστεκτομής, των περιεγχειρητικών αναισθησιολογικών τεχνικών και των μεθόδων ανακούφισης του πόνου, ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος παραμένει ένα σημαντικό

πρόβλημα.<sup>5-9</sup>

Η προεγκαμπαλίνη είναι ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, δομικό ανάλογο του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος (GABA). Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης της προεγκαμπαλίνης στο πλάσμα (Cmax) υπολογίζεται σε 1,3 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της προεγκαμπαλίνης όταν χορηγείται από του στόματος είναι  $\geq 90\%$  ανεξάρτητα από τη δόση. Οι ιδιότητες αυτές της προεγκαμπαλίνης προσφέρουν πλεονεκτήματα, αν αυτή χορηγηθεί προεγχειρητικά.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να ερευνηθεί αν η προεγχειρητική χορήγηση προεγκαμπαλίνης σε ασθενείς προγραμματισμένες να υποβληθούν σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή με γενική αναισθησία, ελαττώνει τις ανάγκες για μετεγχειρητική αναλγησία.

### Μεθοδολογία

Μετά την έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής του νοσοκομείου και την έγγραφη συναίνεση των ασθενών, μελετήθηκαν 36 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής στη διάρκεια έξι μηνών. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας 30-68 ετών, φυσικής κατάστασης κατά ASA I και II και θα υποβάλλονταν σε προγραμματισμένη τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή με γενική αναισθησία. Σημαντικό κριτήριο επιλογής ήταν η ψυχοδιανοητική επάρκεια των ασθενών (γενική συμπεριφορά, επίπεδο συνείδησης, προσανατολισμός, προσοχή, συγκέντρωση, μνήμη, κρίση, νοημοσύνη), απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή κατανόηση και τη χρήση των κλιμάκων βαθμονόμησης που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη.

Αποκλείστηκαν ασθενείς που ανέφεραν υπερευαισθησία στην προεγκαμπαλίνη και τα έκδοχά της, βρισκόνταν σε κύηση ή/και σε γαλουχία, έπασχαν από χρόνιο πόνο οποιασδήποτε αιτιολογίας, καθώς και οι ασθενείς που έκαναν τον τελευταίο μήνα χρήση των εξής φαρμάκων: αναλγητικών, κατασταλτικών, υπναγωγών, αντιεπιληπτικών, κορτικοστεροειδών και αναστολέων των διαύλων ασβεστίου. Επίσης αποκλείστηκαν οι ασθενείς που έκαναν χρόνια χρήση αλκοόλ, έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, νεφροπάθεια, διαταραχές του κεντρικού ή/και του περιφερικού νευρικού συστήματος, καθώς και όσες το τελευταίο εξάμηνο είχαν υποβληθεί σε

**Πίνακας 1.** Η κλίμακα πόνου Prince Henry Hospital Pain Score (PHH).

Prince Henry Hospital Pain Score (PHH)	
0	OXI πόνος σε ακινησία OXI πόνος σε βαθιά αναπνοή OXI πόνος σε βήχα
1	OXI πόνος σε ακινησία OXI πόνος σε βαθιά αναπνοή ΠΟΝΟΣ σε βήχα
2	OXI πόνος σε ακινησία ΠΟΝΟΣ σε βαθιά αναπνοή
3	Ελαφρύς ΠΟΝΟΣ σε ακινησία
4	Έντονος ΠΟΝΟΣ σε ακινησία

ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία.

Κατά την προεγχειρητική αναισθησιολογική επίσκεψη, μια ημέρα πριν από την επέμβαση, μετά τη λήψη του λεπτομερούς ιστορικού και την κλινική εξέταση, οι ασθενείς ενημερώνονταν διεξοδικά για το πρωτόκολλο της μελέτης, τα φάρμακα και τον τρόπο με τον οποίο θα τους χορηγούνταν. Επίσης ενημερώνονταν λεπτομερώς για τη χρήση των κλιμάκων με τις οποίες θα βαθμονομούσαν τον πόνο και τη ναυτία, που πιθανώς θα είχαν μετεγχειρητικά. Εκτιμήθηκαν με τη λεκτική αναλογική κλίμακα του πόνου - Verbal Analogue Scale - VAS (0-10, όπου 0=καθόλου πόνος - 10=αφόρητος πόνος), την κλίμακα Prince Henry Hospital Pain Score (PHH)<sup>10</sup> (πίνακας 1) και την τετράβαθμη λεκτική περιγραφική κλίμακα ναυτίας (0=καθόλου ναυτία, 1=ελάχιστη, 2=μέτρια, 3=σοβαρή ναυτία ή έμετος). Οι ασθενείς χωρίστηκαν με τυχαιοποίηση (γεννήτρια τυχαίας σειράς αριθμών σε πρόγραμμα υπολογιστή - Excel<sup>TM</sup>) και με διπλή τυφλή μέθοδο σε δύο ομάδες, την ομάδα Α και την ομάδα ελέγχου C. Στην ομάδα Α χορηγήθηκε προεγκαμπαλίνη 75 mg το βράδυ πριν από το χειρουργείο και 75 mg μία ώρα πριν από την επέμβαση, ενώ στην ομάδα C χορηγήθηκε placebo στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα.

Η τυχαιοποίηση στη λήψη προεγκαμπαλίνης ή placebo πραγματοποιήθηκε με την τοποθέτηση των φαρμάκων σε κλειστούς φακέλους, που είχε προετοιμάσει έμπειρος νοσηλευτής του Αναισθησιολογικού Τμήματος, ο οποίος δεν συμμετείχε στην έρευνα. Σε κάθε φάκελο υπήρχε μια

κάψουλα πρεγκαμπαλίνης ή placebo. Η παρασκευή του placebo έγινε στο φαρμακείο του νοσοκομείου με τεχνική αφαίρεσης της δραστικής ουσίας και προσθήκης αδρανούς ουσίας στην κάψουλα της πρεγκαμπαλίνης, ενώ το εξωτερικό περίβλημα παρέμεινε αναλλοίωτο.

Στους ασθενείς δεν χορηγήθηκε προνάρκωση, εκτός από τα φάρμακα που όριζε το πρωτόκολλο της μελέτης. Κατά την είσοδο των ασθενών στην αίθουσα του χειρουργείου εφαρμοζόταν το βασικό monitoring, (συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφία, μη αιματηρή μέτρηση αρτηριακής πίεσης, σφυγμική οξυγονομετρία) και γινόταν η αρχική αξιολόγηση με τις κλίμακες πόνου, υπνηλίας και ναυτίας (T0).

Μετά την προοξυγόνωση των ασθενών επί τρία λεπτά με  $FiO_2=1$ , ακολούθησε η εισαγωγή στην αναισθησία με φαιτανύλη  $2,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$  προποφόλη  $2-2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  και ροκουρόνιο  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  για διευκόλυνση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και για την εξασφάλιση νευρομυϊκού αποκλεισμού. Η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με ροή μείγματος φρέσκων αερίων  $2 \text{ L/min}$  ( $60\% \text{ N}_2\text{O}$  σε  $\text{O}_2$ ) και  $1\%$  σεβοφλουράνιο. Μετά τη διασωλήνωση της τραχείας ακολουθούσε η τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα με σκοπό την αποσυμφόρηση του στομάχου. Επιπλέον προποφόλη ή/και φαιτανύλη χορηγούνταν ανάλογα με τα κλινικά σημεία (εφίδρωση, ταχυκαρδία, αύξηση αρτηριακής πίεσης). Η αναγκαιότητα χορήγησης επαναληπτικών δόσεων ροκουρόνιου ( $10 \text{ mg}$  καθοριζόταν με τη χρήση νευροδιεγέρτη (T1  $25\%$ ). Για την πρόληψη της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου χορηγήθηκαν σε όλες τις ασθενείς μετοκλοπραμίδη  $10 \text{ mg}$  και δροπεριδόλη  $0,625 \text{ mg}$  ΕΦ, αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία. Μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης, η αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού επιτυγάνονταν με νεοστιγμίνη  $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$  και ατροπίνη  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Μετά την αποσωλήνωση της τραχείας, οι ασθενείς μεταφέρονταν στη μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας (ΜΜΑΦ), στην οποία παρέμεναν περίπου για μια ώρα.

Κατά την παραμονή των ασθενών στη ΜΜΑΦ γινόταν καταγραφή της αναπνευστικής και της καρδιακής συχνότητας, του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε  $\text{O}_2$  ( $SpO_2$ ) και της αρτηριακής πίεσης. Επίσης καταγράφονταν η εκτίμηση του

μετεγχειρητικού πόνου με τις κλίμακες VAS και PNH, η κλίμακα υπνηλίας και η κλίμακα ναυτίας (T1). Στις ασθενείς χορηγήθηκε κατ'επίκληση τραμαδόλη  $100 \text{ mg}$  έως  $250 \text{ mg}$  ΕΦ στις πρώτες 1,5 ώρες ανάλογα με τις ανάγκες των ασθενών.

Στο θάλαμο και για τις πρώτες 24 μετεγχειρητικές ώρες οι ασθενείς λάμβαναν κατ'επίκληση τραμαδόλη  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  ΕΦ με μεσοδιαστήματα χορήγησης τουλάχιστον τεσσάρων ωρών, εφόσον το VAS score ήταν  $\geq 4$  και σε μέγιστη ημερήσια δόση έως  $450 \text{ mg}$ . Ως αναλγητικό διάσωσης οι ασθενείς λάμβαναν παρακεταμόλη  $1.000 \text{ mg}$  ΕΦ. Από το δεύτερο εικοσιτετράωρο, οι ασθενείς λάμβαναν, εφόσον ήταν απαραίτητο, παρακεταμόλη  $500 \text{ mg}$  από του στόματος ανά πέντε ώρες. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών αναισθησιολόγος, ο οποίος δεν συμμετείχε στη μελέτη, αναλάμβανε να καταγράψει τις αιμοδυναμικές και τις αναπνευστικές παραμέτρους, τη βαθμολογία στις κλίμακες πόνου, ναυτίας και υπνηλίας, την κατανάλωση αναλγητικών, καθώς επίσης τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα φάρμακα που χορηγούνταν για την αντιμετώπισή τους (μετοκλοπραμίδη, διφαινυδραμίνη) στις 2, 4, 8, 24, 48 και 72 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν από δύο χειρουργούς του νοσοκομείου με μεγάλη εμπειρία στην τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή. Η σύγκριση των δημογραφικών χαρακτηριστικών, της ταξινόμησης της φυσικής κατάστασης κατά ASA, της διάρκειας της επέμβασης και της αναισθησίας, καθώς και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των δύο ομάδων διενεργήθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας t-test. Η σύγκριση της συνολικής κατανάλωσης τραμαδόλης και παρακεταμόλης μεταξύ των δύο ομάδων πραγματοποιήθηκε με τη μη παραμετρική δοκιμασία στατιστικού ελέγχου Mann-Whitney test. Για τη σύγκριση των τιμών των PNH και VAS στις δύο ομάδες χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mantel-Haenszel  $\chi^2$  for linear association. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS 13.0 Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Όλα τα δεδομένα που ακολουθούσαν συνεχή κατανομή καταγράφηκαν ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση - mean (SD). Το διάστημα εμπιστοσύνης στις μετρήσεις ορίστηκε στο  $95\%$  και, συνεπώς, κάθε αποτέλεσμα με  $P \leq 0,05$



θεωρείται στατιστικά σημαντικό.

### Αποτελέσματα

Από τον Ιανουάριο έως τον Ιούλιο 2010 συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 36 ασθενείς που ικανοποιούσαν τα κριτήρια επιλογής. Μία ασθενής της ομάδας C αποκλείστηκε λόγω εμφάνισης χειρουργικών επιπλοκών και μία ασθενής της ομάδας A διέκοψε αυτοβούλως την πρόσληψη της φαρμακευτικής ουσίας του πρωτοκόλλου. Τελικά αναλύθηκαν τα στοιχεία 34 ασθενών, όπως φαίνεται στον πίνακα 2.

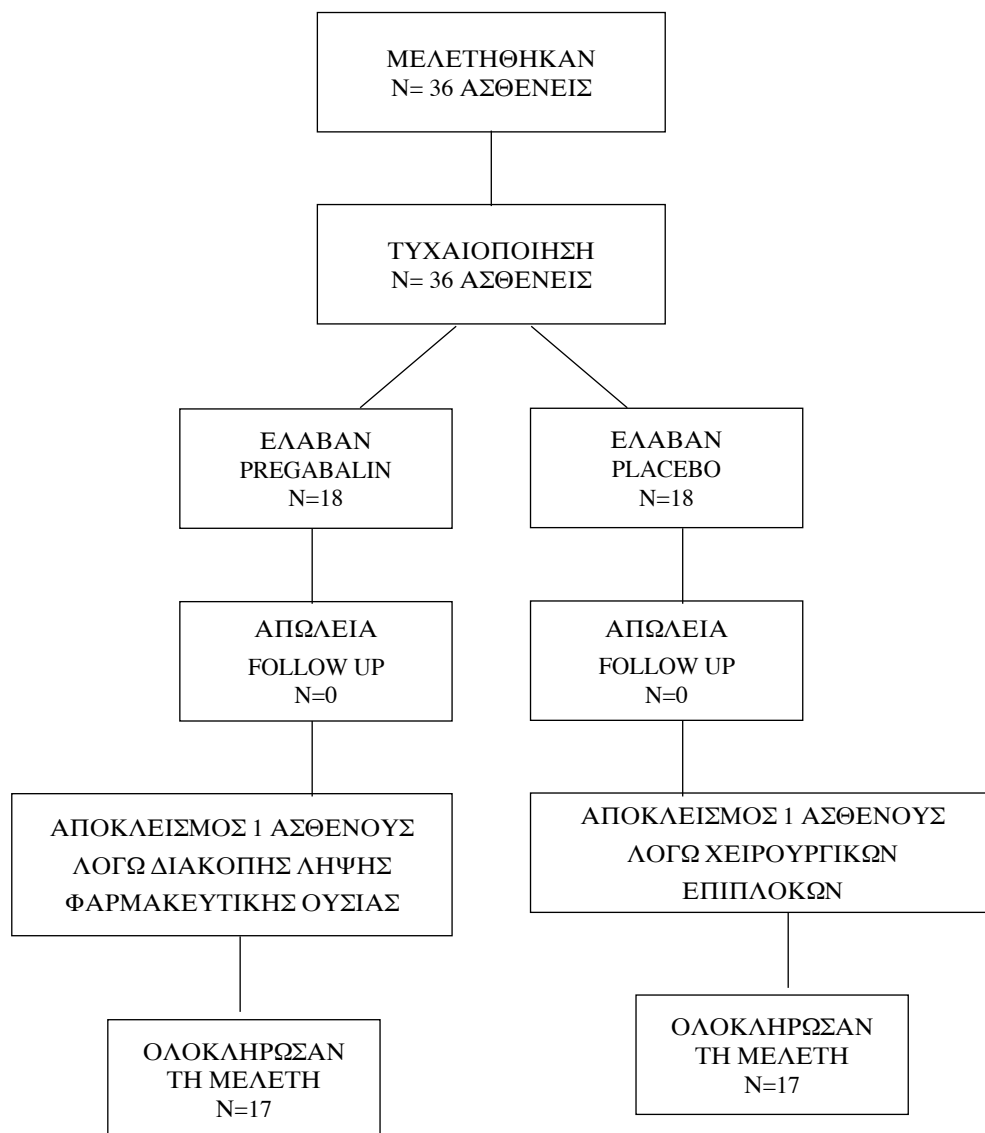
Τα δημογραφικά δεδομένα και η διάρκεια της επέμβασης φαίνονται στον πίνακα 3 και δεν

παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών στις δύο ομάδες.

Η συνολική κατανάλωση τραμαδόλης στις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά, υπήρξε μικρότερη στην ομάδα A, 92,86 (33,15) mg, σε σύγκριση με την ομάδα C, 162,50 (56,30) mg, ( $P<0,029$ ). Η συνολική κατανάλωση παρακεταμόλης στις 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση βρέθηκε, επίσης μικρότερη στην ομάδα A, 107,14 (212,90) mg έναντι 562,50 (403,00) mg στην ομάδα C ( $P<0,018$ ). Στις 72 ώρες μετεγχειρητικά, η συνολική κατανάλωση παρακεταμόλης ήταν 178,60 (316,70) mg στην ομάδα A και 656,20 (396,00) mg στην ομάδα ελέγχου, ( $P<0,0021$ ). (Εικόνες 1,2,3).

