



Ελληνική Ανασθησιολογία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Άρθρο Σύνταξης

Ας ανοίξουμε δρόμο για το μέλλον

Σ. Λακουμέντα

17

Κλινικές μελέτες

Μετεγχειρητική αναλγησία με αντλίες συνεχούς έγχυσης από την επισκληρίδια ή ενδοφλέβια οδό.

Εμπειρία έξι ετών

Β. Ντρίτσου, Π. Παπαγιαννοπούλου, Κ. Πολυζώη, Φ. Δαλαμπύρα, Χ. Γούσια, Φ. Κανακούδης

19

Η προληπτική χορήγηση γκαμπαπεντίνης ελαττώνει σημαντικά το μετεγχειρητικό πόνο και τη συνολική κατανάλωση μορφίνης σε κοιλιακές ολικές υστερεκτομές

Μ. Μιχαηλίδης, Α. Γιαννοπούλου, Α. Μαχαιρίδου, Χ. Μιχαλολιάκου

28

Ανασκόπηση

Νεογνική νευροτοξικότητα αναισθητικών παραγόντων

Ν. Ζαΐμη-Κόρδα, Ε. Ασκητοπούλου

49

Κλινική περίπτωση

Βαριά αντίδραση υπερευαισθησίας μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικού σε ασθενή υπό περιοχική αναισθησία

Κ. Στρομπουλή, Ν. Καλαντζή, Χ. Μιχαλολιάκου

58



Acta Anaesthesiologica Hellenica

CONTENTS

Editorial

- Paving the way to the future** 18
S. Lacoumenta

Clinical investigations

- A six-year experience of postoperative analgesia using epidural or intravenous continuous infusions** 36
V. Ntritsou, P. Papagiannopoulou, K. Polyzoi, F. Dalampyra, C. Gousia, F. Kanakoudis
- Pre-emptive gabapentin reduces postoperative pain and morphine consumption after total abdominal hysterectomy** 43
M. Mihailidis, A. Giannopoulou, A. Macheridou, C. Michaloliakou

Review

- Neonatal neurotoxicity from anaesthetics** 49
N. Zaimi-Kordha, H. Askitopoulou

Case report

- Severe hypersensitivity reaction following the intravenous administration of antibiotics in a patient under regional anaesthesia** 63
K. Stroumpoulis, N. Kalantzi, C. Michaloliakou

Άρθρο Σύνταξης

Ας ανοίξουμε δρόμο για το μέλλον

Σ. Λακουμέντα

Η Ελληνική Αναισθησιολογία εκδίδεται για πολλές δεκαετίες και έχει συνδεθεί με την παρουσία της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας στην ιατρική κοινότητα της χώρας μας. Έχει προσφέρει σε πολλές γενιές Ελλήνων αναισθησιολόγων καλύπτοντας τα κενά σε διδακτικά συγγράματα αναισθησιολογίας με ειδικά τεύχη. Σήμερα η Ελληνική Αναισθησιολογία παρέχει το βήμα προβολής του επιστημονικού έργου των Ελλήνων αναισθησιολόγων. Τα Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής καταλαμβάνουν με επιτυχία τα τελευταία χρόνια το πεδίο των θεματικών ανασκοπήσεων και η Ελληνική Αναισθησιολογία επικεντρώνεται σε πρωτογενή άρθρα.

Οι καιροί αλλάζουν και σημειώνονται σημαντικές εξελίξεις που αφορούν όλα τα ιατρικά επιστημονικά περιοδικά και περιλαμβάνουν ακόμα και τις οδηγίες για ομοιόμορφη υποβολή εργασιών προς δημοσίευση.¹ Είναι προφανές ότι υπάρχει ανάγκη να ανταποκριθούμε όλοι στις σύγχρονες προκλήσεις. Απο το παρόν τεύχος επιχειρούμε κάποιες αλλαγές με σεβασμό στην ιστορία του περιοδικού μας. Ο στόχος είναι να προσαρμοστούμε στις απαιτήσεις του παρόντος και συγχρόνως να ετοιμαζόμαστε για το μέλλον. Οι αλλαγές που σηματοδοτούν τη σημερινή εποχή περιλαμβάνουν τη δυνατότητα μετάδοσης της πληροφορίας με ταχύτητα μοναδική. Η ταχύτητα αυτή χρησιμοποιείται για την ηλεκτρονική υποβολή και διεκπεραίωση της κρίσης των υποβαλλόμενων εργασιών. Συχνά αναπτύσσεται προβληματισμός για την πλήρη αντικατάσταση της έντυπης μορφής

αλλά φαίνεται ότι η γενική τάση για την επόμενη πιθανόν δεκαετία είναι να παραμείνουν τα έντυπα. Το διαδικτυακό αναπτύσσεται συνεχώς και πολλοί διαδικτυακοί τόποι καλύπτουν σημαντικό μέρος του διδακτικού έργου των συγγραμμάτων. Η ποιότητα των δημοσιεύσεων ελέγχεται από την επιτροπή κρίσης όλων των επιστημονικών περιοδικών και την εγγυάται η συντακτική επιτροπή.

