



# Ελληνική Αναισθησιολογία

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### Κλινικές μελέτες

- Επίδραση της φεντανύλης και της ρεμιφεντανύλης στην αφύπνιση των καρδιοχειρουργικών ασθενών 162  
Μ. Μπαλανίκα, Α. Σμυρλή, Π. Καλόγρης, Χ. Αντζακα, Σ. Λακούμέντα

- Διεγχειρητικές τεχνικές αναλγησίας. Επίδραση στη μετεγχειρητική αναλγησία σε παιδά μετά από αμυγδαλεκτομή 168  
Β. Ντρίτσου, Θ. Γεωργιάδου, Ι. Σούμπασης, Χ. Κώστογλου, Ε. Αντύπα, Φ. Κανακούδης

- Συγκριτική μελέτη της φαρμακοδυναμικής cis-ατρακουρίου και ροκουρονίου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής υπό αναισθησία με σεβιοφλουράνιο 173  
Σ. Ράλλη, Ε. Αρναούτογλου, Δ. Φιλίππου, Γ. Παπαδόπουλος

### Ειδικό άρθρο

- Φαρμακογενετική στην αναισθησία και θεραπεία πόνου 179  
Γ. Κωστοπαναγιώτου, Α. Πανταξή, Ε. Μαλλιάρα, Μ-Χ. Κίτσου, Π. Ματσώτα

### Κλινικές περιπτώσεις

- Εισπνευστική αναισθησία με σεβιοφλουράνιο για την επείγουσα ορθοπαιδική αντιμετώπιση νεφροπαθούς ασθενούς 190  
υπό χρόνια αιμοκάθαρση  
Π. Μανδομάτη, Ζ. Γαμποπούλου, Α. Χατζηελευθερίου, Α. Σοφιανού, Μ. Κωνσταντινίδου, Κ. Βελμάχου

- Εισαγωγή και ενδοτραχειακή διασωλήνωση με σεβιοφλουράνιο σε ασθενή με αγχυλοποιητική σπονδυλίτιδα 193  
Α. Λαμπροπούλου, Κ. Γραμμένου, Κ. Αποστολόπουλος, Κ. Χρυσομάλλη

- Ευρετήριο συγγραφέων τόμου 39 198

- Ευρετήριο λέξεων κλειδιών τόμου 39 200

- Περιεχόμενα τόμου 39 202

- Νεκρολογία 205



# Acta Anaesthesiologica Hellenica

## CONTENTS

### *Clinical Investigations*

- Effects of remifentanil and fentanyl on the recovery time of patients undergoing cardiac surgery** 162  
*M. Balanika, A. Smyrli, P. Kalogris, Ch. Antzaka, S. Lacoumenta*

- Intraoperative analgesic techniques: The impact on postoperative analgesia in children after tonsillectomy** 168  
*V. Ntritsou, Th. Georgiadou, I. Soumpasis, Ch. Kostoglou, E. Antypa, F. Kanakoudis*

- Comparison of pharmacodynamics of rocuronium and cis-atracurium in surgical patients under anaesthesia with sevoflurane** 173  
*S. Ralli, H. Arnaoutoglou, D. Filippou, G. Papadopoulos*

### *Special article*

- Pharmacogenetics in anaesthesia and pain therapy** 179  
*G. Kostopanagiotou, A. Pandazi, E. Malliara, M-C. Kitsou, P. Matsota*

### *Case reports*

- Vital induction and maintenance of anaesthesia (VIMA) with sevoflurane for emergency orthopaedic management of a patient with chronic renal failure under haemodialysis** 190  
*P. Mavrommatis, Z. Gampopoulou, A. Chatzieleftheriou, A. Sofianou, M. Konstantinidou, K. Velmachou*

- Induction of anaesthesia and endotracheal intubation with sevoflurane in a patient with ankylosing spondylitis** 193  
*E. Labropoulou, K. Grammenou, K. Apostolopoulos, K. Chrisomallis*

- Author index to volume 39** 198

- Key words to volume 39** 200

- Contents of volume 39** 202

- Obituary** 205

Κλινικές μελέτες

## Επίδραση της Φεντανύλης και της Ρεμιφεντανίλης στην αφύπνιση των καρδιοχειρουργικών ασθενών

Μ. Μπαλανίκα, Α. Σμυρλή, Π. Καλόγρης,\* Χ. Άντζακα και Σ. Λακουμέντα

### Περίληψη

Η ρεμιφεντανίλη θα μπορούσε να αποτελεί το ιδανικό οπιοειδές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίς παράκαμψης, διότι έχει τα κατάλληλα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά για να χορηγείται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να συγκρίνει την επίδραση της ρεμιφεντανίλης και της φεντανύλης στην ταχύτητα διακίνησης καρδιοχειρουργικών ασθενών. Συγκρίναμε α) τους χρόνους μέχρι την αποσωλήνωση της τραχείας και β) τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίς παράκαμψης. Πενήντα ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 75 ετών με καλή συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (κλάσμα εξώθησης > 0.4) χωρίστηκαν με τυχαία επιλογή σε δύο ομάδες: την ομάδα της ρεμιφεντανίλης ( $n=25$ ) που έλαβε ως διεγχειρητική αναλγησία ρεμιφεντανίλη με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση και την ομάδα της φεντανύλης ( $n=25$ ) που έλαβε ως διεγχειρητική αναλγησία φεντανύλη. Μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης όλοι οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στη ΜΕΘ από το ιατρικό προσωπικό της οποίας χορηγήθηκε η μετεγχειρητική αναλγησία. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στους χρόνους αποσωλήνωσης της τραχείας της ομάδας της ρεμιφεντανίλης 590 (193) min και της φεντανύλης 559 (156) min ούτε στη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ 2.4 (1) ημέρες και 2.25 (0.62) ημέρες, αντίστοιχα. Συμπεραίνουμε ότι τα ιδιαίτερα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των οπιοειδών αποκλειστικά και μόνο δεν φαίνεται να επιπτεύδουν το χρόνο αποσωλήνωσης της τραχείας και τη διάρκεια παραμονής των καρδιοχειρουργικών ασθενών στη ΜΕΘ τουλάχιστον όταν δεν εφαρμόζεται κάποιο κλινικό πρωτόκολλο ταχείας διακίνησης.

**Λέξεις κλειδιά:** Αναλγητικά - οπιοειδή: Φεντανύλη, Ρεμιφεντανίλη. Χειρουργική: Καρδιοχειρουργική. Αναισθητικές και άλλες τεχνικές: Ταχεία διακίνηση ασθενών..

Η ταχεία διακίνηση των καρδιοχειρουργικών ασθενών (fast-track) περιλαμβάνει τη γρήγορη αποσωλήνωση της τραχείας και την ελαχιστοποίηση του χρόνου παραμονής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ή στη Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ). Ο συνδυασμός της βραχύτερης διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ ή ΜΑΦ και του βραχύτερου συνολικού χρόνου νοσηλείας μειώνουν το κόστος των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων και περιορίζουν τη μετεγχειρητική νοσηρότητα.<sup>1-4</sup> Η αποσωλήνωση της τραχείας που

λαμβάνει χώρα σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 6 ωρών μετά το τέλος της καρδιοχειρουργικής επέμβασης χαρακτηρίζεται ταχεία και πραγματοποιείται εφόσον πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια, όπως η αιμοδυναμική σταθερότητα, η αυτόματη αναπνοή με επαρχή αερισμό και καλή οξυγόνωση, η επάνοδος και διατήρηση φυσιολογικής θερμοκρασίας, ο έλεγχος της απώλειας αίματος στις παροχετεύσεις, η αφύπνιση και καλή επικοινωνία του ασθενούς.<sup>5,6</sup>

Οι δόσεις των οπιοειδών που χορηγούνται διεγχειρητικά επηρεάζουν τους χρόνους ανάνηψης και αποσωλήνωσης των ασθενών και για να επιτύχει η τεχνική της ταχείας διακίνησης (fast-track) απαιτείται μείωση της περιεγχειρητικής δοσολογίας των οπιοειδών.<sup>6</sup> Η διεγχειρητική χορήγηση

Αναισθησιολογικός Τομέας,

\* Β' Καρδιοχειρουργικό Τμήμα,

Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

σημαντικά μικρότερων δόσεων των συνήθως χορηγουμένων οπιοειδών, όπως είναι η φεντανύλη, δεν ελέγχει πάντοτε επαρκώς τη συμπαθητική απάντηση στο χειρουργικό ερεθίσμα με αποτέλεσμα την αιμοδυναμική αστάθεια ή και τη σιωπηρή ισχαιμία σε ορισμένες περιπτώσεις.<sup>7</sup>

Η ρεμιφεντανύλη αποτελεί το νεότερο οπιοειδές, που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, έχει ταχεία έναρξη δράσης <3 min και χρόνο ημίσειας ζωής <10 min. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της επιτρέπουν τη συνεχή ενδοφλέβια χορήγησή της, ώστε θα μπορούσε να επιτυγχάνεται επαρκής διεγχειρητική αναλγησία με ακοιδή έλεγχο της διεγχειρητικής αιμοδυναμικής απάντησης, χωρίς επιβράδυνση του χρόνου αποσωλήνωσης της τραχείας.<sup>8-12</sup>

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση των επιδράσεων της ρεμιφεντανύλης και της φεντανύλης στην ταχύτητα ανάντηψης των ασθενών και η επίδραση του είδους του οπιοειδούς στη δυνατότητα ταχείας αποσωλήνωσης της τραχείας, δηλαδή στη δυνατότητα εφαρμογής τεχνικής ταχείας διακίνησης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις αιρτοστεφανιαίας παράκαμψης.

### Μεθοδολογία

Μετά την έγκριση του πρωτοκόλλου της μελέτης από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας και τη λήψη έγγραφης συγκατάθεσης μελετήθηκαν 50 ασθενείς, που επρόκειτο να υποβληθούν σε προγραμματισμένες επεμβάσεις αιρτοστεφανιαίας παράκαμψης. Από τη μελέτη αποκλίστηκαν οι ασθενείς που: επρόκειτο να υποβληθούν σε σύνθετες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή συνδυασμένες αγγειοχειρουργικές και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, με κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας ή ελαττωμένη συστολική απόδοση της αριστεράς κοιλίας (κλάσμα εξώθησης <0.4), που χρειάστηκαν την προεγχειρητική τοποθέτηση ενδοαιρτοκής αντλίας ή βηματοδότη, με μη ρυθμιζόμενη αρτηριακή υπέρταση, με παχυσαρκία, με ηλικία >75 ετών, και με σοβαρή αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή με σημαντέkes διαταραχές πρητικότητας.

Οι ασθενείς, που έδωσαν τη συγκατάθεσή τους να συμμετέχουν στη μελέτη, με πίνακα τυχαιοποίησης για την κατανομή σε μία από δύο ομάδες, χωρίστηκαν στην ομάδα της Ρεμιφεντανύλης ( $n=25$ ) και την ομάδα της Φεντανύλης ( $n=25$ ). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ως προνάρκωση λοραζεπάμη 1mg από το στόμα το προηγούμενο βράδυ της επέμβασης και την ίδια δύση 2 ώρες πριν από την επέμβαση. Μια ώρα πριν από την επέμβαση έλαβαν επίσης μορφίνη 0.05-0.1 mg/kg ενδομυϊκά. Συγχρόνως χορήγηθηκε ως προφυλακτική αντιεμετική αγωγή και γαστροπροστασία οντανσετρόνη 0.2

mg/kg και οανιτιδίνη 150 mg από το στόμα το προηγούμενο βράδυ της επέμβασης και 2 ώρες προεγχειρητικά. Σε όλους τους ασθενείς συνεχίζονταν μέχρι την έναρξη της επέμβασης η ενδεικνυόμενη φαρμακευτική αγωγή.

Η εισαγωγή στην αναισθησία επιτεύχθηκε με τη χορήγηση προποφόλης (1.0-1.5 mg/kg) και φεντανύλης (5-7 μg/kg), η διασωλήνωση της τραχείας πραγματοποιήθηκε περίπου 3 min μετά τη χορήγηση cis-ατρακουρίου (0.2 mg/kg) ενώ η αναισθησία διατηρήθηκε με σεβιοφλουράνιο 1-2% και cis-ατρακουρίο σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

Το διεγχειρητικό monitoring περιελάμβανε ΗΚΓ 2 απαγωγών με παρακολούθηση του διαστήματος ST, μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ( $SpO_2$ ), του τελικοεπινευστικού διοξειδίου ( $EtCO_2$ ), της θερμοκρασίας και της ωριαίας διούρησης. Επιπλέον εφαρμόζονταν συνεχής άμεση μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με καθετηριασμό της κεροκιδικής αρτηρίας καθώς και συνεχής μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, των πιέσεων της πνευμονικής αρτηρίας και της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών μετά τον καθετηριασμό της έσω σφαγίτιδας και την τοποθέτηση καθετήρα Swan-Ganz. Για το μηχανικό αερισμό των πνευμόνων χορηγείτο αναπνεόμενος όγκος 8 ml/kg και η αναπνευστική συχνότητα ρυθμίζονταν με στόχο τη διατήρηση του τελικοεπινευστικού διοξειδίου σε τιμές 32-34 mmHg.

Όσον αφορά τη χορήγηση διεγχειρητικής αναλγησίας, οι ασθενείς της ομάδας της Ρεμιφεντανύλης έλαβαν ρεμιφεντανύλη 0.5-1 μg/kg/min, ενώ οι ασθενείς της ομάδας της Φεντανύλης, φεντανύλη 25-30 μg/kg. Επιπλέον η ομάδα της Ρεμιφεντανύλης έλαβε μορφίνη 0.1-0.15 mg/kg ενδομυϊκά 45 min προ του τέλους και 2 mg ενδοφλέβια στο τέλος της επέμβασης. Η ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιφεντανύλης συνεχίζονταν κατά τη μεταφορά των ασθενών στη ΜΕΘ όπου και διακόπτονταν. Και στις δύο ομάδες η μετεγχειρητική αναλγησία πραγματοποιήθηκε με τη χορήγηση μορφίνης σε επαναλαμβανόμενες ενδοφλέβιες δόσεις των 2 mg. Η υπόλοιπη μετεγχειρητική αναλγητική αγωγή καθορίστηκε από τους γιατρούς της ΜΕΘ ανάλογα με την εκάστοτε κρίση του θεράποντος και χωρίς να είναι γνωστό σε αυτούς η ομάδα στην οποία ανήκαν οι ασθενείς. Περιλάμβανε δε τη χορήγηση μορφίνης ΕΦ ή ΕΜ μετά την αποσωλήνωση της τραχείας καθώς και άλλα αναλγητικά, όπως πεθιδίνη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κατά την κρίση του υπεύθυνου για τον ασθενή γιατρού της ΜΕΘ.

Καταγράφηκαν και αξιολογήθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι:

- η διάρκεια της επέμβασης
- η διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας

**Πίνακας 1.** Η κατανομή του φύλου και οι μέσες τιμές (σταθερή απόκλιση) της ηλικίας (έτη), του σωματικού βάρους (kg), της διάρκειας της επέμβασης (min) και της διάρκειας εξωσωματικής κυκλοφορίας (min) στις ομάδες της Ρεμιφεντανύλης και Φεντανύλης. ns = δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά.

	Ομάδα Φεντανύλης (n=25)	Ομάδα Ρεμιφεντανύλης (n=25)	
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	23/2	21/4	ns
Ηλικία (έτη)	66(2)	62(15)	ns
Βάρος (kg)	84(14)	88(15)	ns
Διάρκεια Επέμβασης (min)	222(49)	244(72)	ns
Διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας (min)	125(53)	107(43)	ns

- ο χρόνος αποσωλήνωσης της τραχείας (από την είσοδο στη ΜΕΘ)
- η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (24ωρο)
- η συνολική δόση μορφίνης (mg) που χορηγήθηκε στη ΜΕΘ
- η χορήγηση άλλων αναλγητικών
- ο συνολικός αριθμός των μεταγγίσεων (συμπυκνωμένα ερυθρά, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα) που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της διεγχειρητικής περιόδου.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με ανάλυση μεταβλητήτας και student t-test όπου εκρίνετο κατάλληλο με αξιολόγηση των μικρότερων τιμών από  $p<0.05$ .

#### Αποτελέσματα

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα σωματομετρικά και δημιογραφικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Παρομοίως δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά τη διάρκεια της επέμβασης και τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Στον πίνακα 2 φαίνεται ότι ο μέσος χρόνος αποσωλήνωσης των ασθενών της ομάδας της Ρεμιφεντανύλης ήταν 590

min και ο μέσος χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ 2.25 ημέρες, ενώ στην ομάδα της φεντανύλης ήταν 559 min και 2.4 ημέρες αντίστοιχα. Οι διαφορές στους παραπάνω χρόνους δεν είναι σημαντικές. Η δόση της μορφίνης που χορηγήθηκε στην ομάδα της Ρεμιφεντανύλης ήταν 8.9 mg και στην ομάδα της φεντανύλης 6.85 mg. Η συνολική μετεγχειρητική χορήγηση μορφίνης, αν και ήταν μικρότερη στην ομάδα της φεντανύλης, δεν διέφερε σημαντικά από την ομάδα της Ρεμιφεντανύλης. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκε πεθιδίνη ή μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες σε παρόμοιο αριθμό ασθενών. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ούτε στο συνολικό αριθμό των διεγχειρητικών μεταγγίσεων συμπυκνωμένων ερυθρών και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος.

Δεν σημειώθηκαν σοβαρές καρδιαγγειακές και χειρουργικές επιπλοκές (έμφραγμα μυοκαρδίου, αιμορραγία) σε κανέναν από τους ασθενείς της μελέτης. Επομένως κανένας από τους ασθενείς των δύο ομάδων δεν υποβλήθηκε σε επανεπέμβαση για διερεύνηση μετεγχειρητικής αιμορραγίας και κανένας δεν χρειάστηκε να επαναδιασωληνωθεί. Τέλος, σε καμία περίπτωση δεν απατήθηκε παράταση του προβλεπόμενου χρόνου μετεγχειρητικής νοσηλείας (5-7 ημέρες).

#### Συζήτηση

Από την παρούσα τυχαιοποιημένη μελέτη μας προκύπτει

**Πίνακας 2.** Μέσες τιμές (σταθερή απόκλιση) της διάρκειας της διασωλήνωσης, της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ, της μετεγχειρητικής ποσότητας μορφίνης, του αριθμού των ασθενών που έλαβε άλλα αναλγητικά και των μεταγγίσεων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) (μονάδες) στις ομάδες της Ρεμιφεντανύλης και Φεντανύλης. ns = δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά.

	Ομάδα Φεντανύλης (n=25)	Ομάδα Ρεμιφεντανύλης (n=25)	
Διάρκεια διασωλήνωσης (min)	559 (156)	590 (193)	ns
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (24ωρο)	2.4(1)	2.25(0.62)	ns
Μορφίνη (mg)	6.85(4.3)	8.9(4.2)	ns
Άλλα αναλγητικά (n)	11	14	ns
RBC (μονάδες)	0.95(0.8)	1.05(1.1)	ns
FFP (μονάδες)	1.4(1)	1.05(1)	ns

ότι η ρεμφεντανίλη, παρά τη βραχύτερη δράση της συγκριτικά με τη φεντανύλη, δεν οδηγεί σε ταχύτερη αποσωλήνωση της τραχείας και έξodo από τη ΜΕΘ στους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Επιπρόσθετα, η ρεμφεντανίλη δεν φαίνεται να μειώνει το συνολικό αριθμό των μεταγγίσεων κατά τη διάρκεια της διεγχειρητικής περιόδου παρά το γεγονός ότι η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση της εξασφαλίζει ακοιδή τιτλοποίηση και κατ' επέκταση τον καλύτερο δυνατό έλεγχο της αιμοδυναμικής απάντησης στα χειρουργικά ερεθίσματα. Τέλος, από τα αποτελέσματά μας προκύπτει ότι σε κανέναν από τους ασθενείς της μελέτης δεν πραγματοποιήθηκε ταχεία αποσωλήνωση της τραχείας δηλαδή εντός 6 ωρών από το τέλος της χειρουργικής επέμβασης.

Θα πρέπει όμως να επισημάνουμε τις συνθήκες διεξαγωγής της μελέτης στα πλαίσια της καθημερινής κυλινκής πρακτικής κατά την οποία οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς μετά την επέμβαση οδηγούνται στη ΜΕΘ και οι γιατροί της μονάδος αναλαμβάνουν τη μετεγχειρητική αναλγησία, την αποσωλήνωση της τραχείας και την άμεση μετεγχειρητική φροντίδα. Κατά το χρόνο διεξαγωγής της μελέτης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι δεν ακολουθείτο συγκεκριμένο πρωτόκολλο ταχείας διακίνησης (fast-track), που θεωρείται βασική προϋπόθεση για την ταχεία αποσωλήνωση.<sup>7</sup>

Ως γνωστόν, όταν εφαρμόζονται πρωτόκολλα ταχείας διακίνησης, στην πλειονότητά τους οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς θεωρούνται υποψήφιοι για ταχεία αποσωλήνωση της τραχείας, εκτός και αν η διεγχειρητική πορεία, οι συνθήκες εξόδου από την εξωσωματική κυκλοφορία και η εμφάνιση σημαντικής περιεγχειρητικής αιμορραγίας αλλάξουν τα δεδομένα και αποφασιστεί η παράταση της νοσηλείας στη ΜΕΘ.<sup>1,13-15</sup>

Επίσης στους παραγόντες που μπορούν να παρατείνουν τη μετεγχειρητική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής συγκαταλέγονται η μεγάλη ηλικία, η παρουσία αγγειακής νόσου, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, οι επανεπεμβάσεις, το χαμηλό αλάσμα εξώθησης και, τέλος, η παρατεταμένη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας.<sup>16</sup> Όλα τα ανωτέρω συνδέονται και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής μετεγχειρητικής αιμορραγίας, καρδιακού επιπλασιού, συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής, αρρυθμίων, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, σηπτικού συνδρόμου και νεφρικής ανεπάρκειας.<sup>5,16</sup> Οι παραγόντες αυτοί ελήφθησαν υπόψη και χρησιμοποιήθηκαν ως κριτήρια αποκλεισμού κατά την επιλογή των ασθενών που περιελήφθησαν στη μελέτη μας. Υπάρχουν διαφορετικές απόψεις όσον αφορά στο ανώτερο όριο ηλικίας των ασθενών που θεωρείται κατάλληλο για να

περιληφθούν σε πρωτόκολλα ταχείας διακίνησης μετά καρδιοχειρουργική επέμβαση. Σε μελέτες που χρησιμοποιούν την ηλικία των 60 ή των 70 ετών ως όρια και διαχωρίζουν τους ασθενείς σε ομάδες πάνω ή κάτω από τα όρια αυτά για να ερευνήσουν τη μακρότερη ή μη νοσηλεία των γηραιότερων υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Επειδή σε μελέτες μη καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων αναφέρεται ότι υπάρχει σαφώς μακρότερη παραμονή στη ΜΕΘ και μακρότερη νοσηλεία για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 ετών σε σύγκριση με τους μικρότερους των 75 ετών χρησιμοποιήσαμε αυτήν την ηλικία ως το ανώτερο όριο στους ασθενείς της μελέτης μας.

Η μεγαλύτερη διάρκεια των επεμβάσεων στην ομάδα της ρεμφεντανίλης, αν και μη στατιστικά σημαντική, θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε μακρότερη μετεγχειρητική υποθεραμβία και κατ' επέκταση σε καθυστέρηση της αποδέσμευσης από τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και αποσωλήνωσης της τραχείας. Δεν καταγράφονταν όμως οι χρόνοι επανόδου στη φυσιολογική θερμοκρασία και η εμφάνιση μετεγχειρητικής υποθεραμβίας ή και ρίγους. Αντίθετα, η συνολική μετεγχειρητική χορήγηση μορφίνης δεν ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της ρεμφεντανίλης και συνεπώς μάλλον αποκλείει την πιθανότητα παράτασης της ανάνηψης και των αντίστοιχων χρόνων αποσωλήνωσης της τραχείας και εξόδου από τη ΜΕΘ λόγω μεγαλυτέρων δόσεων αναλγητικών στη μετεγχειρητική περίοδο.

Στη μελέτη μας τέλος, δεν καταγράφονταν οι χρόνοι κατά τους οποίους οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια αποσωλήνωσης της τραχείας, αλλά οι χρόνοι κατά τους οποίους οι ασθενείς αποσωληνώθηκαν και βέβαια, αυτοί οι δύο χρόνοι αφενός δεν συμπίπτουν, αφετέρους έχουν διαφορετική σημασία για τη σύγκριση των δύο οπιοειδών. Θα ήταν σωστότερο επομένως να είχαν καταγραφεί οι χρόνοι κατά τους οποίους οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια αποσωλήνωσης της τραχείας.

Δεν υπήρξαν περιστατικά επαναδιασωλήνωσης σε καμιά από τις δύο ομάδες. Τα ποσοστά επαναδιασωλήνωσης σε αντίστοιχα περιστατικά της διεθνούς βιβλιογραφίας κυμαίνονται στο 1%.<sup>4,14,17,18,19</sup> Αυτό οφείλεται στην επιλογή των ασθενών της μελέτης και στην εφαρμογή των κατάλληλων κριτηρίων αποκλεισμού που περιελάμβαναν τους ποικίλους παραγόντες που επηρεάζουν τη μετεγχειρητική πορεία των καρδιοχειρουργικών ασθενών αλλά και στην εφαρμογή αυστηρών κριτηρίων αποσωλήνωσης της τραχείας. Ο μακρός χρόνος διασωλήνωσης σε συνδυασμό με την απουσία επαναδιασωλήνωσης δείχνει την τίρηση μάλλον αυστηρών κριτηρίων.

Όλοι σχεδόν οι συγγραφείς θεωρούν ταχεία μόνο την αποσωλήνωση της τραχείας που πραγματοποιείται εντός 6 ωρών με εξαίρεση τους London και συν.<sup>14</sup> που θεωρούν ταχεία την αποσωλήνωση που λαμβάνει χώρα εντός 10 ωρών, διότι η μελέτη τους περιέλαβε ασθενείς μεγάλης ηλικίας.

Τα αποτελέσματά μας είναι ανάλογα με εκείνα των Howie και συν. που σύγκριναν σε μια διτλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη 150 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιροτοστεφανιαία παράκαμψη και έλαβαν αναισθησία με προποφόλη/cis-ατρακούριο/φεντανύλη με 154 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιροτοστεφανιαία παράκαμψη και έλαβαν αναισθησία με προποφόλη/cis-ατρακούριο/φεντανύλη. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά τους χρόνους αποσωλήνωσης της τραχείας και παραμονής στη ΜΕΘ.<sup>10</sup> Οι αριθμητικές τιμές των χρόνων αυτών όμως είναι μικρότερες, σχεδόν μισές των χρόνων της μελέτης μας, διότι στην πολυκεντρική μελέτη των Howie και συν. όλοι οι ασθενείς και στα 15 κέντρα που συμμετείχαν περιλαμβάνονταν στη διαδικασία fast-track. Στα αποτελέσματα της μελέτης των Myles και συν. φαίνεται ότι οι χρόνοι αποσωλήνωσης της τραχείας στην ομάδα της ζεμφεντανύλης και στην ομάδα μετρίων δόσεων φεντανύλης (22-24 μg/kg) είναι 7.3 ώρες και 9.7 ώρες αντίστοιχα, δηλαδή είναι ανάλογοι των χρόνων που παρατηρήσαμε και εμείς.<sup>7</sup> Σε αντιδιαστολή, βραχύτερους χρόνους παρουσίασε μόνον η ομάδα χαμηλών δόσεων φεντανύλης (12 μg/kg) της εν λόγω μελέτης. Στην ομάδα αυτή όμως καταγράφηκε υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στα ούρα, γεγονός που αποδόθηκε σε ελλιπή έλεγχο της συμπαθητικής εκφόρτισης από τη χαμηλή δόση φεντανύλης. Έχοντας υπόψη τα δεδομένα αυτά, στο σχεδιασμό της μελέτης μας δεν συμπεριλήφθηκε ομάδα χαμηλών δόσεων φεντανύλης ούτως ώστε να αποφευχθεί η πιθανότητα αύξησης της μετεγχειρητικής νοσηρότητας.