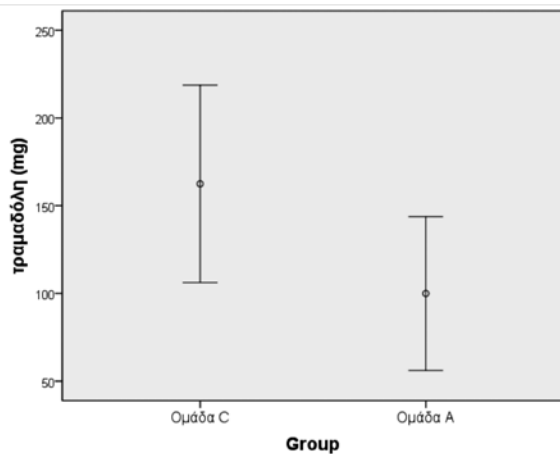
Προεγχειρητικά και έως τις 48 μετεγχειρητικές

**Πίνακας 2.** Διάγραμμα ροής ασθενών.

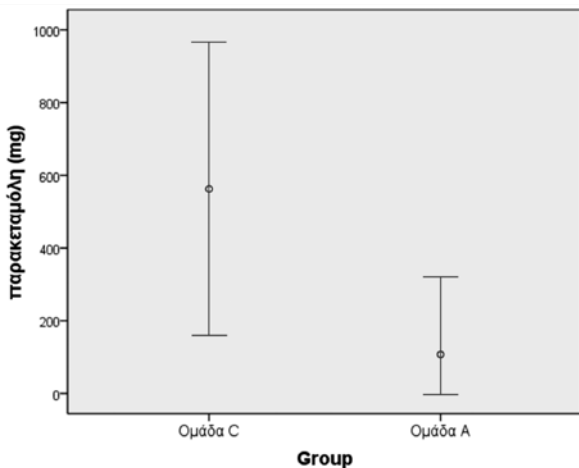


**Πίνακας 3.** Δημογραφικά δεδομένα

	ΟΜΑΔΑ Α	ΟΜΑΔΑ C
Ασθενείς	17	17
Ηλικία (έτη)	48	44
Βάρος (kg)	72	70
Ύψος (cm)	162	163
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	27,48	26,35
Διάρκεια επέμβασης (min)	134,66	123,23

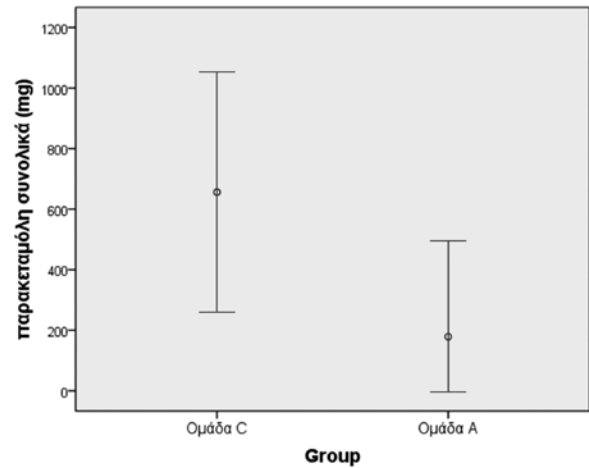


**Εικόνα 1.** Κατανάλωση τραμαδόλης στο πρώτο εικοσιτετράωρο μετεγχειρητικά.



**Εικόνα 2.** Κατανάλωση παρακεταμόλης στις 48 ώρες μετεγχειρητικά.

ώρες, οι ασθενείς της ομάδας A είχαν μεγαλύτερη τάση για υπνηλία σε σύγκριση με την ομάδα C, (οριακή στατιστική διαφορά, P=0,04). Οι κλίμακες του πόνου VAS και PNH δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, πλην της υπνηλίας,



**Εικόνα 3.** Συνολική κατανάλωση παρακεταμόλης στις 72 ώρες μετεγχειρητικά.

(έμετος, ζάλη, θαμπή όραση), δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

### Συζήτηση

Μια αναδρομική μελέτη αναφέρει ότι, περίπου το 60% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στο μαζικό αδένα βιώνουν έντονο οξύ μετεγχειρητικό πόνο.<sup>11</sup> Η βελτίωση της αντιμετώπισης του μετεγχειρητικού πόνου έχει μεγάλη σημασία, διότι μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα,<sup>12</sup> να ελαττώσει το κόστος νοσηλείας και, όπως είναι γνωστό, η σωστή αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση χρόνιου πόνου.<sup>13</sup>

Η πρεγκαμπαλίνη είναι αντιεπιληπτικό της ίδιας ομάδας με την γκαμπαπεντίνη, δηλαδή είναι δομικό ανάλογο του GABA, αλλά συνδέεται εκλεκτικά και με μεγάλη συγγένεια με την α2-δ πρωτεΐνη, μια βοηθητική υπομονάδα των ηλεκτροεξααρτώμενων διάυλων ασβεστίου. Μπορεί να τροποποιήσει την προσυναπτική απελευθέρωση των διεγερτικών νευροδιαβιβαστών, όπως το γλουταμινικό και η νοραδρεναλίνη (νορεπινεφρίνη), καθώς και την απελευθέρωση των αισθητικών νευροπεπτιδίων, όπως της ουσίας P, σε σοβαρή φλεγμονώδη ευαισθητοποίηση του νωτιαίου μυελού. Σε σύγκριση με την γκαμπαπεντίνη, η πρεγκαμπαλίνη έχει καλύτερες φαρμακολογικές ιδιότητες, γιατί απορροφάται ταχέως, παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική και διαπερνά γρήγορα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μετά τη χορήγησή της

από του στόματος.<sup>14</sup> Ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα (Cmax) είναι 1,3 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της πρεγκαμπαλίνης από του στόματος είναι  $\geq 90\%$  ανεξάρτητα από τη δόση. Αυτές οι ιδιότητες προσφέρουν πλεονεκτήματα στην πρεγκαμπαλίνη, αν αυτή χορηγηθεί προεγχειρητικά.

Η αναλγητική δράση της γκαμπαπεντίνης αναφέρεται σε πρόσφατα άρθρα, σύμφωνα με τα οποία, επιτυγχάνεται μεν η ελάττωση της μετεγχειρητικής κατανάλωσης οπιοειδών και των παρενεργειών τους, όπως η ναυτία και ο έμετος, αλλά αυξάνεται η συχνότητα εμφάνισης υπνηλίας και ζάλης. Παρόμοιο αναλγητικό αποτέλεσμα έχει και η πρεγκαμπαλίνη, η οποία ελαττώνει τον μετεγχειρητικό πόνο σε επεμβάσεις οδοντιατρικές, λαπαροσκοπικής υστερεκτομής, ελάσσονες γυναικολογικές και ορθοπαιδικές σπονδυλικής στήλης.<sup>15-20</sup>

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η προεγχειρητική χορήγηση πρεγκαμπαλίνης ελάττωσε τις ανάγκες των ασθενών για μετεγχειρητική αναλγησία. Περιορίσε τη συνολική κατανάλωση τραμαδόλης τις πρώτες 24 ώρες μετά την επέμβαση και τη συνολική κατανάλωση παρακεταμόλης στις 48 και στις 72 ώρες μετεγχειρητικά, ενώ η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συγκεκριμένα της υπνηλίας, σε σύγκριση με placebo βρέθηκε συχνότερη στην ομάδα θεραπείας, (ομάδα Α), με οριακή στατιστική διαφορά, ( $P=0,04$ ).

Οι κλίμακες πόνου δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις ομάδες θεραπείας και placebo, πιθανώς γιατί στους ασθενείς χορηγούνται αναλγητικά, όταν το VAS score ήταν  $\geq 4$ .

Αρκετές μελέτες έχουν ερευνήσει το αναλγητικό αποτέλεσμα της πρεγκαμπαλίνης στη μετεγχειρητική περίοδο καταλήγοντας σε διαφορετικά αποτελέσματα.<sup>15-25</sup> Οι Jokela και συν.<sup>16</sup> σε τρεις ομάδες ασθενών, που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική υστερεκτομή, χορήγησαν μία ώρα πριν από την επέμβαση πρεγκαμπαλίνη 300 mg ή 150 mg ή διαζεπάμη 10 mg και 12 ώρες μετά, πρεγκαμπαλίνη 300 mg ή 150 mg ή placebo, αντίστοιχα. Διαπίστωσαν μείωση της κατανάλωσης οξυζωδόνης μετεγχειρητικά στην ομάδα που έλαβε συνολικά 600 mg πρεγκαμπαλίνης αλλά δεν διαπιστώθηκε το ίδιο στην ομάδα που έλαβε συνολικά 300 mg

πρεγκαμπαλίνης, ή στην ομάδα της διαζεπάμης. Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι ερευνητές επέλεξαν τη μέγιστη προτεινόμενη δόση πρεγκαμπαλίνης (600 mg) και μια μικρότερη δόση (300 mg), η οποία έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε ασθενείς με χρόνιο νευροπαθητικό πόνο. Πιθανώς η δόση των 600 mg πρεγκαμπαλίνης, σε συνδυασμό με μια κοξίμη ή με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο, δρουν συνεργικά, έχοντας ως αποτέλεσμα την ελάττωση της κατανάλωσης οπιοειδών. Στην ομάδα που έλαβε 600 mg πρεγκαμπαλίνης διαπιστώθηκε υψηλή συχνότητα ζάλης, πονοκεφάλου και θαμπής όρασης. Η θεραπεία μακράς διάρκειας με πρεγκαμπαλίνη αρχίζει με χαμηλές δόσεις, οι οποίες σταδιακά αυξάνονται, έως τη μέγιστη προτεινόμενη δόση των 600 mg. Πιθανώς η χορήγηση 600 mg πρεγκαμπαλίνης σε ασθενείς μη εξοικειωμένους στην ουσία, προκάλεσε έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες δεν παρατηρούνται συχνά στη μακρόχρονη θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη. Πρέπει να επισημανθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη, η μέγιστη προτεινόμενη δόση πρεγκαμπαλίνης χορηγήθηκε με στόχο την ελάττωση της κατανάλωσης οπιοειδών μετεγχειρητικά. Σε μια άλλη μελέτη, οι Jokela και συν.<sup>17</sup> χορήγησαν πρεγκαμπαλίνη 75 mg ή 150 mg ή διαζεπάμη 5 mg σε τρεις ομάδες ασθενών, που υποβλήθηκαν σε ελάσσονες γυναικολογικές επεμβάσεις. Μετεγχειρητικά, οι ασθενείς έλαβαν αναλγησία συστηματικά. Παρατήρησαν ότι το VAS score κατά την ηρεμία και κατά την κίνηση ήταν ελαττωμένο στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν προεγχειρητικά πρεγκαμπαλίνη 150 mg, σε σχέση με τις ασθενείς, οι οποίες έλαβαν διαζεπάμη 5 mg.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με εκείνα των Agarwal και συν.,<sup>18</sup> οι οποίοι χορήγησαν προεγχειρητικά μια δόση πρεγκαμπαλίνης 150 mg ή placebo, μία ώρα πριν από επέμβαση λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής. Ως αποτέλεσμα είχαν την ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου (στατικού και δυναμικού) και μείωση στην από τους ασθενείς ελεγχόμενη κατανάλωση φαιτανύλης. Στη μελέτη των Hill και συν.<sup>19</sup> ερευνήθηκε η ελάττωση του πόνου μετά την εξαγωγή δοντιών. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε πρεγκαμπαλίνη μετεγχειρητικά, ενώ στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε ιβουπροφαίνη. Συμπέραναν ότι η πρεγκαμπαλίνη είναι πιο αποτελεσματική στην

ανακούφιση από τον οξύ πόνο. Οι Reuben και συν.<sup>20</sup> παρατήρησαν ότι σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οσφυϊκή δισκεκτομή, η χορήγηση 150 mg πρεγκαμπαλίνης πριν και μετά την επέμβαση, ήταν το ίδιο αποτελεσματική με τη χορήγηση σελεκοξίμπης στην ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου και στην ελάττωση της κατανάλωσης μορφίνης.

Ωστόσο, υπάρχουν έρευνες στις οποίες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση στην κατανάλωση αναλγητικών μετεγχειρητικά από τους ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητικά πρεγκαμπαλίνη. Στην μελέτη των Seong-Huang και συν.<sup>21</sup> σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή χορηγήθηκαν στη μια ομάδα πρεγκαμπαλίνη 150 mg μία ώρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση και 150 mg 12 ώρες μετά την πρώτη δόση, ή, αντιστοίχως, placebo στην ομάδα ελέγχου. Στα αποτελέσματα δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, ως προς τη συνολική κατανάλωση κετορολόνης, τη συχνότητα εμφάνισης ωμαλγίας (Post Laparoscopic Shoulder Pain - PLSP), τη βαθμολογία πόνου της PLSP και την ανάγκη χορήγησης αναλγητικού διάσωσης. Η πρεγκαμπαλίνη χορηγείται ευρέως για τον έλεγχο του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Παρόλο που διαθέτει αναλγητικές ιδιότητες και μειώνει την περιφερική και την κεντρική ευαισθητοποίηση, ως επακόλουθο νευρικής ή ιστικής βλάβης, στη συγκεκριμένη μελέτη δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική στη μείωση της PLSP. Η πιο πιθανή εξήγηση είναι ότι η πρεγκαμπαλίνη μειώνει το αίσθημα άλγους στην εγκατάσταση της χρόνιας νευρικής ευαισθητοποίησης ως επακόλουθο νευρικής ή ιστικής βλάβης και όχι τον πόνο, ως επακόλουθο περιφερικής νευρικής βλάβης οξείας έναρξης. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι ότι η κεντρική ευαισθητοποίηση, η οποία φαίνεται ότι εξασθενεί από την πρεγκαμπαλίνη, ίσως δεν είναι ο βασικός μηχανισμός ανάπτυξης PLSP.

Οι Paech και συν.<sup>22</sup> χορήγησαν από του στόματος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελάσσονα γυναικολογική επέμβαση στη μήτρα, μία ώρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση, 100 mg πρεγκαμπαλίνης ή placebo. Στα αποτελέσματα της μελέτης δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην ελάττωση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, ενώ οι ασθενείς της ομάδας θεραπείας παρουσίασαν

υψηλότερη συχνότητα ναυτίας και εμέτου. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να έχουν διάφορες πιθανές ερμηνείες. Πρώτον, η βαθμολόγηση της έντασης του πόνου στην ομάδα placebo της μελέτης ήταν χαμηλότερη από την προβλεπόμενη και είχε ευρεία μεταβλητότητα. Παρατηρήθηκε ότι στην ίδια ομάδα ασθενών υπήρχαν γυναίκες με υψηλή αρχική ένταση πόνου, η οποία μειώθηκε, γυναίκες με χαμηλή ένταση πόνου που παρέμεινε ανεπηρέαστη και μηδενική αρχική ένταση πόνου που αυξήθηκε κατά τη θεραπεία. Επομένως, η μελέτη είναι μειωμένης ισχύος για να αναδείξει σημαντικές διαφορές στον έλεγχο του οξέος μετεγχειρητικού πόνου μεταξύ των δύο ομάδων. Δεύτερον, η χορηγούμενη δόση πρεγκαμπαλίνης πιθανώς ήταν υποθεραπευτική. Επιλέχθηκε η συγκεκριμένη δόση (100 mg) με σκοπό την αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών της πρεγκαμπαλίνης σε μεγαλύτερες δόσεις. Επίσης η πρεγκαμπαλίνη, η οποία είναι αποτελεσματική στην ελάττωση του οξέος οστικού και σωματικού πόνου, πιθανώς είναι λιγότερο αποτελεσματική στον έλεγχο του σπλαχνικού πόνου.

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των ερευνών οφείλονται πιθανώς στον διαφορετικό τρόπο χορήγησης της πρεγκαμπαλίνης, στη φαρμακοκινητική της, στις μετεγχειρητικές αναλγητικές ανάγκες ανάλογα με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης και στο μετεγχειρητικό θεραπευτικό σχήμα που επιλέγεται (συνδυασμοί με άλλες κατηγορίες αναλγητικών).<sup>23-25</sup> Σε σχέση με το σχήμα χορήγησης της πρεγκαμπαλίνης έχουν δημοσιευθεί αντικρουόμενα συμπεράσματα. Υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν ότι μία μεγάλη δόση πρεγκαμπαλίνης, πριν από την επέμβαση, επαρκεί για να ελαττώσει την ένταση του πόνου και την κατανάλωση αναλγητικών, πλην όμως, οι ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις πρεγκαμπαλίνης εμφάνισαν υψηλότερη συχνότητα παρενεργειών (ζάλη, υπνηλία, ναυτία, έμετος).<sup>26</sup> ευρήματα που έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Συμπερασματικά, η προεγχειρητική χορήγηση από του στόματος πρεγκαμπαλίνης σε δόση 75 mg το βράδυ και μία ώρα πριν από την επέμβαση φαίνεται απλή, αλλά και αποτελεσματική τεχνική μείωσης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή.