Η προσπάθεια αναβάθμισης της ποιότητας των επιστημονικών εντύπων απασχολεί συνεχώς την επιστημονική κοινότητα. Υπάρχει η δυνατότητα αξιολόγησης των εντύπων με ομοειδείς δείκτες που χρησιμοποιούνται για να βαθμολογούνται τα επιστημονικά περιοδικά. Θα επιδιώξουμε να ανταποκριθούμε στις απαραίτητες προϋποθέσεις ώστε να περιληφθεί το περιοδικό στη διεθνή ταξινόμηση. Η ηλεκτρονική εποχή προβάλλει σε παγκόσμιο βήμα τις επιστημονικές εξελίξεις. Το ευρύ κοινό επιβάλλει τη δυνατότητα επικοινωνίας με κοινή γλώσσα. Επιδιώξή μας αποτελεί να διευρύνουμε τα όρια της επικοινωνίας με τη χρήση της αγγλικής γλώσσας και συγχρόνως να διατηρήσουμε την ελληνική μας γλώσσα που εξελίχθηκε εδώ και χιλιετίες μέσα απο πολύτιμη διαδρομή στην ιστορία των γραμμάτων και τεχνών. Από το παρόν τεύχος επιδιώκουμε όσο το δυνατόν περισσότερες εργασίες να δημοσιεύονται και στην αγγλική γλώσσα. Φιλοδοξούμε σύντομα όλα τα άρθρα να δημοσιεύονται και στις δύο γλώσσες καθώς ελπίζουμε στη συμβολή όλων για να επιτευχθεί σημαντική παραγωγή και προβολή ποιοτικού επιστημονικού έργου.

Βιβλιογραφία

1. Baron J P. The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals Recommended by

the International Committee of Medical Journal Editors.
<http://chestjournal.chestpubs.org/content/129/4/1098.long>

Editorial

Paving the way to the future

S. Lacoumenta

The Hellenic Society of Anaesthesiology publishes *Acta Anaesthesiologica Hellenica* and has gained the respect of the medical community in Greece. Without question, it has greatly contributed generations of greek anaesthesiologists compensating for the initial lack of anaesthesia text books in the greek language. Currently, *Acta Anaesthesiologica Hellenica* offers the opportunity to publish scientific work produced in Greece. The journal *Themata of Anaesthesiology and Intensive Medicine* has been most successful in providing focused reviews while *Acta Anaesthesiologica Hellenica* continues to strive and concentrates primarily on original research articles.

In recent years, there have been major evolvments pertaining to all biomedical journals including the uniform requirements for manuscripts.¹ The need to respond to modern challenges faced by all scientific journals is apparent. As from the current issue of the journal we implement changes with respect to its important role over the years. We aim to adapt and present requirements while paving the way for the future.

Major changes have occurred by the pace of evolution in the arena of electronic format of journals. There is no doubt that submission procedure and processing of scientific work is facilitated. Lengthy discussions amongst editors relating to the substitution of printed

journals in electronic format have concluded that printed journals will continue for a minimum of ten years. The web net is developing rapidly and many sites cover a vast sphere of educational topics. The quality of scientific publications is monitored, controlled and guaranteed by the editorial board.

The scientific community is concerned about the improvement of scientific journals. It is accepted that all scientific journals should be assessed similarly on an international scale. We shall strive to comply with the necessary requirements in order to join the National Library of Medicine. We exist in the era of international presentation of scientific work that is realized only with a common language. We can widen the horizon of communication by means of the english language but at the same time we want to maintain our own greek language witch developed over the span of thousand of years in a very subtle and sophisticated way. As from the present issue we will strive to publish as many articles as feasible in both the english and greek languages.

We believe that soon we can achieve a bilingual journal and we hope to have your contribution to this new era successively to achieve a high quality of scientific endeavors produced in our country.

References

1. Baron J P. The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals Recommended by

the International Committee of Medical Journal Editors.
<http://chestjournal.chestpubs.org/content/129/4/1098.long>

Κλινικές μελέτες

Μετεγχειρητική αναλγησία με αντλίες συνεχούς έγχυσης από την επισκληρίδια ή ενδοφλέβια οδό. Εμπειρία έξι ετών

Β. Ντρίτσου, Π. Παπαγιαννοπούλου, Κ. Πολυζώη, Φ. Δαλαμπύρα, Χ. Γούσια, Φ. Κανακούδης