Σε όλες τις παραπάνω μελέτες, όπως και στη δική μας, θα ήταν δίκαιο να γίνει κριτική γιατί η φεντανύλη χρονογράφηκε

με επαναλαμβανόμενες δόσεις και συγκριθηκε με τη ζεμφεντανύλη που χρονογέντο με συνεχή έγχυση, καθώς και για το γεγονός ότι οι αναμενόμενες συγκεντρώσεις των δύο φαρμάκων στο πλάσμα με τις δοσολογίες που χρησιμοποιήθηκαν δεν είναι ισοδύναμες. Η μόνη απάντηση στην κριτική αυτή είναι ότι η προσπάθειά μας ήταν να διεξαχθεί η μελέτη διατηρώντας κατά το δυνατόν τις συνθήκες της καθημερινής κλινικής πρακτικής μας. Στις μέχρι σήμερα δημοσιεύσεις φαίνεται ότι χρησιμοποιούνται πολλές διαφορετικές τεχνικές για την περιεγχειρητική αναλγησία στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.<sup>21</sup>

Θεωρούμε ότι είχε σημαντική επίπτωση στο χρόνο αποσωλήνωσης της τραχείας το γεγονός ότι στους ασθενείς δεν εφαρμόστηκε διαδικασία ταχείας διακίνησης (fast-track). Αποτελεί διαπίστωση πολλών ερευνητών ότι δεν αφαιρείται ο τραχειοσωλήνας στις πρώτες 6 ώρες ακόμα και στους ασθενείς που θα μπορούσε να αφαιρεθεί όταν δεν ακολουθείται διαδικασία ταχείας διακίνησης. Στη μελέτη των Howie και συν.<sup>21</sup> βρέθηκε ότι σε δύο ερευνητικά κέντρα εφαρμόστηκε στους ασθενείς πρωτόκολλο fast-track οπότε το 71% και το 80% πληρούσε εντός 6 ωρών τα κριτήρια αποσωλήνωσης αλλά αφαιρείτο ο τραχειοσωλήνας εντός 6 ωρών στο 67% και στο 33% αντίστοιχα. Στην ίδια μελέτη συμμετείχε και τρίτο κέντρο, στο οποίο δεν ακολουθούσαν πρωτόκολλο fast-track και δεν πραγματοποιήθηκε καμία ταχεία αποσωλήνωση μιλονότι το 42% πληρούσε τα κριτήρια για αποσωλήνωση της τραχείας στις 6 ώρες.

Συμπερασματικά, στη συνήθη κλινική πρακτική η διεγχειρητική χρονήγμη ζεμφεντανύλης, παρά τη βραχεία δράση της σε σύγκριση με τη φεντανύλη, δεν οδηγεί σε ταχύτερη αποσωλήνωση της τραχείας και έξοδο από τη ΜΕΘ. Η εφαρμογή των τεχνικών fast-track στην καρδιοαναισθησία είναι συνάρτηση πολλών παραγόντων πέραν του είδους της διεγχειρητικής αναλγησίας και όλοι συμβάλλουν σημαντικά στην τελική διαμόρφωση του αποτελέσματος. Ίσως όμως το σημαντικότερο ρόλο παίζει η ανάπτυξη και εφαρμογή συγκεκριμένων κλινικών πρωτοκόλλων ταχείας διακίνησης.

## Summary

M. BALANIKA, A. SMYRLI, P. KALOGRIS, CH. ANTZAKA, S. LACOUMENTA. Effects of remifentanil and fentanyl on the recovery time of patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Hell* 2006; 39: 162-167.

Remifentanil may be the opioid of choice in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery due to the unique pharmacokinetic profile, which makes it ideal for continuous infusion administration and fast recovery. The aim of the present study was to compare the effect of remifentanil to that of fentanyl on the speed of recovery of cardiac surgical patients. We

compared a) times to extubation and b) times to intensive care unit discharge in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. Fifty patients under 75 years of age with EF > 0.4 were randomly allocated into two groups: the remifentanil group (n=25) received for perioperative analgesia a continuous infusion of remifentanil and the fentanyl group (n=25) received fentanyl. At the end of the operation all patients were admitted to the ICU following the routine procedure in our institution and were extubated by the medical personnel in ICU according to their standard procedures. There were no differences in the time of extubation in the remifentanil group 590 (193) min and in the fentanyl group 559 (156) min as well as ICU discharge 2.4 (1) days and 2.25 (0.62) days, respectively. We conclude that the different pharmacokinetic profile of opioids in the perioperative period does not seem to affect extubation and ICU stay times at least when they are used outside a Fast Track procedure protocol.

### Βιβλιογραφία

1. Cheng DC. Fast track cardiac surgery pathways: early extubation, process of care, and cost containment. *Anesthesiology* 1998; 88:1429-33.
2. Engelman RM, Rousou JA, Flack J 3rd, Deaton DW, Humphrey CB, Ellison LH, Allmendinger PD, Owen SG, Pekow PS. Fast-track recovery of the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1742-6.
3. Cohn LH, Rosborough D, Fernandes J. Reducing costs and length of stay and improving efficiency and quality of care in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:S58-60.
4. Cheng DC, Karski J, Peniston C, Raveendran G, Asokumar B, Carroll J, David T, Sandler A. Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use. A prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology* 1996; 85:1300-10.
5. Bell J, Sartain J, Wilkinson GA, Sherry KM. Propofol and fentanyl anaesthesia for patients with low cardiac output state undergoing cardiac surgery: comparison with high dose fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 73:162-6.
6. Myles PS, Buckland MR, Weeks AM, Bujor MA, McRae R, Langley M, Moloney JT, Hunt JO, Davis BB. Hemodynamic effects, myocardial ischemia and timing of extubation with propofol-based anesthesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997; 84:12-9.
7. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Watts J, Bain D, Silvers A, Buckland MR. Remifentanil, fentanyl, and cardiac surgery: A double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesth Analg* 2002; 95:805-12.
8. Duthie DJ, Stevens JJ, Doyle AR, Baddoo HH, Gupta SK, Muir KT, Kirkham A. Remifentanil and pulmonary extraction during and after cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84:740-4.
9. Olivier P, Sirieix D, Dassier P, D'Attellis N, Baron JF. Continuous infusion of remifentanil and target-controlled infusion of propofol for patients undergoing cardiac surgery: A new approach for scheduled early extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:29-35.
10. Howie MB, Cheng D, Newman MF, Pierce ET, Hogue C, Hillel Z, Bowdle TA, Bukenya D. A randomised double-blinded multicenter comparison of remifentanil versus fentanyl when combined with isoflurane/propofol for early extubation in coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2001; 92:1084-93.
11. Cheng DC, Newman MF, Duke P, Wong DT, Finegan B, Howie M, Fitch J, Bowdle TA, Hogue C, Hillel Z, Pierce E, Bukenya D. The efficacy and resource utilization of remifentanil and fentanyl in fast-track coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomised, double blinded controlled, multi-center trial. *Anesth Analg* 2001; 92:1093-102.
12. Engoren M, Luther G, Fenn-Buderer N. A comparison of fentanyl, sufentanil, and remifentanil for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93:859-64.
13. Royston D. Remifentanil in cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 10:S77-9.
14. London MJ, Shroyer AI, Coll JR, MaWhinney S, Fullerton DA, Hammermeister KE, Grover FL. Early extubation following cardiac surgery in a veterans population. *Anesthesiology* 1998; 88:1447-58.
15. Becker RB, Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Seneff MG, Draper EA, Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD. The use of APACHE III to evaluate ICU length of stay, resource use and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 1995; 36:1-11.
16. Rady MY, Ryan T. Perioperative predictors of extubation failure and the effect on clinical outcome after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999; 27:340-7.
17. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P, Merrick S, Verrier E. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trial using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiology* 1992; 76:342-53.
18. Hall RI, MacLaren C, Smith MS, McIntyre AJ, Allen CT, Murphy JT, Sullivan J, Wood J, Ali I, Kinley E. Light versus heavy sedation after cardiac surgery: myocardial ischemia and the stress response. *Anesth Analg* 1997; 85:971-8.
19. Myles PS, Hunt JO, Holdgaard HO, McRae R, Buckland MR, Moloney J, Hall J, Bujor MA, Esmore DS, Davis BB, Morgan DJ. Clonidine and cardiac surgery: haemodynamic and metabolic effects, myocardial ischemia and recovery. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27:137-47.
20. Roediger L, Larbuisson R, Lamy M. New approaches and old controversies to postoperative pain control following cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:539-50.
21. Howie MB, Michelsen LG, Hug CC Jr, Porembka DT, Jopling MW, Warren SM, Shaikh S. Comparison of three remifentanil dose finding regimens for coronary artery surgery. *J Cardioth Vasc Anesth* 2003; 17:51-9.

## Διεγχειρητικές τεχνικές αναλγησίας. Επίδραση στη μετεγχειρητική αναλγησία σε παιδιά μετά από αμυγδαλεκτομή

B. Ντρίτου, Θ. Γεωργιάδου, I. Σούμπασης, X. Κώστογλου, E. Αντύπα, Φ. Κανακούδης

### Περίληψη

Με στόχο τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου τριών διαφορετικών κατηγοριών αναλγητικών (παρακεταμόλη, κεταμίνη, ναλμπουφίνη), όταν αυτά χορηγούνται παρεντερικά κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας, μελετήθηκαν 120 παιδιά 3-12 ετών, που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή. Με τυχαιοποίηση χωρίσθηκαν σε 4 ομάδες των 30 ατόμων: στην ομάδα “ΠΑ” χορηγήθηκε Παρακεταμόλη 30 mg/kg από το οφθό, στην ομάδα “ΚΕ” Κεταμίνη 0.15 mg/kg IV, στην ομάδα “ΝΑ” Ναλμπουφίνη 0.3 mg/kg IV και στην ομάδα Ελέγχου “ΕΛ” δεν χορηγήθηκε κανένα φάρμακο για αντιμετώπιση του πόνου. Η αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης του μετεγχειρητικού πόνου εκτιμήθηκε σε 1, 12 και 24 ώρες μετά την αφύπνιση χρησιμοποιώντας μια τροποποιημένη κλίμακα (0-14), που αξιολογεί τη συμπεριφορά και άλλα αντικειμενικά ευρήματα του παιδιού. Εάν σε οποιαδήποτε στιγμή η βαθμολογία υπερέβαινε το 4, τότε χορηγούνταν συμπληρωματική αναλγησία με Παρακεταμόλη 10 mg/kg από το οφθό και επί αποτυχίας η δόση επαναλαμβάνονταν. Η συνολική βαθμολογία ήταν παρόμοια στις ομάδες ΠΑ ( $7.2 \pm 2.7$ ), ΚΕ ( $7.2 \pm 3.4$ ), ΝΑ ( $7.9 \pm 3.3$ ), ενώ στην ομάδα ΕΛ ήταν υψηλότερη ( $10.2 \pm 3.2$ ,  $p < 0.05$ ). Επιπλέον αναλγησία χρειάστηκε να πάρει το 90% των παιδιών της ομάδας ΕΛ, ενώ στις ομάδες ΠΑ, ΚΕ, ΝΑ το 47%, 43%, 50% αντίστοιχα ( $p < 0.01$ ). Μετεγχειρητικά η δόση της επιπλέον αναλγησίας στην ομάδα ΕΛ ήταν μεγαλύτερη ( $p < 0.01$ ) και τα μεσοδιαστήματα μεταξύ αφύπνισης και 1<sup>ης</sup> δόσης αναλγητικού πιο σύντομα σε σχέση με τις άλλες ομάδες ΠΑ ( $9.7 \pm 2.6$ h,  $p < 0.01$ ), ΚΕ ( $8.2 \pm 4.8$ h,  $p < 0.01$ ), ΝΑ ( $7.9 \pm 2.4$ h,  $p < 0.01$ ). Συμπερασματικά, και τα τρία αναλγητικά ήταν αποτελεσματικά, μειώνοντας σημαντικά τόσο τον αριθμό των παιδιών που χρειάζονταν αναλγησία μετεγχειρητικά, όσο και τον αριθμό και τη συνολική δόση των αναλγητικών.

**Λέξεις κλειδιά:** Αναλγησία: Μετεγχειρητική. Αναλγητικά μη οπιοειδή: Παρακεταμόλη, κεταμίνη. Αναλγητικά - οπιοειδή: Ναλμπουφίνη. Μετεγχειρητική περίοδος: Παιδιά.

Η αμυγδαλεκτομή και η αδενοτομή αποτελούν συνηθισμένες επεμβάσεις μικρής διάρκειας της παιδικής ηλικίας. Επειδή θεωρούνται «μικροεπεμβάσεις», δεν λαμβάνεται επαρκής μέριμνα για μετεγχειρητική αναλγησία, με αποτέλεσμα τα περισσότερα παιδιά (80%) να αναφέρουν έντονο μετεγχειρητικό πόνο που χρειάζεται αντιμετώπιση.<sup>1,2</sup> Επιπλέον υποστηρίζεται, ότι η καλή αναλγησία στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο μειώνει την ένταση του πόνου και τις

επόμενες μέρες, μετά την έξοδο των παιδιών από το νοσοκομείο.<sup>3</sup>

Τα οπιοειδή είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου ύστερα από επεμβάσεις αμυγδαλεκτομής και παρέχονται ικανοποιητική αναλγησία, αλλά σχετίζονται με υψηλό ποσοστό εμφάνισης ναυτίας και εμέτου.<sup>4</sup> Επιπλέον η αναπνευστική καταστολή, που σχετίζεται με τη χρήση των οπιοειδών, μπορεί να αποβεί επικίνδυνη ιδιαίτερα σε παιδιά με ιστορικό αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.<sup>5,6</sup>

Τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) χρησιμοποιούμενα σαν αναλγητικά έχουν περιορίσει τις ανάγκες σε οπιοειδή μετεγχειρητικά. Παρά τις επιφυλάξεις λόγω του κινδύνου εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών, η περιεγχειρητική τους χρήση αυξάνεται καθημερινά.<sup>7,8</sup> Στα παιδιά η Παρασκεταμόλη είναι το συχνότερο χρησιμοποιούμενο αναλγητικό και θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική.<sup>9,10</sup> Η Κεταμίνη σαν αποκλειστής των υποδοχέων του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού-οξεός (NMDA) έχει αναλγητικές ιδιότητες και τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται σε υποαναισθητικές δόσεις για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου. Οι διαφορετικές δόσεις ίσως εξηγούν τα ανεπιτυχή ορισμένες φορές αποτελέσματα.<sup>11,12</sup>

Γενικά, τα παιδιά δεν είναι πρόθυμα στη χορήγηση φαρμάκων από το ορθό ή παρεντεροικά. Γι' αυτό προτιμάται η χορήγησή τους είτε προεγχειρητικά από το στόμα, είτε από άλλη οδό διεγχειρητικά όταν το παιδί κοιμάται. Ο σκοπός αυτός της μελέτης είναι η συγκριτική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου της διεγχειρητικής παρεντεροικής χορήγησης αναλγητικών διαφορετικών κατηγοριών (Ναλμπουφίνη, Κεταμίνη, Παρακεταμόλη), σε επεμβάσεις αμυγδαλεκτομής στα παιδιά υπό γενική αναισθησία.

**Μεθοδολογία**

Μετά από έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας και γραπτή συγκατάθεση των γονέων των ασθενών, μελετήθηκαν 120 παιδιά ηλικίας 3-12 χρονών ASA I, που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή και χωρίστηκαν με τυχαιοποίηση (γεννήτρια τυχαίας σειράς αριθμών σε πρόγραμμα υπολογιστή EXCEL™) σε τέσσερις ομάδες των τριάντα ατόμων. Από τη μελέτη εξατρέθηκαν παιδιά με ιστορικό άσθματος, νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας, αιμορραγικής προδιάθεσης ή άλλεργίας σε κάποια από τις χορηγιμοποιούμενες ουσίες. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε για προνάρκωση Μιδαζολάμη 0.5 mg/kg per os περίπου 45 min πριν την επέμβαση. Κατά την άφιξη στη χειρουργική αίθουσα τοποθετήθηκε πειωφειούργος φλεβικός καθετήρας, ηλεκτροκαρδιοσκόπιο,

σφυριγκό οξυγονόμετρο και αναίμακτη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Για την εισαγωγή στην αναισθησία και διασωλήνωση της τραχείας χρησιγγίθηκαν φεντανύλη 2 µg/kg, προποφόλη 2 mg/kg και ροκουρόνιο 0.6 mg/kg. Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με προποφόλη στάγδην και μείγμα  $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$  με  $\text{FiO}_2$  0.35. Ανάλογα με τις ανάγκες, που εκτιμήθηκαν με κλινικά κριτήρια, χρησιγγίθηκαν επαναληπτικές δόσεις ροκουρόνιου 0.2 mg/kg.

Περίπου 15-20 min ποιν την αφύπνιση από την αναισθησία χορηγήθηκαν: στην ομάδα “ΠΑ” Παρακεταμόλη 30 mg/kg από το ορθό, στην ομάδα “ΚΕ” Κεταμίνη 0.15 mg/kg IV, στην ομάδα “ΝΑ” Ναλμπουφίνη 0.3 mg/kg IV. Στην ομάδα Ελέγχου “ΕΛ” δεν χορηγήθηκε κανένα φάρμακο για την αντιμετώπιση του μετεγγειοπτικού πόνου.

Η αξιολόγηση του μετεγχειρητικού πόνου έγινε 1, 12 και 24 ώρες μετά την αφύπνιση από την αναυσθησία και καταγράφηκε τόσο ξεχωριστά για τις 1, 12 και 24 ώρες όσο και αθροιστικά για την αριθμητική έκφραση της έντασης του πόνου στο σύνολο τριών εκτιμήσεων του 24ώρου. Η εκτίμηση του πόνου κατά την πρώτη ώρα (1) έγινε στην αίθουσα ανάνηψης από άτομο, που δεν γνώριζε το είδος του αναλγητικού, που χορηγήθηκε διεγχειρητικά. Στις δώδεκα (12) και εικοσιτέσσερις (24) ώρες η αξιολόγηση έγινε στο θάλαμο του ασθενή από γιατρό της ομάδας μετεγχειρητικής αναλγησίας, που επίσης δεν γνώριζε το είδος του διεγχειρητικά χορηγηθέντος αναλγητικού. Για την αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε μια τροποποιημένη κλίμακα μετεγχειρητικής εκτίμησης του πόνου σε παιδιά (0-14),<sup>13</sup> η οποία περιλάμβανε βαθμολόγηση στοιχείων από τη γενική συμπεριφορά του παιδιού (κλάμα, κινητικότητα, διέγερση) και συμπτωμάτων εξαιτίας της επέμβασης (πόνος, κατάποση υγρών και στερεών, ξηροστομία). Ουσιαστικά είναι κλίμακα 7 κοριτρίων με τρεις διαβαθμίσεις (0-1-2) για κάθε κριτήριο, επομένως με συνολική βαθμολογία από 0 έως 14 (Πίνακας 1). Εάν σε οποιαδήποτε στιγμή οι γιατροί του τμήματος νοοτρέπεις των παιδιών εκτιμούσαν ότι η βαθμολογία υπερέβαινε το 4, τότε μετά από κλήση του γιατρού της ομάδας μετεγχειρητικής αναλγησίας χορηγούνταν για συμπληρωματι-

**Πίνακας 1.** Τροποποιημένη κλίμακα για αξιολόγηση του πόνου μετά από αμυγδαλετομή σε παιδιά, σύμφωνα με στοιχεία από τη γενική συμπεριφορά του παιδιού (κλάμα, κινητικότητα, διέγερση) και από συμπτώματα εξαιτίας της επέμβασης (πόνος, κατάποση, ξηροστομία).

	0	1	2
ΚΛΑΜΑ	Καθόλου	Κλαψούρισμα	Έντονο
ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ	Καμία	Περιορισμένη	Ανησυχία
ΔΙΕΓΕΡΣΗ	Ύπνος, χωρίς διέγερση	Μέτρια	Έντονη
ΚΑΤΑΠΟΣΗ υγρών	ΚΦ	Με δυσκολία	Αδύνατη
ΚΑΤΑΠΟΣΗ στερεών	ΚΦ	Με δυσκολία	Αδύνατη
ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑ	Καθόλου	Ελαφρά	Έντονη
ΠΟΝΟΣ	Καθόλου	Μη εντοπισμένος	Εντοπισμένος

**Πίνακας 2.** Δημογραφικά δεδομένα των ασθενών των ομάδων Παρακεταμόλης, Κεταμίνης, Ναλμπουφίνης και Ομάδας Ελέγχου. Δίδονται η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση (SD).

	ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΚΕΤΑΜΙΝΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΝΑΛΜΠΟΥΦΙΝΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ
Ηλικία (έτη)	5.3(1.3)	5.0(1.7)	5.6(2.0)	5.9(1.5)
Βάρος (kg)	22(7)	20(6)	22(8)	23(7)
Ύψος (m)	1.20(0.12)	1.09(0.14)	1.14(0.13)	1.20(0.17)
Διάρκεια επέμβασης (h)	1.1(0.3)	1.1(0.4)	1.1(0.4)	1.2(0.5)
Δόση 24ώρου παρακεταμόλης μετεγχειρητικά (mg)	119(167)	138(184)	125(143)	681(298)
Αριθμός δόσεων	0.57(0.73)	0.53(0.73)	0.53(0.57)	2.63(1.27)
1 <sup>η</sup> μετεγχειρητική αναλγησία (h)	9.7(2.6)	8.2(4.8)	7.9(2.4)	2.9(2.5)

κή αναλγησία Παρακεταμόλη περίπου 10 mg/kg από το ορθό. Σε 30 min γινόταν νέα εκτίμηση του ασθενούς και εάν η βαθμολογία παρέμενε >4 χορηγούνταν επιπλέον δόση Παρακεταμόλης 10 mg/kg με δυνατότητα επανάληψης μέχι συνόλου 40 mg/kg. Την επόμενη ημέρα σημειώθηκαν οι επιπλέον δόσεις αναλγησίας που χορηγήθηκαν στο 24ωρο, ηώρα χορήγησης αυτών και η τυχόν εμφάνιση εμέτου. Η ναυτία δεν σημειωνόταν, γιατί είναι δύσκολο να προσδιορισθεί στα παιδιά. Επί παρουσίας εμέτου περισσότερο από 2 φορές χορηγούνταν οντανσετρόνη 0.1 mg/kg (IV). Επίσης στις αντίστοιχες ώρες εκτιμήθηκε ο βαθμός καταστολής του παιδιού με μια αδρή κλίμακα καταστολής 0-2, όπου 0 = μάτια ανοικτά αυτόματα, 1 = ασθενής κοιμισμένος αλλά εύκολα αφυπνιζόμενος με φωνητικό παραγγελμα, 2 = ασθενής αφυπνιζόμενος μόνο με μηχανικό ερέθισμα.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα GraphPad InStat™ v3.01. Για τις ποσοτικές μεταβλητές των δημογραφικών δεδομένων και για την κλίμακα αναλγησίας και καταστολής τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (mean±SD). Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων για τη βαθμολογία έντασης του πόνου έγινε με τη δοκιμασία ανάλυ-

σης της μεταβλητότητας (ANOVA test) με posthoc δοκιμασία Bonferroni, ενώ για τη δόση 24ώρου του αναλγητικού, το χρόνο για την 1<sup>η</sup> μετεγχειρητική αναλγησία και την καταστολή έγινε με το Kruskal-Wallis test, επειδή δεν υπήρχε κανονική κατανομή. Σαν επίπεδο σημαντικότητας θεωρήθηκε το p<0.05. Η ανάλυση για τα ποιοτικά χαρακτηριστικά (επιπλέον αναλγησία, έμετος) έγινε με τη δοκιμασία Fisher's exact test. Για τον προσδιορισμό της ισχύος της μελέτης ελήφθησαν οι τιμές της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας πόνου, δηλαδή του αθροίσματος των τριών επί μέρους βαθμολογιών, των ομάδων με τις ακραίες τιμές της κλίμακας συνολικής αναλγησίας (ομάδες ΕΑ-ΚΕ) και υπολογίσθηκε το μέγεθος του δείγματος σε 19 ασθενείς σε κάθε ομάδα για ισχύ 0.8 και 26 ασθενείς για ισχύ 0.9.

#### Αποτελέσματα

Από τα 120 παιδιά κανένα δεν εξαιρέθηκε εξαιτίας παραβίασης του πρωτοκόλλου. Δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς τα δημογραφικά τους δεδομένα και τη διάρκεια της επέμβασης (Πίνακας 2).

Η συνολική βαθμολογία της έντασης του πόνου ήταν παρό-

**Πίνακας 3.** Βαθμολογία του πόνου και της καταστολής των ασθενών στις 1-12-24 ώρες, σύμφωνα με τις χρησιμοποιηθείσες κλίμακες. Δίδονται η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση (SD).

	ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΚΕΤΑΜΙΝΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΝΑΛΜΠΟΥΦΙΝΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ
<b>ΠΟΝΟΣ</b>				
1 <sup>η</sup> ώρα	2.9(1.6)	2.2(1.6)	3.5(1.6)	4.8(1.7)
12 ώρες	2.6(2.1)	3.0(1.5)	3.1(1.5)	3.3(1.6)
24 ώρες	1.6(1.4)	2.0(1.4)	1.4(1.3)	2.2(1.0)
ΣΥΝΟΛΟ	7.2(2.7)	7.2(3.4)	7.9(3.3)	10.2(3.2)
<b>ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ</b>				
1 <sup>η</sup> ώρα	0.6(0.5)	0.5(0.6)	0.7(0.5)	0.7(0.6)
12 ώρες	0.0(0.0)	0.2(0.4)	0.5(0.4)	0.3(0.4)
24 ώρες	0.0(0.0)	0.2(0.4)	0.1(0.3)	0.3(0.4)

μοια στις ομάδες ΠΑ, ΚΕ, ΝΑ ενώ στην ομάδα ΕΛ ήταν υψηλότερη σε σχέση με τις άλλες ομάδες (ΠΑ  $p<0.01$ , ΚΕ  $p<0.01$ , ΝΑ  $p<0.05$ , Πίνακας 3). Περισσότερα παιδιά ( $p<0.01$ ) της ομάδας ΕΛ (27/30 παιδιά, 90% χρειάστηκε να πάρουν επιπλέον αναλγησία, σε σχέση με τα παιδιά της ομάδας ΠΑ (14/30 παιδιά, 47%), της ομάδας ΚΕ (13/30 παιδιά, 43%) και της ομάδας ΝΑ (15/30 παιδιά, 50%). Η δόση της επιπλέον αναλγησίας ήταν πολύ μεγαλύτερη στην ομάδα ΕΛ ( $p<0.01$ ) και μάλιστα σε περισσότερες από μία δόσεις. Τέλος ο χρόνος χρονήγησης της πρώτης δόσης αναλγησίας μετά την αφύπνιση ήταν σημαντικά βραχύτερος στην ομάδα ΕΛ σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες ΠΑ-ΚΕ-ΝΑ ( $p<0.01$ , Πίνακας 2).

Ο βαθμός καταστολής των παιδιών εμφάνισε τάση φθίνουσας πορείας σε όλες τις ομάδες κατά τη διάρκεια του 24ώρου και κανένα παιδί δεν παρουσίασε βαθμό καταστολής  $>1$ . Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε καμία φάση της μελέτης (1, 12 και 24 ώρες) (Πίνακας 3).

Μετεγχειρητικά έμετο εμφάνισαν συνολικά 6 παιδιά, εκ των οποίων 1 παιδί στην ομάδα ΠΑ (3.3%), 3 παιδιά στην ομάδα ΚΕ (10%), κανένα παιδί στην ομάδα ΝΑ και 2 παιδιά στην ομάδα ΕΛ (6,6%). Η διαφορά μεταξύ των ομάδων δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική ( $p=0.2373$ ). Σε κανένα από τα παιδιά δεν χορηγήθηκε οντανσετρόνη.

### Συζήτηση

Μεταξύ των κύριων στόχων του αναισθησιολόγου θα πρέπει να είναι η παροχή ικανοποιητικής αναλγησίας μετεγχειρητικά κατά την ημέρα της επέμβασης. Σε παιδιά μετά από χειρουργική επέμβαση με νοσηλεία μιας ημέρας έχουν αναφερθεί διαταραχές συμπεριφοράς και ο σημαντικότερος επιβαρυτικός παράγοντας θεωρείται η μη ικανοποιητική αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου.<sup>2,14</sup>

Από τα αποτελέσματα της μελέτης και σύμφωνα με τη συνολική βαθμολογία πόνου φαίνεται ότι η αναλγησία είναι αποτελεσματικότερη, όταν αρχιζει διεγχειρητικά. Αυτό ήταν εμφανές και στις τρεις ομάδες της μελέτης, που είχαν σημαντικά λιγότερο πόνο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, μειώθηκε σημαντικά ο αριθμός των παιδιών που χρειάσθηκαν συμπληρωματική αναλγησία κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, πράγμα που περιλαμβανόταν στους πρωταρχικούς στόχους της μελέτης εξαιτίας της γνωστής απροθυμίας των παιδιών για λήψη φαρμάκων παρεντερικά ή από το ορθό. Τέλος μειώθηκε και η συνολική δόση 24ώρου του χορηγηθέντος αναλγητικού, που θεωρείται πως έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση και των ανεπιθύμητων ενεργειών, που συνήθως είναι δοσοεξαρτώμενες.<sup>15,16,17</sup> Η συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικού εμέτου ήταν από 0 μέχρι 10%, ποσοστό που θεωρείται αποδεκτό,

τυχαίο, μη προβλέψιμο και δεν μπορεί να αποδοθεί σε κανένα γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα.<sup>18</sup>

Η χρήση της διαθεσιμίας διεγχειρητικά έχει μειώσει σημαντικά τη συχνότητα μετεγχειρητικής αιμορραγίας, αλλά προκαλεί περισσότερο πόνο και δυσκαταποσία μετεγχειρητικά εξαιτίας της τοπικής φλεγμονής, του οιδήματος, του ερεθισμού των νεύρων και του σπασμού των λαρυγγικών μυών.<sup>19</sup> Οι Nikanne και συν. αναφέρουν ότι το 20% των παιδιών μετά από τέτοιες επεμβάσεις βιώνουν δυνατό πόνο κατά την κατάποση (ιδίως την επόμενη μέρα) και προτείνουν τη συστηματική χορήγηση αναλγητικών για 2 μέρες μετεγχειρητικά άσχετα με τη διεγχειρητική χορήγηση αναλγητικού και αν τα παιδιά αναφέρουν πόνο ή όχι.<sup>1</sup> Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης οι συγγραφείς δεν συνηγορούν με αυτή την άποψη (τουλάχιστον για το σκέλος του 1<sup>ου</sup> 24ώρου) και φαίνεται, ότι με την έναρξη της αναλγησίας διεγχειρητικά (με τα φάρμακα και τις δόσεις που χορηγιμοποιήθηκαν) παρέχεται ικανοποιητική αναλγησία και μάλιστα περίπου τα μισά παιδιά δεν χρειάζονται αναλγησία.