## Summary

A. MACHERIDOU, A. GIANNOPOULOU, A. VAIVAI, A. KARAFOTIA, M. MPOUTSIKOU, CHR. MICHALOLIAKOU. **Comparison of the efficacy of preoperative pregabalin administration with placebo on postoperative analgesia after modified radical mastectomy.** *Acta Anaesthesiol Hel* 2014; 46:21-29.

Pregabalin is used for the treatment of neuropathic pain and its analgesic efficacy has been shown in postoperative pain. The present study was designed to evaluate preoperative pregabalin administration in attenuating the analgesic consumption in patients undergoing modified radical mastectomy. Thirty six patients were included in this study, 30-68 years old, ASA physical status I-II, undergoing modified radical mastectomy under general anaesthesia. Patients were randomly assigned into two groups, receiving either pregabalin 75 mg (group A) or placebo (group C) the previous night and one hour before surgery. Verbal Analogue Scale - VAS (0-10), Prince Henry Hospital Pain Score - PHH (0-4), Ramsay Sedation Scale (0-4) and Nausea Scale (0-10) were recorded preoperatively and 2, 4, 8, 24, 48 and 72 h after surgery. Postoperative pain treatment consisted of IV tramadol 100-250 mg on demand for the first 1.5 h in the PACU. In the ward, every four hours and when VAS was  $\geq 4$ , 1 mg/kg tramadol was given for the first 24 hours (max 450 mg per day) while, as rescue analgesic, paracetamol 1,000 mg IV was used. On the second postoperative day paracetamol 500 mg per os was given on demand. All consumption of analgesics was recorded as well. The statistical analysis was performed by using the Mann-Whitney test. Categorical data were analyzed by using  $\chi^2$  test, ( $P < 0.05$ ). Patients in both groups were similar in terms of demographic and clinical characteristics. Tramadol requirements during the first 24 postoperative hours were reduced in group A, 92.86 (33.15) mg - mean consumption (standard deviation), compared to group C, 162.50 (56.30) mg ( $P < 0.029$ ). Paracetamol consumption 48 h after surgery was 107.14 (12.90) mg in group A and 562.50 (403.00) mg in group C, ( $P < 0.018$ ), whereas 72 h postoperative total paracetamol consumption was 178.60 (316.70) mg and 652.25 (396.00) mg, respectively, ( $P < 0.0021$ ). Preoperatively and during the first 48 postoperative hours somnolence was slightly more frequent in group A than in group C, ( $P = 0.04$ ). After that point, somnolence was equally rare in both groups. In conclusion, preoperative pregabalin seems to reduce postoperative analgesic requirements after modified radical mastectomy.

## References

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 2007; 18:581-92.
2. Αργυρίου Θ, Παπαδόπουλος Ν, Σόρτσης Α, Ταρλατζής Β. Επίκαιρη συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία* 2009; 21:96-8.
3. Δαρδαβέσης Θ. Επιδημιολογία του καρκινώματος του μαστού. *Ιατρικά Θέματα* 2010; 56:12-7.
4. Ζαφράκας Μ, Τσαλίκης Τ, Παπαδόπουλος Α, Σόρτσης Α, Ταρλατζής Β. Επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού: βασικές αρχές. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία* 2009; 21:164-9.
5. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95:985-91.
6. Fassoulaki A. Brachial plexus block for pain relief after modified radical mastectomy. *Anesth Analg* 1982; 61:986-7.
7. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemini A, Hogan Q. EMLA reduces acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25:350-5.
8. Fassoulaki A, Triga A, Melemini A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005; 101:1427-32.
9. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemini A, Hogan Q. Regional block and mexiletine: the effect on pain after cancer breast surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26:223-8.
10. Torda TA, Hann P, Mills G, De Leon G, Penman D. Comparison of extradural fentanyl, bupivacaine mixtures for pain relief after abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74:35-40.
11. Fecho K, Miller NR, Merritt SA, Klauber-Demore N, Hultman CS, Blau WS. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. *Pain Med* 2009; 10:708-15.
12. Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Van Aken H. Acute pain management: analysis implications and consequences after prospective experience with 6349

- surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:566-75.
13. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996; 12:50-5.
  14. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Bush JA, Randinitis EJ, Corrigan BW, Haig GM, Boyd RA, Wesche DL. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:941-50.
  15. Freedman BM, O'Hara E. Pregabalin has opioid-sparing effects following augmentation mammoplasty. *Aesthet Surg J* 2008; 28:421-4.
  16. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008; 134:106-12.
  17. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2008; 100:834-40.
  18. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2008; 101:700-4.
  19. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathé H, Murray G. Pregabalin in patient with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 2001; 5:119-24.
  20. Reuben S, Buvanendran A, Kroin J, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2006; 103:1271-7.
  21. Seong-Hwan C, Hae-Won L, Hae-Kyoung K, Seong-Hyop K, Duk-Kyung K. An evaluation of perioperative pregabalin for prevention and attenuation of postoperative shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2009; 109:1284-6.
  22. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg* 2007; 105:1449-53.
  23. Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, Randall S, Adamiec-Malmstroem L, Graungaard BK, Holst PE, Hilsted KL, Dahl JB. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2008; 101:535-41.
  24. Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G, Lech K, Hilsted KL, Fomsgaard JS, Lose G, Dahl JB. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53:227-35.
  25. Peng PW, Li C, Farcas E, Haley A, Wong W, Bender J, Chung F. Use of low-dose pregabalin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2010; 105:155-61.
  26. Buvanendran A, Kroin JS, Della Vall CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 110:199-207.

*Clinical investigations***The influence of preanaesthetic administration of colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 in haemodynamic changes after implementation of spinal anaesthesia in elderly patients over 85 years of age undergoing orthopaedic surgery. Pilot study**

P. Mavrommati, V. Karagianni, D. Papadopoulos, Z. Gampopoulou, D. Koletsis, M. Konstantinidou, E. Papakalou

---

**Summary**

This study was undertaken to investigate the influence of preanaesthetic administration of colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 (VOLUVEN®), in a dose of 7 ml/kg, compared to the same dose of Ringer's Lactated solution, on the haemodynamic changes in elderly patients over 85 years of age, undergoing orthopaedic surgery for hip replacement. Thirty elderly patients, ASA II-III, scheduled for hip joint hemiarthroplasty, were enrolled in the study. After written informed consent, they were randomly divided into two groups. Prior to spinal anaesthesia, group A (N=15) was administered an intravenous infusion of colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 over a 15 minute period in a dose of 7 ml/kg, whereas group B (N=15) was administered an equal dose of Ringer's Lactated crystalloid solution. Spinal anaesthesia was implemented at the L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> interspace with a 22 gauge spinal needle using 3 ml levobupivacaine 0.5%. Heart rate, mean arterial pressure (MAP) and central venous pressure (CVP) measurements were recorded before fluid administration, at the end of preanaesthetic loading and 10, 30 and 60 minutes after spinal anaesthesia. The sensory blockade level did not differ between the two groups. (T<sub>7</sub>±2). Episodes of hypotension (>30% decrease of MAP) were noted in 46% of group B patients and in none of group A patients (P<0.01). After receiving spinal anaesthesia CVP remained stable compared to baseline values in the colloid group, whereas in the crystalloid group it showed a significant decrease (P<0.01). Preanaesthetic administration of 7ml/kg solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 surpasses equal dose crystalloid solution administration in ensuring haemodynamic stability in elderly orthopaedic patients with a T<sub>5</sub>-T<sub>9</sub> sensory blockage level.

**Key words:** Age (elderly). Anaesthetic techniques: Spinal anaesthesia. Fluid and electrolyte balance: 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 solution, Ringer's Lactated solution. Measurements: Arterial pressure, central venous pressure.

---

**I**nternational statistical data show that reconstitution of lower extremities fractures under spinal anaesthesia constitutes the primary cause that leads the elderly population to surgery. The degenerative lesions caused by ageing, (structural changes in arterioles, functional disorders of the autonomous nervous system and reduced response of baroreceptors to hypotension), render the elderly more susceptible to hypotensive episodes during spinal anaesthesia.<sup>1</sup> Moreover, hypotension is considered to provoke hazardous complications to the elderly population due to decreased functional reserves of vital

organs. Notably, according to Noordzing,<sup>2</sup> cardiovascular incidents represent more than 30% of all fatal perioperative complications in elderly patients undergoing non cardiac surgical procedures.

Over the last years there have been several studies concerning the management of hypotension during spinal anaesthesia in elderly patients over 65 years of age. However there is still a very limited number of studies in international literature that focus in the advanced age group of the elderly population.<sup>1</sup>

The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of preanaesthetic administration of colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 in ensuring haemodynamic

stability in elderly patients over 85 years of age that underwent surgery for orthopaedic reconstitution of sub-capital hip fracture under spinal anaesthesia. The evaluation was effectuated by comparison with the administration of equal dose of crystalloid solution Ringer's Lactated. The parameters used to evaluate haemodynamic stability were heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and central venous pressure (CVP).

## Methods

After approval by the Hospital's Scientific Committee and informed consent of the participants, 50 elderly patients over 85 years of age, scheduled for hip joint hemiarthroplasty with cement, were screened with the intention to be enrolled in the study. Finally 30 patients were enrolled in the study, because 20 of the rest did not meet the inclusion criteria. All patients presenting mental dysfunction and severe cardiac, respiratory or renal failure were excluded from this study. Patients with contraindications for spinal anaesthesia or catheterization of the midbasilic vein and patients receiving anti-hypertensive medication<sup>3</sup> were excluded from the study as well.

Patients were divided into two groups, by the head of the research team, using sealed envelope randomization. All patients were allocated to receive 1,000 ml of Ringer's Lactated (RL) solution in the 12 hour period between their last meal and their arrival at the operation theatre. On arrival, all patients were monitored by ECG and non invasive blood pressure measurement (Dräger®, Infinity GammaXL). Through the whole perioperative period there was regular monitoring of the patients' vital signs (continuous ECG monitoring, pulse oximetry and non invasive blood pressure measurement every three minutes). After a 16G catheter was placed in a peripheral vein, midazolam 0.02 mg/kg was administered and a Vygon® catheter (Centrocath 13G, length 60 cm) was inserted in the right midbasilic vein. The right position of the catheter was verified with a thoracic X-ray. After that, Group A patients received 7 ml/kg colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4, while group B patients received equal dose of crystalloid solution RL. Both solutions were continuously infused through the peripheral vein over a 15 minute period. After the end of preanaesthetic loading, patients of both groups received RL solution intravenously at a rate of 4 ml/kg/h until the end of the surgery. Spinal anaesthesia was performed with the patient in a lateral position with

the fractured member on top. A 22G needle was used to infuse 3 ml levobupivacaine 0.5% in the L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> interspace, after local skin infiltration with lidocaine 2%.

For the purposes of this study, all haemodynamic measurements (heart rate - HR, mean arterial pressure - MAP and central venous pressure - CVP) were recorded 5 minutes after inserting the midbasilic catheter (T1) (baseline), at the end of preanaesthetic loading (T2) and then 10 (T3), 30 (T4) and 60 (T5) minutes after spinal anaesthesia. CVP was measured during exhalation and value 0 was at the mid-axillary line level.

Hypotension was defined as a 30% reduction of baseline MAP.<sup>4</sup> In case of hypotension, patients were treated with i.v. bolus administration of ephedrine 5 mg, repeated every 2 min with a simultaneous increase of the RL infusion rate until the reconstitution of MAP. Bradycardia, defined as heart rate <50 bpm was treated with atropine 0.5 mg i.v.

In case a patient presented dyspnoea or any early clinical signs of pulmonary oedema during preanaesthetic loading, fluid administration was immediately discontinued and the patient would receive a rescue bolus of furosemide 20 mg i.v.

Blood loss was measured by checking blood suction and gauzes and was replaced by administering packed red blood cells, if needed.

The level of anaesthesia was determined by pinprick and the highest level of sensory blockade was recorded every 5 min after performing spinal anaesthesia. Demographic data of the patients, duration of the operation, number of patients that showed bradycardia or incipient pulmonary oedema, number of atropine, ephedrine and furosemide bolus administrations per patient, as well as intraoperative blood loss were also recorded.

Statistical package SPSS 15 for Windows was used for the statistical analysis. All quantitative parameters were expressed in mean value (standard deviation), as they followed normal distribution. Comparison between patient subgroups for normally distributed parameters was performed using the parametric independent samples t-test. P values <0.05 were considered statistically significant.

## Results

No significant differences were observed between the two groups in terms of demographic characteristics, ASA status, duration of surgery, level of sensory blockade and intraoperative blood loss. Hypotensive episodes were noted in 46.6% of group B patients and in none of group A



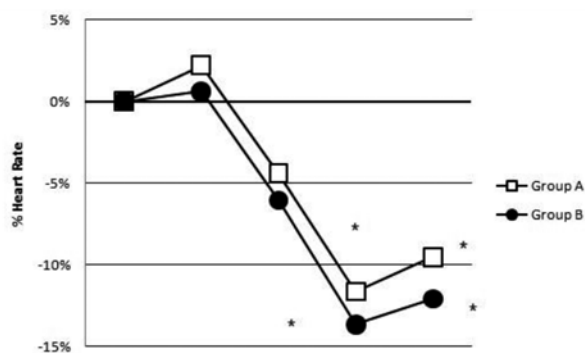
**Table 1.** Mean value (SD) of demographic characteristics, ASA status, duration of surgery, level of sensory blockage and intraoperative blood loss, as well as incidence of unwanted episodes and infusion need of complementary drugs in groups A (colloids) and B (crystalloids).

\* Statistically significant value ( $P < 0.05$ ) between groups.

\*\* Statistically significant value ( $P < 0.001$ ) between groups.

	GROUP A	GROUP B
Age (years)	90.13 (3.68)	87.80 (6.28)
Sex (M/F)	4/11	5/10
Height (cm)	156.07 (6.71)	156.87 (8.03)
Weight (kg)	56.87 (7.67)	57.80 (8.67)
ASA (II/III)	5/10	6/09
Duration of surgery (min)	55.66 (7.28)	57.40 (7.37)
Level of sensory blockade	T <sub>7</sub> (2)	T <sub>7</sub> (2)
Patients with hypotension (%)	0	46.6% **
Patients with bradycardia (%)	0	0
Patients with incipient pulmonary oedema (%)	0	0
Patients needing one bolus dose of ephedrine (%)	0	26.6% *
Patients needing two or more bolus doses of ephedrine (%)	0	19.9% *
Patients needing atropine (%)	0	0
Patients needing furosemide (%)	0	0
Intraoperative blood loss (ml)	366.67 (59.72)	346.00 (65.55)

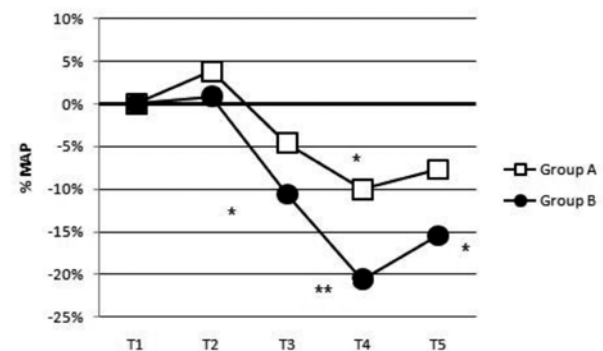
patients ( $P < 0.01$ ), as it is shown on table 1. Administration of atropine, ephedrine and/or furosemide is recorded on table 1. Mean value fluctuations of all haemodynamic parameters (HR, MAP, CVP) at corresponding measurement times (T1, T2, T3, T4, T5) are shown on table 2 and figures 1, 2, 3. MAP and CVP mean value



**Figure 1.** Mean value (SD) fluctuations (%) of heart rate (HR, beats/min) at corresponding measurement times (T1-baseline, T2, T3, T4, T5) in groups A (colloids) and B (crystalloids).

\*Statistically significant value ( $P < 0.05$ ) compared to baseline.

fluctuations were statistically significant in patients who received crystalloid solution, compared to those who received colloid.



**Figure 2.** Mean value (SD) fluctuations (%) of mean arterial pressure (MAP, mmHg) at corresponding measurement times (T1-baseline, T2, T3, T4, T5) in groups A (colloids) and B (crystalloids).

\*Statistically significant value ( $P < 0.05$ ) compared to baseline.

\*\*Statistically significant value ( $P < 0.001$ ) compared to baseline.

**Table 2.** Mean value (SD) of heart rate (HR, beats/min), mean arterial pressure (MAP, mmHg) and central venous pressure (CVP, mmHg) in groups A (colloids) and B (crystalloids) at corresponding measurement times (T1, T2, T3, T4, T5)

P = Statistically significant value  $P \leq 0.05$  between groups.

NS = Non significant P value between groups.