Περίληψη

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η σύγκριση της επισκληρίδιας και της ενδοφλέβιας συνεχούς έγχυσης τεχνικής μετεγχειρητικής αναλγησίας. Στο διάστημα 2002-2007 μελετήθηκαν 1.958 ασθενείς, φυσικής κατάστασης ASA I-III, που υποβλήθηκαν σε βαρείες επεμβάσεις γενικής χειρουργικής, ουρολογίας, ορθοπαιδικής και αγγειοχειρουργικής. Η επιλογή της τεχνικής της μετεγχειρητικής αναλγησίας γινόταν ανάμεσα από τις συγκεκριμένες εναλλακτικές τεχνικές, που υπήρχαν στο σχετικό πρωτόκολλο του Ανααισθησιολογικού Τμήματος. Στις επισκληρίδιες τεχνικές περιλαμβανόταν η χρήση μορφίνης ή τοπικού αναισθητικού (ροπιβακαΐνη 0,2% ή λεβοβουπιβακαΐνη 0,125%) ή ο συνδυασμός τους. Στις ενδοφλέβιες τεχνικές περιλαμβανόταν η χρήση οπιοειδούς (μορφίνη ή ναλμπουφίνη) μόνο του ή σε συνδυασμό με κεταμίνη. Μια δόση εφόδου του επιλεγμένου παράγοντα προηγούνταν της έγχυσης. Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης παρείχαν 24ωρη κάλυψη στη χορήγηση μετεγχειρητικής αναλγησίας σε κάθε ασθενή. Σε όλους τους υπό μελέτη ασθενείς γινόταν καταγραφή της αποτελεσματικότητας της αναλγητικής τεχνικής καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών στις έξι και 24 ώρες μετεγχειρητικά. Η ένταση του πόνου εκτιμήθηκε με την οπτική κλίμακα πόνου (Visual Analogue Scale VAS 0-10). Αν η τιμή VAS ήταν μεγαλύτερη από 3, χορηγούνταν επιπλέον αναλγητικοί παράγοντες. Από τους 1.958 ασθενείς που μελετήθηκαν, στους 1.138 χρησιμοποιήθηκαν επισκληρίδιες και στους 820 ενδοφλέβιες τεχνικές αναλγησίας. Παρατηρήθηκε αύξηση των ενδοφλέβιων τεχνικών (19% το 2002, 67,4% το 2007) σε βάρος των επισκληρίδιων τεχνικών. Ικανοποιητική αναλγησία (VAS≤3) καταγράφηκε και με τις δύο τεχνικές (πάνω από το 95% των ασθενών στις έξι ώρες και πάνω από το 99% των ασθενών στις 24 ώρες μετεγχειρητικά). Επιπλέον αναλγητικοί παράγοντες χορηγήθηκαν στους ασθενείς και των δύο ομάδων, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Η εμφάνιση ναυτίας και εμέτου καθώς και η κινητοποίηση του εντέρου δεν παρουσίασαν στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Ασθενείς με επισκληρίδια αναλγησία εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά κνησμού (P<0,05) και κινητικού αποκλεισμού (P<0,001), ενώ ασθενείς με την ενδοφλέβια τεχνική εμφάνισαν σημαντική, αν και μικρού βαθμού, καταστολή (P<0,001). Συμπερασματικά, και οι δύο τεχνικές συνεχούς έγχυσης μετεγχειρητικής αναλγησίας που μελετήθηκαν αποδείχθηκαν αποτελεσματικές για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου. Στην τεχνική της επισκληρίδιας αναλγησίας εμφανίστηκαν σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά κνησμού και κινητικού αποκλεισμού, ενώ στην ενδοφλέβια τεχνική παρουσιάστηκε μεγαλύτερο ποσοστό μικρού βαθμού καταστολής.

Λέξεις κλειδιά: Αναλγησία. Αναλγητικά μη οπιοειδή. Αναλγητικά-οπιοειδή. Μετεγχειρητική περίοδος. Πόνος.

Η εμφάνιση, η ένταση και η διάρκεια του περιεγχειρητικού πόνου, που εξαρτώνται από τη θέση, τη φύση, τη διάρκεια της επέμβασης και διάφορους άλλους παράγοντες, είναι μία από τις σημαντικότερες ανησυχίες των ασθενών Ανααισθησιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

προεγχειρητικά.^{1,2} Περισσότεροι από 75% των ασθενών μετεγχειρητικά αναφέρουν ότι πονούν και το 80% αυτών βιώνουν έντονο πόνο κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο ή κατά την έξοδό τους, όπως αυτός ορίζεται από την Αμερικανική Εταιρεία Ανααισθησιολόγων (ASA).^{3,4,5}

Η ιδανική μετεγχειρητική αναλγησία θα πρέπει

να παρέχει ικανοποιητική ανακούφιση από τον πόνο, μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση των αναλγητικών και την αντίδραση του οργανισμού στο χειρουργικό stress, καθώς και μείωση της νοσηρότητας, της θνητότητας και της παραμονής στο νοσοκομείο.¹ Με στόχο το καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα με την ίδια ή μικρότερη συχνότητα επιπλοκών ορισμένοι προτείνουν σχήματα πολυπαραγοντικής αναλγησίας με διάφορους συνδυασμούς φαρμάκων και τεχνικών.^{1,5,6,7}

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της μετεγχειρητικής αναλγησίας και της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με δύο τεχνικές συνεχούς έγχυσης, από την επισκληρίδια ή την ενδοφλέβια οδό, μετά από βαρείες επεμβάσεις γενικής χειρουργικής, ουρολογίας, ορθοπαιδικής και αγγειοχειρουργικής.