Πέραν της κλασικής αντιμετώπισης του μετεγχειρητικού πόνου στα παιδιά με Παρακεταμόλη χρησιμοποιήθηκαν η Κεταμίνη σε υποαναστηθητικές δόσεις με την ιδιότητά της σαν αποκλειστής των NMDA υποδοχέων να μειώνει τις ανάγκες σε αναλγητικά<sup>11,20</sup> και σε άλλη ομάδα χορηγήθηκε οπιοειδές. Προτιμήθηκε η Ναλμπουφίνη, που σαν αγωνιστής/ανταγωνιστής έχει ελάχιστες πιθανότητες να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή,<sup>21,22</sup> και επομένως είναι ασφαλέστερη για παιδιά που νοσηλεύονται μετεγχειρητικά σε χειρουργικό τμήμα.

Η σωστή εκτίμηση του πόνου στα παιδιά είναι δύσκολη και με πολλές ιδιαίτερότητες σχετικά με την αντίληψη και τη δυνατότητα έκφρασης των παιδιών, η οποία πολλές φορές είναι αναξιόπιστη για διάφορους λόγους.<sup>23</sup> Για τον λόγο αυτό προτιμήθηκε στην παρούσα μελέτη η χορήση μιας τροποποιημένης κλίμακας, που χορηγιμοποιεί κατά το δυνατόν αντικειμενικά κριτήρια, βαθμολογώντας στοιχεία από τη γενική συμπεριφορά του παιδιού (κλάμα, κινητικότητα, διέγερση) και συμπτώματα εξαιτίας της επέμβασης (πόνος, κατάποση, ξηροστομία).<sup>13</sup> Επιπλέον η βαθμολογία έγινε από γιατρούς της ομάδας μετεγχειρητικής αναλγησίας, που θεωρείται ότι ανήκουν σε εκπαιδευμένο και έμπειρο προσωπικό σχετικά με την εκτίμηση του πόνου.

Συμπερασματικά, στους αισθενείς της μελέτης η παρεντερική ή από το ορθό χορηγήση αναλγητικών διεγχειρητικά είχε σαν αποτέλεσμα την απουσία ανάγκης για πρόσθετη αναλγησία σε περισσότερα από τα μισά παιδιά και μείωση της συνολικής δόσης των αναλγητικών κατά το πρώτο 24ωρο μετεγχειρητικά.

## Summary

V. NTRITSOU, TH. GEORGIADOU, I. SOUMPASIS, CH. KOSTOGLOU, E. ANTYPΑ, F. KANAKOUDIS. **Intraoperative analgesic techniques: The impact on postoperative analgesia in children after tonsillectomy.** *Acta Anaesthesiol Hell* 2006; 39: 168-172.

To compare the efficacy of three different types of analgesics (Paracetamol, Ketamine, Nalbuphine) administered parenterally during general anaesthesia, 120 children (age 3-12) undergoing tonsillectomy were recruited for the study. Children were randomly assigned to 4 groups of 30 children each: in group "PA" Paracetamol 30 mg/kg was administered rectally, in group "KE" Ketamine 0.15 mg/kg IV, in group "NA" Nalbuphine 0.3 mg/kg IV and in the control group "EL" no analgesics. The quality of the management of postoperative pain was assessed 1, 12 and 24 hours postoperatively, using a modified scale (0-14), which evaluates the behavior and other objective signs of the child. Whenever the pain score was over 4, then rescue analgesia (Paracetamol 10 mg/kg rectally) was administered. The total pain score were similar among "PA" ( $7.2 \pm 2.7$ ), "KE" ( $7.2 \pm 3.4$ ), "NA" ( $7.9 \pm 3.3$ ) groups, but higher in control group "EL" ( $10.2 \pm 3.2$ ,  $p < 0.05$ ). Rescue analgesia was required in 90% of the children in control group, whereas in PA, KE, NA groups the percentage was 47%, 43% and 50% respectively ( $p < 0.01$ ). Postoperatively the total dose of the rescue analgesia in the EL group was higher ( $p < 0.01$ ) and the interval between recovery and the first analgesic demand shorter ( $2.9 \pm 2.5$  h) compared to the groups PA ( $9.7 \pm 2.6$  h), KE ( $8.2 \pm 4.8$  h), NA ( $7.9 \pm 2.4$  h) ( $p < 0.01$ ). In conclusion, all the three analgesics were similarly effective, reducing significantly the number of the children who received rescue analgesia postoperatively, the number of doses as well as the total dose of analgesics.

## Βιβλιογραφία

1. Nikanne E, Kokki H, Tuovinen K. Postoperative pain after adenoidectomy in children. *Br J Anaesth* 1999; 82:886-9.
2. Kokki H, Ahonen R. Pain and activity disturbance after paediatric day case adenoidectomy. *Paediatr Anaesth* 1997; 7:227-31.
3. Viitanen H, Tuominen N, Vääräniemi H, Nikanne E, Annila P. Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth* 2003; 91:363-7.
4. Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1999; 83:104-17.
5. Bone ME, Fell D. A comparison of rectal diclofenac with intramuscular papaveretum or placebo for pain relief following tonsillectomy. *Anaesthesia* 1988; 43:277-80.
6. Boushra NN. Anesthetic management of patients with sleep apnoea syndrome. *Can J Anaesth* 1996; 43:599-616.
7. Salonen A, Kokki H, Tuovinen K. I.V. Ketoprofen for analgesia after tonsillectomy: comparison of pre- and post-operative administration. *Br J Anaesth* 2001; 86:377-81.
8. Romsing J, Walther-Larsen S. Peri-operative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: analgesic efficacy and bleeding. *Anaesthesia* 1997; 52:673-83.
9. Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol in combination with NSAIDs for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002; 88:215-26.
10. Anderson B, Kanagasundaram S, Woollard G. Analgesic Efficacy of Paracetamol in Children Using Tonsillectomy as a Pain Model. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24:669-73.
11. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82:111-25.
12. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks. *Anesth Analg* 1998; 87:1186-93.
13. Hannallah RS, Broadman LM, Belman AB, Abramowitz MD, Epstein BS. Comparison of Caudal and ilioinguinal/iliohypogastric Nerve Blocks for Control of Post-orchiopexy Pain in Pediatric Ambulatory Surgery. *Anesthesiology* 1987; 66:832-4.
14. Kotiniemi LH, Ryhänen PT, Moilanen IK. Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia* 1997; 52:970-6.
15. Kokki H, Homan E, Tuovinen K, Purhonen S. Perioperative treatment with iv Ketoprofen reduces pain and vomiting in children after strabismus surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:13-8.
16. Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. Morphine-sparing Effect of Acetaminophen in Pediatric Day-case Surgery. *Anesthesiology* 1999; 91:442-7.
17. Elhakim M, Khalafallah Z, El-Fattah HA, Farouk S, Khatab A. Ketamine reduces swallowing-evoked pain after paediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:604-9.
18. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validation between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91:693-700.
19. Leach J, Manning S, Schaefer S. Comparison of Two Methods of Tonsillectomy. *Laryngoscope* 1993; 103:619-22.
20. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1124-32.
21. Εθνικό Συνταγολόγιο 2003. Ναλμπουφίνη υδροχλωρική. Αθήνα, ΕΟΦ 2003, σ. 243.
22. Pasternak GW. Opioids. In: Foundations of anesthesia. Basic Science for clinical practice. Edited by Hemming HC, Hopkins PM. New York, Mosby Elsevier 2006, pp. 373-83.
23. Morton NS. Prevention and control of pain in children. *Br J Anaesth* 1999; 83:118-29.

# Συγκριτική μελέτη της φαρμακοδυναμικής cis-ατρακουρίου και ροκουρόνιου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής υπό αναισθησία με σεβιοφλουράνιο

Σ. Ράλλη,<sup>1</sup> Ε. Αρναούτογλου,<sup>2</sup> Δ. Φιλίππου,<sup>3</sup> Παπαδόπουλος<sup>2</sup>

## Περίληψη

Σκοπός της μελέτης είναι η σύγκριση των φαρμακοδυναμικών παραμέτρων του ροκουρόνιου και του cis-ατρακουρίου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής υπό αναισθησία με σεβιοφλουράνιο. Μελετήθηκαν 150 ασθενείς, ASA I και II. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, A και B, στις οποίες χορηγήθηκαν 0.6 mg/kg ροκουρόνιον και 0.15 mg/kg cis-ατρακουρίου, αντίστοιχα. Καταγράφηκαν με επιταχυνσιογραφική μέθοδο ο χρόνος έως το μέγιστο αποκλεισμό, η διάρκεια δράσης και ο χρόνος αυτόματης ανάνηψης. Δόση συντήρησης χορηγήθηκε κατά την επαναφορά της T<sub>1</sub> στο 25%. Οι χρόνοι έως το μέγιστο αποκλεισμό, μέσην τιμή (σταθερή απόκλιση), για το ροκουρόνιο και το cis-ατρακουρίο ήταν 160(62) και 243.6(60) sec, αντίστοιχα ( $p<0.001$ ). Η διάρκεια δράσης της αρχικής δόσης ήταν 51.9(21) και 59.4(12) min, αντίστοιχα ( $p<0.05$ ). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στους χρόνους αυτόματης ανάνηψης, 28.6(11) και 26.6(10) min, αντίστοιχα. Το ροκουρόνιο εμφανίζει ταχύτερη έναρξη και μικρότερη διάρκεια δράσης σε σχέση με το cis-ατρακουρίο σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής υπό αναισθησία με σεβιοφλουράνιο.

**Λέξεις - κλειδιά:** Νευρομυική λειτουργία: Ήλικα, φύλο. Νευρομυικοί αποκλειστές: Ροκουρόνιο, cis-ατρακουρόνιο. Αναισθητικά πτητικά: Σεβιοφλουράνιο. Παρακολούθηση και καταγραφή (monitoring): Επιταχυνσιογράφος.

Το cis-ατρακουρίο και το ροκουρόνιο είναι μέσης διάρκειας δράσης μη αποπολωτικοί νευρομυικοί αποκλειστές της οικογένειας των βενζυλισοκινολινών και των στεροειδών, αντίστοιχα. Όσον αφορά στη διάρκεια δράσης τους και το χρόνο αυτόματης ανάνηψης, όπως προκύπτει από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, δεν υπάρχει πλήρης και απόλυτη ομοφωνία. Επιπλέον έχουν δημοσιευθεί λίγες μόνο συγκριτικές μελέτες των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων αυτών των δύο νευρομυικών αποκλειστών υπό αναισθησία με σεβιοφλουράνιο.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων του ροκουρόνιου και του cis-ατρακουρίου σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής υπό αναισθησία με σεβιοφλουράνιο.

### Μεθοδολογία

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν 150 ασθενείς ASA I-II, ηλικίας 20-80 ετών, που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένες επεμβάσεις γενικής χειρουργικής (λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή, λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή, λαπαροσκοπική εντεροκοτομή, κιρσοί κάτω άκρων, μαστεκτομή, θυρεοειδεκτομή, βουβωνοκήλη, μηροκήλη, κύστη κόκκυγος) υπό γενική αναισθησία. Η μελέτη έγινε μετά από έγκριση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου, καθώς επίσης και μετά από έγγραφη συγκατάθεση κάθε ασθενή.

<sup>1</sup> Αναισθησιολογικό Τμήμα, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

<sup>2</sup> Κλινική Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής Εντατικής Θεραπείας ΠΓΝΙ

<sup>3</sup> 1<sup>η</sup> Χειρουργική Κλινική, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών από τη μελέτη ήταν: ηλικία μικρότερη των 20 ετών, γνωστή ηπατική και νεφρική νόσος, μιασθένεια gravis, άλλες γνωστές νευροπάθειες και μυοπάθειες, ιστορικό αλλεργίας στους μη αποπολωτικούς νευρομυικούς αποκλειστές και φαρμακευτική αγωγή που επηρέαζε τη δράση των υπό μελέτη νευρομυικών αποκλειστών, όπως βενζοδιαζεπίνες, αμινογλυκοσίδες, μαγνήσιο και άλλα. Αποκλείσθηκαν επίσης ασθενείς με παχυσαρκία ( $\Delta$ είκτης μάξιμος σώματος = βάρος σε kg / ύψος σε m<sup>2</sup> > 28). Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη δεν χορηγήθηκε προαναισθητική καταστολή.

Η διεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης περιελάμβανε συνεχή ηλεκτροκαρδιοσκοπική παρακολούθηση, σφυγμική οξυμετρία, συνεχή μη αιματηρή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, προσδιορισμό του τελικοεκπνευστικού CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) και της εισπνευστικής και τελικοεκπνευστικής συγκέντρωσης του σεβιοφλουρανίου (Capnomac UltimaTM Datex, Helsinki, Finland). Ο έλεγχος της νευρομυικής λειτουργίας γινόταν με επιταχυνσιογραφικό τρόπο. Χρησιμοποιήθηκε περιφερικός νευροδιεγέρτης (TOF-Guard® INMT, Organon Teknika NV, Belgium) για τη διέγρηση του ωλενίου νεύρου και την εκτίμηση της απάντησης του βραχέος προσαγωγού του αντίχειρα. Αυτός προσαρμόστηκε στο ελεύθερο άνω άκρο του ασθενούς, το οποίο ακινητοποιούνταν με ιμάντα και προστατεύεταν με θερμαντικό επίθεμα έτσι ώστε η θερμοκρασία του θέναρος να διατηρείται >33° C. Ο ιμάντας και το θερμαντικό επίθεμα τοποθετήθηκαν, με τρόπο ώστε να μην εμποδίζεται η ελεύθερη κίνηση του αντίχειρα.

Οι ασθενείς μετά την είσοδό τους στη χειρουργική αίθουσα επέλεγαν τυχαία ένα από δύο κλειστούς φρακέλους, στον οποίο και αναγραφόταν ο νευρομυικός αποκλειστής που θα τους εχοριγγείτο στη συνέχεια. Με τον τρόπο αυτό οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα A και την ομάδα B. Στους ασθενείς της ομάδας A (n=75) χορηγήθηκε ροκουρόνιο 0.6 mg/kg, ενώ σε εκείνους της ομάδας B (n=75) cis-ατρακούριο 0.15 mg/kg. Για όλους τους ασθενείς της μελέτης καταγράφηκαν η ηλικία, ο δείκτης μάξιμας σώματος (BMI), οι ηλεκτρολύτες του ορού, η ουρία και η κρεατινίνη του ορού, καθώς και η θερμοκρασία στο θέναρο.

Για την εισαγωγή στην αναισθησία χορηγήθηκαν προποφόλη 2-2.5 mg/kg και φεντανύλη 0.1 mg. Μετά την απώλεια του βλεφαρικού αντανακλαστικού και σε κάθε περίπτωση πριν από τη χορηγία του νευρομυικού αποκλειστή ξεκινούσε η λειτουργία του νευροδιεγέρτη. Χρησιμοποιήθηκε η υπεριμέγιστη διέγερση, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή αποπόλωση όλων των κινητικών ινών του νεύρου. Για την

εκτίμηση του νευρομυικού αποκλεισμού χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία της σειράς των τεσσάρων διεγέρσεων (Train-of-four, TOF), δηλαδή τέσσερις διαδοχικές διεγέρσεις συχνότητας 2Hz κάθε 15 sec.

Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε και στις δύο ομάδες των ασθενών με σεβιοφλουράνιο σε συγκέντρωση, η οποία προσαρμοζόταν σύμφωνα με την ηλικία του ασθενούς και την αντίστοιχη MAC. Χορηγήθηκαν επίσης 50% N<sub>2</sub>O σε O<sub>2</sub> μέσω κλειστού συστήματος αναισθησίας και φεντανύλη σε εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 2 μg/kg. Καταβλήθηκε κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε οι ασθενείς να παραμείνουν αιμοδυναμικά σταθεροί σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης με τη χορήγηση επαναληπτικών δόσεων φεντανύλης ή αγγειοδραστικών παραγόντων. Ο αερισμός ρυθμίστηκε ώστε να διατηρηθεί το τελικοεκπνευστικό CO<sub>2</sub> μεταξύ 35-38 mmHg. Επαναληπτική δόση του νευρομυικού αποκλειστή (20% της αρχικής) χορηγήθηκε κάθε φορά που η πρώτη απάντηση στη σειρά των τεσσάρων διεγέρσεων T<sub>1</sub> επανερχόταν στο 25% της αρχικής τιμής.

Η ανάνηψη του ασθενούς έγινε χωρίς αναστροφή του υπολειπόμενου νευρομυικού αποκλεισμού με αντιχολινεστερασικούς παράγοντες. Όταν η τιμή του T<sub>1</sub> ήταν 75% διακοπτόταν η χορήγηση του σεβιοφλουρανίου, χορηγείτο O<sub>2</sub> σε συγκέντρωση 100%, ενώ η αποσωλήνωση της τραχείας γινόταν όταν υπήρχε ικανοποιητική αναπνευστική συχνότητα (>10/min) και τελικοεκπνευστικό CO<sub>2</sub>P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub><45 mmHg).

Σε όλους τους ασθενείς καταγράφονταν: (α) ο χρόνος ως τον μέγιστο αποκλεισμό (tOnset), ο χρόνος δηλαδή από τη στιγμή της χορήγησης του νευρομυικού αποκλειστή έως την μέγιστη πτώση της απάντησης στη διέγερση T<sub>1</sub>, (β) η διάρκεια δράσης (tDinit25%) τόσο της αρχικής δόσης, όσο και της κάθε χορηγούμενης επαναληπτικής δόσης, ο χρόνος δηλαδή που μεσολαβούσε από τη χορήγηση του νευρομυικού αποκλειστή μέχρι την επαναφορά της πρώτης απάντησης T<sub>1</sub> στο 25% καθώς και (γ) ο χρόνος αυτόματης ανάνηψης (tRindex), ο χρόνος που απαιτήθηκε για να επανέλθει αυτόματα η απάντηση στη διέγερση T<sub>1</sub> από 25% σε 75% της αρχικής.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τις δοκιμασίες της διακύμανσης ANOVA και MANOVA. Όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το επίπεδο του 0.05 (p<0.05). Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα STATISTIKA 6.1 (SSoft USA).

#### Αποτελέσματα

Οι ασθενείς των δύο ομάδων δεν διέφεραν όσον αφορά στα δημιογραφικά χαρακτηριστικά και τις τιμές των εργαση-

**Πίνακας 1.** Μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) των βιομετρικών στοιχείων, των εργαστηριακών εξετάσεων και της θερμοκρασίας του θέναρος στην ομάδα Α (ροκουρόνιο) και στην ομάδα Β (cis-ατρακούριο).

Σωματομετρικά χαρακτηριστικά Εργαστηριακές εξετάσεις	Ροκουρόνιο n=75	cis-ατρακούριο n=75
Ηλικία (έτη)	51.5(15.9)	53.4(14.3)
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	26.4(3.7)	25.5(3.7)
Θερμοκρασία θέναρος (°C)	33.9(1.0)	34.0(0.9)
Ουρία (mg/dL)	29.7(7.7)	29.9(7.3)
Κρεατινίνη (mg/dL)	0.9(0.2)	0.9(0.1)
Νάτριο (mEq/L)	140.9(3.1)	141.7(2.3)
Κάλιο (mEq/L)	4.3(0.4)	4.4(0.3)

#### ριακών μετρήσεων (Πίνακας 1).

Ο πίνακας 2 δείχνει τις τιμές του χρόνου έως το μέγιστο αποκλεισμό, τη διάρκεια δράσης και το χρόνο αυτόματης ανάνηψης. Οι χρόνοι έως το μέγιστο αποκλεισμό για το ροκουρόνιο και το cis-ατρακούριο ήταν 160(62) και 243.6(60) sec, αντίστοιχα (p<0.001). Η διάρκεια δράσης της αρχικής δόσης ήταν 51.9(21) min για το ροκουρόνιο και 59.4(12) min για το cis-ατρακούριο (p<0.05). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φαρμάκων στους χρόνους αυτόματης ανάνηψης, 28.6(11) min και 26.6(10) min, αντίστοιχα. Όσον αφορά στη σύγκριση της διάρκειας δράσης των επαναληπτικών δόσεων μεταξύ των δύο νευρομυϊκών αποκλειστών δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές.

Η διάρκεια δράσης της 1ης, 2ης και 3ης επαναληπτικής δόσης του ροκουρόνιου, καθώς και η διάρκεια δράσης των αντίστοιχων δόσεων του cis-ατρακούριου, στις πολυμεταβλητές δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους. Στις μονομεταβλητές όμως δοκιμα-

σίες στην ομάδα Α παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της διάρκειας δράσης της 1ης και της 2ης επαναληπτικής δόσης, καθώς και μεταξύ της 1ης και της 3ης επαναληπτικής δόσης, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της 2ης και 3ης επαναληπτικής δόσης. Στις μονομεταβλητές δοκιμασίες για την ομάδα Β παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της διάρκειας δράσης της 1ης και 2ης επαναληπτικής δόσης και μεταξύ της 1ης και 3ης επαναληπτικής δόσης, ενώ δεν ανευρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της διάρκειας δράσης της 2ης και 3ης επαναληπτικής δόσης.<sup>1,2</sup>

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τη μέση τιμή και τη σταθερή απόκλιση για το χρόνο αυτόματης ανάνηψης μετά από την αρχική δόση καθώς και μετά από περισσότερες από δύο επαναληπτικές δόσεις για τις ομάδες Α και Β. Στις πολυμεταβλητές δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο χρόνο αυτόματης ανάνηψης. Στις μονομεταβλητές όμως δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μόνο μια αρχική δόση cis-ατρα-

**Πίνακας 2.** Μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) του χρόνου έως τον μέγιστο αποκλεισμό (tOnset), της διάρκειας δράσης (tDinit25%) της αρχικής δόσης και των επαναληπτικών δόσεων, καθώς και του χρόνου αυτόματης ανάνηψης (tRindex) για την ομάδα Α (ροκουρόνιο) και την ομάδα Β (cis-ατρακούριο). (n = αριθμός ασθενών).

+ p = 0.000 μεταξύ της διάρκειας δράσης της 1<sup>ης</sup> και της 2<sup>ης</sup> επαναληπτικής δόσης του ροκουρόνιου.

‡ p = 0.000 μεταξύ της διάρκειας της 1<sup>ης</sup> και της 3<sup>ης</sup> επαναληπτικής δόσης του ροκουρόνιου.

↑ p = 0.002 μεταξύ της διάρκειας δράσης της 1<sup>ης</sup> και της 2<sup>ης</sup> επαναληπτικής δόσης του cis-ατρακούριου.

↑↑ p = 0.001 μεταξύ της διάρκειας δράσης της 1<sup>ης</sup> και της 3<sup>ης</sup> επαναληπτικής δόσης του cis-ατρακούριου.

	Ροκουρόνιο	Cis-ατρακούριο
tOnset (sec)	160.0(62) n=75	243.6(61) n=75
tDinit 25% αρχικής δόσης (min)	51.9(21) n=75	59.4(12) n=75
tDinit 25% 1ης επαναλ. (min)	30.8(16) n=38	31.3(15) n=27
tDinit 25% 2ης επαναλ. (min)	33.7(16) n=21 +	41.6(22) n=20 ↑
tDinit 25% 3ης επαναλ. (min)	34.3(14) n=20 ‡	46.2(23) n=19 ↑
tDinit 25% 4ης επαναλ. (min)	36.2(14) n=12	37.5(18) n=11
tDinit 25% 5ης επαναλ. (min)	43.6(17) n=11	49.2(22) n=11
tDinit 25% 6ης επαναλ. (min)	46.0 (20) n=11	57.3(17) n=10
tDinit 25% 7ης επαναλ.. (min)	40.0 n=11	49.0 n=1
tDinit 25% 8ης επαναλ. (min)	45.0 n=1	49.0 n=1
tRindex(min)	28.6(11) n=75	26.6(10) n=75

**Πίνακας 3.** Μέση τιμή και σταθερή απόκλιση του χρόνου αυτόματης ανάνηψης των ασθενών που έλαβαν μόνο αρχική δόση και εκείνων που έλαβαν περισσότερες από δύο επαναληπτικές δόσεις για την ομάδα A (ροκουρόνιο) και την ομάδα B (cis-ατρακούριο). (n= αριθμός ασθενών) + p = 0.009 μεταξύ του χρόνου αυτόματης ανάνηψης των ασθενών που έλαβαν μόνο αρχική δόση και εκείνων που έλαβαν περισσότερες από δύο επαναληπτικές δόσεις για την ομάδα του cis-ατρακούριου.

Χρόνος αυτόματης ανάνηψης (min)	Ροκουρόνιο Αρχ. δόση n=35	Ροκουρόνιο >2 επ. δόσεις n=20	cis-ατρακούριο Αρχ. δόση n=33	cis-ατρακούριο >2 επ. δόσεις n=19
Μέση τιμή	29.5	31.3	25.5	34.7+
Σταθερή απόκλιση	13.1	10.1	7.8	14.7

κουρίου και αυτών που έλαβαν περισσότερες από δύο επαναληπτικές δόσεις ( $p=0.009$ ).<sup>1,2</sup>

### Συζήτηση

Στη μελέτη μας το ροκουρόνιο παρουσίασε μικρότερο χρόνο έως τον μέγιστο αποκλεισμό και μικρότερη διάρκεια δράσης σε σχέση με το cis-ατρακούριο, ενώ οι χρόνοι αυτόματης ανάνηψης δεν διέφεραν μεταξύ των δύο φαρμάκων. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων αυτών σε σχέση με τα αντίστοιχα στη διεθνή βιβλιογραφία είναι μόνο εν μέρει δυνατή, εξαιτίας μεθοδολογικών διαφορών, οι οποίες αφορούν στο είδος της αναισθησίας, τη δοσολογία, τον ορισμό της διάρκειας δράσης και του χρόνου αυτόματης ανάνηψης, καθώς και στο διαφορετικό τρόπο παρακολούθησης του νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Ο μικρότερος χρόνος έως το μέγιστο αποκλεισμό στην ομάδα που έλαβε ροκουρόνιο 160(62) sec σε σχέση με τον αντίστοιχο χρόνο στην ομάδα που έλαβε cis-ατρακούριο 243.6(61) sec υποδηλώνει την ταχύτερη έναρξη δράσης του ροκουρόνιου. Οι Naguib και συν.<sup>3</sup> σε πρόσφατη μελέτη τους επιβεβαίωνταν τα ευρήματά μας, αναφέροντας χρόνους μέγιστου αποκλεισμού 1.3 min για το ροκουρόνιο (100-300 µg/kg) και 2.4 min για το cis-ατρακούριο (20-50 µg/kg). Παρόμοια με τα παραπάνω ευρήματα σχετικά με το cis-ατρακούριο είναι και εκείνα των Bluestein και συν.<sup>4</sup> Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι όταν η αρχική δόση του cis-ατρακούριου ήταν 0.15 mg/kg, τότε η μετρούμενη διάμεση τιμή του χρόνου έως το μέγιστο αποκλεισμό ήταν 3.4 min. Οι Carroll και συν.<sup>5</sup> βρήκαν επίσης ότι ο μέσος χρόνος που απαιτήθηκε για την εγκατάσταση του μέγιστου αποκλεισμού ήταν για το cis-ατρακούριο 3.4(2.1-5.6) min και για το ροκουρόνιο 1.0(0.7-1.3) min, σε δοσολογίες 0.1 mg/kg και 0.6 mg/kg, αντίστοιχα. Οι διαφορές αυτών των ευρημάτων σε σχέση με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης οφείλονται πιθανότατα σε μεθοδολογικές διαφορές, όπως στη διαφορετική δοσολογία. Όμως, τα αποτελέσματα της μελέτης των Fucks-Buder και συν.<sup>6</sup> σχετικά με το χρόνο έως το μέγιστο αποκλεισμό για το ροκουρό-

νιο δεν διαφέρουν από τα δικά μας, καθώς ο χρόνος έως το μέγιστο αποκλεισμό για δόση ροκουρονίου 0.6 mg/kg ήταν 148(32) sec.