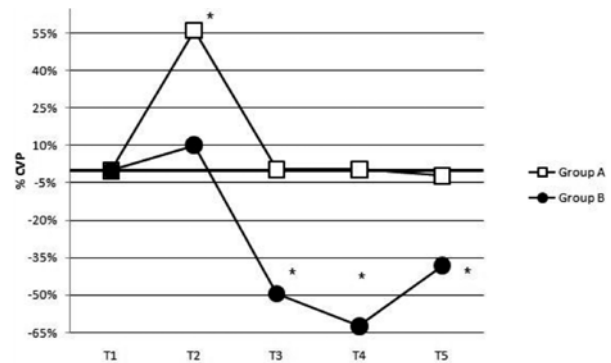
	GROUP A (N=15)	GROUP B (N=15)	P
HR T1	82.47 (9.27)	81.40 (8.56)	NS
HR T2	84.06 (7.85)	81.87 (8.3)	NS
HR T3	78.60 (7.43)	76.40 (7.61)	NS
HR T4	72.60 (6.82)	70.33 (7.89)	NS
HR T5	74.33 (6.71)	71.60 (7.89)	NS
MAP T1	106.06 (7.19)	104.73 (8.43)	NS
MAP T2	110.07 (6.63)	105.67 (8.46)	NS
MAP T3	101.20 (7.03)	93.67 (7.55)	$P=0.009$
MAP T4	95.40 (6.37)	83.20 (6.84)	$P \leq 0.001$
MAP T5	97.93 (6.76)	88.53 (7.34)	$P \leq 0.001$
CVPT1	7.00 (1.19)	7.27 (1.22)	NS
CVPT2	10.87 (1.68)	7.93 (1.16)	$P < 0.0001$
CVPT3	6.93 (0.88)	3.67 (0.82)	$P < 0.0001$
CVPT4	6.93 (1.03)	2.73 (0.88)	$P < 0.0001$
CVPT5	6.73 (0.70)	4.49 (0.74)	$P < 0.0001$

## Discussion

According to Ferrell,<sup>5</sup> the elderly population can be divided into three age groups: a) 65-75 years of age (young old), b) 75-85 years of age (adult old) and c) over 85 years of age (old old). The results of the present study showed that preanaesthetic administration of colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 in a dose of 7 ml/kg, effectively protected elderly patients, which underwent surgical reconstitution of hip joint fractures under spinal anaesthesia from haemodynamic changes.

Hypotension during spinal anaesthesia results from functional sympathetic fiber denervation in both the arterial (arteries and arterioles) and venous vascular system. Dilation of major veins significantly increases venous capacity and consequently decreases venous return in the right atrium.<sup>1</sup>

According to the conclusions of this study, administration of colloid solution reduced the haemodynamic instability due to spinal anaesthesia



**Figure 3.** Mean value (SD) fluctuations (%) of central venous pressure (CVP, mmHg) at corresponding measurement times (T1-baseline, T2, T3, T4, T5) in groups A (colloids) and B (crystalloids).

\*Statistically significant value ( $P < 0.001$ ) compared to baseline.

in elderly patients. The greater efficacy of the colloid solution in stabilizing MAP, compared to the crystalloid, may be due to the fact that 75% of the administered crystalloid is rapidly diffused outside the vascular system, whereas the colloid remains inside systemic circulation.<sup>6</sup> The conclusions are also in agreement with other studies that underline the superiority of colloid preanaesthetic loading in ensuring haemodynamic stability. Baraka et al.<sup>7</sup> showed that preanaesthetic loading with a 7 ml/kg dose of colloid surpasses preanaesthetic loading with a 7 ml/kg dose of crystalloid, in preventing hypotension during spinal anaesthesia, in patients with a mean age of 65 years. However, there is some literature that conflicts with this view. Buggy et al.<sup>8</sup> studied haemodynamic changes in patients that received spinal anaesthesia and found that preanaesthetic administration of 500 ml of either colloid or crystalloid solution did not significantly differ in preventing hypotension. This study, however, did not include CVP measurements. According to Critchley,<sup>1</sup> in a relative review article, one major component that can affect the efficacy of preanaesthetic loading with colloid of crystalloid solution in elderly patients under spinal anaesthesia is the negative fluid balance that was not corrected preoperatively and is expressed by CVP. In the present study, fluid balance had been adequately reconstituted preoperatively, as it is demonstrated by the fact that baseline CVP values were found within normal range in both patient groups.

Sharma et al.<sup>9</sup> and Marhofer et al.<sup>10</sup> found that preanaesthetic loading with 500 ml of colloid solution was more effective compared to double (1,000 ml) or triple (1,500 ml) volume of crystalloid respectively in preventing

hypotensive incidences. In the present study, such doses of crystalloid during preanaesthetic loading were avoided, since all participating patients were older than in the above mentioned studies.

Concerning the dose of the colloid, it is noted that none of the group A patients that were administered colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4, in a dose of 7 ml/kg, showed CVP values over 10 mmHg or 13.3 cmH<sub>2</sub>O (1 mmHg equals 1.33 cmH<sub>2</sub>O). According to the literature,<sup>11</sup> CVP values over 10-12 mmHg are considered hazardous for fluid overloading during intravenous infusion of fluid solutions. The findings of this study further confirm that the selected dose of the colloid was safe for our elderly patients and are in agreement with the results from the haemodynamic study by Marhofer et al.<sup>10</sup> It should be noted, however, that high values of CVP are potentially hazardous for the elderly age group and alternations of the dose or/and duration of the colloid administration should be accompanied with close haemodynamic monitoring and pharmacological treatment of any possible complications.

After implementing spinal anaesthesia, CVP remained stable compared to baseline values in the colloid group, whereas in the crystalloid group there was a significant reduction. The above mentioned findings demonstrate the efficacy of preanaesthetic loading with colloid solution in maintaining venous return after establishing central nervous blockade compared to crystalloid.

In the present study, vasoconstrictors were only administered to group B patients in order to treat the hypotensive episodes presented in that group. Ephedrine has a combined  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic action and is considered safer than  $\alpha$ -agonists that may induce coronary vessel contraction and reduction of renal blood flow. Therefore, ephedrine is the vasoconstrictor of choice in most studies that concern elderly patients, as it is efficient in increasing arterial pressure especially after preanaesthetic fluid loading. In cases of ischemic cardiopathy,<sup>12</sup> however, ephedrine is considered to have an aggravating effect, because of its positive inotropic action and the tachycardia it induces. Therefore, it is important to underline that ensuring haemodynamic stability is of vital importance to the elderly patient because hypotension indeed reduces the blood flow in the coronary vessels, whereas the administration of vasoconstrictors can promote myocardial hypoxia.

Heart rate decreased during spinal anaesthesia in both groups. The observed heart rate reduction results from

blocking cardio-accelerator sympathetic fibers deriving from segments C<sub>8</sub> to T<sub>4</sub>. Although, in this study, the highest sensory blockade level was at T<sub>5</sub> neurotome, a retardation of the cardiac function was indeed observed, since it is a common knowledge that denervation of sympathetic fibers during spinal anaesthesia can extend two to four neurotomes above the sensory blockade level.<sup>1</sup>

One probable contraindication to administering colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 to patients undergoing orthopaedic surgery could be its negative effect on coagulation.<sup>13</sup> Blaicher et al.<sup>14</sup> examined the impact of hydroxyethylstarch on in vitro platelet aggregation and observed a reduction in aggregation, only in doses higher than the ones clinically used. These results were confirmed by Warren et al.,<sup>15</sup> who reported that the effect of hydroxyethylstarch on haemostasis is negligible, when used at the suggested dose of 1.2 gr/kg/day.<sup>16-17</sup> In this study, we administered 0.42 gr/kg of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 solution and no significant difference in intraoperative blood loss was observed between the crystalloid and the colloid group.

In conclusion, improving the haemodynamic conditions during spinal anaesthesia is of vital importance to the elderly patient and constitutes a primary goal for the anaesthesiologist. Preanaesthetic loading with colloid solution 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 in a dose of 7 ml/kg appears to be more effective compared to administering equal volume of crystalloid solution, in ensuring haemodynamic stability in elderly patients over 85 years old, who underwent hip surgery under spinal anaesthesia with a sensory blockade at the T<sub>5</sub>-T<sub>9</sub> level. MAP and CVP appear to be higher, within normal values, in patients receiving colloid preload, while heart rate and intraoperative blood loss have no significant difference between colloid and crystalloid preloaded patients.

Unfortunately, the study's small number of enrolled patients and the lack of power analysis, minimize the value of its results and designate the need for a new study with more patients enrolled. However, the most important conclusion remains that close haemodynamic monitoring and prompt treatment of potential complications are the most important aspects of proper perioperative care of the elderly.

## References

1. Critchley LA. (Review article). Hypotension, subarachnoid block and the elderly patient. *Anesthesia* 1996; 51:1139-43.
2. Noordzij PG. Best clinical practice - perioperative cardiac risk evaluation and risk reduction. In: Klein's *J Anesthesia and perioperative care in the older patient*. Edited by Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Departments of Anesthesiology and Geriatrics. Rotterdam, The Netherlands 2008.
3. Papagiannopoulou P, Meitanidou M, Georgiadou T, Kostoglou C, Georgiou M, Kanakoudis F. Colloids vs crystalloids as prehydration regimen before spinal anesthesia in elderly normotensive and hypertensive patients. *The Greek E-Journal of Perioperative Medicine* 2006; 4:66-72.
4. Hartmann B, Junger A, Klasen J, Benson M, Jost A, Banzhaf A, Hempelmann G. The incidence and risk factors for hypotension after spinal anesthesia induction: an analysis with automated data collection. *Anesth Analg* 2002; 94:1521-9.
5. Ferrell BA. Overview of ageing and pain. In: *Ferrell & Ferrell's Pain in the elderly*. Edited by IASP Press. Seattle, USA 1996, pp. 1-11.
6. James MFM. Volume replacement what is wrong with crystalloids? *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2005; 75:20-1.
7. Baraka AS, Taha SK, Ghabach MB, Sibaii AA/N, Nader A. Intravascular administration of polymerized gelatin vs isotonic saline for prevention of spinal-induced hypotension. *Anesth Analg* 1994; 78:301-5.
8. Buggy D, Higgins P, Moran C, O'Brien D, O'Donovan F, McCarroll M. Prevention of spinal anesthesia-induced hypotension in the elderly: comparison between preanesthetic administration of crystalloids, colloids and no prehydration. *Anesth Analg* 1997; 84:106-10.
9. Sharma SK, Gajraj NM, Sidawi JE. Prevention of hypotension during spinal anesthesia: A comparison of intravascular administration of hetastarch versus Lactated Ringer's solution. *Anesth Analg* 1997; 84:111-4.
10. Marhofer P, Faryniak B, Oismüller C, Koinig H, Kapral S, Mayer N. Cardiovascular effects of 6% hetastarch and lactated Ringer's solution during spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24:399-404.
11. Lefkaditi A. Fluid management and blood component therapy. In: Morgan EG, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. Translated by Lacoumenta S. Athens, Parisianos Publications 2002, pp. 800-24.
12. Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F. Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Am Heart J* 1976; 91:148-55.
13. Gandhi S, Weiskopf R, Jungheinrich C, Koorn R, Miller D, Shangraw RE, Prough DS, Baus D, Bepperling F, Warltier DC. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using voluven hydroxyethyl starch 130/0.4 or hetastarch. *Anesthesiology* 2007; 106:1120-7.
14. Blaicher AM, Reiter WJ, Blaicher W, Kettner SC, Felfernig M, Grabner CM, Zimpfer M. The effect of hydroxyethyl starch on platelet aggregation in vivo. *Anesth Analg* 1998; 86:1318-21.
15. Warren BB, Durieux ME. Hydroxyethyl starch: safe or not? *Anesth Analg* 1997; 84:206-12.
16. Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, Vogt NH. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 6% with an optimized in vivo molecular weight in orthopaedic surgery. A randomized, double-blind study. *Drugs RD* 2004; 5:1-9.
17. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001; 92:855-62.

# Comparison of the efficacy of preoperative pregabalin administration with placebo on postoperative analgesia after modified radical mastectomy

A. Macheridou, A. Giannopoulou, A. Vaivai, A. Karafotia, M. Mpoutsikou, Chr. Michaloliakou

---

## Summary

Pregabalin is used for the treatment of neuropathic pain and its analgesic efficacy has been shown in postoperative pain. The present study was designed to evaluate preoperative pregabalin administration in attenuating the analgesic consumption in patients undergoing modified radical mastectomy. Thirty six patients were included in this study, 30-68 years old, ASA physical status I-II, undergoing modified radical mastectomy under general anaesthesia. Patients were randomly assigned into two groups, receiving either pregabalin 75 mg (group A) or placebo (group C) the previous night and one hour before surgery. Verbal Analogue Scale - VAS (0-10), Prince Henry Hospital Pain Score - PHH (0-4), Ramsay Sedation Scale (0-4) and Nausea Scale (0-10) were recorded preoperatively and 2, 4, 8, 24, 48 and 72 h after surgery. Postoperative pain treatment consisted of IV tramadol 100-250 mg on demand for the first 1.5 h in the PACU. In the ward, every four hours and when VAS was  $\geq 4$ , 1 mg/kg tramadol was given for the first 24 hours (max 450 mg per day) while, as rescue analgesic, paracetamol 1,000 mg IV was used. On the second postoperative day paracetamol 500 mg peros was given on demand. All consumption of analgesics was recorded as well. The statistical analysis was performed by using the Mann-Whitney test. Categorical data were analyzed by using  $\chi^2$  test, ( $P < 0.05$ ). Patients in both groups were similar in terms of demographic and clinical characteristics. Tramadol requirements during the first 24 postoperative hours were reduced in group A, 92.86 (33.15) mg - mean consumption (standard deviation), compared to group C, 162.50 (56.30) mg, ( $P < 0.029$ ). Paracetamol consumption 48 h after surgery was 107.14 (12.90) mg in group A and 562.50 (403.00) mg in group C, ( $P < 0.018$ ), whereas 72 h postoperative total consumption was 178.60 (316.70) mg and 652.25 (396.00) mg, respectively, ( $P < 0.0021$ ). Preoperatively and during the first 48 postoperative hours somnolence was slightly more frequent in group A than in group C, ( $P = 0.04$ ). After that point, somnolence was equally rare in both groups. In conclusion, preoperative pregabalin seems to reduce postoperative analgesic requirements after modified radical mastectomy.

**Key words:** Non opioid analgesics. Pain. Postoperative period.

---

**B**reast cancer is the most common type of cancer among women and is on the increase worldwide.<sup>1,2</sup> In our country, breast cancer incident was estimated to 82.5 per 100,000 women for 2008, the estimation of mortality was 18.6, while the lifelong possibility of disease is one out of nine women. This data collection leads us to the fact that this disease is the most frequent neoplasia among women in the country.<sup>3</sup>

Breast cancer treatment is mainly operative.<sup>4</sup> Despite the technological progress in mastectomy operations, perioperative technology in anaesthetic techniques and

Department of Anaesthesiology, Piraeus Anticancer Hospital "Metaxa"/Greece

methods of pain relief, acute postoperative pain remains an important issue.<sup>5-9</sup>

Pregabalin is an anti-epileptic. It is a structural analogue of GABA. Estimated time until maximum concentration of pregabalin in plasma is achieved ( $C_{max}$ ) is 1.3 hours. Pregabalin's oral bioavailability is  $\geq 90\%$  and doesn't depend on the dose. These properties are important advantages of pregabalin when administered preoperatively.

The aim of this study was to evaluate if the preoperative administration of pregabalin to patients scheduled to undergo modified radical mastectomy under general anaesthesia reduces the postoperative analgesic requirements.

## Methods

After receiving approval from the Ethics Committee of our hospital and written consent from all participants, 36 patients who met the inclusion criteria, were studied during a six month period. All patients scheduled were aged between 30 and 68 years old, ASA physical status I-II and scheduled for modified radical mastectomy under general anaesthesia. Significant criterion was the patients' psychiatric-mentality sufficiency (behavior, consciousness, orientation, attention, concentration, memory, crisis, intelligence), as it is necessary for the proper rating of the scales used in the study.

Exclusion criteria were: report of hypersensitivity to the substance and its excipients, pregnancy or/and lactation, history of chronic pain regardless of the cause, or use of analgesics, sedatives, hypnotics, antiepileptics, corticosteroids and calcium channel blockers, during the last month. Patients with an alcohol abuse record, medical diseases such as diabetes mellitus or nephropathies, central and peripheral nervous system disorders, as well as those who had undergone radiotherapy or chemotherapy during the last six months were also excluded.

The preoperative visit took place a day before surgery and consisted of the clinical examination of the patients, a detailed patient record which was provided to the doctors and a detailed briefing about the study protocol, the medications involved and their method of administration. Finally, a written consent from each patient was obtained. Furthermore, they had a detailed briefing about the use of specific scales by which pain and possible postoperative nausea would be measured. These were the Verbal Analogue Scale - VAS (0-10, where 0=no pain - 10=unbearable pain), the Prince Henry Hospital Pain Score (PHH)<sup>10</sup> (table 1) and the four-point Verbal Descriptive Nausea Scale (0=no nausea, 1=minimum, 2=moderate, 3=severe nausea or vomiting). Patients were assigned (computer-generated table of random numbers, the Excel™ software was used) in a double-blind manner to one of the groups, treatment A-Group and control C-Group (placebo). Pregabalin (75 mg) was administered to A-Group on the night before surgery and one hour before the operation, while placebo was administered to C-Group, respectively.