Μεθοδολογία

Κατά τη διάρκεια έξι ετών (2002-2007) εφαρμόστηκε προοπτικά μετεγχειρητική αναλγησία με αντλίες συνεχούς έγχυσης αλλά ρυθμιζόμενη ροής (Paragon®) σε ενήλικους ασθενείς, φυσικής κατάστασης κατά ASA I-III, που υποβλήθηκαν σε βαρείες επεμβάσεις γενικής χειρουργικής, ουρολογίας, ορθοπαιδικής και αγγειοχειρουργικής.

Η εφαρμογή της τεχνικής μετεγχειρητικής αναλγησίας ξεκινούσε από τον εκάστοτε επιμελητή που χορηγούσε αναισθησία, με ελεύθερη επιλογή από συγκεκριμένες τεχνικές (επισκληρίδιες ή ενδοφλέβιες), που υπάρχουν στο σχετικό πρωτόκολλο του Τμήματος. Όλοι οι ασθενείς ενημερώνονταν κατά την προεγχειρητική επίσκεψη για την αναλγητική τεχνική που θα είχαν μετεγχειρητικά, για τον τρόπο λειτουργίας της αντλίας και την οπτική κλίμακα εκτίμησης του πόνου (VAS).

Η τοποθέτηση καθετήρα στον επισκληρίδιο χώρο γινόταν με οσφυϊκή προσπέλαση στο ύψος του O₂-O₃ ή O₃-O₄ μεσοδιαστήματος και τα χορηγούμενα φάρμακα ήταν: α) Οπιοειδές (μορφίνη) σε δόση 24ώρου υπολογιζόμενη ανάλογα με την ηλικία του ασθενή [=18-(ηλικία x 0,15) mg],⁸ όπου το 25% της δόσης χορηγούνταν εφάπαξ και συγχρόνως άρχιζε η έγχυση του υπολοίπου με την αντλία με ρυθμό έγχυσης 4-5 ml/h. Η έναρξη της τεχνικής άρχιζε τουλάχιστον 30 min πριν από το τέλος της αναισθησίας. β) Τοπικό αναισθητικό (ροπιβακαΐνη 0,2% ή λεβοβουπιβακαΐνη

0,125%) με ρυθμό έγχυσης 4-10 ml/h ανάλογα με τα σωματομετρικά δεδομένα των ασθενών και τη θέση της χειρουργικής επέμβασης. Η έναρξη της τεχνικής γινόταν δύο ώρες μετά την τελευταία εφάπαξ δόση (αρχική ή επαναληπτική) του τοπικού αναισθητικού. γ) Συνδυασμός των παραπάνω, δηλαδή: οπιοειδούς [μορφίνη σε δόση 24ώρου =18-(ηλικία x 0,15) mg] με τοπικό αναισθητικό (διάλυμα ροπιβακαΐνης 0,2% ή λεβοβουπιβακαΐνης 0,125%). Ο ρυθμός χορήγησης ήταν και εδώ 4-10 ml/h ανάλογα με τη σωματική διάπλαση του ασθενή και τη θέση της χειρουργικής επέμβασης.

Τα χορηγούμενα φάρμακα με την ενδοφλέβια αναλγητική τεχνική ήταν: α) Μορφίνη με αρχική δόση εφόδου 0,05 mg/kg και σύγχρονη έναρξη έγχυσης με δόση 24ώρου [=18-(ηλικία x 0,15) mg]⁸ ή β) ναλμπουφίνη με αρχική δόση εφόδου περίπου 10 mg/70 kg και σύγχρονη έναρξη έγχυσης με ρυθμό 50 μg/kg/h^{9,10} ή γ) συνδυασμός των παραπάνω οπιοειδών (μορφίνη ή ναλμπουφίνη) με κεταμίνη 10 mg bolus και σύγχρονη έναρξη έγχυσης 0,15 mg/kg/h.^{10,11,12} Ο συνδυασμός ροής της αντλίας (ml/h) και ολικού όγκου του περιεχομένου της αντλίας υπολογιζόταν, ώστε η τεχνική να έχει διάρκεια 24 ώρες, αρχής γενομένης περίπου 15-30 min πριν την αφύπνιση ή αμέσως μετά, ανάλογα με την επιθυμία των αναισθησιολόγων, που ξεκινούσαν την εφαρμογή της τεχνικής.