Ένας από τους μεθοδολογικούς περιορισμούς της έρευνάς μας είναι ότι για τη μέτρηση του χρόνου έως το μέγιστο αποκλεισμό χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία των τεσσάρων διεγέρσεων. Στο συγκεκριμένο μοντέλο νευροδιεγέρτη η δοκιμασία διέγερσης επαναλαμβάνεται ανά 15 sec. Αντίθετα, η μεμονωμένη διέγερση επαναλαμβάνεται κάθε 1 sec, μεσοδιάστημα το οποίο θα επέτρεπε πιο ακριβείς μετρήσεις ως προς την απόλυτη τιμή.

Στη μελέτη μας η διάρκεια δράσης της αρχικής δόσης ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα του ροκουρόνιου σε σχέση με την ομάδα του cis-ατρακούριου, 51.9(21) και 59.4(12) min, αντίστοιχα. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με εκείνα των Carroll και συν.,<sup>5</sup> οι οποίοι αναφέρουν ότι η μέση διάρκεια δράσης για το cis-ατρακούριο (0.1 mg/kg) και για το ροκουρόνιο (0.6 mg/kg) ήταν 41 (21-50) min και 33 (18-57) min, αντίστοιχα. Οι διαφορετικοί αυξημένοι χρόνοι που καταγράφηκαν στη δική μας μελέτη πιθανόν να οφείλονται στη διαφορετική δοσολογία του cis-ατρακούριου, καθώς και στη χρήση του σεβιοφλουρανίου. Σε αυτό συμφωνούν και οι Xue και συν.,<sup>7</sup> στη μελέτη των οποίων παρατηρήθηκε παράταση της διάρκειας δράσης του ροκουρόνιου (0.6 mg/kg) σε αναισθησία με σεβιοφλουράνιο 1.75%, σε σχέση με την ολική ενδοφλέβια αναισθησία (διάμεσες τιμές 31.31 και 14.90 min, αντίστοιχα). Οι Lowry και συν.<sup>8</sup> μελέτησαν επίσης τη διάρκεια δράσης του ροκουρόνιου (0.6 mg/kg) υπό αναισθησία με ισοφλουράνιο, σεβιοφλουράνιο ή με προποφόλη. Η μέση διάρκειας δράσης του ροκουρόνιου, σε αναισθησία με σεβιοφλουράνιο ήταν 45(13.1) min, χωρίς όμως να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στη σύγκριση με τις άλλες υπό μελέτη ομάδες. Η παράταση της διάρκειας δράσης του cis-ατρακούριου σε αναισθησία με πτητικά αναισθητικά επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη των Hemmerling και συν.<sup>9</sup> Αντιθέτως, στη μελέτη των Araín και συν.<sup>10</sup> η διάρκεια δράσης του cis-ατρακούριου (0.1 mg/kg) ήταν μικρότερη εκείνης του ροκουρόνι-

ου (0.6 mg/kg) υπό αναισθησία με σεβοφλουράνιο (37-81 και 33-119 min, αντίστοιχα). Η απόκλιση αυτή από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης πιθανόν οφείλεται τόσο στη διαφορετική δοσολογία του cis-ατρακουρίου, όσο και σε ηλικιακές διαφορές των υπό μελέτη πληθυσμών.

Στην παρούσα μελέτη οι χρόνοι αυτόματης ανάνηψης για το cis-ατρακουρίο και το ροκουρόνιο δεν διέφεραν 26.6(10) και 28.6(11) min, αντίστοιχα. Παρόμοια με τα δικά μας είναι και τα ευρήματα των Lighthall και συν.<sup>11</sup> Αυτοί συνέχριναν το χρόνο αυτόματης ανάνηψης μετά από χορήγηση ροκουρόνιου (αρχική δόση 0.9 ή 1.2 mg/kg) και cis-ατρακουρίου (αρχική δόση 0.15 ή 0.2 mg/kg) σε αναισθησία με οπιοειδή και ισοφλουράνιο και δεν παρατηρήσαν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα των Xue και συν.<sup>7</sup> Από την άλλη πλευρά, οι Naguib και συν.,<sup>3</sup> συγκρίνοντας το ροκουρόνιο με το cis-ατρακουρίο παρατήρησαν ότι το ροκουρόνιο (100-300 µg/kg) παρουσίαζε μικρότερο χρόνο αυτόματης ανάνηψης από το cis-ατρακουρίο (20-50 µg/kg) κατά 10 min.

Επιπρόσθετα, στη μελέτη μας η διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων του ροκουρόνιου και του cis-ατρακουρίου δεν διέφεραν στην πολυπαραγοντική ανάλυση, αν και παρατηρήθηκε παράταση της διάρκειας δράσης σε κάθε επόμενη επαναληπτική δόση και για τα δύο φάρμακα. Στις μονομεταβλητές όμως δοκιμασίες παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της διάρκειας δράσης της 1ης και 2ης επαναληπτικής δόσης, καθώς και μεταξύ της 1ης και 3ης επαναληπτικής δόσης, τόσο στην ομάδα του ροκουρόνιου, όσο και στην ομάδα του cis-ατρακουρίου. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι ο αριθμός των αισθενών που έλαβαν περισσότερες από 5 δόσεις ήταν μικρός (n=12 στην ομάδα του ροκουρόνιου και

n=11 στην ομάδα του cis-ατρακουρίου), γι' αυτό και η αξιολόγηση των αντίστοιχων αποτελεσμάτων θα πρέπει να γίνει με ιδιαίτερη προσοχή. Η απουσία σημαντικών συσσωρευτικών φαινομένων δίνει τη δυνατότητα καλύτερου ελέγχου του νευρομυικού αποκλεισμού διεγχειρητικά, χωρίς σημαντική παράτασή του σε επεμβάσεις μεγάλης διάρκειας. Οι Khuenl-Brady και συν.<sup>12</sup> μελέτησαν τη διάρκεια δράσης του ροκουρόνιου μετά τρεις επαναληπτικές δόσεις και δεν παρατηρήσαν σημαντική διαφορά όσον αφορά στη διάρκεια δράσης του. Οι Valsamidis και συν.<sup>13</sup> αναφέρουν ότι η διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων του ροκουρόνιου κυμαινόταν από 16-20 min, χωρίς να παρατηρούνται όμως σημαντικά αθροιστικά φαινόμενα (αύξηση κατά 1 min κάθε επόμενης επαναληπτικής δόσης). Σύμφωνα με τα ανωτέρω είναι και τα ευρήματα των Breslin και συν.<sup>14</sup>

Στις μονομεταβλητές δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας, ο χρόνος αυτόματης ανάνηψης για τους αισθενείς που έλαβαν περισσότερες από δύο επαναληπτικές δόσεις cis-ατρακουρίου ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο μια αρχική δόση ( $p=0.009$ ).<sup>1,2</sup> Δεδομένου ότι δεν γνωρίζουμε ανάλογες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να επιβεβαιώσουν τα ευρήματά μας, ενώ η αξιολόγησή τους πρέπει να γίνει με επιφύλαξη.

Συμπερασματικά, το ροκουρόνιο είναι ένας νευρομυικός αποκλειστής με ταχύτερη έναρξη και μικρότερη διάρκεια δράσης σε σχέση με το cis-ατρακουρίο, υπό αναισθησία με σεβοφλουράνιο, ιδιότητες που το καθιστούν ιδιαίτερα χοήσιμο παράγοντα στις επεμβάσεις γενικής χειρουργικής μικρής διάρκειας.

## Summary

S. RALLI, H. ARNAOUTOGLOU, D. FILIPPOU, G. PAPADOPOULOS. Comparison of pharmacodynamics of rocuronium and cis-atracurium in surgical patients under anaesthesia with sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Hell* 2006; 39: 173-178.

The aim of the present study is to compare the pharmacodynamic variables of rocuronium bromide and cis-atracurium under anaesthesia with sevoflurane. One hundred and fifty patients were randomly assigned to two groups, A and B. After induction of anaesthesia with propofol and fentanyl, group A received rocuronium (initial dose 0.6 mg/kg) and group B received cis-atracurium (initial dose 0.15 mg/kg). Maintenance dose (20% of the initial dose) was administered when the recovery of  $T_1$  was 25%. The time of onset, the duration of action of the initial and of the subsequent doses and the time of recovery were measured for both neuromuscular blocking agents. Neuromuscular block was monitored with acceleromyography using TOF stimuli. The time of onset, mean time (standard deviation) was 160(62) sec for rocuronium and 243(60) sec for cis-atracurium ( $p<0.05$ ). The duration of action of the first dose was 51.9(21) and 59.4(12) min, respectively ( $p<0.05$ ). The recovery time was similar in groups A and B 28.6(11) and 26.6(10) min, respectively. Rocuronium presents a more rapid onset and a shorter duration of action compared with cis-atracurium under anaesthesia with sevoflurane.

### Βιβλιογραφία

1. Tabachnick BG, Fidell LS. Using Multivariate Statistics, 5<sup>th</sup> Edition. Boston. Pearson Allyn and Bacon, 2007, pp. 390-9.
2. Winer BJ. Statistical Principles In Experimental Design, 2<sup>nd</sup> Edition. New York, McGraw-Hill, 1971.
3. Naguib M, Samarkandi AH, Ammar A, Elfaqih SR, Al-Zahrani S, Turkistani A. Comparative clinical pharmacology of rocuronium, cisatracurium and their combination. *Anesthesiology* 1999; 91:587-8.
4. Bluestein LS, Stinson LW Jr, Lennon RL, Quessy SN, Wilson RM. Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *Can J Anaesth* 1996; 43:925-31.
5. Carroll MT, Mirakhur RK, Lowry DW, McCourt Kc, Kerr C. Neuromuscular blocking effects and train of four fade with cisatracurium: comparison with other nondepolarizing relaxants. *Anesthesia* 1998; 53:1169-73.
6. Fuchs-Buder T, Schlaich N, Ziegenfuss T. Rocuronium for anesthesia induction in elective procedures. Time course of muscular blockade and intubation after administration of 2-compartment ED95 (0.6 mg/kg) and dose reduction (0.4 mg/kg). *Anaesthesia* 1999; 48:164-8.
7. Xue FS, Liao X, Tong SY, Liu JH, An G, Luo LK. Dose-response and time-course of the effect of rocuronium bromide during sevoflurane anaesthesia. *Anesthesia* 1998; 53:25-30.
8. Hemmerling TM, Schuettler J, Schwilden H. Desflurane reduces the effective therapeutic infusion rate of cisatracurium more than isoflurane, sevoflurane or propofol. *Can J Anaesth* 2001; 48:532-7.
9. Arain SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert TJ. Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:312-5.
10. Lighthall GK, Jamieson MA, Katolik J, Brock-Utne JG. A comparison of the onset and clinical duration of high doses of cisatracurium and rocuronium. *J Clin Anesth* 1999; 11:220-5.
11. Khuenl-Brady KS, Puhringer F, Koller J, Mitterschiffthaler G. Evaluation of the time course of action of maintenance doses of rocuronium (ORG 9426) under halothane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:137-9.
12. Valsamidis D, Leontopoulou S, Tzanetis A, Loukeri A, Karathanos A. Pharmacodynamic characteristics of rocuronium bromide in adult female population during gynecologic surgery. *Acta Anaesthesiol Hell* 2005; 38:69-76.
13. Breslin DS, Jiao K, Habib AS, Schultz J, Gan TJ. Pharmacodynamic interactions between cisatracurium and rocuronium. *Anesth Analg* 2004; 98:107-10.
14. KC. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane and intravenous anaesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87:936-40.

Ειδικό άρθρο

## Φαρμακογενετική στην αναισθησία και θεραπεία πόνου

Γ. Κωστοπαναγιώτου, Α. Πανταζή, Ε. Μαλλιάρα, Μ-Χ. Κίτσου, Π. Ματσώτα

### Περίληψη

Ος Φαρμακογενετική έχει ορισθεί η μελέτη της ποικιλομορφίας στην ανταπόκριση των φαρμάκων, ως αποτέλεσμα γενετικών παραγόντων και αναφέρεται στην μεταβολή της γονιδιακής έκφρασης μετά από έκθεση σε κάποιο φάρμακο. Η κατανόηση της φαρμακογενετικής από τον αναισθησιολόγο συμβάλλει στη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων, στην αποφυγή ανεπιθυμήτων ενεργειών ή τοξικότητας εκ μέρους των φαρμάκων που ο μεταβολισμός τους καταλύεται από πολυμορφικά ισοένζυμα και στο σχεδιασμό νέων φαρμάκων.

**Λέξεις κλειδιά:** Αναισθησία: Φαρμακογενετική. Πόνος: Φαρμακογενετική.

### Εισαγωγή - Ορισμοί

Ο γιατρός συχνά βρίσκεται αντιμέτωπος με προβλήματα όπως η μη ανταπόκριση του ασθενούς στο φάρμακο, η τοξικότητα ή η εμφάνιση ποικιλών ανεπιθυμήτων ενεργειών.<sup>1</sup> Στα 1892, ο Sir William Osler επεσήμανε την έλλειψη αντικειμενικών στοιχείων για τη λίψη θεραπευτικών αποφάσεων που να βασίζονται πάνω στα ιδιαίτερα υποκειμενικά χαρακτηριστικά των ασθενών.<sup>2,3</sup> Εκατό περίπου χρόνια αργότερα, η ανακάλυψη του ανθρώπινου γονιδιώματος άνοιξε το δρόμο στη δυνατότητα κατανόησης των γενετικών διαφορών και στη βελτιστοποίηση της εφαρμοζόμενης φαρμακοθεραπείας, η οποία πλέον οφείλει να γίνεται με βάση τα γενετικά χαρακτηριστικά των ασθενών.<sup>1</sup> Στο Παραδρόμημα εμφανίζονται οι βασικοί ορισμοί και έννοιες της Φαρμακογενετικής.

Φαρμακογενετική (pharmacogenetics) είναι η μελέτη της σχέσης μεταξύ του γονοτύπου ενός ατόμου και της ικανότητάς του να μεταβολίζει μια ξένη ουσία.<sup>1,4</sup> Η φαρμακογενετική αφορά στη γενετικά καθορισμένη ποικιλία των ανταποκρίσεων των διαφόρων ατόμων στα φάρμακα. Ο όρος αυτός σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως για να εκφράσει τη σχέση της ποικιλομορφίας των γονιδίων τα οποία επηρεάζουν την ανταπόκριση στο φάρμακο.<sup>1,4</sup> Η ανταπόκριση ενός ασθενούς σε κάποιο φάρμακο και κατά συνέπεια, η αποτελεσματικότη-

τά του για το συγκεκριμένο ασθενή, μπορεί να ποικίλλει από 2 έως 100 φορές, ακόμη και μεταξύ μελών της ίδιας οικογένειας.<sup>5,6</sup> Οι φαρμακογενετικές μελέτες είναι δύο ειδών: Μελέτες σύνδεσης (linkage studies) και μελέτες συσχέτισης (association studies). (α) Μελέτες σύνδεσης: Σύμφωνα με αυτές, χρησιμοποιείται μια σειρά από χαρακτηριστικά γονίδια (markers) για την εύρεση ενός γονίδιου άγνωστης θέσης. Οι μελέτες σύνδεσης πραγματοποιούνται σε οικογένειες που εμφανίζουν μια ασθένεια ή μια παθολογική απάντηση σε φάρμακο και η πιθανότητα να βρίσκεται το γονίδιο - marker μαζί και κοντά με το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την ασθένεια ή την απάντηση στο φάρμακο είναι στατιστική. Οι μελέτες αυτές προσδιορίζουν συνήθως μεγάλες περιοχές στα χρωμοσώματα και γι' αυτό το λόγο χρειάζονται περαιτέρω μελέτες. (β) Μελέτες συσχέτισης: Σύμφωνα με αυτές, ένας αριθμός ασθενών με μια συγκεκριμένη ασθένεια, εξετάζεται για μια σειρά από γονίδια - markers γνωστής θέσης. Αν τα ίδια γονίδια - markers παρουσιάζονται σε πολλούς από τους ασθενείς τότε είναι πιθανό το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την ασθένεια να βρίσκεται κοντά στα γονίδια - markers. Αυτές οι μελέτες έχουν πιο ισχυρή στατιστική συσχέτιση και δεν περιορίζονται μόνο στα μέλη οικογενειών.<sup>1,4</sup>

Ος Φαρμακογενομική (pharmacogenomics) ορίζεται η μελέτη της διαφοροποίησης στην έκφραση μεμονωμένων γονιδίων, σχετικών με την πιθανότητα εμφάνισης μιας νόσου,

Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «Αττικόν».

καθώς και με την ανταπόκριση ενός ατόμου στα φάρμακα σε επίπεδο κυτταρικό και ιστικό, αλλά και σε ατομικό και πληθυσμιακό επίπεδο. Αποτελεί πιο σύγχρονο όρο και αφορά στις μεταβολές της έκφρασης των γονιδίων ως αποτέλεσμα της έκθεσης του ασθενούς στο φάρμακο. Η φαρμακογενομική μπορεί να εφαρμοστεί στο σχεδιασμό για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων βασιζόμενων στη μελέτη των γονιδίων ή στη φάση της κλινικής ανάπτυξης ενός φαρμάκου.<sup>7-9</sup>

Οι δράσεις και οι ανεπιθύμητες ενέργειες μερικών φαρμάκων εξαρτώνται σημαντικά από το άθροισμα των γενετικών χαρακτηριστικών που καθορίζουν τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική τους. Για παράδειγμα, ένα φάρμακο που μεταβολίζεται βραδέως από έναν άνθρωπο με αυξημένη ευαισθησία των υποδοχέων του, μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Αντίθετα, ένα φάρμακο που μεταβολίζεται ταχέως από έναν άνθρωπο με ελαττωμένη ευαισθησία των υποδοχέων του μπορεί να έχει ασθενέστερη δράση ή να στερείται θεραπευτικής ανταπόκρισης. Σε πολλές περιπτώσεις αυτοί οι γενετικοί παραγόντες έχουν μέγιστη αξία κυρίως για τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική ορισμένων φαρμάκων τα οποία έχουν μικρό θεραπευτικό εύρος, δηλαδή μικρή διαφορά μεταξύ της θεραπευτικής και της τοξικής δόσης.

Ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των φαρμάκων, που να βασίζονται πάνω σε γενετικές πληροφορίες, μπορούν μελλοντικά να αποτελέσουν σημαντικό εργαλείο για τον κλινικό γιατρό. Η φαρμακοθεραπεία θα μπορεί πλέον να σχεδιάζεται με βάση τα γενετικά χαρακτηριστικά του ασθενούς ως προς συγκεκριμένο φάρμακο. Έτσι, τα φάρμακα θα είναι αποτελεσματικότερα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες λιγότερες.

Για την εκδήλωση της δράσης ενός φαρμάκου παίζουν ρόλο τα ενζυμικά συστήματα που διέπουν το μεταβολισμό του φαρμάκου, οι πρωτεΐνες που μεταφέρουν το φάρμακο (drug transporting proteins) και οι στόχοι δράσης - υποδοχείς (drug targets/receptors). Η τεχνολογική πρόοδος αυξάνεται διαρκώς πάνω σε γονιδιακές τεχνικές που ταυτοποιούν τον αριθμό των πολυμορφικών ενζύμων, των μορίων μεταφοράς των φαρμάκων και των υποδοχέων. Οι εφαρμογές της φαρμακογενετικής επιτρέπουν το σχεδιασμό και παραγωγή καταλληλότερων φαρμάκων που να στερούνται ανεπιθύμητων ενέργειών και κυρίως εκείνων που ο μεταβολισμός τους καταλύνεται από πολυμορφικά ένζυμα.<sup>3,10</sup>

Η σημασία των γενετικών πολυμορφισμών για τη θεραπευτική είναι ιδιαίτερα μεγάλης σημασίας για τα φάρμακα που καθαιρούνται κατά 50% ή περισσότερο από ένζυμο που λειτουργικά εμφανίζει πολυμορφισμό, για τα φάρμακα με

στενό θεραπευτικό παράθυρο ή μικρό θεραπευτικό / τοξικό εύρος και για τα φάρμακα των οποίων η δραστικότητα εξαρτάται από έναν μεταβολίτη η γένεση του οποίου καταλύνεται από κάποιο πολυμορφικό ένζυμο. Οι δυνητικές επιπτώσεις του πολυμορφισμού των ενζύμων επί του μεταβολισμού των φαρμάκων περιλαμβάνουν τοξικότητα, ανεπιθύμητες ενέργειες, παρατεταμένη ή ελαττωμένη δράση, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, μεταβολισμό μέσω βλαπτικών εναλλακτικών οδών (ογκογένεση, δηλητηρίαση), απουσία δραστικότητας φαρμάκου, απαύτηση μεγαλύτερων δόσεων για επίτευξη αποτελέσματος ή μη ενεργοποίηση της πρόσδομης ουσίας (προφάρμακο).<sup>11</sup>

Κατά την αναισθησία και τη θεραπεία του πόνου παρατηρείται πολλές φορές ανομοιογένεια μεταξύ των ατόμων ως προς τις απαιτήσεις σε αναισθητικούς παράγοντες, την ταχύτητα ανάντηψης, τις απαιτήσεις σε φάρμακα για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου ή τις απαιτήσεις σε αναλγητικά φάρμακα. Μερικές από αυτές τις διαφορές ερμηνεύονται μέσω γενετικών διαφορών που αφορούν τις πρωτεΐνες διαμεμβρανικής μεταφοράς, τους υποδοχείς και τη λειτουργία των ενζύμων. Επίσης, η ηλικία, οι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, όπως η συνήθεια του καπνίσματος και η κατάχρηση αλκοόλης, το είδος της διατροφής και η λήψη άλλων φαρμάκων μαζί με τους γενετικούς παραγόντες διαμορφώνουν το τελικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα.<sup>3</sup>

### Αναισθησία

Αν και από το έτος 1964 είχαν δημοσιευθεί διάφορα άρθρα πάνω σε προβλήματα γενετικής που σχετίζονταν με επιπλοκές ή ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την αναισθησία, όπως η κακοήθης υπερθερμία, η παρατεταμένη μυοχάλαση λόγω άτυπης χολινεστεράσης πλάσματος και η ποικιλόμορφη αποτελεσματικότητα φαρμάκων όπως τα οπιοειδή, οι περισσότερες εμπεριστατωμένες μελέτες πάνω στη φαρμακογενετική σε σχέση με την αναισθησιολογία εμφανίζονται μετά από το έτος 1998.<sup>12</sup>

Από το έτος 1940 είχε παρατηρηθεί ότι μερικοί άνθρωποι που ελάμβαναν ισονιαζίδη για τη θεραπεία φυματίωσης, εμφανίζαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως περιφερική νευροπάθεια.<sup>1</sup> Αργότερα, αποδείχτηκε ότι αυτό οφείλεται στη διαφορετική ικανότητα των ατόμων να μεταβολίζουν την ισονιαζίδη, επειδή υφίστανται μερικοί πολυμορφισμοί του υπεύθυνου ενζύμου, δηλαδή της N-ακετυλ-τρανσφεράσης 2 (NAT2). Τα άτομα που εμφανίζαν τις ανεπιθύμητες ενέργειες και μάλιστα περιφερική πολυνευροπάθεια, ήταν εκείνα με έλλειψη ή ελαττωμένη δραστηριότητα του ενζύμου NAT2 και συνεπώς, με άθροιση της ισονιαζίδης.<sup>13</sup>

Σε ασθενείς με γενετικές διαταραχές του ηπατικού μεταβολισμού που εκδηλώνονται με ίκτερο, όπως τα σύνδρομα Crigler-Najjar και Gilbert, οι μεταλλάξεις στα γονίδια που σχετίζονται με τη δραστηριότητα του ενζύμου ουριδίνη-γλυκοσυλ-τρανσφεράσης (UGT) ευθύνονται για μειωμένη σύνδεση με τη χολεθρίνη, αλλά και για μειωμένη κατά 20-40% κάθαρση της λοραζεπάμης.<sup>9</sup>

### Θεραπεία Πόνου

Ο περιφερικός νευροπαθητικός πόνος αποτελεί μια συνηθισμένη, αλλά δύσκολα θεραπεύσιμη οντότητα.<sup>14</sup> Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα οπιοειδή είναι σχετικά αναποτελεσματικά και η χρήση τους συνοδεύεται από πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αντικαταθλιπτικά και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, σύμφωνα με τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, έχουν αποδειγμένη αποτελεσματικότητα.<sup>15</sup> Ωστόσο, συχνά προσφέρουν ανακούφιση μόνον κατά 50% της έντασης του πόνου και μόνον στους μισούς από τους ασθενείς.<sup>15</sup> Η θεραπεία του πόνου στηρίζεται σε μια πολύπλοκη γενετική βάση και πιθανόν, η αποτελεσματικότητα των αναλγητικών να επηρεάζεται από γονίδια που καθορίζουν τις επιμέρους παθοφυσιολογικές, βιοχημικές και φαρμακολογικές διαδικασίες του. Στη φαρμακογενετική του πόνου υπεισέρχονται αλληλόμορφα γονίδια τα οποία καθορίζουν το σχετικό κίνδυνο (relative risk, RR) τουλάχιστον κατά 50%. Σύμφωνα με μελέτες συσχέτισης έχουν δειχθεί τέτοιες μεταβολές του σχετικού κινδύνου σε διάφορα νοσήματα, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος του Crohn, η οστεοπόρωση, η σχιζοφρένεια, η φλεβοθρόμβωση και ο σακχαρώδης διαβήτης.<sup>16</sup>

19

Μέχρι σήμερα, έχουν ανακαλυφθεί πολλά γονίδια που ενέχονται στην αντιληψη, τη διαμόρφωση και τη θεραπεία του πόνου. Μεταβολικά ενζυμικά συστήματα, υποδοχείς κανανταβινοειδών, υποδοχείς NMDA, υποδοχείς ντοπαμίνης και σεροτονίνης, δίαιυλοι ιόντων και άλλα συστήματα ή μόρια, αποτελούν ειδικούς στόχους οι οποίοι μπορεί να εμπλέκονται στη διαδικασία και φαρμακολογία του πόνου.<sup>16-19</sup> Τα γονίδια των μορίων - μεταφορέων μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο σε ότι αφορά τη συγκέντρωση του φαρμάκου σε ειδικές θέσεις, όπως το ΚΝΣ και το συναπτικό χάσμα. Ενδιαφέρον είναι ένα γονίδιο της P-γλυκοπρωτεΐνης, που εκφράζεται στον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και στους μεταφορείς σεροτονίνης ή ντοπαμίνης, οι οποίοι ωθούν την επαναπρόσληψη αυτών των νευροδιαβιβαστών από το συναπτικό χάσμα.<sup>1</sup>

Οι ανάγκες σε οπιοειδή, αλλά και η ανοχή στον πόνο ποικίλει μεταξύ των ατόμων. Η απαιτούμενη δόση οπιοειδούς

για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, αλλά και του πόνου των καρκινοπαθών, ποικίλει από ασθενή σε ασθενή. Αυτή η διαφορετική απάντηση στα οπιοειδή μεταξύ των ασθενών (διατομική μεταβλητότητα – interindividual variability) μπορεί να συνδέεται με παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, η ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, ακόμη και η παρουσία έντονου άγχους. Σύμφωνα με πρόσφατη φαρμακογενετική μελέτη επί ασθενών που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή, οι συνολικές δόσεις της μορφίνης για μετεγχειρητική αναλγησία του 1<sup>ο</sup> μετεγχειρητικού 24ώρου επηρεάστηκαν από την ηλικία και την προηγούμενη λήψη ψυχοτρόπων φαρμάκων, ενώ το μεγάλο σωματικό βάρος συνδυάστηκε με μικρότερο ποσοστό ανεπιθυμήτων ενεργειών εκ μέρους της μορφίνης. Ωστόσο, η μελέτη αυτή έδειξε ότι μόνον ο πολυμορφισμός του ABCB1 (2-adenosine triphosphate-binding cassette, subfamily B, member 1) βρέθηκε σε οιαικά επίπεδα.<sup>19</sup>

Η κεφαλαλγία και η ημικρανία, υπόκεινται επίσης σε γενετική ποικιλομορφία, όσον αφορά τη θεραπευτική δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των χορηγουμένων φαρμάκων, τα οποία κυρίως σχετίζονται με τα ντοπαμινεργικά και σεροτονινεργικά συστήματα.<sup>20</sup>

Αλλά και στην παθογένεια της οσφαλγίας πιθανόν να ενέχεται γονιδιακός πολυμορφισμός μεσολαβητικών μορίων, όπως της ιντερλευκίνης-1.<sup>21</sup>

Ειδικότερα από πλευράς Φαρμακογενετικής, για την αναισθησιολογία και τη θεραπεία πόνου παίζουν σημαντικό ρόλο τα εξής:

### 1. Ένζυμα

Μέσα στον οργανισμό παράγονται ένζυμα και ουσίες που συνδέουν τα φάρμακα με τους υποδοχείς. Χημικές ουσίες που εισέρχονται στον οργανισμό από το περιβάλλον δρουν ως αγωνιστικοί ή ανταγωνιστικοί συνδέτες (ligands) προς τους υποδοχείς, με ενδεχόμενο την πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών ή νεοπλασιών. Κατά την εξέλιξη της ζωής δια μέσου των αιώνων, η αλληλεπίδραση μεταξύ ζωικών και φυτικών στοιχείων είχε ως αποτέλεσμα την τροποποίηση των γονιδίων των μεταβολικών ενζύμων και των υποδοχέων τους, ως προς τις ξένες ουσίες.