Patients randomly received medication, in sealed envelopes, from an anaesthetic operating department practitioner, who did not participate in the study. A capsule of pregabalin or placebo was in each envelope. The production of placebo took place in the hospital pharmacy,

**Table 1.** The Prince Henry Hospital Pain Score (PHH).

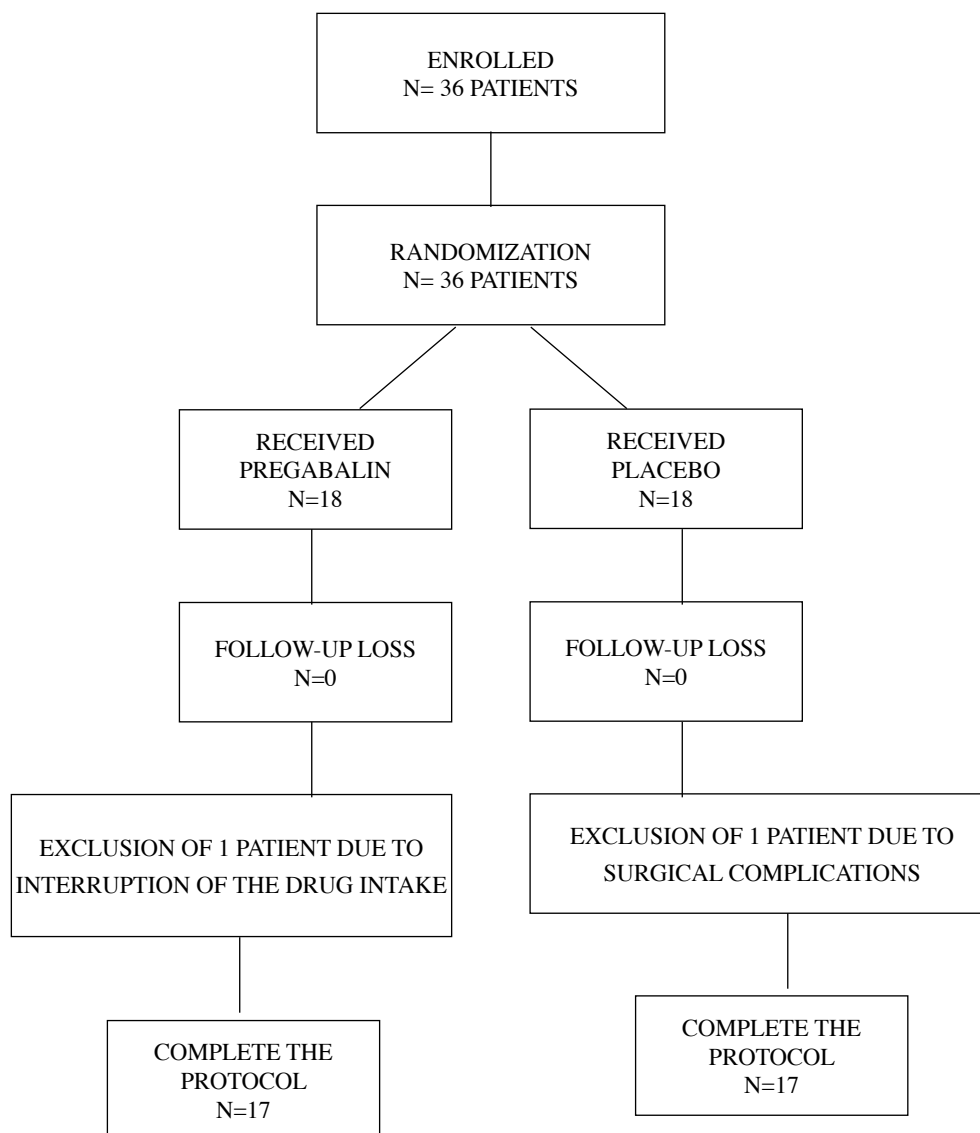
Prince Henry Hospital Pain Score (PHH)	
	NO pain at rest
0	NO pain in deep breath NO pain with cough
	NO pain at rest
1	NO pain in deep breath PAIN with cough
	NO pain at rest
2	PAIN in deep breath
3	Moderate PAIN at rest
4	Severe PAIN at rest

by removing the active substance from the pregabalin capsule and the addition of an inactive substance leaving the outer layer intact.

Patients received no premedication, except for the medications which the protocol specified. During their entrance to the operating room, basic monitoring, (electrocardiogram, arterial blood pressure, SpO<sub>2</sub>), was used. They were also evaluated with the pain, somnolence and nausea scales (T0).

Patients were pre-oxygenated for three minutes with FiO<sub>2</sub>=1 and then anaesthesia was induced with fentanyl 2.5 mcg.kg<sup>-1</sup>, propofol 2-2.5 mg.kg<sup>-1</sup> and for neuromuscular blockade rocuronium 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> was used to facilitate endotracheal intubation. Anaesthesia was maintained with a mixture of gases (2 L/min, 60% N<sub>2</sub>O in O<sub>2</sub>) and 1% sevoflurane. After intubation, a nasogastric tube was placed for the decompression of the stomach. Additional propofol or/and fentanyl were administered, depending on the patient's needs (perspiration, increased heart rate, increased blood pressure), as well as rocuronium 10 mg, intermittently, with the concurrent use of a neurostimulator (T1 25%). For the prevention of nausea and vomiting, metoclopramide 10 mg and droperidol 0.625 mg IV were administered to all patients, after anaesthesia was induced. At the end of surgery, neuromuscular blockade was reversed with neostigmine 0.04 mg.kg<sup>-1</sup> and atropine 0.02 mg.kg<sup>-1</sup>. After extubation, patients were transferred to the post anaesthesia care unit (PACU), where they remained for, approximately, one hour.

In the PACU, patients' respiratory and heart rates saturation of haemoglobin in O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) and arterial blood pressure were recorded. The estimation of postoperative

**Table 2.** Patients flow chart.

pain with VAS and PHH scales was also recorded, along with somnolence and nausea scales (T1). Tramadol was administered to patients (100 mg to 250 mg IV, depending on their needs), on demand.

Upon their return to the ward, tramadol 1 mg.kg<sup>-1</sup> IV was administered with an interval of  $\geq 4$  h, when VAS score was  $\geq 4$ , (maximum daily dose 450 mg), for the first postoperative day. Patients also received paracetamol 1,000 mg IV, as a rescue analgesic while on the second postoperative day, paracetamol 500 mg per os was given every five hours on demand. During their hospitalization, an anaesthesiologist recorded haemodynamic and respiratory parameters, pain, nausea and somnolence scale ratings, analgesic consumption, as well as adverse effects and drugs administered to treat them (metoclopramide,

diphenhydramine), at 2, 4, 8, 24, 48, and 72 hours postoperatively.

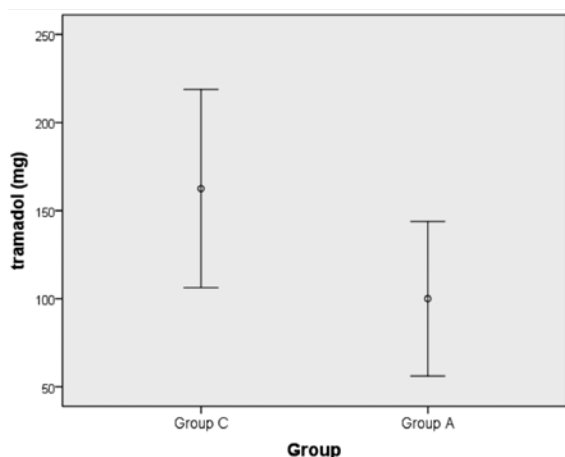
Operations were performed by two surgeons, highly experienced in modified radical mastectomies. Comparison of demographics, including ASA classification, duration of operation and anaesthesia, as well as appearance of adverse effects, was estimated using the t-test. Total consumption of tramadol and paracetamol by both groups was compared, using the Mann-Whitney test (nonparametric statistical hypothesis test), while the PHH and VAS scores were compared by using the Mantel-Haenszel  $\chi^2$  test for linear association. Level of statistical significance for all analyses was defined  $P < 0.05$ .

**Results**

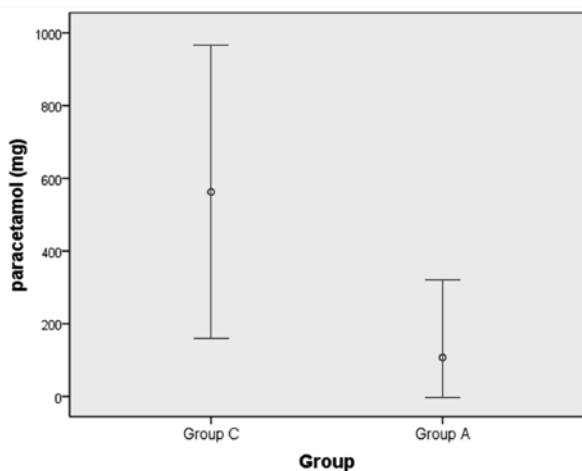
From January to July 2010, 36 patients who met the selection criteria were included in the study. A patient was excluded from group C due to the appearance of surgical

**TABLE 3.** Demographic data.

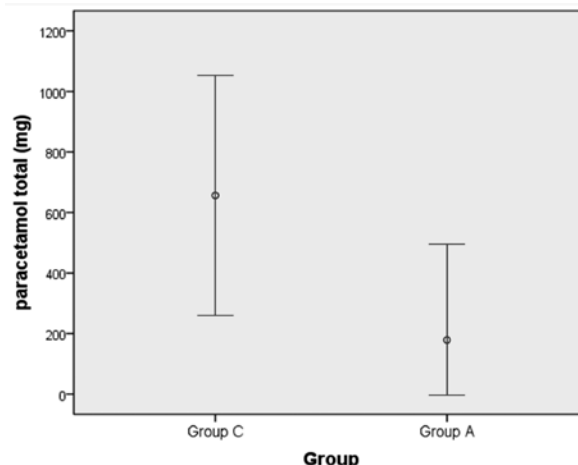
	GROUP A	GROUP C
Patients	17	17
Age (years)	48	44
Weight (kg)	72	70
Height (cm)	162	163
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	27.48	26.35
Duration of operation (min)	134.66	123.23



**Figure 1.** Tramadol consumption during the first 24 hours postoperatively.



**Figure 2.** Paracetamol consumption during the first 48 hours postoperatively.



**Figure 3.** Total consumption of paracetamol during the 72 hours postoperatively.

complications and another one was excluded from group A due to refusal of taking the medication of the study. Eventually, data from 34 patients were analyzed, (table 2).

Demographic data are shown in table 3 and none statistical difference was observed between the two groups.

Total consumption of tramadol was reduced in group A, 92.86 (33.15) mg, compared with group C, 162.50 (56.30) mg, (P<0.029), during the first 24 hours, postoperatively. Total consumption of paracetamol was also reduced in group A, 107.14 (212.90) mg compared to 562.50 (403.00) mg in group C, (P<0.018), 48 hours after surgery. Seventy two hours postoperatively, total consumption of paracetamol was 178.60 (316.70) mg in group A and 656.20 (396.00) mg in the control group, (P<0.0021). (Figures 1, 2, 3).

Preoperatively and for the next 48 postoperative hours, group A had a greater tendency to sleepiness, in comparison with group C, with a marginal statistical difference, (P=0.04). VAS and PHH scales did not show statistically significant differences. Regarding the adverse effects recorded, except drowsiness, there had been no statistically significant differences between the two groups (vomiting, dizziness, blurred vision).

**Discussion**

A retrospective study reports that 60% of the patients who underwent a mammary gland operation experiences severe, acute, postoperative pain.<sup>11</sup> The improvement of postoperative pain management is important because it can reduce morbidity,<sup>12</sup> hospitalization cost and chronic pain development.<sup>13</sup>

Pregabalin is an anti-epileptic with a pharmacological



profile similar to that of its predecessor, gabapentin. Like gabapentin, pregabalin is a structural analogue of GABA, although the compound doesn't interact with GABA-A or -B receptors, and neither affects GABA intake. It is selectively connected with the high-affinity  $\alpha 2$ - $\delta$  protein, an ancillary subunit of the voltage-dependent calcium channels. Just like gabapentin, pregabalin can alter the presynaptic release of several excitatory neurotransmitters, such as glutamate and norepinephrine and also, the release of sensory neuropeptides, such as substance P, but only under conditions corresponding to a serious inflammatory stimulation of the spinal cord. In comparison with gabapentin, pregabalin has a better pharmacological profile, since it is rapidly absorbed, shows linear pharmacokinetics and quickly permeates the blood-brain barrier after oral dosing.<sup>14</sup> Estimated time until maximum concentration in plasma is achieved ( $C_{max}$ ) is 1.3 hours. Pregabalin's oral bioavailability is  $\geq 90\%$  and doesn't depend on dose. These properties are the advantages of pregabalin, when administered preoperatively.

Research has been done, concerning the analgesic result of gabapentin, in many recent articles. Postoperative consumption of opioids, as well as side effects resulting from these, such as nausea and vomiting, had been significantly reduced, as the management of postoperative pain was more effective, but the incidence of somnolence and dizziness had become more frequent. Pregabalin has shown a similar analgesic result, by reducing postoperative pain in dental and laparoscopic hysterectomy operations, minor gynaecological operations and orthopaedic spinal operations.<sup>15-20</sup>

The results of the present study show that preoperative administration of pregabalin reduces patients' analgesic requirements postoperatively. Total consumption of tramadol, during the first 24 hours after the operation and total consumption of paracetamol at 48 and 72 hours, postoperatively was reduced, while the appearance rate of adverse effects and, more specifically somnolence, was higher, compared with placebo, in the treatment group (group A), with a marginal statistical difference, ( $P=0.04$ ). No statistically important differences were shown between pain scales, possibly as analgesic treatment was administered to patients when VAS score was  $\geq 4$ .

The postoperative analgesic effect of pregabalin differed in several studies.<sup>15-25</sup> Jokela et al.<sup>16</sup> administered pregabalin 300 mg or 150 mg or diazepam 10 mg one hour preoperatively and, 12 hours postoperatively, pregabalin

300 mg, or 150 mg or placebo, respectively, to three groups of patients who underwent a laparoscopic hysterectomy. They noted reduction in oxycodone consumption, postoperatively, in the group which received 600 mg of pregabalin in total, but this wasn't noted in the group which received 300 mg in total, neither in the diazepam group. In this study, the investigators chose to administrate the maximum proposed dose of pregabalin (600 mg) and a smaller dose (300 mg) that has been proved effective in patients with chronic neuropathic pain. It is possible that the 600 mg of pregabalin in combination with a coxib or a non steroid antiinflammatory drug would act synergistically reducing the consumption of opioid. High frequency of dizziness, headache and blurred vision was noted in the group which received 600 mg of pregabalin. A long term therapy with pregabalin starts with the administration of small doses, that are gradually increased to the maximum proposed dose of 600 mg. Probably, the administration of 600 mg of pregabalin in patients, who were never before exposed to the drug, caused the appearance of intense adverse effects, that are not often seen in prolonged treatment with pregabalin. Also, it should be pointed out that in the present study, the maximum proposed dose of pregabalin was used in order to have a positive effect on the reduction of the opioid drugs consumption postoperatively. In another study, Jokela et al.<sup>17</sup> administered 75 mg or 150 mg of pregabalin or 5 mg of diazepam in three groups of patients who underwent minor gynaecological surgery. Postoperatively, all patients received systematic analgesia. Their conclusion was that VAS score at rest and in motion was reduced in the group of patients who received 150 mg of pregabalin, in comparison with the group that received diazepam 5 mg.

Our results agree with the study of Agarwal et al.,<sup>18</sup> who preoperatively administered one dose of pregabalin 150 mg or placebo, one hour before a laparoscopic cholecystectomy operation. As a result, there was a decrease in postoperative pain (static and dynamic), as well as a reduction in the patient-controlled consumption of fentanyl. In the research of Hill et al.<sup>19</sup> for pain treatment after dental extraction, the postoperative administration of pregabalin proved more effective in the reduction of acute pain, in comparison with ibuprofen. Reuben et al.<sup>20</sup> observed that postoperative administration of pregabalin 150 mg to patients who underwent lumbar discectomy was as effective as celecoxib administration was in the reduction of postoperative pain and patient-controlled consumption of morphine.