Όλοι οι ασθενείς, (πλην αυτών με ύπαρξη αντένδειξης, οι οποίοι αποκλείονταν από τη μελέτη), λάμβαναν επιπλέον 40 mg παρεκοξίμπης 30-60 min πριν την αφύπνιση, στα πλαίσια ενός πλάνου πολυπαραγοντικής αναλγησίας και 8 mg ονδανσετρόνης για την πρόληψη εμφάνισης ναυτίας και εμέτου.

Η παρακολούθηση των ασθενών γινόταν από μέλος της ομάδας μετεγχειρητικής αναλγησίας και υπήρχε καταγραφή σε δύο φάσεις: α) Περίπου στις έξι ώρες μετεγχειρητικά, β) στις 24 ώρες μετεγχειρητικά. Στις επισκέψεις αυτές γινόταν καταγραφή σε ειδικό διάγραμμα, τόσο της έντασης του πόνου σε ανάπαυση και μετά από βήχα ή προσπάθεια κίνησης της χειρουργηθείσας περιοχής με τη οπτική κλίμακα εκτίμησης του πόνου VAS (με διαβαθμίσεις 0-10, όπου 0 καθόλου πόνος), όσο και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, δηλαδή ναυτία, έμετος, κνησμός, μη κινητοποίηση του εντέρου ως ποιοτικά δυαδικά μεγέθη (NAI/OXI).

Επίσης γινόταν εκτίμηση του βαθμού καταστολής του ασθενή με κλίμακα καταστολής με διαβαθμίσεις 0-3 (όπου 0 = αφυπνισμένος-προσανατολισμένος, 1 = σε ελαφρά ύπνωση με άμεση αφύπνιση σε λεκτικό παράγγελμα, 2 = σε βαθιά ύπνωση που απαντά μόνο σε έντονο κινητικό ερεθίσμα, 3 = χωρίς καμία απάντηση σε λεκτικά ή κινητικά ερεθίσματα) και της κινητικότητας των κάτω άκρων με την κλίμακα Bromage 0-3 (όπου 0 φυσιολογική κινητικότητα).¹³

Αν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή οι ασθενείς εμφάνιζαν ανεπαρκές επίπεδο αναλγησίας με βαθμολογία πόνου VAS>3, τότε ακολουθούσε παρέμβαση με τη χορήγηση πρόσθετων αναλγητικών και ταυτόχρονη αύξηση της ροής της αντλίας κατά 25%. Η χορήγηση πρόσθετης αναλγησίας περιλάμβανε αρχικά παρακεταμόλη 20 mg/kg IV και 40 mg παρεκοξίμπης IV και επί μη ικανοποιητικού αποτελέσματος οπιοειδές σε δόση ισοδύναμη με 3 mg μορφίνης IV.¹⁴ Εάν εμφανίζονταν ναυτία ή έμετος χορηγούνταν μετοκλοπραμίδη 5 mg IV και σε εμφάνιση κνησμού διμεθενδίνη 1 mg/10 kg IV. Σε περίπτωση που εμφανιζόταν καταστολή ή μείωση της κινητικότητας των κάτω άκρων γινόταν διακοπή της αντλίας για ανάλογο χρονικό διάστημα, επανεκτίμηση του ασθενή ανά ώρα και επανέναρξη της αντλίας με μειωμένο ρυθμό κατά 50% της αρχικής ροής.

Στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, μετά τη δεύτερη εκτίμηση του ασθενή, ακολουθούσε διακοπή και αφαίρεση της αντλίας με παράλληλη έναρξη αναλγητικής αγωγής «κατ' επίκληση» από τον ασθενή.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα

GraphPad INSTAT™ v4.02. Η σύγκριση μεταξύ επισκληρίδιων και ενδοφλέβιων τεχνικών για τη συχνότητα εμφάνισης ικανοποιητικής αναλγησίας και ανεπιθύμητων ενεργειών έγινε με τη δοκιμασία Fisher's exact test. Στατιστικά σημαντική διαφορά θεωρήθηκε, όταν $P < 0,05$.

Αποτελέσματα

Από τα διαγράμματα μετεγχειρητικής αναλγησίας που αναλύθηκαν, προέκυψε ότι στην εξαιτία της μελέτης (2002-2007) από τους 1.958 ασθενείς, που μελετήθηκαν, στους 1.138 χρησιμοποιήθηκαν επισκληρίδιες και στους 820 ενδοφλέβιες τεχνικές αναλγησίας. Παρατηρήθηκε συνεχής ετήσια αύξηση των ενδοφλέβιων τεχνικών (από 19% το 2002 σε 67,4% το 2007) σε βάρος των επισκληρίδιων, (πίνακες 1,2).