#### Χολινεστεράση πλάσματος

Αποτελεί παράδειγμα κληρονομικής διαταραχής σε φάρμακο που χορηγείται κατά την αναισθησία. Η κληρονομική έλλειψη ή ελαττωμένη δραστηριότητα της χολινεστεράσης πλάσματος που προκαλεί παρατεταμένο νευρομυϊκό αποκλεισμό μετά από χορήγηση σουκκινυλχολίνης.<sup>3</sup> Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη δραστικότητα της χολινεστεράσης

του πλάσματος, το μεταβολισμό της σουκκινυλχολίνης και του μιβακούριου και επομένως, τη διάρκεια του νευρομυικού αποκλεισμού είναι: (α) Ο γενετικός πολυμορφισμός του ενζύμου (έχουν ταυτοποιηθεί 20 αλληλόμορφα). Ενώ οι ετερόξυγοι συνδυασμοί συνεπάγονται χαμηλή δραστικότητα του ενζύμου και κατά 3 έως 8 φορές βραδύτερη ανάκτηση της νευρομυικής δραστηρότητας, οι ομόξυγοι συνδυασμοί συνεπάγονται άτυπη μορφή του ενζύμου, με κατά 60 φορές παράταση της διάρκειας δράσης των νευρομυικών αποκλειστών. (β) Η μείωση της δραστικότητας του ενζύμου λόγω ανταγωνισμού με αντιχολινεστεράσες (π.χ. νεοστιγμίνη). (γ) Η ταυτόχρονη παρουσία άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται από τη χολινεστεράση του πλάσματος (π.χ. ετομιδάτη, προπανιδίδη, μεθοτρεξάτη, εσιμολόλη, προκαΐναμίδη).

#### *Κατεχολ-O-μεθυλτρανσφεράση*

Η κατεχολ-O-μεθυλτρανσφεράση (catechol-O-methyltransferase, COMT), το κυριότερο ένζυμο που μεταβολίζει τις κατεχολαμίνες και αδρανοποιεί τη ντοπαμίνη, την επινεφρίνη και τη νορ-επινεφρίνη στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αποτελεί ένζυμο-κλειδί για τη διαμόρφωση της ντοπαμινεργικής και αδρενεργικής νευροδιαβίβασης (neuromodulation) στον πόνο, γεγονός αποδεδειγμένο πειραματικά<sup>22</sup> και κλινικά.<sup>23</sup> Οι ασθενείς με γονότυπο Val/Val χρειάζονται περισσότερη μορφίνη για τη διαλογή του πόνου, σε σύγκριση με εκείνους που έχουν γονότυπο Met/Met, παρόλο που βρίσκονται σε ίδιο στάδιο καρκίνου.<sup>24</sup> Υγιείς εθελοντές με γονότυπο Met/Met έχουν μικρότερη ανοχή στον πόνο και μεγαλύτερη περιοχική πυκνότητα σε μ-υποδοχείς, σε σύγκριση με άτομα που έχουν γονότυπο Val/Met και Val/Val.<sup>25</sup> Ο γενετικός πολυμορφισμός του γονιδίου της COMT μεταξύ των διαφόρων ανθρώπων μπορεί να συντελεί στην ποικιλομορφία αποτελεσματικότητας της μορφίνης κατά τη θεραπεία πόνου των καρκινοπαθών.<sup>26</sup>

#### *Κυττόχρωμα P450*

Περισσότερα από 70% των χρησιμοποιουμένων σήμερα φαρμάκων μεταβολίζονται από το σύστημα του κυττοχρώματος P450. Αυτό εμφανίζει πολυμορφισμό με πάνω από 60 μεταλλάξεις ευθυνόμενες για διαφορετική ενζυμική δραστηριότητα.<sup>1,9</sup> Το σύστημα του κυττοχρώματος P450 ευθύνεται για τις αντιδράσεις φάσης I του μεταβολισμού των περισσότερων φαρμάκων (δηλαδή, τις αντιδράσεις που εισάγουν μια πολική ομάδα μέσα στο μόριο των φαρμάκου, όπως είναι η οξείδωση, η αναγωγή και η υδρόλυση). Ήδη, σε μια διαδρομή 400 εκατομμυρίων ετών που έχει κάνει ο άνθρωπος εκτεθειμένος στα διάφορα ζωικά και φυτικά μόρια που προσλαμβάνει από το περιβάλλον, το ενζυμικό αυτό σύστημα έχει υποστεί ποικίλες μεταβολές. Έτσι, έχει προκύψει μια ποικι-

λία μεταλλάξεων του γονιδίου του ενζύμου P450, όπως είναι οι CYP1A1, 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τη φάση I του μεταβολισμού και τη δράση των φαρμάκων.<sup>9,27</sup>

Το CYP2D6 αποτελεί τη συχνότερη και σημαντικότερη μετάλλαξη του CYP (μεταβολίζει τα περισσότερα φάρμακα) και αφορά στο γονίδιο που καθορίζει τη θέση 2D6, με αποτέλεσμα να διακρίνονται διάφορες κατηγορίες απόμων όπως: (α) Οι «πτωχά μεταβολίζοντες» (poor metabolizers-PM), οι οποίοι χαρακτηρίζονται από ανεπαρκή ικανότητα υδροξύλιωσης μερικών από τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα, όπως β-αποκλειστές, αντιαρρυθμικά (κινδίνη, προκαΐναμίδη), κωδεΐνη και τραμαδόλη.<sup>9</sup> Η γενετική ποικιλομορφία αυτού του ενζύμου αφορά περίπου το 10% των απόμων της Καυκάσιας φυλής, οι οποίοι κληρονομούν τα υπεύθυνα γονίδια με αυτοσωμιακό υπολειπόμενο χαρακτήρα. (β) Οι «ψυστολογικά μεταβολίζοντες» (normal metabolizers). (γ) Οι «ταχέως μεταβολίζοντες» (fast metabolizers). (δ) Οι «υπερ-ταχέως μεταβολίζοντες» (extensive, ultrarapid metabolizers-EM), οι οποίοι αποτελούν το 4-5% των απόμων της Καυκάσιας φυλής και οι οποίοι διαθέτουν πολλαπλές μορφές και αντίστοιχα γονίδια για το ενζυμο CYP2D6.<sup>28,29</sup> Αυτό, έχει σαν συνέπεια έντονη ενζυμική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων στο αίμα, των φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2D6. Τα άτομα αυτής της κατηγορίας εμφανίζουν αντίσταση στα αντικαταθλιπτικά και αντιεμετικά φάρμακα (π.χ. ανταγωνιστές των 5HT3-υποδοχέων).<sup>30</sup> Στον κινεζικό πληθυσμό, απουσιάζει σχεδόν το CYP2D6, ενώ απαντάται σε ποσοστό 4% των μαύρων της Αφρικής.<sup>1</sup> Περισσότερο επιρρεπεί στον πόνο είναι οι πτωχά μεταβολίζοντες σε σύγκριση με τους υπερ-ταχέως μεταβολίζοντες, διότι οι πτωχά μεταβολίζοντες έχουν αδυναμία σχηματισμού ενδογενών οπιοειδών. Το CYP2D6 θεωρείται ότι είναι σοβαρή αιτία για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατείνουν τη διάρκεια παραμονής του ασθενούς στο νοσοκομείο και αυξάνουν το συνολικό κόστος θεραπείας.<sup>9</sup>

Η ισομορφή CYP2E1 έχει ενδιαφέρον από τοξικολογικής πλευράς διότι ενεργοποιεί πολλές εξωγενείς ουσίες (xenobiotics) σε ηπατοτοξικά ή καρκινογόνα παράγωγα.<sup>31</sup> Πολυμορφισμός του ενζύμου CYP2E1 προδιαθέτει στην εμφάνιση ηπατοτοξικότητας από παρακεταμόλη ή από πτητικά αναισθητικά. Το ενζυμο CYP2E1 είναι το πρωταρχικό, αν όχι και το μοναδικό ανθρώπινο ηπατικό μικροσωματικό ενζυμο που καταλύνει την αποφθορά του σεβοφλουρανίου, εν μέρει του ενφλουρανίου και του ισοφλουρανίου, αλλά όχι

αποκλειστικά του μεθοξυφλουρανίου.<sup>32</sup>

Το ένζυμο CYP3A4 είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό τοπικών αναισθητικών, μιδαζολάμης, αλφεντανίλης, πιθανόν της φεντανύλης και σουφεντανίλης, αντιεπιληπτικών, στεροειδών οριμονών, συστηματικά χορηγούμενων αντιμυκητιαστικών, ερυθρομυκίνης, κ.λπ.<sup>33,34,35</sup> Ειδικότερα, για την αλφεντανίλη, η ποικιλομορφία του CYP3A3 και CYP3A4 μπορεί να έχει γενετικά και περιβαλλοντολογικά στοιχεία (ηλικία, φύλο, στάδιο νόσου, συγχορήγηση άλλων φαρμάκων). Ο βαθμός της ποικιλομορφίας αυτής είναι ικανός να αιτιολογήσει το κατά 10 φορές μεγαλύτερο εύρος κάθαρσης της αλφεντανίλης που παρουσιάζεται κλινικά.<sup>33</sup>

Ο πολυμορφισμός CYP2C19 επηρεάζει το μεταβολισμό και την κλινική διάρκεια δράσης της διαζεπάμης, ο πολυμορφισμός CYP2C9 επιβραδύνει τον μεταβολισμό των μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων, όπως η σελεκοξίμπη, ναπροξίνη, πιροξικάμη, ιβουπροφένη, ενώ ο μεταβολισμός της δικλοφενάκης δεν φαίνεται να επηρεάζεται.<sup>34,35</sup>

Άλλα ένζυμα σχετικά με την αναισθησία και τη θεραπεία πόνου

Γενετικό πολυμορφισμό εμφανίζουν και τα γονίδια που σχετίζονται με τα ένζυμα για τη φάση II του μεταβολισμού των φαρμάκων (δηλαδή, τις αντιδράσεις κατά τις οποίες μια ενδογενής υδρόφιλη ομάδα συνδέεται με το φάρμακο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας υδατοδιαλυτής ένωσης η οποία υπόκειται κυρίως σε νεφρική απέκκριση), όπως οι ουριδινο-5ά-τριφωσφο-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσες (uridine 5α-triphosphate glucuronosyltransferases - UGTs), οι θειοτρανσφεράσες (sulfotransferases - STs), οι S-τρανσφεράσες της γλουταθιονίνης (glutathione S-transferases - GSTs) και οι N-ακετυλο-τρανσφεράσες (NAT1 και NAT2), καθώς και το σύστημα της γλυκοζης-6-φωσφορικής δεϋδρογενάσης (G-6-PD). Έτσι, υφίστανται ένζυμα με τον ίδιο χημικό τύπο, αλλά με διαφορετική μεταβολική δραστηριότητα λόγω της μετάλλαξης.<sup>34</sup> Τέτοιες ενζυμικές ποικιλομορφίες υπάρχουν και μεταξύ των ανθρώπων από διαφορετικές εθνικότητες και φυλές. Για παράδειγμα, το γονίδιο της NAT2 που είναι ταχείας μεταβολικής δραστηριότητας απαντάται στο 90% των Ιαπώνων και μόνον στο 8% των Αιγυπτίων. Από τα φάρμακα που εμφανίζουν τη φάση II κατά το μεταβολισμό τους, τον αναισθησιολόγο τον ενδιαφέρουν κυρίως τα οπιοειδή (π.χ. μορφίνη, κωδεΐνη, τραμαδόλη), οι σετρόνες (π.χ. οντασετρόνη, γρανισετρόνη) και η μεταραμινόλη.<sup>35</sup>

**Μορφίνη:** Η πολύπλοκη φαρμακολογία της μορφίνης πιθανολογείται ότι οφείλεται στους γενετικούς πολυμορφισμούς μερικών γονιδίων, όπως του UGT2B6 που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της,<sup>36</sup> του OPRM1 που είναι υπεύ-

θυνο για την κρυπτογράφηση του μ-υποδοχέα<sup>37,38</sup> και του MDR1 που είναι υπεύθυνο για την κρυπτογράφηση της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η τελευταία εμποδίζει τη δίοδο της μορφίνης διαμέσου του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού. Άλλα και μη-οπιοειδικά συστήματα, όπως το αδρενεργικό, μπορούν να επηρεάσουν την αναλγησία με μορφίνη.<sup>39</sup>

**Κωδεΐνη:** Η κωδεΐνη είναι προ-φάρμακο στερούμενο αναλγητικών ιδιοτήτων, που μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP2D6 στο δραστικό μεταβολίτη της, τη μορφίνη.<sup>40</sup> Οι πωχά μεταβολίζοντες δεν έχουν αναλγητικό αποτέλεσμα από τη λήψη κωδεΐνης. Σήμερα, που η κωδεΐνη αποτελεί μέρος πολλών αναλγητικών σκευασμάτων π.χ. μαζί με παρακεταμόλη, παρατηρείται απουσία αναλγητικού αποτέλεσματος από τη χοήση αυτών των σκευασμάτων στην κατηγορία των πτωχά μεταβολίζοντων ατόμων.<sup>40-42</sup> Επίσης, όπως συμβαίνει και με τα άλλα οπιοειδή, η κωδεΐνη προκαλεί επιβράδυνση στη γαστρική κένωση και δυσκοιλιότητα, γεγονός που οφείλεται στο μεταβολίτη της, τη μορφίνη, άρα και ο πολυμορφισμός CYP2D6 επηρεάζει την εκδήλωση αυτής της ενέργειας.<sup>43</sup> Τα παιδιά εμφανίζουν ελαττωμένη ικανότητα μεταβολισμού της κωδεΐνης που σχετίζεται με τον φαινότυπο του κάθε παιδιού, με αποτέλεσμα τα επίπεδα μορφίνης στο πλάσμα 1 ώρα μετά τη λήψη κωδεΐνης να είναι πολύ χαμηλά. Έτσι εξηγείται γιατί στα παιδιά η αναλγησία με μορφίνη είναι πιο οξιόπιστη από ότι με κωδεΐνη.<sup>44</sup>

**Τραμαδόλη:** Η τραμαδόλη, ένα συνθετικό οπιοειδές με αναλγητική δράση και με μικρή πιθανότητα εμφάνισης αναπνευστικής καταστολής και ανάπτυξης ανοχής ή εξάρτησης. Μεταβολίζεται από το κυττόχωμα του ήπατος P450 σε 11 μεθυλιωμένα παράγωγα, με σημαντικότερη για τις αναλγητικές της ιδιότητες την M1 (Ο-μεθυλ-τραμαδόλη), η οποία απαιτεί για το σχηματισμό της το ισοένζυμο CYP2D6. Η(+)Ο-μεθυλ-τραμαδόλη έχει μεγάλη συγγένεια με τους μ-υποδοχές περίπου 200 φορές μεγαλύτερη από αυτήν του μητρικού μορίου και ευθύνεται κυρίως για την αναλγησία μέσω των οπιοειδικών υποδοχέων.<sup>40,41,45</sup> Για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, η δόση φόρτισης, η κατανάλωση και οι επιπρόσθετες αναλγητικές δόσεις (rescue) της τραμαδόλης βρέθηκαν υψηλότερες σε ασθενείς πτωχά μεταβολίζοντες σε σύγκριση με εκείνους που είχαν τουλάχιστον ένα αρχέγονο γονίδιο.<sup>40,41,45</sup> Το ποσοστό των μη ανταποκρινόμενων ασθενών στη θεραπεία ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα των πτωχά μεταβολίζοντων σε σύγκριση με την ομάδα των υπερ-ταχέως μεταβολίζοντων. Συνεπώς, οι πτωχά μεταβολίζοντες βιώνουν μικρότερη αναλγησία κατά 30% περίπου, σε σύγκριση με τους υπερ-ταχέως μεταβολίζοντες.<sup>40,41,45</sup> Περισσότεροι πτωχά μεταβολίζοντες ασθενείς

χρειάζονται επιπρόσθετες δόσεις τραφαδόλης για επίτευξη ικανοποιητικής μετεγχειρητικής αναλγησίας στη Μονάδα Μετ-Αναισθητικής Φροντίδας και στο θάλαμο κατά την ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία (patient controlled anaglesia- PCA), σε σύγκριση με εκείνους που έχουν τον αρχέγονο αλληλόμορφο τύπο του ενζύμου.<sup>46</sup>

## 2. Διαμεμβρανικές πρωτεΐνες μεταφοράς φαρμάκων

Πρόκειται για πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταφορά και διαθεσιμότητα των φαρμάκων στον οργανισμό (αργή ή γρήγορη μεταφορά) δια μέσου των μεμβρανών. Αν και τα περισσότερα φάρμακα ή οι μεταβολίτες τους εισέχονται στα κύτταρα με διαδικασία παθητικής διάχυσης, μερικά φάρμακα μεταφέρονται ενεργά με τη βοήθεια αυτών των πρωτεΐνων, οι οποίες παίζουν ρόλο - κλειδί για τη δράση τους. Στη διαδικασία αυτή σημαντικός είναι και ο ρόλος της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η έλλειψη P-γλυκοπρωτεΐνης από το ενδοθήλιο του αιματοεγκεφαλικού φραγμού διευκολύνει την είσοδο ορισμένων φαρμάκων στο ΚΝΣ, ενώ η παρουσία της περιορίζει την είσοδο της μορφίνης. Έτσι μπορεί να εξηγηθούν τα αυξημένα αναλγητικά αποτελέσματα της μορφίνης σε ποντίκια που στερούνται P-γλυκοπρωτεΐνης.<sup>47</sup> Η οικογένεια της P-γλυκοπρωτεΐνης, λόγω γενετικού πολυμορφισμού των υπεύθυνων γονιδίων, έχει 5 μέλη αποκαλούμενα και “multidrug resistant P-glycoprotein” (MRP), τα MRP1-5, που ευθύνονται για την αντίσταση σε μερικά φάρμακα. Αν και έχουν περιγραφεί αυτοί οι πολυμορφισμοί, παραμένουν ακόμη αδιέυρυντες οι κλινικές τους επιπτώσεις.<sup>47</sup>

## 3. Υποδοχείς

Τα περισσότερα φάρμακα δρουν αλληλεπιδρώντας με μακρομοριακούς σχηματισμούς του οργανισμού, τους «υποδοχείς» (receptors), οι οποίοι είναι πυρηνικά οξέα ή πρωτεΐνες και η παραγωγή τους ελέγχεται από γονίδια. Η ποιότητα και ποσότητα των υποδοχέων υπόκειται σε γενετικές μεταλλάξεις, με αποτέλεσμα η αλληλεπίδραση του υποδοχέα με το φάρμακο να ποικίλει (απότελεσμα: απόν, ελαττωμένο, φυσιολογικό, αυξημένο, αντίθετο). Ο γενετικός πολυμορφισμός σε πολλά γονίδια που καθορίζουν τους υποδοχείς, όπως συμβαίνει και με τα ένζυμα, επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας για διάφορα νοσήματα κατά τα οποία εμφανίζεται ευαισθησία σε φάρμακα λόγω γενετικών μεταλλάξεων.<sup>9</sup> Ο πολυμορφισμός σε γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς φαρμάκων, όπως είναι οι υποδοχείς ρυανοδίνης στους σκελετικούς μύες, οι μ-υποδοχείς και οι υποδοχείς του GABA, μπορεί να εξηγήσει διαφορές στην ευαισθησία στα διάφορα φάρμακα. Υπάρχουν περίπου 50

διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της ρυανοδίνης, που έχουν θεωρηθεί υπεύθυνες για επιρρέπεια στην εμφάνιση του συνδρόμου κακοήθους υπερθερμίας. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται μερικά παραδείγματα γενετικού πολυμορφισμού υποδοχέων με κλινικό ενδιαφέρον για τη δράση φαρμάκων.<sup>3,11,17</sup> Φαίνεται να υπάρχει διαφοροποίηση στην παρουσία των μεταλλάξεων σε σχέση με την εθνικότητα (70% σε Αμερικανούς, Ιταλούς και Γερμανούς). Οι πολλές μεταλλάξεις σε συνδυασμό και με το γεγονός ότι ορισμένα άτομα ενώ είναι επιρρέπη στο σύνδρομο κακοήθους υπερθερμίας δεν εμφανίζουν καμία από τις γνωστές μεταλλάξεις, αποκλείοντας την ευρεία εφαρμογή του γενετικού ελέγχου.<sup>3,17,48</sup>

Ένα κομβικό στοιχείο για την αποτελεσματικότητα των οπιοειδών, αποτελούν οι υποδοχείς των οπιοειδών. Η κλωνοποιήση των γονιδίων αυτών των υποδοχέων έχει επιτρέψει στους παράγοντες που ελέγχουν γενετικά την έκφραση των οπιοειδών να γίνεται σήμερα αντικείμενο μελέτης. Παραγόντες μεταγραφής (transcriptional factors) όπως οι κυτοκίνες, μπορούν να ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση των υποδοχέων.<sup>49</sup> Ακόμη, φαινόμενα που έπονται της μεταγραφής ενέχονται στην αποτελεσματικότητα της μεταγραφής και στη σταθερότητα της έκφρασης του mRNA. Επιπλέον, οι υποδοχείς των οπιοειδών εμφανίζουν πολυμορφικές περιοχές οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την έκφραση και λειτουργία των σημείων σύνδεσης του φαρμάκου με τον υποδοχέα (binding sites).

Έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα μερικές μεταλλάξεις του μ-υποδοχέα και γίνονται υποθέσεις για πιθανές συσχετίσεις μεταξύ του πολυμορφισμού των μ-υποδοχέων και της ανάπτυξης φαινομένων ανοχής, της δημιουργίας εξάρτησης και της διαφορετικής αποτελεσματικότητας των οπιοειδών κατά την αντιμετώπιση του πόνου. Η ανοχή και η εξάρτηση από ουσίες πιθανόν να σχετίζονται με γενετικές αιτίες. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις του μ-υποδοχέα ευθύνονται για τις διαφορές μεταξύ των ανθρώπων ως προς την απάντηση στο επάδυνο ερέθισμα και τη δράση των οπιοειδών. Αυτό πιθανόν να οφείλεται σε γενετικό πολυμορφισμό της περιοχής του γονιδίου που ρυθμίζει την μεταγραφή. Δηλαδή, κάποιο γονίδιο του μ-υποδοχέα ευθύνεται για την επιρρέπεια ή την αντίσταση των ανθρώπων στον πόνο.<sup>49</sup> Επίσης, μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τους μ-υποδοχείς σχετίζεται με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της μορφίνης (ναυτία, έμετος, καπαστολή), ενώ δεν φαίνεται να προκαλεί διαφορά στο αναλγητικό αποτέλεσμα. Έτσι τα άτομα που φέρουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη μπορούν να ανεχτούν μεγαλύτερες δόσεις οπιοειδών.

Ειδικότερα: (α) Η πουκλία T802C (S268P) επηρεάζει αμφότερες, την απώλεια της ευαισθησίας και την ικανότητα σύζευξης μεταξύ της πρωτεΐνης G και του μ-υποδοχέα.<sup>50</sup> (β) Η απώλεια της λειτουργικότητας του ανθρώπινου μ-υποδοχέα μπορεί να έχει σχέση είτε με τα φαινόμενα συμπεριφοράς που σχετίζονται με τη χρήση οπιοειδών ή με την εξάρτηση από τα οπιοειδή *in vivo*.<sup>51</sup> (γ) Ο πολυμορφισμός A118G (δηλαδή, στη θέση 118) του γονιδίου του ανθρώπινου μ-υποδοχέα έχει δειχθεί ότι: (1) αποτελεί τη μετάλλαξη που κάνει τη β-ενδορφίνη να συνδέεται 3 φορές πιο ισχυρά με τον υποδοχέα, σε σύγκριση με τις άλλες μορφές μ-υποδοχέα<sup>52</sup> και (2) ευθύνεται για την ελάττωση της μύση της κόρης, που προκαλείται από τον ενεργό μεταβολίτη 6-γλυκουρονίδιο της μορφίνης (morphine-6-glycoronide, M6G), αλλά όχι και της ίδιας

της μορφίνης.<sup>38,53</sup> Αυτός ο πολυμορφισμός (A118 G) μπορεί να έχει σχέση με την εξάρτηση από τα οπιοειδή ή την αλκοόλη.<sup>9</sup> (δ) Στα άτομα με το μεταλλαγμένο γονίδιο G118 του μ-υποδοχέα, το 6-γλυκουρονίδιο της μορφίνης έχει αισθενέστερη δράση. Αν και το αλλήλιο G118 του μ-υποδοχέα δεν έχει εμφανή σχέση με την αναλγητική απάντηση των αισθενών στη μορφίνη ή τον ενεργό μεταβολίτη της M6G (έχει αναλγητική δράση), δεδομένα από μελέτες υποστηρίζουν ότι το αλλήλιο αυτό συνδέεται με ελαπτωμένη ένταση ανεπιθυμήτων φαρμακολογικών ενεργειών, όπως είναι η ναυτία, ο έμετος, η μύση της κόρης και η καταστολή του ΚΝΣ. Με βάση αυτήν την παρατήρηση, γίνεται η υπόθεση περί προστατευτικού όρολου αυτού του πολυμορφισμού έναντι της τοξικότητας των οπιοειδών.<sup>38,53</sup> (ε) Οι μεταβολίτες 6- και 3-γλυκουρονίδιο της μορ-

**Πίνακας 1.** Μερικά παραδείγματα γενετικού πολυμορφισμού υποδοχέων, με κλινικό ενδιαφέρον για τη δράση φαρμάκων.<sup>3,11,17</sup>

Γονίδιο/Υποδοχέας	Φάρμακο	Μεταβαλλόμενο αποτέλεσμα φαρμάκου οφειλόμενο στον γενετικό πολυμορφισμό του υποδοχέα
Υποδοχέας ρυανοδίνης 1 (RYR1)	Εισπνεόμενα αλογονωμένα αναισθητικά. Σουκκινούχολίνη	Φαρμακευτική κακοήθης υπερθερμία
Υποδοχέας δ	Ηρωΐνη	Εξάρτηση
Υποδοχέας μ	Μορφίνη Επώδυνο ερέθισμα	Αναλγητική ισχύς Απάντηση
β2-αδρενεργικός υποδοχέας	Αλβουτερόλη	Απάντηση στους ασθματικούς
Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης	Εναλαπούλη Καπτοπούλη	Επιδράσεις στην πίεση, καρδιακούς δείκτες, νεφροποροστασία
Πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης	Πραβαστατίνη	Εξέλιξη αιθροοσκλήρυνσης
5-υδροξυτρυπταμίνη-A2-υποδοχέας	Κλοξαπίνη και άλλα νευροληπτικά	Απάντηση στη σχιζοφρένεια
HERG (human ether-a-go-go-related gene) KvLQT1 (chromosome 11 linked long QT syndrome)	Παράδειγμα: Κινιδίνη	Φαρμακευτικό σύνδρομο μακρού QT
KCNE2 (potassium channel gene encoding MinK-related peptide-1)	Παράδειγμα: Κλαριθρομυκίνη	Φαρμακευτική αρρυθμία
SCN5A (sodium channel, voltage gated, type 5, alpha subunit)	Μεξιλετίνη	Αποτελεσματικότητα στο φαρμακευτικό σύνδρομο μακρού QT, προκαλούμενο από μετάλλαξη του γονιδίου SCN5A
Προθρομβίνη	Αντισυλληπτικά από του στόματος	Κίνδυνος εγκεφαλικής φλεβοθρόμβωσης
Υπομονάδα του υποδοχέα GABA	Βενζοδιαζεπίνες Αλκοόλη	Ευαισθησία Επιρρέπεια σε εξάρτηση

φίνης (M6G και M3G αντίστοιχα) αποβάλλονται από τους νεφρούς και αθροίζονται σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας. Υψηλή αναλογία σχέσης συγκεντρώσεων πλάσματος M3G/M6G ασθενών που λαμβάνουν υψηλές δόσεις μορφίνης, έχει ενοχοποιηθεί για διέγερση, υπεραλγησία και μυοκλωνίες. Υπάρχουν περιπτώσεις εμφάνισης παράδοξης υπεραλγησίας, αυξανόμενης έντασης πόνου ή διεγερτικών εκδηλώσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις μορφίνης.<sup>38,53</sup> Φαίνεται ότι κυρίως οι φορείς του αρχέγονου τύπου οπιοειδικού υποδοχέα (wild-type receptor) υποφέρουν από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών.<sup>53</sup> Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ μελετών που αφορούν τους υποδοχέας των οπιοειδών οφείλονται μάλλον σε φυλετικές διαφορές, σε διαφορετική πληθυσμιακή ομάδα ή εθνικότητα των συμμετασχόντων στις μελέτες αυτές. Η σύγχρονη έρευνα εστιάζει επίσης, στη συσχέτιση μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου.<sup>1</sup>

Ως προς τους υποδοχέας του GABA, γενετικός πολυμορφισμός στο γονίδιο που κωδικοποιεί την υποομάδα «ε» του υποδοχέα του GABA, μπορεί να σχετίζεται με διαφορετική ευαίσθησία στη δράση της διαζεπάμης, των βαρβιτουρικών ήτης προποφόλης ή με την επιρρέπεια σε εθισμό στο αλκοόλ.