However, there are studies in which no statistically significant reduction was noticed in total consumption of postoperative analgesia, for patients who received pregabalin preoperatively. In a study of Seong-Huang et al.,<sup>21</sup> patients who underwent laparoscopic cholecystectomy were administered pregabalin 150 mg one hour preoperatively and 150 mg, 12 hours after the first dose, or placebo, respectively, in the control group. Their results did not show any significant difference between the two groups, regarding total consumption of ketorolac, appearance rate of post laparoscopic shoulder pain - PLSP), PLSP pain score and rescue analgesic requirement. Pregabalin is widely used for the treatment of chronic neuropathic pain. Although it has analgesic properties and reduces the peripheral and central sensitization after neurological and tissue damage, in the present study it didn't prove effectiveness in reducing the PLSP. The most probable explanation is that pregabalin reduces the pain sensation in the installation of chronic nerve awareness after nerve or tissue damage and not after peripheral nerve acute damage. Another explanation is that central awareness, which is a procedure that seems to be reduced by pregabalin, is not the basic mechanism of the PLSP development.

Paech et al.,<sup>22</sup> administered pregabalin 100 mg orally or placebo, respectively, to patients who underwent minor gynaecological surgery involving the uterus, one hour preoperatively. Their results did not show any significant difference in acute postoperative pain relief and patients of the treatment group developed higher nausea and vomiting rates. These results could have various explanations. First, the pain scores in the placebo group were inferior from those predicted and they presented a wide variability. In

the same group of patients there were women with high initial pain scores that were reduced later, women with low pain scores that remained unaffected and women with zero pain scores that were increased later on. Consequently, the study presents a reduced power to prove any difference on acute pain control between the two groups. Second, the administered dose of pregabalin is probably sub-therapeutic, in order to avoid the side effects of higher doses of pregabalin. Also, pregabalin, that is effective in the reduction of bone and somatic pain, is probably less effective in the reduction of visceral pain.

Different study results are possibly due to the different way of pregabalin administration, its pharmacokinetics, postoperative analgesic requirements depending on the type of surgery and the postoperative treatment protocol chosen (combinations with other analgesic categories).<sup>23-25</sup> Regarding pregabalin's administration form, many conflicting conclusions have been published. There are researchers who assert that a large dose of pregabalin preoperatively is adequate for pain relief and reduction in analgesic consumption. On the other hand, patients receiving a larger pregabalin dose experience side-effects more frequently (dizziness, somnolence, nausea, vomiting).<sup>26</sup>

In conclusion, preoperative, oral administration of pregabalin at night and one hour before surgery seems to be an easy, effective and safe method for the treatment and reduction of the acute, postoperative pain in patients undergoing modified radical mastectomy.

## References

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 2007; 18:581-92.
2. Argyriou Th, Papadopoulos N, Sortsis A, Tarlatzis V. Current breast cancer incidence and mortality. *Hellenic Obstetrics and Gynecology* 2009; 21:296-8.
3. Dardavesis Th. Epidemiology of breast carcinoma. *Medical Issues* 2010; 56:12-7.
4. Zafrafas M, Tsalikis T, Papadopoulos A, Sortsis A, Tarlatzis V. Subsidiary treatment for breast cancer: basic principles. *Hellenic Obstetrics and Gynecology* 2009; 21:164-9.
5. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95:985-91.
6. Fassoulaki A. Brachial plexus block for pain relief after modified radical mastectomy. *Anesth Analg* 1982; 61:986-7.
7. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemeni A, Hogan Q. EMLA reduces acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25:350-5.
8. Fassoulaki A, Triga A, Melemeni A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005; 101:1427-32.
9. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemeni A, Hogan Q. Regional block and mexiletine: the effect on pain after

- cancer breast surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26:223-8.
10. Fecho K, Miller NR, Merritt SA, Klauber-Demore N, Hultman CS, Blau WS. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. *Pain Med* 2009; 10:708-15.
  11. Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Van Aken H. Acute pain management: analysis implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:566-75.
  12. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996; 12:50-5.
  13. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Bush JA, Randinitis EJ, Corrigan BW, Haig GM, Boyd RA, Wesche DL. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:941-50.
  14. Torda TA, Hann P, Mills G, De Leon G, Penman D. Comparison of extradural fentanyl, bupivacaine mixtures for pain relief after abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74:35-40.
  15. Freedman BM, O'Hara E. Pregabalin has opioid-sparing effects following augmentation mammoplasty. *Aesthet Surg J* 2008; 28:421-4.
  16. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008; 134:106-12.
  17. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2008; 100:834-40.
  18. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2008; 101:700-4.
  19. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathé H, Murray G. Pregabalin in patient with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 2001; 5:119-24.
  20. Reuben S, Buvanendran A, Kroin J, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2006; 103:1271-7.
  21. Seong-Hwan C, Hae-Won L, Hae-Kyoung K, Seong-Hyop K, Duk-Kyung K. An evaluation of perioperative pregabalin for prevention and attenuation of postoperative shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2009; 109:1284-6.
  22. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg* 2007; 105:1449-53.
  23. Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, Randall S, Adamiec-Malmstroem L, Graungaard BK, Holst PE, Hilsted KL, Dahl JB. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2008; 101:535-41.
  24. Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G, Lech K, Hilsted KL, Fomsgaard JS, Lose G, Dahl JB. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53:227-35.
  25. Peng PW, Li C, Farcas E, Haley A, Wong W, Bender J, Chung F. Use of low-dose pregabalin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2010; 105:155-61.
  26. Buvanendran A, Kroin JS, Della Vall CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 110:199-207.

Κλινική περίπτωση

## Η υπαραχνοειδής χορήγηση κλονιδίνης στην αντιμετώπιση κεντρικού νευροπαθητικού πόνου από τραύμα του νωτιαίου μυελού

Γ. Παπαδόπουλος, Ε. Αρναούτογλου, Γ. Παπαθανάκος, Ε. Λαού, Π. Τζίμας, Μ. Καρανικόλας

---

### Περίληψη

Χρόνιος νευροπαθητικός πόνος εμφανίζεται στο 26% έως το 96% των ασθενών μετά τον τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης και του νωτιαίου μυελού, στο επίπεδο της βλάβης ή κάτω από αυτό, με απώλεια της φυσιολογικής αίσθησης. Οι θεραπευτικές προσπάθειες είναι συχνά αναποτελεσματικές. Καθώς ο πόνος αυτός μπορεί να είναι ανθεκτικός στα από του στόματος ή παρεντερικά χορηγούμενα αναλγητικά, μπορεί να απαιτηθούν για την αντιμετώπισή του επεμβατικές θεραπείες. Η υπαραχνοειδής χορήγηση βακλοφαίνης, κλονιδίνης, οπιοειδών, ή/και ο συνδυασμός με τοπικά αναισθητικά προσφέρει σημαντική ανακούφιση. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ασθενούς 63 ετών με βλάβη νωτιαίου μυελού και ανθεκτικό νευροπαθητικό πόνο επί είκοσι τέσσερα συνεχή έτη, που υφέθηκε πλήρως με τη συνδυασμένη υπαραχνοειδή χορήγηση κλονιδίνης, μορφίνης και βακλοφαίνης.

**Λέξεις κλειδιά:** Αναλγησία. Αναλγητικά μη οπιοειδή. Αναλγητικά οπιοειδή. Νωτιαίος μυελός. Πόνος. Συσκευές

---

Ο πόνος μετά τον τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης και του νωτιαίου μυελού είναι σχετικά συχνός και μπορεί να έχει χαρακτηριστικά νευροπαθητικού και αλγαισθητικού πόνου.<sup>1,2</sup> Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας,<sup>3</sup> 26% έως 96% των ασθενών με τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης αναφέρουν πόνο στο επίπεδο της βλάβης ή κάτω από αυτό, όπου υπάρχει απώλεια της αισθητικότητας, ενώ το 35% των ασθενών περιγράφει τον πόνο ως σοβαρό. Ο νευροπαθητικός πόνος είναι ο πιο δύσκολα κατανοητός.

Τα από του στόματος χορηγούμενα αναλγητικά, συμπεριλαμβανομένων των αντιεπιληπτικών, των αντικαταθλιπτικών και των οπιοειδών, μπορούν να ανακουφίσουν, αλλά συχνά είναι αναποτελεσματικά ή δεν γίνονται καλά ανεκτά. Η υπαραχνοειδής χορήγηση κλονιδίνης, μόνη της ή

σε συνδυασμό με οπιοειδή, μπορεί να προσφέρει σημαντική ανακούφιση από το νευροπαθητικό πόνο και, επομένως, αποτελεί λογική επιλογή για ασθενείς με επίμονο πόνο μετά τον τραυματισμό στη σπονδυλική στήλη.<sup>4</sup>

Παρουσιάζουμε την περίπτωση ασθενούς 63 ετών με τραυματισμό σπονδυλικής στήλης και διατομή νωτιαίου μυελού, ο οποίος υπέφερε από σοβαρό, ανθεκτικό νευροπαθητικό πόνο για είκοσι τέσσερα χρόνια και παρουσίασε σημαντική μακροχρόνια ανακούφιση με τη συνδυασμένη υπαραχνοειδή χορήγηση κλονιδίνης, μορφίνης και βακλοφαίνης.

### Παρουσίαση περιστατικού

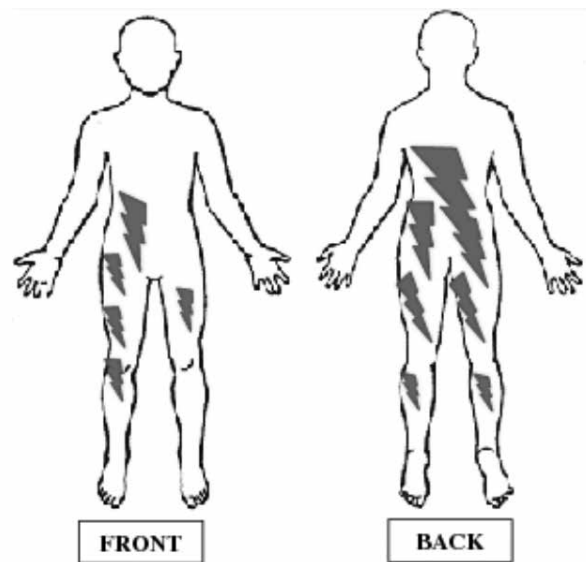
Άνδρας 63 ετών σήμερα, υπέστη μερική παραπληγία από κάταγμα στον Θ<sub>8</sub> σπόνδυλο, από ένα αυτοκινητιστικό ατύχημα που συνέβη το 1984. Αξιολογήθηκε στο ιατρείο πόνου της Κλινικής μας για σοβαρό ανθεκτικό πόνο στην πλάτη (lower back),

στην οσφύ και στα κάτω άκρα, (εικόνα 1), το 2007. Ο ασθενής παρουσίαζε επίσης σημαντικού βαθμού σπαστικότητα.

Στο ιστορικό, ο ασθενής ανέφερε ότι ο πόνος του άρχισε την ημέρα του τραυματισμού του και σταδιακά επιδεινώθηκε μετά τη χειρουργική επέμβαση σπονδυλοδεσίας στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ), δύο ημέρες μετά το ατύχημα. Η από του στόματος χορήγηση βακλοφαίνης, αρχικά παρείχε σχετική ανακούφιση στη σπαστικότητα, αλλά σταδιακά, ο πόνος υποτροπίασε και παρά την από του στόματος χορήγηση αναλγητικών έγινε ανυπόφορος τα τελευταία δύο χρόνια πριν να προσέλθει στο ιατρείο πόνου. Παρά τις επίμονες ερωτήσεις μας δεν κατέστη σαφές γιατί ο πόνος εντάθηκε σημαντικά είκοσι δύο χρόνια μετά τον τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης. Ο ασθενής αρνήθηκε οποιοδήποτε επιπρόσθετο τραυματισμό, χειρουργική επέμβαση, σημαντικό γεγονός στη ζωή του ή κάποιο άλλο γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήει τη σημαντική επιδείνωση του πόνου. Επίσης ο ασθενής δεν είχε ψυχιατρικό ιστορικό, δεν έκανε χρήση καπνού, αλκοόλ ή άλλων εθιστικών ουσιών και ήταν ανάπηρος λόγω της παραπληγίας. Ζούσε σε μια απομονωμένη αγροτική περιοχή, 180 χιλιόμετρα (2,5 ώρες οδήγηση) από το νοσοκομείο και ο τριαντάχρονος γιός του εμπλέκονταν ενεργά στη φροντίδα του πατέρα του.

Το θεραπευτικό σχήμα που λάμβανε από το στόμα περιλάμβανε: βακλοφαίνη 20 mg (δύο δισκία) κάθε 2-4 ώρες, αμιτρυπιλίνη 75 mg πρωί-βράδυ, γκαμπαπεντίνη 800 mg πρωί-μεσημέρι-βράδυ, πρεγκαμπαλίνη 75 mg πρωί-βράδυ,<sup>5</sup> υπόθετα κωδεΐνης/ακεταμινοφαίνης τέσσερις φορές την ημέρα και διαζεπάμη 50 mg ημερησίως.

Κατά την πρώτη επίσκεψη αξιολόγησης ο ασθενής ήταν ιδιαίτερα ανήσυχος, δύσκολος στην προσέγγιση και οι εκφράσεις του προσώπου του έδειχναν ότι βίωνε έντονο πόνο (προσωπείο του πόνου). Ανέφερε πόνο που δύσκολα ο ίδιος μπορούσε να περιγράψει. Ο πόνος ήταν συνεχής, καυστικός, με εξάρσεις και με δυσάρεστη, πολύ έντονη και ανυπόφορη αίσθηση πίεσης και σφιξίματος στα κάτω άκρα και στην πλάτη. Η βαθμολογία στην οπτική αναλογική κλίμακα του πόνου (VAS) ήταν 10/10 στη χειρότερη καταγραφή



**Εικόνα 1.** Τοπογραφική κατανομή του πόνου.

και 7/10 στην καλύτερη.

Κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε παραπληγία με επίπεδο αισθητικότητας στο Θ<sub>9</sub> νευροτόμιο και σπαστικότητα των κάτω άκρων, η οποία περιορίζε τη λειτουργικότητα και την αυτοεξυπηρέτησή του (Ashworth score 3). Η χρήση βύσματος βάμβακος προκαλούσε αλλοδυνία.

Ο απεικονιστικός έλεγχος περιλάμβανε απλές ακτινογραφίες της ΘΜΣΣ, οι οποίες ανέδειξαν ανέπαφη σπονδυλοδεσία χωρίς ενδείξεις αστοχίας των υλικών και CT μυελογραφία, η οποία ανέδειξε κάταγμα στο σώμα του Θ<sub>8</sub> σπονδύλου, πεταλεκτομή και οπίσθια σπονδυλοδεσία από τον Θ<sub>7</sub> έως τον Θ<sub>10</sub> σπονδύλους με ράβδους και βίδες, χωρίς όμως να υπάρχουν στοιχεία στένωσης του σπονδυλικού σωλήνα ή των σπονδυλικών τρημάτων. Η MRI της ΘΜΣΣ έδειξε ότι υπήρχε διατομή του νωτιαίου μυελού στο επίπεδο του Θ<sub>8</sub>.

Στον ασθενή προστέθηκε μορφίνη από το στόμα σε δοσολογία έως 30 mg κάθε 6 ώρες, η οποία είχε σαν μοναδικό αποτέλεσμα την εμφάνιση παρενεργειών, όπως σημαντική δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετο και ζάλη.

Ακολούθως, καθώς ο ασθενής είχε ήδη δοκιμάσει πολλά φάρμακα για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, αποφασίσαμε να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα της νευραξονικής αναλγησίας.

Λόγω των υψηλών δόσεων της βακλοφαίνης από το στόμα (>120 mg ημερησίως) χωρίς αποτέλεσμα

στη σπαστικότητα, διενεργήθηκε δοκιμασία υπαραχνοειδούς έγχυσης βακλοφαίνης (50 mcg). Κατά τη νευρολογική εξέταση, που ακολούθησε, 6, 12 και 24 ώρες μετά, είχε θετικό αποτέλεσμα (Ashworth score 1), χωρίς ύφεση του πόνου, ο οποίος παραδόξως ήταν ακόμη «πιο ανυπόφορος». Ακολούθησε δοκιμασία υπαραχνοειδούς έγχυσης μορφίνης σε δοσολογία 0,2 mg, το αποτέλεσμα της οποίας δεν ήταν ικανοποιητικό. Η βαθμονόμηση μεταβλήθηκε από VAS 9/10 σε VAS 7/10 στις έξι ώρες μετά τη δοκιμασία και ακολούθως επανήλθε στην αρχική της τιμή.