Ικανοποιητική αναλγησία (βαθμολογία κλίμακας πόνου <4 με την επισκληρίδια και την ενδοφλέβια τεχνική αναλγησίας) εμφάνισε στις έξι ώρες το 97,8% και 96,9% και στις 24 ώρες το 99,7% και το 99,8% των ασθενών αντίστοιχα. Αρκετοί ασθενείς και στις δύο ομάδες χρειάστηκε να πάρουν επιπλέον αναλγησία χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, (πίνακας 3).

Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ επισκληρίδιας και ενδοφλέβιας τεχνικής βρέθηκε και η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας (12,6% και 9,9% των ασθενών στις έξι ώρες, 7,8% και 7,7% των ασθενών στις 24 ώρες) και εμέτου (6,5% και 5,2% των ασθενών στις έξι ώρες, 4,9% και 4,5% των ασθενών στις 24 ώρες), καθώς και του χρόνου κινητοποίησης του εντέρου μετεγχειρητικά (15,2% και 19,4% των

Πίνακας 1. Είδη και αριθμός επεμβάσεων στις οποίες εφαρμόστηκαν οι τεχνικές μετεγχειρητικής αναλγησίας της μελέτης. ΓΕΝ ΧΕΙΡ = Γενικής Χειρουργικής, Γαστρ/μή = Γαστρεκτομή, Κολ/μή = Κολεκτομή, Κοιλ/νεϊκή = Κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, ΑΓΓ/ΚΗΣ = Αγγειοχειρουργικής, ΑΚΑ = Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, Στέν λαγον = Στένωση λαγονίου αρτηρίας, ΟΥΡΟΛ = Ουρολογίας, Κυστ/μή = Ολική κυστεκτομή, Ριζ πρ/μη = Ριζική προστατεκτομή, ΟΡΘΟΠΑΙΔ = Ορθοπαιδικής, ΟΑΙ = Ολική αρθροπλαστική ισχίου, ΟΑΓ = Ολική αρθροπλαστική γόνατος, #μηριαίου = κάταγμα άνω τριτημορίου μηριαίου.

	ΓΕΝ ΧΕΙΡ Γαστρ/μή 86 Κολ/μή 289 Κοιλ/νεϊκή 199	ΑΓΓ/ΚΗΣ ΑΚΑ 38 Στέν λαγον 23	ΟΥΡΟΛ Κυστ/μή 251 Ριζ πρ/μή 403	ΟΡΘΟΠΑΙΔ ΟΑΙ 134 ΟΑΓ 276 #μηριαίου 248
ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ τεχνική	212	3	302	294
ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ τεχνική	362	58	352	364
ΣΥΝΟΛΟ	574	61	654	658

Πίνακας 2. Ετήσια κατανομή της ενδοφλέβιας και της επισκληρίδιας τεχνικής, ανάλογα με το χορηγούμενο φάρμακο. M=μορφίνη, N=ναλμπουφίνη, K=κεταμίνη, P=ροπιβακαΐνη, Λ=λεβοβοπιβακαΐνη.

ΤΕΧΝΙΚΗ	ΦΑΡΜΑΚΑ	2002	2003	2004	2005	2006	2007	ΣΥΝΟΛΟ
ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ	M	0	4	11	12	29	7	63
	N	54	45	6	0	0	0	102
	M + K	0	0	19	47	123	180	369
	N+K	0	3	83	117	37	43	283
ΣΥΝΟΛΟ		54 (19,0%)	52 (16,8%)	119 (33,3%)	176 (46,9%)	189 (64,7%)	230 (67,4%)	820 (41,8%)
ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ	P	57	60	97	140	68	85	507
	Λ	28	23	12	15	8	1	87
	M	48	51	8	0	8	0	115
	P+M ή Λ+M	97	123	121	44	19	25	429
	ΣΥΝΟΛΟ		230 (81,0%)	257 (83,2%)	238 (66,7%)	199 (53,1%)	103 (35,3%)	111 (32,6%)

ασθενών στις έξι ώρες, 54,8% και 58,9% των ασθενών στις 24 ώρες).

Αντίθετα, στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ επισκληρίδιας και ενδοφλέβιας τεχνικής βρέθηκε στη συχνότητα εμφάνισης κνησμού, τόσο στις έξι ώρες (3,71% των ασθενών και 1,12% των ασθενών αντίστοιχα, $P<0,05$), όσο και στις 24 ώρες (3,68% και 0,94% των ασθενών αντίστοιχα, $P<0,01$).

Όπως λογικά θα περίμενε κανείς, περισσότεροι ασθενείς είχαν μείωση της κινητικότητας των κάτω άκρων με την επισκληρίδια τεχνική (16,3% των ασθενών στις έξι ώρες έναντι 0,8% των ασθενών με την ενδοφλέβια τεχνική αναλγησίας, $P<0,0001$ και αντίστοιχα στις 24 ώρες 2,6% και 0,6% των ασθενών, $P<0,001$). Αντίθετα, περισσότεροι ασθενείς είχαν καταστολή με την ενδοφλέβια τεχνική (6,9% των ασθενών στις έξι ώρες έναντι 1,7% των ασθενών με την επισκληρίδια τεχνική αναλγησίας, $P<0,0001$ και αντίστοιχα στις 24 ώρες 3,4% και 0,2% των ασθενών, $P<0,001$).