Η εισαγωγή των ανταγωνιστών των υποδοχέων 5-υδροξυτρυπαμίνης (5-HT3), ονομαζόμενων και σετρονών (π.χ. οντανσετρόνη, τροπισετρόνη, γρανισετρόνη), προσφέρει πολλά στην πρόληψη και αντιμετώπιση της ναυτίας και εμέτου από τη χημειοθεραπεία, αλλά και μετεγχειρητικά. Όλα τα κυκλοφορούντα σήμερα σκευάσματα σετρονών μεταβολίζονται από το σύστημα του κυπποχρώματος P450. Έχει

παλαιότερα δειχθεί ότι η οντανσετρόνη είναι περισσότερο αποτελεσματική για την αντιμετώπιση των εμέτων παρά της ναυτίας.<sup>54</sup> Οι άνθρωποι που διαθέτουν 3 γονιδιακές παραλλαγές του CYP2D6 και είναι υπερταχέως μεταβολίζοντες, όταν λαμβάνουν οντανσετρόνη εμφανίζουν μεν αποτελεσματική πρόληψη του μετεγχειρητικού εμέτου, αλλά όχι και της ναυτίας. Άρα, τα άτομα με τις 3 αυτές παραλλαγές CYP2D6, ωφελούνται περισσότερο όταν λαμβάνουν αντιεμετικά που δεν μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο.<sup>55</sup>

### Συμπέρασμα

Τα κύρια ερευνητικά ερωτήματα που προκύπτουν είναι:

- (1) Πότε πρέπει να γίνονται φαρμακογενετικές δοκιμασίες: πριν να λάβει κάποιος ένα φάρμακο ή αφού παρατηρηθεί θεραπευτική αποτυχία;
- (2) Πότε το κόστος υπερκαλύπτεται από τη χρηματότητα των φαρμακογενετικών μελετών;
- (3) Σε φάρμακα με ευρεία χρήση, το κόστος αντιρροπείται από το πιθανόν κέρδος, λόγω των μειωμένων επεισοδίων τοξικότητας ή θεραπευτικών αποτυχιών;

Η ατομική διαφοροποίηση των αναγκών σε αναισθητικά και αναλγητικά φάρμακα και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας πόνου επιβάλλουν την ανάγκη συσχέτισης φαρμακογενετικών μελετών με την κλινική πρακτική. Οι μελέτες αυτές μπορεί να βοηθήσουν στη διερεύνηση φαρμακοκινητικών φαινομένων (π.χ. ίδια δόση φαρμάκου, διαφορετική συγκέντρωσή τους στον ορρό) ή φαρμακοδυναμικών (π.χ. ίδια δόση, ίδια συγκέντρωση στον ορρό, διαφορετικό κλινικό αποτέλεσμα).

### Summary

G. KOSTOPANAGIOTOU, A. PANDAZI, E. MALLIARA, M-C. KITSOU, P. MATSOTA. **Pharmacogenetics in anaesthesia and pain therapy.** *Acta Anaesthesiol Hell* 2006; 39: 179-189.

---

Pharmacogenetics has been defined as the study of variability in drug response as a result of heredity factors, and refers to changes in gene expression as a consequence of drug exposure. The understanding of pharmacogenetics for the anaesthesiologist is to enable optimum drug efficacy; to avoid adverse reactions or toxicity of those drugs whose metabolism is catalysed by polymorphic isozymes and to contribute to the rational design of new drugs.

---

## Βιβλιογραφία

1. Stamer UM, Bayerer B, Stuber F. Genetics and variability in opioid response. *Eur J Pain* 2005; 9:101-4.
2. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405:857-65.
3. Iohom G, Fitzgerald D, Cunningham AJ. Principles of pharmacogenetics-implications for the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2004; 93:440-50.
4. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet* 1999; 56:247-58.
5. Keown PA, Stiller CR, Laupacis AL, Howson W, Coles R, Stawicki M, Koegler J, Carruthers G, McKenzie N, Sinclair NR. The effects and side effects of cyclosporine: relationship to drug pharmacokinetics. *Transplant Proc* 1982; 14:659-61.
6. Wu CY, Benet LZ, Hebert MF, Gupta SK, Rowland M, Gomez DY, Wacher VJ. Differentiation of absorption and first-pass gut and hepatic metabolism in humans: studies with cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58:492-7.
7. Emilien G, Ponchon M, Caldas C, Isacson O, Maloteaux JM. Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine. *Q J Med* 2000; 93:391-423.
8. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286:487-91.
9. Fagerlund TH, Braaten O. No pain relief from codeine...? An introduction to pharmacogenomics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:140-9.
10. West WL, Knight EM, Pradhan S, Hinds TS. Interpatient variability: genetic predisposition and other genetic factors. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:635-48.
11. Fishbain DA, Fishbain D, Lewis J, Cutler RB, Cole B, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Genetic testing for enzymes of drug metabolism: Does it have clinical utility for pain medicine at the present time? *Pain Med* 2004; 5:81-93.
12. Dale O, Olkkola KT. Cytochrome P450, molecular biology and anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:1025-7.
13. Sunahara S, Urano M, Ogawa M. Genetical and geographic studies on isoniazid inactivation. *Science* 1961; 134:1530-1.
14. Hao S, Mata M, Wolfe D, Huang S, Glorioso JC, Fink DJ. Gene transfer of glutamic acid decarboxylase reduces neuropathic pain. *Ann Neurol* 2005; 57:914-8.
15. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83:389-400.
16. Belfer I, Wu T, Kingman A, Krishnaraju RK, Goldman D, Max MB. Candidate gene studies of human pain mechanisms: methods for optimizing choice of polymorphisms and sample size. *Anesthesiology* 2004; 100:1562-72.
17. Palmer SN, Giesecke NM, Body SC, Shernan SK, Fox AA, Collard CD. Pharmacogenetics of anesthetic and analgesic agents. *Anesthesiology* 2005; 102:663-71.
18. Bukaveckas BL, Valdes R Jr, Linder MW. Pharmacogenetics as related to the practice of cardiothoracic and vascular anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:353-65.
19. Coulbault L, Beaussier M, Verstuift C, Weickmans H, Dubert L, Tregouet D, Descot C, Parc Y, Lienhart A, Jaillon P, Becquemont L. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:316-24.
20. Montagna P, Pierangeli G, Cevoli S, Mochi M, Cortelli P. Pharmacogenetics of headache treatment. *Neurol Sci* 2005; 26:S143-7.
21. Solovieva S, Leino-Arjas P, Saarela J, Luoma K, Raininko R, Riihimaki H. Possible association of interleukin 1 gene locus polymorphisms with low back pain. *Pain* 2004; 109:8-19.
22. Bie B, Fields HL, Williams JT, Pan ZZ. Roles of alpha1- and alpha2- adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *J Neurosci* 2003; 23:7950-7.
23. Niemi G, Breivik H. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine. *Anesth Analg* 2002; 94:1598-605.
24. Klepstad P, Kaasa S, Skauge M, Borchgrevink PC. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a fixed schedule dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:656-64.
25. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D. COMT val158met genotype affects muopioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299:1240-3.
26. Rakvag TT, Klepstad P, Baar C, Kvam TM, Dale O, Kaasa S, Krokan HE, Skorpen F. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain* 2005; 116:73-8.
27. van der Weide J, Steijns LS. Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact on clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem* 1999; 36:722-9.
28. Daly AK, Brockmoller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans WE, Gonzalez FJ, Huang JD, Idle JR, Ingelman-Sundberg M, Ishizaki T, Jacqz-Aigrain E, Meyer UA, Nebert DW, Steen VM, Wolf CR, Zanger UM. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics* 1996; 6:193-201.
29. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60:284-95.
30. Kaiser R, Sezer O, Papies A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay PB, Possinger K, Roots I, Brockmoller J. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20:2805-11.
31. Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997; 77:517-44.
32. Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79:795-807.
33. Guittion J, Buronfosse T, Desage M, Lepape A, Brazier JL, Beaune P. Possible involvement of multiple cytochrome P450s in fentanyl and sufentanil metabolism as opposed to alfentanil. *Biochem Pharmacol* 1997; 53:1613-9.
34. West WL, Knight EM, Pradhan S, Hinds TS. Interpatient variability: genetic predisposition and other genetic factors. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:635-48.
35. Cholerton S, Daly AK, Idle JR. The role of individual human

- cytochromes P450 in drug metabolism and clinical response. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:434-9.
36. Duguay Y, Baar C, Skorpen F, Guillemette C. A novel functional polymorphism in the uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 promoter with significant impact on promoter activity. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:223-33.
  37. Klepstad P, Rakvag TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC, Baar C, Vikan T, Krokan HE, Skorpen F. The 118 A>G polymorphism in the human μ-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:1232-9.
  38. Lotsch J, Skarke C, Grosch S, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G. The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics* 2002; 12:3-9.
  39. Thompson SJ, Koszdin K, Bernards CM. Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein. *Anesthesiology* 2000; 92:1392-9.
  40. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, Gram LF, Elbaek K, Sindrup SH. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51:289-95.
  41. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:636-44.
  42. Eckhardt K, Li S, Ammon S, Schanzle G, Mikus G, Eichelbaum M. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain* 1998; 76:27-33.
  43. Mikus G, Trausch B, Rodewald C, Hofmann U, Richter K, Gramatte T, Eichelbaum M. Effect of codeine on gastrointestinal motility in relation to CYP2D6 phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:459-66.
  44. Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth* 2002; 89:839-45.
  45. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, Jacoby HI, Selve N. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267:331-40.
  46. Stamer UM, Lehnken K, Hothker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, Stuber F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105:231-8.
  47. Schinkel AH. The physiological function of drug-transporting p-glycoproteins. *Semin Cancer Biol* 1997; 8:161-70.
  48. Wilson SG, Smith SB, Chesler EJ, Melton KA, Haas JJ, Mitton B, Strasburg K, Hubert L, Rodriguez-Zas SL, Mogil JS. The heritability of antinociception: common pharmacogenetic mediation of five neurochemically distinct analgesics. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304:547-59.
  49. Rittner HL, Stein C. Involvement of cytokines, chemokines and adhesion molecules in opioid analgesia. *Eur J Pain* 2005; 9:109-12.
  50. Koch T, Kroslik T, Averbeck M, Mayer P, Schroder H, Rauff E, Holt V. Allelic variation S268P of the human mu-opioid receptor affects both desensitization and G protein coupling. *Mol Pharmacol* 2000; 58:328-34.
  51. Befort K, Filliol D, Decaillot FM, Gaveriaux-Ruff C, Hoehe MR, Kieffer BL. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling. *J Biol Chem* 2001; 276:3130-7.
  52. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong JA, Leal SM, Tischfield JA, Kreek MJ, Yu L. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:9608-13.
  53. Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, Geisslinger G. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology* 2002; 97:814-9.
  54. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gratz I, Tolpin E, McLeskey C, Joslyn A. Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993; 78:21-8.
  55. Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA, Nhuch F, Kamat A, Koch WH, Nikoloff M, Wu L, Andrews D. The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron prophylaxis? *Anesthesiology* 2005; 102:543-9.

### Παράρτημα: Ορισμοί και βασικές έννοιες Γενετικής.

**DNA:** Υπάρχει ως διπλή έλικα στον πυρήνα των κυττάρων και αποτελείται από 4 τύπους νουκλεοτιδίων, που το καθένα περιέχει: φωσφορική ομάδα, γλυκόζη και μία βάση - πουρίνη ή πυριμιδίη: αδενίνη (A), γουανίνη (G), θυμίνη (T), κυτοσίνη (C). Οι μεταβολές στην αλληλουχία των βάσεων καθοδίζουν τον γενετικό κώδικα. Κάθε μόριο DNA περιέχει πολλά γονίδια, τα οποία συνιστούν τις βασικές μονάδες εληφονομικότητας. Κάθε γονίδιο συνιστά μια ειδική αλληλουχία νουκλεοτιδίων, η οποία μεταφέρει την απαραίτητη πληροφορία για τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης. Η μοριακή δομή των πρωτεϊνών καθορίζεται από το DNA.

**Γονίδιο (genome)** είναι το σύνολο του γενετικού υλικού ενός κυττάρου (ο όρος αναφέρεται συνήθως στο γενετικό υλικό του πυρήνα).

**Γονίδιο:** Κληρονομούμενη μονάδα που αποτελείται από συγκεκριμένη αλληλουχία DNA και καταλαμβάνει συγκεκριμένη θέση στο

χρωμόσωμα (π.χ. το γονίδιο για το χρώμα των ματιών).

**Αλληλόμορφα γονίδια:** Οι διαφορετικές μορφές του ίδιου γονιδίου, που καταλαμβάνουν την ίδια θέση στο χρωμόσωμα (π.χ. τα γονίδια για μπλε ή καφέ μάτια).

**Αλληλόμορφα (alleles)** είναι οι διαφορετικές μορφές ενός γονιδίου, που βρίσκονται σε αντίστοιχες θέσεις ομόλογων χρωμοσωμάτων.

**Γονίδια - markers:** Μικρά τμήματα DNA που μπορούν εύκολα να ταυτοποιηθούν.

**Πρωτεΐνα ή πρωτεΐνωμα (protein)** αναφέρεται στο σύνολο των πρωτεϊνών που μεταφράζονται από το mRNA σε δεδομένη στιγμή και κατάσταση.

**Γονότυπος (genotype)** είναι η γενετική σύσταση ενός οργανισμού.

**Φαινότυπος (phenotype)** είναι το σύνολο των εμφανών εξωτερικών χαρακτηριστικών του ατόμου που καθορίζονται από τα γονίδια, σε αντίθεση με το γονότυπο που αντιστοιχεί στα χαρακτηριστικά που

καθορίζονται μεν από τα γονίδια αλλά δεν εκδηλώνονται εμφανώς στο άτομο. Ο φαινότυπος περιλαμβάνει το σύνολο των παρατηρούμενων μορφολογικών, φυσιολογικών ή βιοχημικών χαρακτηριστικών ενός οργανισμού.

**Μεταγραφή (transcription)** είναι η διαδικασία σύνθεσης mRNA από το DNA. Το mRNA (messenger RNA) λειτουργεί ως μόριο μεσολαβητής μεταφέροντας τις γενετικές πληροφορίες από τον πυρήνα προς το κυτταρόπλασμα.

**Μετάλλαξη (variation)** είναι η κάθε αιφνίδια και μόνιμη κληρονομήσιμη αλλαγή του γενετικού υλικού. Τα άτομα διαφέρουν στην αλληλουχία του DNA σε συγκεκριμένο σημείο του γενώματός τους. Όταν η διαφορά αφορά λιγότερο από 1% του πληθυσμού καλείται μετάλλαξη, ενώ αν αφορά περισσότερο από 1% ονομάζεται πολυμορφισμός.

**Σημειακή Μετάλλαξη:** Οι μεταλλάξεις που αφορούν μία μόνο βάση σε συγκεκριμένη θέση του γενώματος, που δίνει δύο αλληλόμορφα γονίδια (έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα περίπου 13 εκατομμύρια), τότε καλούνται σημειακές.

**Γενετικός Πολυμορφισμός (polymorphism)** ορίζεται ως ύπαρξη δύο ή

περισσοτέρων γενετικώς καθοριζούμενων αλληλουχιών DNA (αλληλόμορφων) σε έναν πληθυσμό, με ικανοποιητική συχνότητα εμφάνισης. Στην πράξη, ένα γονίδιο χαρακτηρίζεται πολυμορφικό όταν η συχνότητα με την οποία εμφανίζεται το πιο κοινό αλληλόμορφό του είναι μικρότερη από 0,99%.

**Σημειακός Νουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός (Single Nucleotide Polymorphism-SNP):** Όταν μία σημειακή μετάλλαξη εμφανίζεται σταθερά σε ποσοστό μεγαλύτερο από 1% σε έναν πληθυσμό, τότε μιλάμε για σημειακό νουσλεστιδικό πολυμορφισμό.

**Τρόποι σήμανσης των πολυμορφισμών:** Παραδείγματα:

(α) Έστω ότι έχουμε το A118G, όπου A: η συνήθως απαντώμενη βάση, 118: η θέση στο γονίδιο που γίνεται η μετάλλαξη και G: η βάση που απαντάται στο μεταλλαγμένο αλληλόμορφο.

(β) Έστω ότι έχουμε το Asp70Gly, όταν η μετάλλαξη καταλήγει σε αλλαγή ενός μόνο αμινοξέος, τότε η αντικατάσταση της ασπαρτάμης γίνεται από τη γλυκίνη στο 70ο αμινοξέο της πρωτεΐνης.

(γ) Έστω ότι έχουμε το CYP2D6\*5 είναι το 5ο αναγνωρισμένο αλληλόμορφο στο CYP2D6 ένζυμο του κυτοχρώματος P450.

## Εισπνευστική αναισθησία με σεβιφλουράνιο για την επείγουσα ορθοπαιδική αντιμετώπιση νεφροπαθούς ασθενούς υπό χρόνια αιμοκάθαρση

Π. Μαυρομμάτη, Ζ. Γαμποπούλου, Α. Χατζηελευθερίου, Α. Σοφιανού, Μ. Κωνσταντινίδου, Κ. Βελμάχου

### Περίληψη

Περιγράφεται η εφαρμογή της μεθόδου εισαγωγής με εισπνοή ζωτικής χωρητικότητας και διατήρησης της αναισθησίας με σεβιφλουράνιο σε νεφροπαθή παχύσαρκο ασθενή τελικού σταδίου, υπό χρόνια αιμοκάθαρση, που υποβλήθηκε σε επείγουσα ανάταξη προσθίου εξαρθρήματος ώμου.

**Λεξεις κλειδιά:** Αναισθητικά πτητικά: Σεβιφλουράνιο. Αναισθητικές και άλλες τεχνικές: Τεχνική εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας. Χειρουργική: Ορθοπαιδική. Προεγχειρητική περίοδος: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

### Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα ηλικίας 60 ετών, ύψους 162 cm και βάρους 98 kg (δείκτης σωματικής μάζας BMI: 37.4), νηστική από 8ώρους, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας ως επείγον περιστατικό με κλινική εικόνα πρόσθιου εξαρθρήματος ώμου και αφόρητο πόνο. Ακολούθησε ακτινολογικός έλεγχος κατά τον οποίο διαπιστώθηκε το εξάρθρημα και ο εφημερεύων ορθοπαιδικός χειρουργός αποφάσισε την επείγουσα ανάταξή του.

Από το ιστορικό η ασθενής ανέφερε ότι ήταν νεφροπαθής τελικού σταδίου που υποβαλλόταν σε αιμοκάθαρση κάθε 2 ημέρες κατά την τελευταία 5ετία. Κατά την αντικειμενική εξέταση το δέρμα της ασθενούς ήταν γαιώδες με ωχρούς επιπεφυκότες. Κατά την ακρόαση των πνευμόνων διαπιστώθηκε μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος λόγω περιοριστικού συνδρόμου από την παχυσαρκία. Κατά την ακρόαση της καρδιάς οι καρδιακοί τόνοι ήταν φυσιολογικοί καθώς και το ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν φυσιολογικό. Ο αιματολογικός έλεγχος έδειξε αιματοκρίτη 22%, και ο βιοχημικός έλεγχος ουρία 200 mg/dL, αρεατινίνη 9.2 mg/dL, Νάτριο 138 mmol/L, Κάλιο 5.3 mmol/L. Η ακτινογραφία θώρακος δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα. Λόγω

της επείγουσας φύσης της ανάταξης του εξαρθρήματος και του αφόρητου πόνου, κρίθηκε ότι η μετακίνηση σε εφημερεύον νοσοκομείο με ορθοπαιδική κλινική και μονάδα τεχνητού νεφρού θα ήταν επιβαρυντική και χρονοβόρος διαδικασία για την ασθενή. Έτσι αποφασίστηκε η ορθοπαιδική αντιμετώπιση της με χορήγηση γενικής αναισθησίας στο νοσοκομείο μας.

#### Αναισθησιολογική αντιμετώπιση

Στη χειρουργική αίθουσα εφαρμόσθηκε στην ασθενή το βασικό monitoring (ΗΚΓ, παλμική οξυμετρία και μη αιματηρή μετρηση αρτηριακής πίεσης). Καθετηριάστηκε μια περιφερική φλέβα με φλεβοκαθετήρα διαμέτρου 20G και άρχισε χορήγηση ορού NaCl 0.9% με συσκευή μικροσταγόνων και ρυθμό έγχυσης 500 ml/h. Στη συνέχεια χορηγήθηκε οξυγόνο 50% με μάσκα Venturi από πηγή οξυγόνου ανεξάρτητη από το αναισθητικό σύστημα για 5 min. Παράλληλα με τη χορήγηση οξυγόνου 50%, η οποία διήρκεσε 4 min περίπου, έγινε πλήρωση του συστήματος αναισθησίας με 8% σεβιφλουράνιο σε οξυγόνο.

Κατά τη διάρκεια της προοξυγόνωσης επεξηγήθηκε στην ασθενή η εισπνοή ζωτικής χωρητικότητας (πλήρης εκπνοή, πολύ βαθειά εισπνοή, κράτημα αναπνοής). Μετά την πλήρωση του συστήματος αναισθησίας ζητήσαμε από την ασθενή να επαναλάβει την εισπνοή ζωτικής χωρητικό-

τητας. Αμέσως μετά εφαρμόσαμε την τεχνική εισαγωγής στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο και εισπνοή ζωτικής χωρητικότητας. Μετά από 4 αναπνοές (40 sec) επήλθε απώλεια συνείδησης, άπνοια και εφαρμόσαμε αερισμό των πνευμόνων με το χέρι μέσω μάσκας με μίγμα 8% σεβοφλουρανίου σε οξυγόνο. Στα 2 min μετά την εισαγωγή επιτεύχθηκε, κατά την κλινική εκτίμηση του ορθοπαιδικού χειρουργού, ιδιαίτερα ικανοποιητική χάλαση του μεζονος θωρακικού, του δελτοειδούς και των στροφέων μυών και έτσι έγινε δυνατή η κλειστή ατραυματική ανάταξη της άρθρωσης με τους κατάλληλους ορθοπαιδικούς χειρισμούς.

Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, συνολικής διάρκειας 10 min, υπήρξε καρδιαγγειακή σταθερότητα και ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο διατηρήθηκε 99-100%. Μετά την ανάταξη έγινε διακοπή της χορήγησης του σεβοφλουρανίου. Προοδευτικά επανήλθε η αναπνευστική λειτουργία. Επτά λεπτά μετά τη διακοπή της χορήγησης σεβοφλουρανίου, επιτεύχθηκε ομαλή και πλήρης ανάνηψη της ασθενούς χωρίς εμφάνιση ναυτίας και εμέτου. Μετά την αφύπνιση η ασθενής περιέγραψε χωρίς δυσαρέσκεια τη συμπεποχή της στη διαδικασία εισαγωγής στην αναισθησία και ήταν ικανοποιημένη από τη μέθοδο. Η ασθενής εξήλθε από το νοσοκομείο 6 ώρες μετά το πέρας της ανάταξης.

### Συζήτηση

Οι νεφροπαθείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση έχουν συχνά δύσκολη προσωπικότητα, είναι υπερβολικά καλά «ενημερωμένοι» ασθενείς με καταθλιπτικά στοιχεία συμπεριφοράς και μειωμένη ανοχή στον πόνο.

Επειδή ο κίνδυνος εισρόφησης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία θεωρείται αυξημένος, λόγω του αυξημένου όγκου γαστρικού υγρού και της καθυστερημένης κένωσης στομάχου στους νεφροπαθείς ασθενείς, βεβαιωθήκαμε ότι η ασθενής ήταν νηστική από 8ώρου.

Οι ιδιαιτερότητες του νεφροπαθούς ασθενούς (μειωμένη ως μηδενική απεκριτική ικανότητα φραμάκων, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διαταραχές πληκτικότητας, αναιμία) επιβάλλουν την προσεκτική τιτλοποίηση των φαρμάκων της αναισθησίας και τον ακριβή υπολογισμό της χορήγησης υγρών και αίματος. Κατά τους Lee και συν. η προστατευτική δράση των πτητικών αναισθητικών στους νεφρούς σε κατάσταση ισχαιμίας, συγκριτικά με τα ενδοφλέβια αναισθητικά, αποδίδεται σε αναστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης σε κυτταρικό επίπεδο.<sup>1</sup> Ειδικά στους παχύσαρκους ασθενείς, όπως η ασθενής μας, τα νεότερα πτητικά αναισθητικά φαίνεται ότι πλεονεκτούν έναντι της

ολικής ενδοφλέβιας αναισθησίας.<sup>2</sup> Κατά τη σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του σεβοφλουρανίου σε παχύσαρκους και μη παχύσαρκους ασθενείς δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στις καμπύλες έκπλυσης (wash out) του σεβοφλουρανίου, 5 min μετά τη διακοπή της χορήγησής του.<sup>3</sup> Προκειμένου για αναισθησία μικρής διάρκειας, όπως στην περίπτωση της ασθενούς μας, η ταχύτητα αφύπνισης δεν διαφέρει μεταξύ των νεότερων πτητικών αναισθητικών, συμπεριλαμβανομένου του ισοφλουρανίου.<sup>4</sup>

Όσον αφορά τη νεφροτοξικότητα, έχουν διαπιστωθεί σημαντικά υψηλότερες τιμές φθορίου ορού μετά τη χορήγηση αναισθησίας με σεβοφλουράνιο σε παχύσαρκους συγκριτικά σε μη παχύσαρκους ασθενείς.<sup>5</sup> Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες οι τιμές φθορίου ορού παραμένουν κάτω από τα όρια τοξικότητας (50 mmol/L) και δεν έχει παρατηρηθεί μετεγχειρητική νεφρική δυσλειτουργία.<sup>6</sup>

Η μέθοδος εισαγωγής με την τεχνική εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας και διατήρησης της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο έχει εφαρμοσθεί ευρέως σε εξωτερικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε βραχείας διάρκειας επεμβάσεις.<sup>7</sup> Κύρια πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι αφενός, ότι χρησιμοποιείται το σεβοφλουράνιο ως μοναδικός αναισθητικός παράγοντας που δεν έχει ερεθιστική δράση στους αεραγωγούς<sup>7</sup> και αφετέρου, ότι παρέχεται η δυνατότητα ταχείας μεταβολής της δραστικής συγκέντρωσης του σεβοφλουρανίου στο αίμα με αντίστοιχη μεταβολή της εισπνεόμενης συγκέντρωσης με βάση τις προαναφερόμενες φαρμακοκινητικές ιδιότητές του.<sup>3,4</sup> Το δεσφλουράνιο ερεθίζει τους αεραγωγούς, και δεν ενδείκνυται για εισπνευστική εισαγωγή στην αναισθησία. Σε μελέτες χορήγησης του δεσφλουρανίου με τεχνικές εισπνεόμενης συγκέντρωσης εφόδου (inhalation bolus technique) η εισαγωγή συνδυαζόταν με ενδοφλέβια χορήγηση ορεμιφεντανίλης και προποφλόης.<sup>8</sup>

Στην περίπτωση της ασθενούς που παρουσιάζουμε χορηγήσαμε εισπνευστική αναισθησία αποφεύγοντας τη χορήγηση ενδοφλέβιων αναισθητικών, οπιοειδών και νευρομυικών αποκλειστών. Πριν από τη χορήγηση της αναισθησίας χορηγήσαμε 50% οξυγόνο επί 5 min. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, λαμβάνοντας υπόψη ότι η ασθενής είχε αναιμία και ήταν παχύσαρκη, δεν χορηγήσαμε υποξείδιο του αζώτου, αλλά σεβοφλουράνιο σε οξυγόνο.<sup>9,10</sup>

Ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την απώλεια της συνείδησης (40 sec) ήταν βραχύτερος από το χρόνο που αναφέρεται για ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι η μυοχαλαρωτική δράση του

σεβιοφλουρανίου ήταν ενισχυμένη. Η παρατήρηση αυτή πιθανώς συσχετίζεται με την υπεριαγγησαιμία που παρατηρείται στους χρόνιους νεφροπαθείς.<sup>11</sup>

Κατά την αφύπνιση και στη μετανασθητική περίοδο δεν παρατηρήθηκαν ναυτία και τάση για έμετο. Αυτό αποδίδεται στο ότι δεν χρηγήθηκε οπιοειδές. Επίσης η ασθενής, παρά την ψυχολογική της επιβάρυνση, διατηρούσε ευχάριστη ανάμνηση από την εισαγωγή στην αναισθησία.

Συμπερασματικά, η εισαγωγή με την τεχνική εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας και η διατήρηση της αναισθησίας με σεβιοφλουράνιο υπήρξε ασφαλής και με καλή έκβαση για την επείγουσα ορθοπαιδική αντιμετώπιση παχύσαρκου νεφροπαθούς ασθενούς που βρισκόταν σε χρόνια αιμοκάθαρση.