Βασιζόμενοι στην επιτυχή δοκιμή με τη βακλοφαίνη, τοποθετήσαμε υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο στον ασθενή υπαραχνοειδή καθετήρα, μέσω του O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> διαστήματος, στο ύψος του Θ<sub>6</sub> σπονδύλου και ο καθετήρας στο άλλο του άκρο συνδέθηκε με πλήρως εμφυτεύσιμη αντλία (Archimedes Implantable Infusion Pump, Codman, Raynham, MA, USA) συνεχούς και σταθεράς ροής (0,53 ml/ημέρα), στην πρόσθια κοιλιακή χώρα. Μέσω της αντλίας χορηγήθηκαν υπαραχνοειδώς στον ασθενή ημερησίως βακλοφαίνη 100 mcg, ενώ για την αντιμετώπιση του πόνου μορφίνη 0,4 mg και κλονιδίνη 5 mcg. Σημειώνουμε ότι η ziconotide (φάρμακο πρώτης επιλογής) δεν ήταν διαθέσιμη στην Ελλάδα.

Κατά την επανεξέταση του ασθενούς, 75 ημέρες μετά, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της σπαστικότητας (Ashworth score 1), του συνεχούς πόνου >50% και σημαντική μείωση της συχνότητας των επεισοδίων παροξυσμικού πόνου >50%, τα οποία όμως συνέχιζαν να είναι βασανιστικά για τον ασθενή, ιδιαίτερα κατά τις νυχτερινές ώρες. Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στη διάθεση του ασθενούς, στις σχέσεις του με τους άλλους και στις γενικές δραστηριότητές του. Ο ασθενής συνέχιζε να λαμβάνει από το στόμα βακλοφαίνη, τη δοσολογία της οποίας είχε μειώσει σημαντικά και είχε σταματήσει τη μορφίνη, τη διαζεπάμη, την ακεταμινοφαίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ). Η κατάστασή του παρέμεινε σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητη για πέντε μήνες, αυξήθηκε όμως η υπαραχνοειδώς χορηγούμενη βακλοφαίνη σε 150 mcg/ημερησίως.

Καθώς τα παροξυσμικά επεισόδια του πόνου ήταν ενοχλητικά, αποφασίσαμε να νοσηλεύσουμε

τον ασθενή, με σκοπό να αυξηθεί η υπαραχνοειδώς χορηγούμενη κλονιδίνη από 5 σε 30 mcg/ημερησίως, υπό κατάλληλη παρακολούθηση, λόγω του συνδυασμού της με τη βακλοφαίνη.

Στην εξέταση που ακολούθησε είκοσι τέσσερις ώρες μετά την αύξηση της κλονιδίνης σε 30 mcg/ημερησίως, ο ασθενής ανέφερε για πρώτη φορά πλήρη ύφεση του πόνου, τόσο του συνεχούς, όσο και των επεισοδίων παροξυσμικού πόνου. Καταγράφηκαν όμως τις δύο πρώτες ημέρες υποτασικά επεισόδια (συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg), τα οποία αντιμετωπίστηκαν με τη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών και δεν επανεμφανίστηκαν.

Η δόση της κλονιδίνης δεν μειώθηκε, επειδή επιλέξαμε να διατηρήσουμε το άριστο αναλγητικό αποτέλεσμα, ενώ διατηρήσαμε συνεχή επικοινωνία με τον ασθενή.

Σε επανεξέταση στους έξι μήνες ο ασθενής ανέφερε πλήρη ύφεση του συνεχούς καυστικού πόνου (VAS 0/10), χωρίς άλλα υποτασικά επεισόδια, πλήρη ύφεση των επεισοδίων παροξυσμικού πόνου, (το τελευταίο εξάμηνο αναφέρθηκαν μόνο δύο επεισόδια), πλήρη ύφεση της αλλοδυνίας, ενώ παρέμεινε ήπιο σφίξιμο στην οσφύ και στην πλάτη χαμηλά. Πέραν αυτού, ο ασθενής ανέφερε σημαντική βελτίωση στον ύπνο, στη διάθεση, στις σχέσεις του με τους άλλους και στην καθημερινότητά του. Επίσης η χορήγηση γκαμπαπεντίνης διακόπηκε και μειώθηκε σημαντικά η δοσολογία της αμιτρυπιλίνης (από 150 mg στα 50 mg ημερησίως), ενώ ο ασθενής σταμάτησε τη συνεχή τηλεφωνική επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό. Η κατάσταση παραμένει η ίδια μετά τέσσερα χρόνια, χωρίς να έχει μεταβληθεί η δοσολογία των φαρμάκων που χορηγούνται υπαραχνοειδώς.

## Συζήτηση

Παρουσιάσαμε την περίπτωση ασθενούς με ανθεκτικό νευροπαθητικό πόνο, μετά το τραύμα της σπονδυλικής στήλης και τη διατομή του νωτιαίου μυελού, δηλαδή κεντρικό πόνο, που αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με πλήρως εμφυτεύσιμη αντλία και υπαραχνοειδή χορήγηση βακλοφαίνης (150 mcg), μορφίνης (0,4 mg) και κλονιδίνης (30 mcg), ημερησίως.

Ο ασθενής υπέφερε για είκοσι τέσσερα χρόνια

από ανθεκτικό νευροπαθητικό πόνο που επηρέαζε σημαντικά την ποιότητα της ζωής του. Αν και δεν χρησιμοποιήσαμε κάποιο συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο, αξιολογήσαμε την ποιότητα της ζωής του βασιζόμενοι στις αναφορές του για την ένταση του πόνου, στην επίδραση που ο πόνος είχε στον ύπνο και στις γενικές δραστηριότητές του, στην παρουσία κατάθλιψης και στις σχέσεις του με τους άλλους ανθρώπους. Από τα στοιχεία αυτά ήταν εμφανές ότι, στον συγκεκριμένο ασθενή, ο πόνος επηρέαζε σημαντικά όλες τις πτυχές της ζωής του. Αναμφίβολα, ο ασθενής είχε ανάγκη ψυχολογικής υποστήριξης αλλά, δυστυχώς, δεν ήταν εφικτή η προσφορά της, επειδή ο ασθενής κατοικούσε σε αγροτική περιοχή 180 χιλιομέτρα μακριά από την κλινική μας.

Όσον αφορά στην επιλογή της υπαραχνοειδούς χορήγησης αναλγητικών, λάβαμε υπόψη μας τις συστάσεις του Polyanalgesic Consensus Conference του 2007<sup>6</sup> και αποφασίσαμε να συγχορηγήσουμε βακλοφαίνη, επειδή η σπαστικότητα ήταν εμφανώς μέρος του προβλήματος του ασθενή, ο οποίος παρουσίασε βελτίωση μετά την υπαραχνοειδή δοκιμαστική χορήγηση βακλοφαίνης.

Συμπερασματικά, αφού λάβαμε υπόψη μας όλα τα παραπάνω, ξεκινήσαμε υπαραχνοειδή αναλγησία με συνεχή έγχυση βακλοφαίνης 100 mcg, κλονιδίνης 5 mcg, και μορφίνης 0,4 mg/ημερησίως. Τελικά, αυξήσαμε τη δόση της κλονιδίνης από 5 σε 30 mcg/ημερησίως, θεωρώντας ότι η δοσολογία αυτή πλησιάζει τη μέση προτεινόμενη δοσολογία με βάση τη βιβλιογραφία. Ως αποτέλεσμα ήταν η πλήρης ύφεση του πόνου, που, όμως, συνδυάστηκε με επαναλαμβανόμενα υποτασικά επεισόδια για δύο ημέρες. Το αναλγητικό όφελος της συνεχούς συνδυασμένης υπαραχνοειδούς έγχυσης μορφίνης, κλονιδίνης και βακλοφαίνης συνέχιζε να υπάρχει κατά τον επανέλεγχο του ασθενούς στους δώδεκα μήνες και στα τέσσερα χρόνια.

Η υπαραχνοειδώς χορηγούμενη κλονιδίνη έχει δόσοεξαρτώμενη αναλγητική δράση, η οποία μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις νευροπαθητικού πόνου ή, όταν είναι επιθυμητή η μείωση της δόσης των οπιοειδών. Δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αναμένονται, (με προεξάρχουσες την υπόταση και τη βραδυκαρδία). Η παρακολούθηση του ασθενούς είναι απαραίτητη, όταν η δόση της υπαραχνοειδώς

χορηγούμενης κλονιδίνης αυξάνεται.<sup>7</sup> Αν και οι ημερήσιες δόσεις υπαραχνοειδούς χορήγησης που συστήνονται, (βακλοφαίνη 400 mcg και κλονιδίνη 30 mcg), είναι γενικώς καλά ανεκτές,<sup>8</sup> ο ασθενής μας παρουσίασε υποτασικά επεισόδια για δύο ημέρες μετά την αύξηση της δόσης της κλονιδίνης από τα 5 στα 30 mcg/ημερησίως. Η υπόταση αποδόθηκε στη συνδυασμένη υποτασική δράση της υπαραχνοειδώς χορηγούμενης βακλοφαίνης και κλονιδίνης,<sup>7,9</sup> ενώ ήταν έντονη, όταν η δόση της κλονιδίνης αυξήθηκε απότομα.

Η υπαραχνοειδής χορήγηση κλονιδίνης μπορεί να συνδυασθεί με υπαραχνοειδή χορήγηση μορφίνης, ειδικά όταν γίνεται προσπάθεια μείωσης των αναγκών σε μορφίνη. Οι Siddall και συν. έχουν περιγράψει την περίπτωση ασθενούς με τετραπληγία λόγω κατάγματος στον Α<sub>7</sub> σπόνδυλο, ο οποίος είχε κεντρικό νευροπαθητικό πόνο.<sup>10</sup> Αν και η υπαραχνοειδώς χορηγούμενη βακλοφαίνη αντικαταστάθηκε από υψηλές δόσεις μορφίνης, δεν υπήρξε όφελος σε αυτόν τον ασθενή. Η προσθήκη, όμως, κλονιδίνης 8 mcg σε μορφίνη 5 mg ημερησίως μείωσε τον πόνο πάνω από 50% και το αναλγητικό αποτέλεσμα παρέμεινε σταθερό σε επανεξέταση εννέα μήνες αργότερα.

Επιπρόσθετα, σε μια διπλή τυφλή κλινική μελέτη από τους Siddall και συν. στη θεραπεία κεντρικού πόνου μετά τον τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης, έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας της μορφίνης έναντι της κλονιδίνης και έναντι του συνδυασμού μορφίνης/κλονιδίνης για έξι ημέρες σε 15 ασθενείς. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο συνδυασμός μορφίνης/κλονιδίνης έχει το καλύτερο αποτέλεσμα.<sup>4</sup> Η ελάχιστη μέση ημερήσια αποτελεσματική δόση για τη μορφίνη ήταν 0,75 mg (εύρος 0,2-1,5 mg), για την κλονιδίνη ήταν 50 mcg (εύρος 50-100 mcg) ενώ η συγχορήγηση μορφίνης/κλονιδίνης είχε καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα. Η ανταπόκριση στην κλονιδίνη ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς, οι οποίοι είχαν μέτρια ανταπόκριση στη μορφίνη.

Ο συνδυασμός της υπαραχνοειδούς χορήγησης κλονιδίνης 60 mcg/ημερησίως<sup>11</sup> με την υπαραχνοειδή χορήγηση μορφίνης και βουπιβακαΐνης είναι αποτελεσματικός στο χρόνιο πόνο καλοήθους αιτιολογίας, ενώ ο συνδυασμός μορφίνης με τοπικά αναισθητικά βελτιώνει τον έλεγχο του πόνου και μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της μορφίνης

σε ασθενείς με χρόνιο καρκινικό πόνο.<sup>12</sup> Ωστόσο, συγκρινόμενη με τη χορήγηση μόνο μορφίνης, η προσθήκη βουπιβακαΐνης στην υπαραχνοειδώς χορηγούμενη μορφίνη δεν βελτίωσε τον έλεγχο του πόνου καλοήθους αιτιολογίας σε μια πολυκεντρική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.<sup>13</sup>

Στην περίπτωσή μας, η συνδυασμένη υπαραχνοειδής χορήγηση κλονιδίνης, βακλοφαΐνης και μορφίνης μπορεί να συνέβαλε στην επιτυχή έκβαση. Δεδομένου ότι η υπαραχνοειδής αναλγησία αποτελεί την πιο αποτελεσματική μέθοδο στην αντιμετώπιση του ανθεκτικού νευροπαθητικού πόνου και, ίσως, χρειαστεί να συνεχιστεί για πολλά χρόνια, η πιο αξιόπιστη και οικονομική μέθοδος για τη χορήγηση μακροχρόνιας υπαραχνοειδούς αναλγησίας σε αυτόν τον δύσκολο πληθυσμό ασθενών, πιθανώς είναι οι εμφυτεύσιμες αντλίες υπαραχνοειδούς έγχυσης. Για την επιλογή της αναλγητικής αγωγής και για την τιτλοποίηση των δόσεων, ελήφθησαν υπόψη οι συστάσεις του Polyanalgesic Consensus Conference του 2007, πλην όμως έγινε εξατομίκευση της θεραπείας στον συγκεκριμένο ασθενή. Η απόφαση να αυξήσουμε

τη δόση της υπαραχνοειδώς χορηγούμενης κλονιδίνης και όχι της μορφίνης, βασίστηκε στο γεγονός ότι η μορφίνη, γενικά, θεωρείται λιγότερο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου. Πρόθεσή μας ήταν επίσης να ελαχιστοποιήσουμε την πιθανότητα εμφάνισης μακροχρόνιων ανεπιθύμητων ενεργειών της υπαραχνοειδώς χορηγούμενης μορφίνης, κρατώντας τη συγκέντρωσή της και την καθημερινή δόση της, όσο το δυνατόν πιο χαμηλά. Σήμερα, τέσσερα χρόνια αργότερα, ο ασθενής ακόμα απολαμβάνει το αξιοσημείωτα βελτιωμένο επίπεδο ζωής του, που οφείλεται σε αυτήν την παρέμβαση. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι πριν από τη βελτίωση του πόνου, μας τηλεφώνουσε τουλάχιστον δέκα φορές την εβδομάδα, ζητώντας μας βοήθεια και ισχυρότερα φάρμακα. Τώρα, ο ασθενής νιώθει τόσο καλά, που δεν χρειάζεται να προσέρχεται για βοήθεια. Τον καλούμε τηλεφωνικά μια φορά την εβδομάδα για να παρακολουθούμε την κατάστασή του και τον βλέπουμε κάθε 75 μέρες, όταν προσέρχεται για την πλήρωση της αντλίας του.

## Summary

G. PAPADOPOULOS, H. ARNAOUTOGLOU, G. PAPATHANAKOS, E. LAOU, P. TZIMAS, M. KARANIKOLAS. **Subarachnoid clonidine for treatment of central neuropathic pain after spinal cord injury.** *Acta Anaesthesiol Hel* 2014; 46:43-48.

Chronic neuropathic pain occurs in 26% to 96% of patients with spinal cord injury, usually at, or below the level of sensory loss and can persist for many years. As pain after spinal cord injury can be resistant to oral or intravenous analgesic medications, invasive pain therapies may be needed. Subarachnoid clonidine, opioids, baclofen and/or local anaesthetics occasionally confer significant relief, but no treatment modality is consistently effective. We present a 63-year old patient with spinal cord injury who experienced extremely severe neuropathic pain for twenty four years, which almost completely resolved after combined subarachnoid clonidine/morphine and baclofen administration.

## Βιβλιογραφία

1. Yeziarski RP. Spinal cord injury pain: spinal and supraspinal mechanisms. *J Rehabil Res Dev* 2009; 46:95-107.
2. Que JC, Siddall PJ, Cousins MJ. Pain management in a patient with intractable spinal cord injury pain: a case report and literature review. *Anesth Analg* 2007; 105:1462-73.
3. Dijkers M, Bryce T, Zanca J. Prevalence of chronic pain after traumatic spinal cord injury: a systematic review. *J Rehabil Res Dev* 2009; 46:13-29.
4. Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, Mather LE, Rutkowski SB, Cousins MJ. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg* 2000; 91:1493-8.
5. Tzellos TG, Papazisis G, Amaniti E, Kouvelas D. Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinal-cord injury: an evidence-based evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:851-8.



6. Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, Burton A, Caraway D, Dupen S, Eisenach J, Erdek M, Grigsby E, Kim P, Levy R, McDowell G, Mekhail N, Panchal S, Prager J, Rauck R, Saulino M, Sitzman T, Staats P, Stanton-Hicks M, Stearns L, Willis KD, Witt W, Follett K, Huntoon M, Liem L, Rathmell J, Wallace M, Buchser E, Cousins M, Ver Donck A. Polyanalgesic Consensus Conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2007; 10:300-28.
7. De Negri P, Borrelli F, Salvatore R, Visconti C, De Vivo P, Mastronardi P. Spinal anesthesia with clonidine and bupivacaine in young humans: interactions and effects on the cardiovascular system. *Minerva Anesthesiol* 1997; 63:119-25.
8. Middleton JW, Siddall PJ, Walker S, Molloy AR, Rutkowski SB. Intrathecal clonidine and baclofen in the management of spasticity and neuropathic pain following spinal cord injury: a case study. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:824-6.
9. Rifici C, D'Aleo G, D'Aleo P, Bramanti P, Saltuari L, Kofler M. Cardiovascular alterations heralded by intrathecal baclofen bolus. *NeuroRehabilitation* 2011; 28:389-93.
10. Siddall PJ, Gray M, Rutkowski S, Cousins MJ. Intrathecal morphine and clonidine in the management of spinal cord injury pain: a case report. *Pain* 1994; 59:147-8.
11. Rainov NG, Heidecke V, Burkert W. Long-term intrathecal infusion of drug combinations for chronic back and leg pain. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22:862-71.
12. Mercadante S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* 1999; 79:1-13.
13. Mironer YE, Haasis JC, Chapple I, Brown C, Satterthwaite JR. Efficacy and safety of intrathecal opioid/bupivacaine mixture in chronic nonmalignant pain: A double blind, randomized, crossover, multicenter study by the National Forum of Independent Pain Clinicians (NFIPC). *Neuromodulation* 2002; 5:208-13.

Case report

## Subarachnoid clonidine for treatment of central neuropathic pain after spinal cord injury

G. Papadopoulos, H. Arnaoutoglou, G. Papathanakos, E. Laou, P. Tzimas, M. Karanikolas

---

### Summary

Chronic neuropathic pain occurs in 26% to 96% of patients with spinal cord injury, usually at, or below the level of sensory loss and can persist for many years. As pain after spinal cord injury can be resistant to oral or intravenous analgesic medications, invasive pain therapies may be needed. Subarachnoid clonidine, opioids, baclofen and/or local anaesthetics occasionally confer significant relief, but no treatment modality is consistently effective. We present a 63-year old patient with spinal cord injury who experienced extremely severe neuropathic pain for twenty four years which almost completely resolved after combined subarachnoid clonidine/morphine and baclofen administration.

**Key words:** Analgesia. Apparatus. Non opioid analgesics. Opioid analgesics. Pain. Spinal cord.

---

Pain after spinal cord injury (SCI) is relatively common and may have both nociceptive and neuropathic characteristics.<sup>1,2</sup> According to a recent review,<sup>3</sup> 26% to 96% of patients with traumatic SCI experience pain, usually at, or below the level of sensory loss and 35% of them rate pain as severe. Neuropathic pain is the most difficult to understand.

Oral analgesics, including opioids, antidepressants and anticonvulsants may provide some relief, but are often ineffective or not well tolerated. Subarachnoid clonidine alone, or combined with opioids, baclofen and/or local anaesthetics may provide significant relief from neuropathic pain and therefore is a reasonable option for patients with persistent pain after SCI.<sup>4</sup>

We present the case of a 63-year old patient with SCI who suffered from severe, intractable neuropathic pain for twenty four years after spinal cord injury and experienced remarkable long-term relief with combined subarachnoid administration of clonidine, morphine and baclofen.

### Case report

A 63-year old Caucasian man sustained partial paraplegia after a T<sub>8</sub> vertebral fracture during a motor vehicle accident in 1984. He was evaluated at our pain

center for severe, intractable pain involving the lower back, the lumbar area and both lower extremities (figure 1) in 2007. The patient also experienced a significant degree of spasticity.

The patient stated his pain started on the day of injury, gradually worsened, and became unbearable after thoracic spinal fusion surgery two days after the accident. Oral baclofen initially conferred some relief, but the pain gradually returned and, despite appropriate oral analgesics, became excruciating approximately two years before evaluation in our pain center. Despite detailed questioning, it was not clear why pain markedly intensified twenty two years after SCI. The patient denied any additional injury, surgery, significant life event, or any other event that could explain this significant deterioration. The patient did not have any psychiatric history, denied tobacco, alcohol or drug abuse and was disabled due to paraplegia. He lived in an isolated rural area, 100 miles (2.5 hours driving) from the hospital and his 30-year old son was actively involved in his father's care.

During initial evaluation the patient was very anxious, difficult to approach, and his facial expression indicated that he was in severe pain. His pain was continuous of fluctuating intensity, sharp, burning and associated with unpleasant dysesthesias. Pressure and tightness sensations in the back and lower extremities were particularly intense and unpleasant. Visual analog scale

(VAS) pain scores were 10/10 at worst and 7/10 at best.

His oral medication regimen on initial evaluation included: baclofen 20 mg every 2-4 hours, amitriptyline 75 mg twice a day, gabapentin 800 mg three times a day, pregabalin 75 mg twice a day,<sup>5</sup> codeine/acetaminophen suppositories four times a day and diazepam 50 mg/day.

Physical examination revealed paraplegia with T<sub>9</sub> dermatomal distribution, marked allodynia to light touch and intense (Ashworth score 3) lower extremity spasticity interfering with function and self-care.

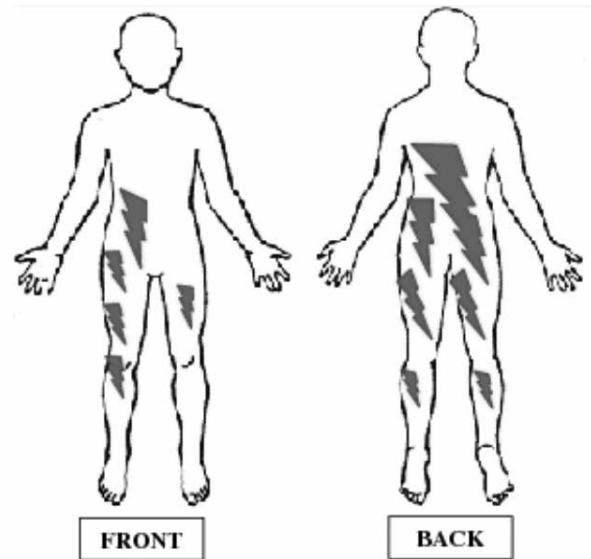
Diagnostic work up at the time of initial pain management consultation included plain thoracic spine X-rays, which revealed solid spinal fusion without evidence of hardware failure, and CT myelogram, which showed an old T<sub>8</sub> vertebral body fracture, laminectomy and posterior fusion from T<sub>7</sub> to T<sub>10</sub> with rods and screws, but no evidence of spinal canal or foraminal stenosis, whereas thoracic spine MRI revealed transection of the spinal cord at T<sub>8</sub>.

Oral morphine 30 mg every 6 hours was added to his medications on his first visit to our pain center, but due to adverse effects (constipation, nausea, dizziness) and no pain relief, it was discontinued.

Thereafter, as the patient had already undergone many anti-neuropathic pain medications, we decided to evaluate the effectiveness of neuraxial analgesia.

A subarachnoid baclofen 50 mcg trial demonstrated significant functional improvement (Ashworth score 1) 6, 12 and 24 hours after the injection. However, despite this improvement, the patient continued to complain about excruciating pain. Therefore, a second subarachnoid trial was conducted with subarachnoid morphine 0.2 mg, resulting in pain intensity reduction in the VAS scores from 9/10 to 7/10 that only lasted for six hours and later returned to previous intensity.

Based on this successful trial, a subarachnoid continuous infusion (0.53 ml/day) pump (Archimedes Implantable Infusion Pump, Codman, Raynham, MA, USA) was implanted under the anterior abdominal wall under fluoroscopic guidance. The catheter was positioned at the L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> interspace and the catheter tip was advanced to the T<sub>6</sub> level. The patient was sent home with a continuous subarachnoid infusion of baclofen 100 mcg/day, clonidine 5 mcg/day and morphine 0.4 mg/day. Although ziconotide is a first-line polyanalgesic conference recommendation, this was never tried, because at that time it was not commercially available



**Figure 1.** Topographical distribution of pain.

in Greece.

Seventy five days later, spasticity had improved significantly (Ashworth score 1), pain intensity had decreased significantly (>50%) and frequency of paroxysmal pain episodes was reduced by >50%. However, remaining painful episodes were still very distressing, especially at night. Sleep, activity level, mood and interaction with family, friends and neighbours had not improved, but medication consumption was reduced. The patient was still taking oral baclofen (at significantly reduced dose), but had discontinued morphine, diazepam, acetaminophen and NSAIDs. As his situation remained largely unchanged over the past five months, we decided to increase subarachnoid baclofen dose to 150 mcg/day.

Furthermore, as the paroxysmal pain remained severe, we decided to hospitalize the patient, in order to increase the subarachnoid clonidine dose from 5 to 30 mcg/day under appropriate monitoring.

Twenty four hours after subarachnoid clonidine dose was increased to 30 mcg/day, the patient complained of dizziness, but he also stated he was pain-free. Marked hypotension was noted the first two days (systolic arterial blood pressure was <90 mmHg and dizziness resolved promptly after hypotension was treated with fluids and vasoconstrictors. Hypotension did not reappear the following days.

The clonidine dose was not reduced as we chose to maintain the excellent analgesic effect and we maintained constant communication with the patient.

Six months later, the patient reported complete

resolution of the constant burning pain (VAS 0/10) but mild tightening/clasping sensations persisted in the back. Hypotension or dizziness was no longer a problem and he only had two painful (VAS 4-5/10) episodes in six months. Sleep, social interaction, activity level and quality of daily life were markedly improved. The patient was no longer taking opioids or gabapentin, but was still taking amitriptyline 50 mg every night. He no longer needed to call us requesting pain medications. The situation remained the same during the next four years, without changing the dosage of any subarachnoid administered drug.

## Discussion

We presented the case of a 63-year old patient who suffered from severe, intractable neuropathic pain after spinal cord injury and experienced remarkable long-term relief with combined subarachnoid administration of clonidine (30 mcg/day), morphine (0.4 mg/day) and baclofen (150 mcg/day).

This patient suffered from SCI-related intractable neuropathic pain for twenty four years significantly affecting his quality of life (QOL). Although we did not use a specific QOL questionnaire, we evaluated QOL based on reported pain intensity, interference of pain with sleep and activity, the presence of depression and the interaction with other people. It was obvious that, in this particular patient, pain was markedly interfering with all these aspects of life. We considered psychological and/or psychiatric interventions, but we chose to proceed with interventional analgesic techniques, as psychological services were not available where the patient lived.

With regards to the choice of subarachnoid analgesic medications, we took into consideration the 2007 Polyanalgesic Consensus Conference recommendations<sup>6</sup> and we decided to co-administer baclofen because spasticity was clearly a component of the patient's pain problem and the patient had reasonable improvement after the subarachnoid baclofen trial.

Consequently, after taking all these considerations into account, we started subarachnoid analgesia with continuous subarachnoid infusion of baclofen 100 mcg/day, clonidine 5 mcg/day and morphine 0.4 mg/day. Finally, increasing clonidine dose from 5 to 30 mcg/day resulted in complete pain resolution, but caused repeated episodes of serious hypotension for two days. The analgesic benefit of continuous combined subarachnoid

infusion of clonidine, baclofen and morphine were still present at the 12-month and 4-year follow-up.

Subarachnoid clonidine has a dose-dependent analgesic effect, which can be very helpful, particularly in cases of neuropathic pain or when opioid dose reduction is desired. Potentially serious adverse effects (mainly hypotension and bradycardia) should be anticipated and appropriate patient monitoring is necessary when subarachnoid clonidine dose is increased.<sup>7</sup> Although recommended subarachnoid doses of baclofen 400 mcg/day and clonidine 30 mcg/day are generally well tolerated,<sup>8</sup> our patient experienced serious hypotension that persisted for two days as clonidine dose increased from 5 to 30 mcg/day. Hypotension was attributed to the combined hypotensive effect of subarachnoid baclofen and clonidine,<sup>7,9</sup> which was even more pronounced once subarachnoid clonidine dose was abruptly increased.

Subarachnoid clonidine can be combined with subarachnoid morphine, especially when attempting to reduce morphine requirements. Siddall et al. described a patient with quadriplegia from C<sub>7</sub> fracture who had central neuropathic pain.<sup>10</sup> Although subarachnoid baclofen was replaced by high-dose morphine without benefit in that case, addition of clonidine 8 mcg/day to morphine 5 mg/day reduced pain by more than 50% and relief persisted at the nine-month follow-up.

Furthermore, a double blind clinical trial by Siddall et al. on treating central pain after SCI, compared the effectiveness of morphine vs. clonidine vs. morphine/clonidine combination for six days in 15 patients and showed that the morphine/clonidine combination produced the best results.<sup>4</sup> The minimum average effective morphine dose was 0.75 mg/day (range 0.2-1.5 mg), the minimum effective clonidine dose was 50 mcg/day (range 50-100 mcg) and morphine/clonidine combination produced an additive analgesic effect. Interestingly, the response to clonidine was greater in patients demonstrating some modest response to morphine.

The combination of subarachnoid clonidine 60 mcg/day<sup>11</sup> with subarachnoid morphine and bupivacaine is effective in chronic non-malignant pain and combining morphine with local anaesthetic improves pain control and reduces morphine adverse effects in patients with chronic malignant pain.<sup>12</sup> However, compared to morphine alone, addition of bupivacaine to subarachnoid morphine did not improve non-malignant pain control in

a multi-center double blind randomized trial.<sup>13</sup>

In our case, the subarachnoid combination of clonidine, baclofen and morphine may have contributed to the successful outcome. As subarachnoid analgesia can remain effective and may need to continue for many years, fully implantable subarachnoid infusion pumps are probably the most reliable and cost-effective means for administering long-term subarachnoid analgesia in this challenging patient population. When deciding on analgesic medication selection and dose escalation, we took into account the recommendations of the 2007 Polyanalgesic Consensus Conference, but we individualized the therapy to this particular patient. The decision to increase the dose of subarachnoid clonidine,

rather than that of morphine, was based on the fact that morphine is generally considered less effective for central neuropathic pain. This decision was also based on our intention to minimize the likelihood of long-term adverse subarachnoid morphine sequelae, by keeping morphine concentration and daily dose as low as possible. Now, four years later, the patient is still enjoying a markedly improved QOL because of this intervention. Before pain improvement, he was phoning us at least ten times a week, asking for help and requesting stronger pain medications. Now, that he is feeling much better and he no longer needs to call for help, we contact him by telephone once a week to check on his condition and we only meet him every 75 days, when he returns for pump refills

## References

1. Yeziarski RP. Spinal cord injury pain: spinal and supraspinal mechanisms. *J Rehabil Res Dev* 2009; 46:95-107.
2. Que JC, Siddall PJ, Cousins MJ. Pain management in a patient with intractable spinal cord injury pain: a case report and literature review. *Anesth Analg* 2007; 105:1462-73.
3. Dijkers M, Bryce T, Zanca J. Prevalence of chronic pain after traumatic spinal cord injury: a systematic review. *J Rehabil Res Dev* 2009; 46:13-29.
4. Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, Mather LE, Rutkowski SB, Cousins MJ. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg* 2000; 91:1493-8.
5. Tzellos TG, Papazisis G, Amaniti E, Kouvelas D. Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinal-cord injury: an evidence-based evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:851-8.
6. Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, Burton A, Caraway D, Dupen S, Eisenach J, Erdek M, Grigsby E, Kim P, Levy R, McDowell G, Mekhail N, Panchal S, Prager J, Rauck R, Saulino M, Sitzman T, Staats P, Stanton-Hicks M, Stearns L, Willis KD, Witt W, Follett K, Huntoon M, Liem L, Rathmell J, Wallace M, Buchser E, Cousins M, Ver Donck A. Polyanalgesic Consensus Conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2007; 10:300-28.
7. De Negri P, Borrelli F, Salvatore R, Visconti C, De Vivo P, Mastronardi P. Spinal anesthesia with clonidine and bupivacaine in young humans: interactions and effects on the cardiovascular system. *Minerva Anestesiol* 1997; 63:119-25.
8. Middleton JW, Siddall PJ, Walker S, Molloy AR, Rutkowski SB. Intrathecal clonidine and baclofen in the management of spasticity and neuropathic pain following spinal cord injury: a case study. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:824-6.
9. Rifici C, D'Aleo G, D'Aleo P, Bramanti P, Saltuari L, Kofler M. Cardiovascular alterations heralded by intrathecal baclofen bolus. *NeuroRehabilitation* 2011; 28:389-93.
10. Siddall PJ, Gray M, Rutkowski S, Cousins MJ. Intrathecal morphine and clonidine in the management of spinal cord injury pain: a case report. *Pain* 1994; 59:147-8.
11. Rainov NG, Heidecke V, Burkert W. Long-term intrathecal infusion of drug combinations for chronic back and leg pain. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22:862-71.
12. Mercadante S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* 1999; 79:1-13.
13. Mironer YE, Haasis JC, Chapple I, Brown C, Satterthwaite JR. Efficacy and safety of intrathecal opioid/bupivacaine mixture in chronic nonmalignant pain: A double blind, randomized, crossover, multicenter study by the National Forum of Independent Pain Clinicians (NFIPC). *Neuromodulation* 2002; 5:208-13.