## Summary

P. MAVROMMATI, Z. GAMPOPOULOU, A. CHATZIELEFTHERIOU, A. SOFIANOU, M. KONSTANTINIDOU, K. VELMACHOU. **Vital induction and maintenance of anaesthesia (VIMA) with sevoflurane for emergency orthopaedic management of a patient with chronic renal failure under haemodialysis.** *Acta Anaesthesiol Hell.* 2006; 39: 190-192.

We describe the technique of vital induction and maintenance of anaesthesia (VIMA) with sevoflurane for emergency reduction of an anterior dislocation of the shoulder in an obese patient with end-stage chronic renal failure.

## Βιβλιογραφία

1. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CW. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology* 2004; 101:1313-24.
2. Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: Pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth* 2005; 17:134-45.
3. Casati A. Effects of obesity on wash-in and wash-out kinetics of sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21:237-51.
4. Tarazi EM, Philip BK. A comparison of recovery after sevoflurane or desflurane in ambulatory anesthesia. *J Clin Anesth* 1998; 10:272-7.
5. Frink EJ Jr, Malan TP Jr, Brown EA, Morgan S, Brown BR Jr. Plasma inorganic fluoride levels with sevoflurane anesthesia in morbidly obese and nonobese patients. *Anesth Analg* 1993; 76:1333-7.
6. Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Endoh R. Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77:1018-21.
7. Philip BK, Lombard LL, Roaf ER, Drager LR, Calalang I, Philip JH. Comparison of vital capacity induction with sevoflurane to intravenous induction with propofol for adult ambulatory anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 89:623-7.
8. De Baerdemaeker LE, Struys MM, Jacobs S, Den Blauwen NM, Bossuyt GR, Pattyn P, Mortier EP. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an inhalation bolus technique. *Br J Anaesth* 2003; 91:638-50.
9. Jubber AS. Respiratory complications of obesity. *Int J Clin Pract* 2004; 58:573-80.
10. Langeron O, Masso E, Huraux C. Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology* 2000; 92:1229-36.
11. Allman K, Wilson I. Renal Disease. In: *Oxford Handbook of Anaesthesia*. Edited by Allman K, Wilson I. Oxford, Oxford University Press 2001, pp. 101-9.

## Εισαγωγή και ενδοτραχειακή διασωλήνωση με σεβιοφλουράνιο σε ασθενή με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Α. Λαμπροπούλου, Κ. Γραμμένου, Κ. Αποστολόπουλος, Κ. Χρυσομάλλη

### Περίληψη

Περιγράφεται περίπτωση επιτυχούς διασωλήνωσης της τραχείας σε ασθενή με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ο οποίος υποβλήθηκε σε επέμβαση μικρολαρυγγοσκόπησης. Η εισαγωγή στην αναισθησία και η ενδοτραχειακή διασωλήνωση επιτεύχθηκε με τη χρησιμοποίηση ως μοναδικού αναισθητικού παραγόντα του σεβιοφλουράνιου.

**Λέξεις κλειδιά:** Αναισθητικά πτητικά: Σεβιοφλουράνιο. Διασωλήνωση (ενδοτραχειακή): Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Χειρουργική: Μικρολαρυγγοσκόπηση.

**H**αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (Marie Strumpell disease) ανήκει στην ευρύτερη ομάδα των μη ρευματικής αιτιολογίας σπονδυλοαρθροπαθειών. Οι παθήσεις αυτές χαρακτηρίζονται από συμμετοχή των ιερολαγόνιων αρθρώσεων, περιφερική φλεγμονώδη αρθροπάθεια και απουσία των ρευματοειδούς παραγόντα. Προσβάλλει κυρίως άνδρες ηλικίας 20-30 ετών.<sup>1</sup> Χαρακτηρίζεται από οστεοποιήση και ίνωση στο ύψος των σπονδυλικών δίσκων η οποία εξελίσσεται σε πλήρη οστεοποιήση της σπονδυλικής στήλης, καταλήγοντας στην κλασική ακτινογραφική εικόνα «δίκηνη καλάμου» σπονδυλικής στήλης. Συνήθως συνυπάρχει μυοσκελετικός σπασμός, απώλεια της φυσιολογικής λόρδωσης και μειωμένη κινητικότητα ολόκληρης της σπονδυλικής στήλης. Η εξαρθρωτική συμπτωματολογία αφορά συχνά την ίνωση των άνω λοβών των πνευμόνων (διάχυτη, αμφοτερόπλευρη) με κυστικές παρεγχυματικές βλάβες που μοιάζουν ακτινολογικά με φυματίωση.<sup>2</sup>

Η αυχενική δυσκαμψία λόγω της οστεοποιήσης, συνοδεύεται με ψηλή πιθανότητα για κατάγματα της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, ενώ η συμμετοχή της κροταφογναθικής και της κρικοαρυταινοειδούς άρθρωσης,

καθιστούν τους ασθενείς αυτούς περιπτώσεις αυξημένης δυσκολίας όσον αφορά την αντιμετώπιση του αεραγωγού τους. Περιγράφεται η τεχνική επιτυχούς ενδοτραχειακής διασωλήνωση μόνο με πτητικό αναισθητικό παραγόντα το σεβιοφλουράνιο, σε ασθενή με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που υποβλήθηκε σε μικρολαρυγγοσκόπηση.

### Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής άνδρας, ηλικίας 45 ετών με ιστορικό αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας από εικοσαετίας εξετάσθηκε προεγχειρητικά προκειμένου να υποβληθεί σε μικρολαρυγγοσκόπηση. Ο ασθενής είχε βάρος 92 kg και ύψος 180 cm ( $BMI=28 \text{ kg.m}^{-2}$ ). Από το ατομικό ιστορικό ανέφερε αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και κάπνισμα 2 πακέτων την ημέρα. Δεν υπήρχε ιστορικό γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ή άλλης λειτουργικής ή ανατομικής ανωμαλίας του γαστρεντερικού σωλήνα. Η αντικειμενική εξέταση από την ακρόαση των πνευμόνων έδειξε μικρή παράταση εκπνοής. Ο εργαστηριακός έλεγχος καθώς και ο έλεγχος των αερίων αίματος ήταν φυσιολογικός ( $pH=7.45$ ,  $\text{PaCO}_2=38$ ,  $\text{PaO}_2=83.8$ ,  $\text{Sat}=97\%$ ) ενώ η ακτινογραφία θώρακα δεν εμφάνιζε συνοδές αλλοιώσεις. Κατά το παρελθόν δεν είχε χορηγηθεί στον ασθενή γενική αναισθησία.



**Εικόνα 1:** Ο ασθενής σε ύπτια θέση. Απεικονίζεται η υποστήριξη της κεφαλής από δύο μεγάλου πάχους μαξιλάρια.

Ο ασθενής παρουσιάζει αδυναμία έκτασης της κεφαλής, κύφωση της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και μείωση της φυσιολογικής λόρδωσης της οσφυϊκής μοίρας λόγω οστεοποίησης. Η τοποθέτησή του στην ύπτια θέση ήταν αδύνατη γεγονός που καθιστούσε απαραίτητη την τοποθέτηση 2 μαξιλαριών μεγάλου πάχους κάτω από το κεφάλι (Εικόνα 1).

Ο έλεγχος των προγνωστικών σημείων διασωλήνωσης,<sup>3</sup> έδειξε ταξινόμηση κατά Mallampati IV, άνοιγμα στόματος 3cm, θυροειδοπογνωματική απόσταση 5.5cm, γωνία της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε ουδέτερη θέση από τον κατακόρυφο άξονα περίπου 55°. Ο ασθενής είχε επιπρόσθετα κακή στοματική υγιεινή με κινητικότητα των δύο άνω τομέων και του αριστερού άνω κυνόδοντα λόγω περιοδοντίτιδας. Η έμμεση λαρυγγοσκόπηση και η εξέταση από τον ειδικό λαρυγγολόγο ήταν δυσχερής, αλλά τελικά ολοκληρώθηκε χωρίς τη χρήση εύκαμπτου ή άκαμπτου ενδοσκόπιου. Η ακτινογραφία της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης έδειξε οστεοποίηση των επιμήκων συνδέσμων, στένωση των σπονδυλικών σωμάτων και αυχενική λόρδωση (Εικόνα 2).

Με δεδομένα τα παραπάνω στοιχεία η διασωλήνωση της τραχείας με τον ασθενή ξύπνιο θεωρήθηκε η πιο ασφαλής μέθοδος αναισθησίας.<sup>4</sup> Ο ασθενής ενημερώθηκε για τη διαδικασία και εκδήλωσε έντονη άρνηση στην προοπτική εφαρμογής της μεθόδου. Κατόπιν τούτου αποφασίστηκε η διασωλήνωση να γίνει με τη χορήγηση πτητικού χωρίς μυική παραλύση με διατήρηση της αυτόματης αναπνοής. Στην επιλογή αυτή συναίνεσε ο ασθενής, αφού ενημερώθηκε ότι υπήρχε περίπτωση κατά την οποία θα ήταν αναγκαίο να γίνει εξαγωγή των κινούμενων οδόντων. Σαν εναλλακτική μέθοδος, επί αποτυχίας της υπό άμεση όραση ενδοτρα-



**Εικόνα 2:** Ακτινογραφία profil αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης όπου φαίνεται η αυχενική λόρδωση.

χειακής διασωλήνωσης, προτάθηκε και έγινε δεκτή η διασωλήνωση με λαρυγγική μάσκα διασωλήνωσης. Το βράδυ πριν από την επέμβαση ο ασθενής έλαβε ως προνάρκωση από το στόμα υδροξεύνη 100 ml και ρανιτιδίνη 150 mg.

Στη χειρουργική αίθουσα ο ασθενής τοποθετήθηκε στο χειρουργικό τραπέζι με δύο μαξιλάρια κάτω από το κεφάλι και του χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως ρανιτιδίνη και οντανσετρόνη. Το διεγχειρητικό monitoring περιλάμβανε τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με σφυγμομανόμετρο, ηλεκτροκαρδιοσκόπιο (απαγωγή II), παλμικό οξύμετρο, καπνογράφο και παρακολούθηση του διφασματικού δείκτη (BIS). Το κύκλωμα της αναισθησίας είχε προπληρωθεί (prefilled) με 8% σεβιοφλουράνιο σε 6 L O<sub>2</sub> με τη βοήθεια ενός αποθηκευτικού ασκού 6 λίτρων που τοποθετήθηκε στο σύστημα Y του συστήματος αναισθησίας. Μετά από αυτό εφαρμόστηκε αεροστεγώς η κατάλληλου μεγέθους μάσκα αερισμού, αφού πρώτα ξητήθηκε από τον ασθενή να εκπνεύσει μέχρι τον υπολειπόμενό του όγκο. Ο ασθενής συνέχισε να αναπνέει κανονικά, χωρίς υποστήριξη, εισπνεύμενο μίγμα σεβιοφλουρανίου 8% σε 6 L O<sub>2</sub>. Μετά την απώλεια του βλεφαρικού αντανακλαστικού τοποθετήθηκε στοματοφαρυγγικός αεραγωγός. Ο τύπος και η συχνότητα της αναπνοής, το καπνογράφημα, η τιμή του τελικοεπινευστικού διοξειδίου καθώς και η τιμή του BIS παρακολου-

## ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ ΚΑΙ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙ-

θουνταν σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας. Στα 10 min με τιμή BIS 34, Et%CO<sub>2</sub> 3.7, συχνότητα αναπνοών 20/min, διαφραγματικού τύπου αναπνοή και Et%SEVO 6.9 αποφασίστηκε η διασωλήνωση της τραχείας. Το χειρουργικό τραπέζι μετακινήθηκε σε θέση Trendelenburg 45° και η άμεση λαρυγγοσκόπηση η οποία πραγματοποιήθηκε με ήπια έκταση της κεφαλής ανέδειξε αεραγωγό Grade II κατά Cormack-Lehane. Η τοποθέτηση ενδοτραχειακού σωλήνα No 6 με οδηγό έγινε σε χρόνο που δεν ξεπέρασε τα 30 sec, υπό άριστες συνθήκες (δεν παρατηρήθηκε κίνηση των φωνητικών χορδών, βήχας ή κινητική αντίδραση). Πληρώθηκε με αέρα ο αεροθάλαμος του ενδοτραχειακού σωλήνα και χορηγήθηκε νευρομυϊκός αποκλειστής, αφού πρώτα πιστοποιήθηκε η ενδοτραχειακή θέση του σωλήνα με την έκπτυξη του θώρακα.

Οι παράμετροι του καρδιαγγειακού συστήματος κατά τη διάρκεια της διασωλήνωσης της τραχείας δεν παρουσίασαν αξιόλογη μεταβολή. Ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης παρέμεινε μεγαλύτερος από 97% ενώ επί όσο χρόνο ο ασθενής διατηρούσε αυτόματη αναπνοή δεν παρατηρήθηκαν βήχας, κράτημα αναπνοής, λαρυγγόσπασμος ή εισπνευστικός συριγμός. Η μικρολαρυγγοσκόπηση πραγματοποιήθηκε με τον ασθενή σε θέση Trendelenburg. Ο κίνδυνος κάκωσης της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ελαχιστοποιήθηκε με τη χρήση του ανοιγόμενου λαρυγγοσκοπίου της Storz (Mehrfach Verstellbares [MV] Laryngoscope) το οποίο απαιτεί ελάχιστη έκταση της κεφαλής για την επιτυχή έκθεση του λάρυγγος. Η αποσωλήνωση της τραχείας επιτεύχθηκε με ευκολία σύμφωνα με τα κριτήρια ασφαλούς αποσωλήνωσης. Ο ασθενής ρωτήθηκε αμέσως μετά την αφύπνιση, 1 ώρα καθώς και 24 ώρες αργότερα, αν είχε ανάληση γεγονότων στη μνήμη του και απάντησε αρνητικά.

### Συζήτηση

Οι ασθενείς με σοβαρή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα έχουν μεγάλη πιθανότητα δυσκολίας στη διασωλήνωση εξαιτίας του περιορισμένου ανοιγματος του στόματος και της ελαττωμένης ή και καθηλωμένης αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Ολόκληρο το σκελετικό σύστημα μπορεί να είναι επηρεασμένο από την πάθηση. Η συμμετοχή των θωρακοσφυικών και των θωρακοαυχενικών αρθρώσεων οδηγούν σε περιορισμένη έκπτυξη των πνευμόνων και μειωμένη κινητικότητα των πλευρών. Η συμμετοχή της ατλαντοϊνιακής και της ατλαντοαξονικής άρθρωσης αυξάνει τον κίνδυνο για κατάγματα κατά τους χειρισμούς για ενδοτραχειακή διασωλήνωση, ενώ ο βαθμός δυσκολίας της

διασωλήνωσης μπορεί να μην είναι εμφανής εάν στηριχθούμε μόνο στη βαθμονόμηση κατά Mallampati.

Στα περιστατικά με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα η διασωλήνωση με ινοοπτικό βρογχοσκόπιο αποτελεί μέθοδο εκλογής. Ο ασθενής είναι ασφαλέστερο να διατηρείται σε εγρήγορση καθώς η οπίσθια μετατόπιση της γλώσσας και της επιγλωττίδας, λόγω της απώλειας της συνείδησης, μπορεί να προκαλέσει απόφραξη του αεραγωγού στο επίπεδο του φάρυγγα και του λάρυγγα αντίστοιχα. Αυτό καθιστά δυσκολότερη την δράση των φωνητικών χορδών και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Ορισμένοι ασθενείς, όπως και στη συγκεκριμένη περίπτωση αντιδρούν αρνητικά στην εκδοχή μιας «ξύπνιας διαδικασίας», ενώ αναφέρονται περιπτώσεις ανεπιτυχούς ινοοπτικής διασωλήνωσης.<sup>5,6</sup> Η κλασική λαρυγγική μάσκα (LMA)<sup>7</sup> καθώς και τη λαρυγγική μάσκα διασωλήνωσης (ILMA)<sup>6,8</sup> είναι συσκευές που έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα μετά από αποτυχημένες προσπάθειες ινοοπτικής διασωλήνωσης.

Οι περιορισμοί στη χρήση της LMA και της ILMA είναι η δύσκολη τοποθέτηση αν το άνοιγμα στόματος είναι μικρό<sup>9,10</sup> (1.2 cm για τη LMA και 2 cm για την ILMA), εάν υπάρχουν μεγάλα οστεόφυτα στην αυχενική μοίρα ή εάν ο ασθενής παρουσιάζει πλήρη αδυναμία έκτασης της κεφαλής. Η ILMA<sup>11,12</sup> δυνητικά πλεονεκτεί έναντι της LMA στους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα αφού είναι κατασκευασμένη για εισαγωγή ακόμα και σε ασθενείς με ακινητοποιημένο αυχένα. Στην περίπτωσή μας, η προηγηθείσα έμμεση λαρυγγοσκόπηση από τον ειδικό ωτορινολαρυγγολόγο συντηρούσε υπέρ της πιθανότητας να είναι δυνατή η άμεση λαρυγγοσκόπηση, παρά το γεγονός ότι η βαθμονόμηση κατά Mallampati ήταν IV. Έτσι η ILMA επιλέχτηκε ως εναλλακτική μέθοδος διασωλήνωσης εφόσον η άμεση λαρυγγοσκόπηση και η ενδοτραχειακή διασωλήνωση ήταν αδύνατη.

Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με σεβοφλουράνιο σε O<sub>2</sub>, δίχως τη χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος απώλειας ελέγχου του αεραγωγού. Το σεβοφλουράνιο είναι ένα πτητικό με ευχάριστη οισμή, μη ερεθιστικό για τους αεραγωγούς και με χαμηλό συντελεστή διαλυτότητας στο αίμα (blood/gas coefficient: 0.69), χαρακτηριστικά που το κάνουν ιδανικό αναισθητικό για γρήγορη και χωρίς προβλήματα εισαγωγή στην αναισθησία. Υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τη χρήση του ως αναισθητικό για εισαγωγή στην αναισθησία τόσο σε ενήλικες<sup>13,14</sup> όσο και σε παιδιά<sup>15,16,17,18</sup> σε διαφορετικές συγκεντρώσεις με ή χωρίς N<sub>2</sub>O. Η επί-

δραση του  $N_2O$  στο αναισθητικό μίγμα, λόγω του φαινομένου του δεύτερου αερίου (second gas effect), είναι πολύ λιγότερο ισχυρή σε ένα πτητικό με χαμηλό συντελεστή διαλυτότητας όπως το σεβιοφλουράνιο. Επιπρόσθετα η χορήγηση 100 %  $O_2$ , καθιστά πιο ασφαλή διαδικασία την εισαγωγή με πτητικό και αυτόματη αναπνοή, σε ασθενή που αναμένεται να έχει δύσκολο αεραγωγό και κάποιο βαθμό περιοριστικής νόσου του αναπνευστικού.

Το monitoring κατά τη διαδικασία εισαγωγής περιλαμβανε τη μέτρηση της τελικοεκπνευστικής συγκέντρωσης του σεβιοφλουράνιου και την τιμή BIS. Οι τιμές BIS έχουν συσχετιστεί με τις αντανακλαστικές αντιδράσεις στα βλαπτικά ερεθίσματα κατά τη διάρκεια της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και αποδεικνύουν ότι υψηλές συγκεντρώσεις πτητικών είναι αποτελεσματικές στο να κατασταλεί η αντανακλαστική αντίδραση αφύπνισης κατά τη διασωλήνωση.<sup>19</sup>

Σύμφωνα με την πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία δεν

έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα περίπτωση μικρολαρυγγοσκόπησης σε ασθενή με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Επιπλέον η εισαγωγή στην αναισθησία μόνο με πτητικό και η άμεση ενδοτραχειακή διασωλήνωση αποτελούν χειρισμό που δεν έχει αναφερθεί σαν μέθοδος για ασθενείς που πάσχουν από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Συμπερασματικά, η ενδοτραχειακή διασωλήνωση μόνο με σεβιοφλουράνιο και αυτόματη αναπνοή, αποτελεί ασφαλή εναλλακτική μέθοδο σε ασθενείς με δυνητικά δύσκολο αεραγωγό, όπως ο ασθενής με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, που πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Η τεχνική αυτή προκρίνεται, ειδικά όταν υπάρχει άρνηση από τον ασθενή για να υποβληθεί σε ινοοπτική διασωλήνωση και όταν το νοσοκομείο δεν διαθέτει ινοοπτικό βροχοσκόπιο ή διαθέτει ινοοπτικό βροχοσκόπιο αλλά δεν υπάρχει κατάλληλα εκπαιδευμένο πρωταρικό για να το χρησιμοποιήσει.

## Summary

E. LABROPOULOU, K. GRAMMENOU, K. APOSTOLOPOULOS, K. CHRISOMALLI **Induction of anaesthesia and endotracheal intubation with Sevoflurane in a patient with ankylosing spondylitis.** *Acta Anaesthesiol Hell* 2006; 39: 193-197.

We describe a case of successful tracheal intubation in a patient with ankylosing spondylitis who underwent microlaryngoscopy. Induction of anaesthesia and tracheal intubation were performed with sevoflurane as a sole anaesthetic agent.

## Βιβλιογραφία

1. Stoetling RK, Diedorf SF. Skin and musculoskeletal diseases. In: Anesthesia and Co-Existing Diseases. Edited by Stoetling RK, Diedorf SF. New York, Churchill Livingstone 2002, p. 532.
2. Conception M. Anesthesia for orthopedic surgery. In: Principles and Practice of Anesthesiology. Edited by Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, Longnecker DE. St. Louis, Mosby Year Book 1993, pp. 2190-1.
3. Arni J, Descoings P, Fuciardi J, Ingrand J, Ferrier B, Boudigues D, Arias J. Preoperative assessment for difficult intubation in general and ENT surgery. Br J Anaesth 1998; 80:140-6.
4. Crosby ET, Cooper RM, Douglas JM, Doyle JD, Hung OR, Labrecque P, Muir H, Murphy MF, Preston RP, Rose KD, Roy L. The unanticipated difficult airway with recommendations for management. Can J Anaesth 1998; 45:757-76.
5. Lin BH, Chen IH: Anesthesia for ankylosing spondylitis patients undergoing transpencile vertebrectomy. Acta Anaesthesiol Sing 1999; 37:73-8.
6. Ahmad N, Channa AB, Mansoor A, Hussain A. Management of difficult intubation in a patient with ankylosing spondylitis. Middle East J Anesthesia 2005; 18:379-84.
7. Defalque RJ, Hyder ML. Laryngeal mask airway in severe cervical ankylosis. Can J Anaesth 1997; 44:305-7.
8. Watson NC, Hockanson M, Maltby RB, Todesco JM. The intubating laryngeal mask airway in failed fiberoptic intubation. Can J Anaesth 1999; 46:376-8.
9. Maltby JR, Loken RG, Beriault MT, Archer DP. Laryngeal mask airway with mouth opening less than 20 mm. Can J Anaesth 1995; 42:1140-2.
10. Leach AB, Alexander CA. The Laryngeal Mask an overview. Eur J Anaesth 1991; 14S:19-31.
11. Fukutome T, Amaha K, Nakazawa K, Kawamura T, Noguchi H. Tracheal intubation through the intubating laryngeal mask airway (LMA-Fastrach) in patients with difficult airways. Anaesth Intensive Care 1998; 26:387-91.
12. Lu PP, Brimacombe J, Ho AC, Shyr MH, Liu PH. The intubating laryngeal mask airway in severe ankylosing

- spondylitis. *Can J Anaesth* 2001; 48:1015-9.
- 13. Katoh T, Nakajima Y, Moriwaki G, Kobayashi S, Susuki A, Iwamoya T, Bito H, Ikeda K. Sevoflurane requirements for tracheal intubation with and without fentanyl. *Br J Anaesth* 1999; 82:561-5.
  - 14. Kimura T, Watanabe S, Asakura N, Inomata S, Okada M, Taguchi M. Determination of end tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar anaesthetic concentration in adults. *Anesth Analg* 1994; 79:378-81.
  - 15. Taguchi M, Watanabe S, Asakura N, Inomata S. End tidal sevoflurane concentrations for laryngeal airway insertion and for tracheal intubation in children. *Anesthesiology* 1994; 81:628-31.
  - 16. Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M. End tidal sevoflurane concentrations for tracheal intubation in pediatric patients. *Anesthesiology* 1994; 80:93-6.
  - 17. Inomata S, Nishikawa T, Determination of end-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation in children with the rapid method. *Can J Anaesth* 1996; 43:806-11.
  - 18. Inomata S, Yamashita S, Toyooka H, Yaguchi Y, Taguchi M, Sato S. Anaesthetic induction time for tracheal intubation using sevoflurane or halothane in children. *Anesthesia* 1998; 53:440-5.
  - 19. Masayasu N, Noriaki K, Mitsutaka E, Akiyoshi N. Hemodynamic and bispectral index responses to tracheal intubation during isoflurane or sevoflurane anesthesia. *J Anesth* 2003; 7:223-6.



# Ελληνική Αναισθησιολογία

## Τόμος 39

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

**Αναγνωστάρα Ε**, δείτε Κατσίκα Ε.

**Άντζακα Χ**, δείτε Μπαλανίκα Μ.

**Αντύπα Ε**, δείτε Ντρίτου Β.

**Αντωνιάδης Α**, δείτε Κατσίκα Ε.

**Αποστολόπουλος Κ**, δείτε Λαμπροπούλου Α.

**Αρναούτογλου Ε**, Τζίμας Π, Σίντου Ε, Καμπίλη Μ, Μπανταλούκας Φ, Παπαδόπουλος Γ. Εγκλωβισμός επισκληριδίου καθετήρα εξαιτίας διπλού κόμπου. Μια σπάνια περίπτωση, **91**

**Αρναούτογλου Ε**, δείτε Παπαδόπουλος Γ.

**Αρναούτογλου Ε**, δείτε Ράλλη Σ.

**Άρσος Γ**, δείτε Βουγιουκλής Ν.

**Ασημάκη Μ**, δείτε Αστέρη Θ.

**Ασουκίδου Ε**, δείτε Αστέρη Θ.

**Αστέρη Θ**, Ασουχίδου Ε, Ασημάκη Μ, Δασκουλίδου Β, Χαλοπούλου Ν, Μίσιας Γ, Παπαβασιλείου Ε. Περιεγχειρογητική αντιμετώπιση πολυτραυματία με ρηξή θωρακικής αρρτής, **50** Αυγουστή Δ, δείτε Κατσίκα Ε.

**Βαλσαμίδης Δ**, δείτε Καραθάνος Α.

**Βαλσαμίδης Δ**, Πετροπούλου Ο, Τζανετή Α, Διακάκη Α. Αδυναμία απόσυρσης επισκληριδίου καθετήρα λόγω περιβρογχισμού από συνδετικό ιστό, **95**

**Βασιλάκη Μ**, δείτε Γαμποπούλου Ζ.

**Βελμάχου Κ**, δείτε Γαμποπούλου Ζ.

**Βελμάχου Κ**, δείτε Μαυρομάτη Π.

**Βουγιουκλής Ν**, Γερόγιαννη Ν, Χαρταμπίλας Ε, Άρσος Γ, Κατνιός Α. Διαγνωστική προσέγγιση της πνευμονικής εμβολής με απεικονιστικές μεθόδους: Παρουσίαση πέντε περιστατικών, **99**

**Βρεττού Θ**, δείτε Γαμποπούλου Ζ.

**Γάκης Δ**, δείτε Κατσίκα Ε.

**Γαμποπούλου Ζ**, Μαυρομάτη Π, Καμπαγιάννης Ν, Χατζηελευθερίου Α, Βασιλάκη Μ, Βρεττού Β, Κωνοταντινίδου Μ, Βελμάχου Κ. Συγκριτική μέλετη οπιοει-

δούς με παρακεταμόλη και ΜΣΑΦ, σε εφάπαξ από το στόμα χορήγηση, για μετεγχειρογητική αναλγησία μετά από μειζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις, **79**

**Γαμποπούλου Ζ**, δείτε Μαυρομάτη Π.

**Γερόγιαννη Ν**, δείτε Βουγιουκλής Ν.

**Γεωργιάδου Θ**, δείτε Ντρίτου Β.

**Γραμμένου Κ**, δείτε Λαμπροπούλου Α.

**Δασκαλίδου Β**, δείτε Αστέρη Θ.

**Διακάκη Α**, δείτε Βαλσαμίδης Δ.

**Ιμβριος Γ**, δείτε Κατσίκα Ε.

**Καλόγρης Π**, δείτε Μπαλανίκα Μ.

**Καμπαγιάννης Ν**, δείτε Γαμποπούλου Ζ.

**Καμπίλη Μ**, δείτε Αρναούτογλου Ε.

**Κανακούδης Φ**, δείτε Σοϊλεμέζη Ε.

**Κανακούδης Φ**, δείτε Ντρίτου Β.

**Καποτά Ε**, δείτε Μπαλαταζή Λ.

**Καραθάνος Α**, Βαλσαμίδης Δ. Επισκληρίδιοι καθετήρες που δεν αφαρούνται εύκολα: Το πρόβλημα και η λύση του, **75**

**Κατνιός Α**, δείτε Βουγιουκλής Ν.

**Κατσανίκος Α**, δείτε Σοϊλεμέζη Ε.

**Κατσίκα Ε**, Αγγουστή Δ, Γάκης Δ, Αναγνωσταρά Ε, Παπανικολάου Β, Παπαγεωργίου Χ, Ιμβριος Γ, Σδράνη Β, Αντωνιάδης Α, Τακούδας Δ. Μεταβολές των αιμοδυναμικών παραμέτρων κατά τη μεταμόσχευση ήπατος. Περιεγχειρογητικά και αναισθησιολογικά προβλήματα σε 170 μεταμόσχευσεις ήπατος, **24**

**Κατσίκα Ε**, Διεγχειρογητικά προβλήματα κατά τη μεταμόσχευση ήπατος – αντιμετώπιση, **37**

**Κίτσου Μ-Χ**, δείτε Κωστοπαναγιώτου Γ.

**Κύρου Χ**, δείτε Μαλισώβια Α.

**Κωνσταντινίδου Μ**, δείτε Γαμποπούλου Ζ.

**Κωνσταντινίδου Μ**, δείτε Μαυρομάτη Π.

**Κώστογλου Χ**, δείτε Ντρίτους Β.

**Κωστοπαναγιώτου Γ**, Πανταζή Α, Μαλλιάρα Ε, Κίτσου Μ-Χ, Ματσώτα Π. Φαρμακογενετική στην αναισθησία και θεραπεία πόνου, 179

**Λαγός Ν**, δείτε Παπαδόπουλος Γ.

**Λακουμέντα Σ**, Μεταμοσχεύσεις ήπατος, 21

**Λακουμέντα Σ**, δείτε Μπαλανίκα Μ.

**Λαμπροπούλου Α**, Γραμμένου Κ, Αποστολόπουλος Κ, Χρυσομάλλη Κ. Εισαγωγή ενδοτραχειακή διασωλήνωση με σεβιοφλουράνιο σε ασθενή με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, 193

**Μαλισιώβα Α**, Κύρου Χ, Παπαγεωργίου - Μπρούστα Μ. Κριτήρια γρήγορης διακίνησης παιδιατρικών ασθενών σε επεμβάσεις ημερήσιας νοσηλείας. Σύγκριση δύο τεχνικών αναισθησίας, 85

**Μαλλιάρα Ε**, δείτε Κωστοπαναγιώτου Γ.

**Μανούδης Α**, Μελά Α. Περιφερικός αποκλεισμός νεύρων στην ποδοκνημακή άρθρωση για διορθωτική επέμβαση σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 128

**Ματσώτα Π**, δείτε Κωστοπαναγιώτου Γ.

**Μαυρομάτη ΙΙ**, δείτε Γαμποπούλου Ζ.

**Μαυρομάτη ΙΙ**, Γαμποπούλου Ζ, Χατζηλευθερίου Α, Σοφιανού Α, Κωνσταντινίδου Μ, Βελμάχου Κ. Εισπνευστική αναισθησία με σεβιοφλουράνιο για την επείγουσα ορθοπαιδική αντιμετώπιση νεφροπαθούς ασθενούς υπό χρόνια αιμοκάθαρση, 190

**Μελά Α**, δείτε Μανούδης Α.

**Μίσιας Γ**, δείτε Αστέροι Θ.

**Μπαλανίκα Μ**, Σμυρλή Α, Καλόγρης Π, Άντζακα Χ, Λακουμέντα Σ. Επίδραση της φεντανίλης και της ζεμιφεντανίλης στην αφύπνιση των καρδιοχειρουργικών ασθενών, 162

**Μπαλτατζή Λ**, Καποτά Ε, Σετάκη Π. Αναισθησία σε ασθενή με νόσο Wilson και κάταγμα της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, 133

**Μπανταλούκας Φ**, δείτε Αρναούτογλου Ε.

**Ντρίτσου Β**, δείτε Σοϊλεμέζη Ε.

**Ντρίτσου Β**, Γεωργιάδου Θ, Σούμπασης Ι, Κώστογλου Χ.

**Αντύπα Ε**, Κανακούδης Φ. Διεγχειρητικές τεχνικές αναλγησίας. Επίδραση στη μετεγχειρητική αναλγησία σε παιδιά μετά από αιμυγδαλεκτομή, 168

**Πανταζή Α**, δείτε Κωστοπαναγιώτου Γ.

**Παπαβασιλείου Ε**, δείτε Αστέροι Θ.

**Παπαγεωργίου - Μπρούστα Μ**, δείτε Μαλισιώβα Α.

**Παπαγεωργίου Χ**, δείτε Κατσίκα Ε.

**Παπαδόπουλος Γ**, δείτε Αρναούτογλου Ε.

**Παπαδόπουλος Γ**, Αρναούτογλου Ε, Λαγός Ν, Πέτρου Α, Σίντου Ε. Η χορήγηση λεβοσιμεντάνης κατά τη διάρκεια αιροτοστεφανιαίας παράκαμψης χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία σε ασθενή με καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια, 123

**Παπαδόπουλος Γ**, δείτε Ράλλη Σ.

**Παπανικολάου Β**, δείτε Κατσίκα Ε.

**Παρασκευά Α**, Πετρόπουλος Γ, Στάικου Χ. Φασουλάκη Α. Η

εφαρμογή πίεσης στο βελονιστικό σημείο extra 1, σε μη βελονιστικό σημείο ή μη πίεση, μεταβάλλοντας τις τιμές του BIS και το άγχος, 32

**Πετρόπουλος Γ**, δείτε Παρασκευά Α.

**Πετροπούλου Ο**, δείτε Βαλσαμίδης Δ.

**Πέτρου Α**, δείτε Παπαδόπουλος Γ.

**Ράλλη Σ**, Αρναούτογλου Ε, Φιλίππου Δ, Παπαδόπουλος Γ. Συγκριτική μελέτη της φαρμακοδυναμικής cis-ατρακουρίου και δοκουρδονίου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επειβάσεις γενικής χειρουργικής υπό αναισθησία με σεβιοφλουράνιο, 173

**Σδράνη Β**, δείτε Κατσίκα Ε.

**Σετάκη ΙΙ**, δείτε Μπαλτατζή Λ.

**Σίντου Ε**, δείτε Αρναούτογλου Ε.

**Σίντου Ε**, δείτε Παπαδόπουλος Γ.

**Σμυρλή Α**, δείτε Μπαλανίκα Μ.

**Σοϊλεμέζη Ε**, Κατσανίκος Α, Σούμπασης Ι, Ντρίτσου Β, Χάσου Ε, Κανακούδης Φ. Υποαναισθητική δόση ενδοφλέβιας κεταμίνης βελτιώνει την ποιότητα της ενδοφλέβιας μετεγχειρητικής αναλγησίας με ναλμπουφίνη, 117

**Σούμπασης Ι**, δείτε Σοϊλεμέζη Ε.

**Σούμπασης Ι**, δείτε Ντρίτσου Β.

**Σοφιανού Α**, δείτε Μαυρομάτη Π.

**Στάικου Χ**, δείτε Παρασκευά Α.

**Τακούδας Δ**, δείτε Κατσίκα Ε.

**Τζανετή Α**, δείτε Βαλσαμίδης Δ.

**Τζίμας ΙΙ**, δείτε Αρναούτογλου Ε.

**Φασουλάκη Α**, δείτε Παρασκευά Α.

**Φιλίππου Δ**, δείτε Ράλλη Σ.

**Χαλοπούλου Ν**, δείτε Αστέροι Θ.

**Χαρταμπίλας Ε**, δείτε Βουγιουκλής Ν.

**Χάσου Ε**, δείτε Σοϊλεμέζη Ε.

**Χατζηλευθερίου Α**, δείτε Γαμποπούλου Ζ.

**Χατζηλευθερίου Α**, δείτε Μαυρομάτη Π.

**Χρυσομάλλη Κ**, δείτε Λαμπροπούλου Α.

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΛΕΞΕΩΝ ΚΛΕΙΔΙΩΝ

- ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ** 24
  - επισκληρόδιος 91
  - ήπαρ 37
  - μεταμόσχευση 37
  - νόσος Wilson 133
  - περιοχική αναισθησία 128
  - περιφερικός νευρικός αποκλεισμός 128
  - στεφανιαία παράκαμψη 123
  - φραγμακογενετική 179
  - χρόνια νεφρική ανεπάρκεια 123
  
- ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ**
  - προποφόλη 85
  
- ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΠΤΗΤΙΚΑ**
  - σεβιοφλουράνιο 85, 133, 190, 193
  
- ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΤΟΠΙΚΑ**
  - ροπιβακαΐνη 128
  
- ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ**
  - αποκλεισμός νεύρων ποδοκνηματικής άρθρωσης 128
  - εισαγωγή στην αναισθησία με εισπνοή 133
  - επισκληρόδιος καθετήρας 95
  - περιοχική αναισθησία 95
  - ταχεία διακίνηση ασθενών 162
  - τεχνική εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας 190
  - fast - tracking 85
  
- ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ**
  - μαιευτική αναλγησία 95
  - μετεγχειρητική 117, 168
  
- ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ ΜΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ**
  - κεταμίνη 117, 168
  - λορνόξικάμη 79
  - παρακεταμόλη 79, 168
  
- ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ - ΟΠΙΟΕΙΔΗ**
  - μορφίνη 79
  - ναλμπουφίνη 117, 168
  - ρεμιφεντανύλη 162
  - φεντανύλη 162
  
- ΒΕΛΟΝΙΣΜΟΣ**
  - πίεση βελονιστικών σημείων 32
  - σημείο extra 1 32
  
- ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΣΗ (ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΑΚΗ)**
  - αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα 193
  - τραύμα αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης 133
  - τραχειοσωλήνας διπλού αυλού 50
  
- ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ** 24
  - αναπνευστικό 37
  - εγκλωβισμός καθετήρα 95
  - καρδιαγγειακό σύστημα 37
  - κόμπος 91
  - παραπληγία 50
  
- ΗΛΙΚΙΑ**
  - παιδιά 85
  
- ΗΠΑΡ** 24
  - ηπατική ανεπάρκεια 37
  
- ΙΣΤΟΡΙΚΟ**
  - ρευματοειδής αρθρίτιδα 128
  
- ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ** 24
  
- ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ**
  - αναλγησία από το στόμα 79
  - MMAΦ 85
  - παιδιά 168
  
- ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ**
  - ροκουρόνιο 173
  - cis-ατρακούριο 173
  
- ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**
  - ηλικία 173
  - φύλο 173
  
- ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ (MONITORING)**
  - 24
    - BIS 32
    - επιταχυνσιογράφος 173

**- ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ**

– πνευμονική εμβολή 99

**- ΠΟΝΟΣ**

– φραγμακογενετική 179

**- ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ**

– ρήξη θωρακικής αορτής 50

– χρόνια νεφρική ανεπάρκεια 190

**- ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**

– λεβισιμεντάνη 123

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**

– καρδιοχειρουργική 122

– μερική εξωσωματική κυκλοφορία 50

– μεταμοσχεύσεις 24

– μεταμόσχευση ήπατος 37

– μικρολαρυγγοσκόπηση 193

– ορθοπαιδική 190

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΤΟΜΟΥ 39

**Ιανουάριος - Μάρτιος 2006, Τεύχος 1**

**Άρθρο Σύνταξης**

**Μεταμοσχεύσεις ήπατος**

**Σ. Λακούμεντα**

21

**Κλινικές μελέτες**

**Μεταβολές των αιμοδυναμικών παραμέτρων κατά τη μεταμόσχευση ήπατος. Περιεγχειρητικά και αναισθησιολογικά προβλήματα σε 170 μεταμοσχεύσεις ήπατος**

**E. Κατσίκα, Δ. Ανγονοτή, Δ. Γάκης, E. Αναγνωστάρα, B. Παπανικολάου, X. Παπαγεωγίου, Γ. Ιμβριος, B. Σδράνη, A. Αντωνιάδης, Δ. Τακούδας**

24

**Η εφαρμογή πίεσης στο βελονιστικό σημείο extra 1, σε μη βελονιστικό σημείο μη πίεση, μεταβάλλουν τις τιμές του BIS και το όγχος.**

**A. Παρασκευά, Γ. Πετρόπουλος, X. Στάκου, A. Φασουλάκη**

32

**Ανασκόπηση**

**Διεγχειρητικά προβλήματα κατά τη μεταμόσχευση ήπατος – αντιμετώπιση**

**E. Κατσίκα**

37

**Ενδιαφέροντα περίπτωση**

**Περιεγχειρητική αντιμετώπιση πολυτραυματία με ρήξη θωρακικής αορτής**

**Θ. Αστέρη, E. Ασουχίδου, M. Ασημάκη, Θ. Δασκούλιδου, N. Χαλοπούλου, Γ. Μίσιας, E. Παπαβασιλείου**

50

**Απρίλιος - Ιούνιος 2006, Τεύχος 2**

**Άρθρο Σύνταξης**

**Επισκληρίδιοι καθετήρες που δεν αφαιρούνται εύκολα: Το πρόβλημα και η λύση του**

**A. Καραθάνος, Δ. Βαλσαμίδης**

75

**Κλινικές μελέτες**

**Συγκριτική μελέτη οπιοειδούς με παρακεταμόλη και ΜΣΑΦ, σε εφάπαξ από το στόμα χορήγηση, για μετεγχειρητική αναλγησία μετά από μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις**

**Z. Γαμποπούλου, Π. Μανρομμάτη, N. Καμπαγιάννης, A. Χατζηελευθερίου, M. Βασιλάκη, B. Βρεττού, M. Κωνσταντινίδου, K. Βελμάχου**

79

**Κριτήρια γρήγορης διακίνησης παιδιατρικών ασθενών σε επεμβάσεις ημερήσιας νοσηλείας. Σύγκριση δύο τεχνικών αναισθησίας**

**A. Μαλισώβα, X. Κύρου, M. Παπαγεωγίου - Μπρούστα**

85

**Κλινικές περιπτώσεις**

**Εγκλωβισμός επισκληριδίου καθετήρα εξαιτίας διπλού κόμπου. Μια σπάνια περίπτωση**

**E. Αρναούτογλου, Π. Τζίμας, E. Σίντου, M. Καμπίλη, Φ. Μπανταλούκας, Γ. Παπαδόπουλος**

91

<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>	<b>203</b>
<b>Δυναμία απόσυρσης επισκληριδίου καθετήρα λόγω περιβρογχισμού από συνδετικό ιστό</b>	
<i>Δ. Βαλσαμίδης, Ο. Πετροπούλου, Α. Τζανετή, Α. Διακάκη</i>	95
<b>Διαγνωστική προσέγγιση της πνευμονικής εμβολίς με απεικονιστικές μεθόδους: Παρουσίαση πέντε περιστατικών</b>	
<i>N. Βουγιουκλής, N. Γερογιάννη, E. Χαρταμπλας, Γ. Αρσος, A. Κατινιός</i>	99
<b>Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2006, Τεύχος 3</b>	
<b><i>Κλινική μελέτη</i></b>	
<b>Υποαναισθητική δόση ενδοφλέβιας κεταμίνης βελτιώνει την ποιότητα της ενδοφλέβιας μετεγχειρητικής αναλγησίας με ναλμπουφίνη</b>	
<i>E. Σοϊλεμέζη, A. Κατσανίκος, I. Σούμπασης, B. Ντρίτου, E. Χάσου, Φ. Κανακούδης</i>	117
<b><i>Κλινικές περιπτώσεις</i></b>	
<b>Η χορήγηση λεβοσιμεντάνης κατά τη διάρκεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία σε ασθενή με καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια</b>	
<i>Γ. Παπαδόπουλος, E. Αργαούτογλου, N. Λαγός, A. Πέτρου, E. Σίντου</i>	123
<b>Περιφερικός αποκλεισμός νεύρων στην ποδοκνημακή άρθρωση για διορθωτική επέμβαση σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα</b>	
<i>A. Μανούδης, A. Μελά</i>	128
<b>Αναισθησία σε ασθενή με νόσο Wilson και κάταγμα της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης</b>	
<i>Λ. Μπαλατάζη, E. Καποτά, P. Σετάκη</i>	133
<b><i>Επιστολή προς τη Σύνταξη</i></b>	
<b>Πρόληψη του κόμπου του επισκληριδίου καθετήρα</b>	
<i>G.P. Χαντζής</i>	137
<b>Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2006, Τεύχος 4</b>	
<b><i>Κλινικές μελέτες</i></b>	
<b>Επίδραση της φεντανύλης και της ρεμιφεντανύλης στην αφύπνιση των καρδιοχειρουργικών ασθενών</b>	
<i>M. Μπαλανίκα, A. Σμυρλή, P. Καλόγρης, X. Αντζακα, S. Λακουμέντα</i>	162
<b>Διεγχειρητικές τεχνικές αναλγησίας. Επίδραση στη μετεγχειρητική αναλγησία σε παιδιά μετά από αμυγδαλεκτομή</b>	
<i>B. Ντρίτου, Θ. Γεωργιάδου, I. Σούμπασης, X. Κώστογλου, E. Αντύπα, Φ. Κανακούδης</i>	168
<b>Συγκριτική μελέτη της φαρμακοδυναμικής cis-ατρακουρίου και φουκουρονίου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής υπό αναισθησία με σεβοφλουράνιο</b>	
<i>S. Ράλλη, E. Αργαούτογλου, Δ. Φιλίππου, Γ. Παπαδόπουλος</i>	173
<b><i>Ειδικό άρθρο</i></b>	
<b>Φαρμακογενετική στην αναισθησία και θεραπεία πόνου</b>	
<i>G. Κωστοπαναγιώτου, A. Πανταζή, E. Μαλλιάρα, M-X. Κίτσου, P. Ματσώτα</i>	179

***Κλινικές περιπτώσεις***

Εισπνευστική αναισθησία με σεβοφλουράνιο για την επείγουσα ορθοπαιδική αντιμετώπιση νεφροπαθούς ασθενούς υπό χρόνια αιμοκάθαρση

*Π. Μανδρούτη, Ζ. Γαμποπούλου, Α. Χατζηλευθερίου, Α. Σοφιανού, Μ. Κωνσταντινίδου, Κ. Βελμάχου* 190

Εισαγωγή και ενδοτραχειακή διασωλήνωση με σεβοφλουράνιο σε ασθενή με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

*Α. Λαμπροπούλου, Κ. Γραμμένου, Κ. Αποστολόπουλος, Κ. Χρυσομάλλη* 193

***Ενρετήριο συγγραφέων τόμου 39*** 198

***Ενρετήριο λέξεων κλειδιών τόμου 39*** 200

***Περιεχόμενα τόμου 39*** 202

***Νεκρολογία*** 205

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

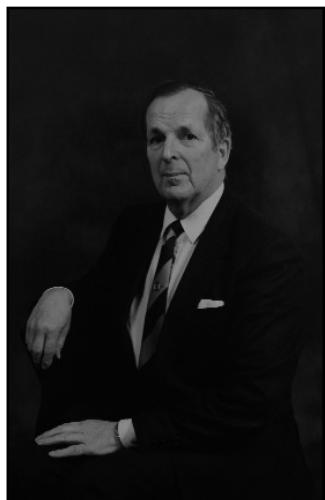
Εκτός από τα μέλη της Συντακτικής Επιτροπής στην αξιολόγηση και διόρθωση των εργασιών συνέβαλαν και οι:

Π. Γεωργάκης (Αθήνα)

Α. Κρέσπη (Αθήνα)

## Νεκρολογία

### JOHN STANLEY MORNINGTON ZORAB



John Zorab was born on 16<sup>th</sup> January 1929 into a strong medical family, all of his five brothers going into medicine or dentistry. John was the youngest and the last survivor of his generation. He was educated at Cheltenham College, and then read medicine at Guys, qualifying MRCS LRCP in 1957.

By all accounts he had moments of considerable non-conformity at medical school. In cahoots with his mother, he made some printed note paper purporting to come from the Countess Schleswig-Holstein announcing that the Countess would be attending the final of the Hospitals Rugby Cup and would be pleased to be looked after in suitable fashion. There was much fussing about in the higher echelons and the Dean, the Vice Chancellor and the Lord Mayor all turned out. The Countess (alias John's mother) turned up looking very regal in a Rolls Royce hired by John and was danced attendance upon by the sycophants. He never really had the heart to tell them.

He married Shirley in 1953 and their marriage was to prove a great and lasting success for them both for over 50 years. He trained in anaesthesia at Guys, Westminster and Southampton, under Sir Geoffrey Organe and Cyril Scurr from the Westminster, Philip Helliwell from Guys and Patrick Shackleton from Southampton, obtaining his FFARCS (now FRCA) in 1962.

John was appointed to his consultant post at Frenchay in mid 1966 where he met Peter Baskett who became a lifelong friend and colleague. Working together and with Tom Wilton, they created an anaesthetic department with a national and international reputation for innovation and clinical excellence, but above all friendliness. Numerous anaesthetists both in the UK and around the world bear testimony to this.

John was a clear thinker, a diplomat and a formidable achiever. Together with Peter Baskett he set up the ICU at Frenchay, obtained a one-man hyperbaric chamber for treating coal gas poisoning and wrote a book on Immediate Care. He was also responsible for setting up the courses for the anaesthetic Fellowship across Bristol and stimulating the building of the hospital's Postgraduate Medical Centre, which became a model across the UK. He helped to found the European Academy of Anaesthesia and the European Diploma in Anaesthesiology and Intensive Care, a truly multilingual exam which has been running for 22 years and attracts over 1000 candidates annually.

He went to Vietnam for 6 months to help clear up the aftermath of the ravages of war and set up, with Roger Eltringham, a programme for helping anaesthesiologists in developing countries.

John soon found himself on the Council of the Association of Anaesthetists and on the Board of the Faculty of Anaesthetists of the Royal College of Surgeons. He became Honorary Secretary of the Association and set about organising their annual meetings professionally, the blueprint of which remains to this day. By this time John was also developing an interest in anaesthesia both in Europe and worldwide. In 1982 he was the Secretary General of the European Congress held in London. He and Shirley were soon spotted as being a great talent and team and he rapidly rose to be President of the European Section and later President of the World Federation of Societies of Anaesthesiology. Together they attended every meeting until 2002. He was President of the Society of Anaesthetists of the South West Region in 1990-91 and had Honorary Membership conferred just after his retirement.

In his latter years he became involved in hospital management at Frenchay, alongside Anne Lloyd, the Chief Executive. He was so effective in his initial appointment as Clinical Director for Anaesthesia and Intensive Care that the surgeons, who could not decide which of their number to choose, all agreed to ask John to become their Clinical Director and represent them too, being someone whom they could trust with their interests. So did the Emergency Department.

It was only natural that he should become Medical Director and he stayed on for two years after his retirement at 65 to fulfil this. Although he was his own man and never taken over by the system, Anne Lloyd respected this, and

together with John Bradshaw, their management team was arguably the best Frenchay could have had.

After retirement he plunged himself into studying the history of medicine, and at 76 he took and passed the History of Medicine Diploma of the Society of Apothecaries (DHMSA). He also wrote numerous letters to the medical press deplored the standard of dress amongst some of the profession. He would exhort all doctors to smarten up a bit and wear a tie and a jacket when they saw a patient. He also said that being a doctor was a privilege and you worked until the job was done. The European Working Time Directive would never have concerned him and he always practiced what he preached.

Polite, always well dressed – with an old school or college tie and a handkerchief in his top pocket, he was very, very English. Very genial. He would say “I like to meet people, because with a name like mine they might think I was a foreigner”.

He was both tolerant and intolerant. Tolerant and helpful to the under dog. The fiend of the timid SHO or nurse who had got into trouble. Tolerant and helpful to the overseas doctor from anywhere in the world, who needed access to a journal, a job opportunity, or some equipment.

Intolerant of arrogance, bullying and unfairness. Intolerant of the suppression of the young and the worthy. Intolerant of a lowering of professional standards. He was not very good at taking orders if he did not think it was a good idea. He never liked the practice of wearing a disposable hat in the operating theatre, preferring a bright red sun hat with “Acapulco” written on it.

Poor John had much more than his fair share of illness and pain. He bore everything with remarkable courage and fortitude and seemed to defy the laws of medicine on many occasions. He was also a deeply religious man, but never discussed this in depth, believing it was essentially a private matter.

John's was devoted to his wife Shirley, to his family of four children and, latterly, his grandchildren. He and Shirley clearly had a deep love for each other – both thought constantly of how to help and please the other. They were a great couple together and are remembered fondly to this day in virtually every country in the world.

John Zorab made a major contribution to anaesthesia and intensive care both in the UK, in Europe and worldwide. Numerous friends and colleagues have been truly saddened by the news of his death, but he and the principles and standards he stood for will certainly not be forgotten. Many have reason to be grateful for John Zorab's influence and wise advice at some stage of their career and we rejoice that we had the privilege to know him.

**Peter Baskett**

**Peter Simpson**

**John Carter**

#### **JOHN STANLEY MORNINGTON ZORAB**

Τον John Zorab συνάντησα το έτος 1987, αμέσως μετά τις εξετάσεις του 2ου μέρους των εξετάσεων του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας στο Στρασβούργο. Με τον ενθουσιασμό και τη δυναμική που τον διέκρινε με πλησίασε και συζήτησε για τις εξετάσεις προς απόκτηση του συγκεκριμένου διπλώματος. Από τότε είχαμε μια επικοινωνία σε συναδελφικό και φιλικό πνεύμα. Με την ένθερμη υποστήριξή του και τη βοήθειά του από το έτος 1996 το 1ο μέρος των εξετάσεων του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας διεξάγεται και στην Ελλάδα (1996-2000, Αναισθησιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο ο Άγιος Σάββας, 2001 έως σημέρα Μαγγίνειο Αμφιθέατρο, ΑΑΑναισθησιολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο). Αποτελεσμα είναι να προσέρχονται σήμερα 50-60 υποψήφιοι κατ' έτος.

Το Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, επίτευγμα της σκληρής και μεθοδικής δουλειάς του John Zorab, έχει συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της εκπαίδευσης και κατάρτισης των νέων αναισθησιολόγων. Ο John Zorab βοήθησε ουσιαστικά ώστε να ξεκινήσω τις εξετάσεις του 1ου μέρους των εξετάσεων του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας στην Ελλάδα. Η συμβολή του στην εξέλιξη της Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας υπήρξε σημαντική σε επίπεδο εθνικό, ευρωπαϊκό και διεθνές. Η ειδηση του θανάτου του μας προκάλεσε θλίψη. Θα τον θυμόμαστε σαν τον επιστήμονα που αγωνίστηκε για την εκπαίδευση και την επιστήμη του, σαν τον άνθρωπο που εκπροσωπούσε την αξιοπρέπεια και την ειλικρίνεια, σαν τον καλό φίλο που πρόσφερε απλόχερα βοήθεια και ανθρωπιά.

**A. Fassoulaki**

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΤΑΝΤΗΣΕΙΣ 2007

24-25 Φεβρουαρίου 2007	<b>YOUNG ANAESTHESIOLOGISTS CONFERENCE - EUROPE 2007</b> <i>Amsterdam, Holland</i>
17 Μαρτίου 2007	<b>ΗΜΕΡΙΔΑ: ΗΘΙΚΑ ΚΑΙ ΝΟΜΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΥ</b> Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία και Κλινική Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης <i>Aθήνα</i>
9-13 Μαΐου 2007	<b>17ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ</b> Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία <i>Ενοδοχείο Athens Hilton, Αθήνα</i>
6-8 Ιουνίου 2007	<b>OBSTETRIC ANAESTHESIA 2007</b> Obstetric Anaesthetists' Association <i>Sheffield City Hall, UK</i>
9-12 Ιουνίου 2007	<b>EUROANAESTHESIA 2007</b> European Society of Anaesthesiology <i>Munich, Germany</i>
13-15 Σεπτεμβρίου 2007	<b>XXVI ANNUAL ESRA CONGRESS</b> The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy <i>Valencia, Spain</i>
27-29 Σεπτεμβρίου 2007	<b>EUROPEAN CONFERENCE ON PAEDIATRIC ANAESTHESIA</b> Federation of European Associations of Paediatric Anaesthesia (FEAPA) <i>Amsterdam, The Netherlands</i>
7-11 Δεκεμβρίου 2007	<b>61<sup>st</sup> POST GRADUATE ASSEMBLY IN ANESTHESIOLOGY</b> <i>New York, USA</i>



ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ

# 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας

9-13 Μαΐου 2007

Αθήνα ξενοδοχείο Athens Hilton

E-mail: [eae2007@citycongress.com](mailto:eae2007@citycongress.com)

Website: [www.citycongress.com/eae2007](http://www.citycongress.com/eae2007)

**aktinacity**  
Congress  
PROFESSIONAL CONGRESS ORGANISERS

ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ  
Φιλελλήνων 26, 105 58 ΑΘΗΝΑ • Τηλ.: 210 3232433, Fax: 210 3232338  
E-mail: [info@citycongress.com](mailto:info@citycongress.com), [www.citycongress.com](http://www.citycongress.com)

**Abbott**  
A Promise for Life

**PAENCO**  
ΠΑΝΤΑ ΠΑΤΟΝΑΚΗΣ - ΡΑΨΙΝΟ - ΑΓ

 **Werfen Ελλάς**  
CH-Werfen Hospital Group