Συζήτηση

Οι προσπάθειες βελτίωσης της μετεγχειρητικής αναλγησίας και του περιορισμού των ανεπιθύμητων ενεργειών, παράλληλα με την πληρέστερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του πόνου, οδήγησε στην εφαρμογή μιας πιο εξισορροπημένης συνδυασμένης θεραπευτικής προσέγγισης του πόνου. Οι συνδυασμοί φαρμάκων, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη τις ιδιαιτερότητες του ίδιου του ασθενή και το είδος της χειρουργικής επέμβασης, επιτρέπουν τη μείωση της δόσης του καθενός ξεχωριστά, ώστε να επιτευχθεί το ίδιο αναλγητικό αποτέλεσμα χωρίς ή με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.^{1,9,15}

Παρά τις φιλότιμες προσπάθειες των τελευταίων ετών, ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος εξακολουθεί να υφίσταται και να αποτελεί ένα μείζον κλινικό πρόβλημα, που επηρεάζει την ανάρρωση των ασθενών και την ποιότητα της ζωής μετεγχειρητικά.^{3,4} Επειδή μάλιστα η μη αντιμετώπιση του οξέος πόνου μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία ιατρογενούς νευροπαθητικού πόνου, σκόπιμο είναι, τόσο να αντιμετωπίζεται αυτός ικανοποιητικά, όσο και

Πίνακας 3. Ποσοστά % των ασθενών της μελέτης με μη ικανοποιητική αναλγησία, ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν επιπλέον αναλγητικά, καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες από την εφαρμογή των τεχνικών μετεγχειρητικής αναλγησίας. Για κάθε παράμετρο έγινε σύγκριση μεταξύ επισκληρίδιας και ενδοφλέβιας τεχνικής τόσο στις έξι όσο και στις 24 ώρες. ΜΣΣ = Μη στατιστικά σημαντικό.

		6 ΩΡΕΣ		24 ΩΡΕΣ	
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ VAS<4 ΣΕ ΑΝΑΠΑΥΣΗ	ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ	2,2%	ΜΣΣ	0,3%	ΜΣΣ
	ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ	3,1%		0,2%	
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ	ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ	12,3%	ΜΣΣ	12,9%	ΜΣΣ
	ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ	21,6%		11,6%	
ΚΝΗΣΜΟΣ	ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ	3,7%	P<0,05	3,7%	P<0,01
	ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ	1,1%		0,9%	
ΝΑΥΤΙΑ	ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ	12,6%	ΜΣΣ	7,8%	ΜΣΣ
	ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ	9,9%		7,7%	
ΕΜΕΤΟΣ	ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ	6,5%	ΜΣΣ	4,9%	ΜΣΣ
	ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ	5,2%		4,5%	
ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΤΕΡΟΥ	ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ	15,2%	ΜΣΣ	54,8%	ΜΣΣ
	ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ	19,4%		58,9%	
ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ	ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ	1,7%	P<0,0001	0,2%	P<0,001
	ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ	6,9%		3,4%	
BROMAGE >0	ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ	16,3%	P<0,0001	2,6%	P<0,001
	ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ	0,8%		0,2%	

να εφαρμόζονται χειρουργικές τεχνικές, που αποφεύγουν μεγάλη καταστροφή των νευρών και των ιστών στο μέτρο του εφικτού.^{6,9,15,16,17} Στην παρούσα μελέτη φαίνεται ότι ο πόνος αντιμετωπίστηκε με επιτυχία, καθώς περισσότεροι από 95% των ασθενών στις έξι ώρες μετεγχειρητικά και περισσότεροι από 99% των ασθενών στις 24 ώρες είχαν ικανοποιητική αναλγησία και με τις δύο τεχνικές.

Η διάρκεια της τεχνικής της μετεγχειρητικής αναλγησίας ήταν 24 ώρες και η αποτελεσματικότητά της καταγράφηκε σε δύο επισκέψεις. Η πρώτη επίσκεψη ορίστηκε στις έξι ώρες μετεγχειρητικά, διότι από την κλινική εμπειρία το διάστημα αυτό θεωρείται το πιο επώδυνο και κρίσιμο, όσον αφορά στην ικανοποιητική αναλγησία με την επίτευξη ικανών για κάθε ασθενή επιπέδων φαρμάκων στον οργανισμό, καθώς και στην έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. επισκληρίδιο αιμάτωμα, επίσχεση

ούρων). Στη δεύτερη επίσκεψη, η εκτίμηση αφορούσε μια συνολική εικόνα του υπολοίπου 24ώρου, όπου τα σχετικά επίπεδα φαρμάκων έχουν ήδη επιτευχθεί και η διακύμανση της έντασης του πόνου είναι ομαλότερη.

Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιείται σαν τεχνική «η ελεγχόμενη από τον ασθενή» αναλγησία (PCA),^{11,16,17} στην οποία ο ασθενής που πονά ενεργοποιεί από μόνος του τη συσκευή (PCA), που χορηγεί την προκαθορισμένη δόση με παράλληλη ή όχι συνεχή στάγδην έγχυση και, εάν επανεμφανιστεί ο πόνος, μπορεί να χορηγηθεί εφάπαξ μια προκαθορισμένη δόση. Στα πλεονεκτήματά της περιλαμβάνονται, εκτός φυσικά από τη διατήρηση σταθερού επιπέδου του χορηγούμενου φαρμάκου σε περίπτωση που χορηγείται και στάγδην φαρμακευτική αγωγή, η αίσθηση του ασθενή ότι ελέγχει μόνος του την αναλγησία του. Βέβαια, αυτό απαιτεί ανάλογη εκπαίδευση και ενημέρωση του

ασθενή προεγχειρητικά.^{18,19} Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν για μετεγχειρητική αναλγησία οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ρυθμιζόμενης ροής, θεωρώντας ότι είναι πιο απλές στη χρήση, έχουν μικρότερο μέγεθος και βάρος, είναι μηχανικές χωρίς να εξαρτώνται από εξωτερική πηγή ενέργειας και επομένως δεν έχουν τους ενοχλητικούς για τον ίδιο τον ασθενή και το περιβάλλον του ήχους των προειδοποιήσεων, ο κίνδυνος λάθους κατά τον προγραμματισμό είναι μηδαμινός, επιτρέπουν την κινητοποίηση του ασθενή και είναι πιο οικονομικές.^{20,21,22} Το κύριο μειονέκτημά τους είναι η έλλειψη ακρίβειας και σταθερότητας στη ροή,^{20,21,22} αν και στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση με εμφανή ατυχηματική υπερδοσολογία φαρμάκων. Αντίθετα, τυχόν υποθεραπευτική δόση θα είχε σαν αποτέλεσμα πόνο, ο οποίος θα αξιολογούνταν και θα αντιμετωπιζόταν με ανάλογη συμπληρωματική αναλγησία. Επομένως, οι αντλίες που χρησιμοποιήθηκαν, μπορούν να θεωρηθούν ασφαλείς για το σκοπό τους.

Η προσθήκη της κεταμίνης για την αντιμετώπιση του πόνου μετεγχειρητικά είναι αμφιλεγόμενη από πολλούς.^{11,12,23,24} Ωστόσο, φαίνεται πως η κεταμίνη σε υποανααισθητικές δόσεις σαν αποκλειστής των NMDA υποδοχέων ελαττώνει τις απαιτήσεις σε οπιοειδή το πρώτο εικοσιτετράωρο σε μείζονες επεμβάσεις, καθώς και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ναυτίας, εμέτου με ήπιες ή καθόλου δυσμενείς ψυχικές αντιδράσεις.^{11,12} Η εμφάνιση των ψυχομμητικών αντιδράσεων (παραισθήσεις, τρομακτικά όνειρα, παραλήρημα) δεν εμφανίζονται σε υποανααισθητικές δόσεις, δηλαδή <1 mg/kg σε ενδοφλέβια άπαξ δόση ή ≤ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ σε συνεχή στάγδην έγχυση, ούτε σε ασθενείς με γενική αναισθησία που τους έχουν χορηγηθεί βενζοδιαζεπίνες.^{12,23} Αντίθετα, είναι πιο συχνές σε ξύπνιους ασθενείς, που έχουν ιστορικό με άσχημα όνειρα και λαμβάνουν μεγάλες δόσεις >2 mg/kg σε ενδοφλέβια άπαξ δόση με γρήγορη χορήγηση >40 mg/min.¹² Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης επιβεβαιώνουν τα παραπάνω, όπου σε σύνολο 652 ασθενών, στους οποίους χρησιμοποιήθηκε κεταμίνη από τους 820, που εφαρμόστηκε η ενδοφλέβια τεχνική (πίνακας 2), ουδείς βρέθηκε με σημεία ψυχομμητικών αντιδράσεων στις προγραμματισμένες επισκέψεις από την ομάδα μετεγχειρητικής αναλγησίας.

Η ναλμπουφίνη, ένας αγωνιστής-ανταγωνιστής

των οπιοειδών, σε δόσεις μέχρι 160 mg/24h δεν προκαλεί αναπνευστική καταστολή ούτε ιδιαίτερη μείωση στην αρτηριακή πίεση. Όμως η πρόκληση ναυτίας και εμέτου, όπως και η αναλγητική δράση, είναι μικρότερες σε σχέση με τη μορφίνη^{1,9} και η προσθήκη υποανααισθητικών δόσεων κεταμίνης σε συνεχή έγχυση βελτιώνει την ποιότητα της αναλγησίας, μειώνοντας ταυτόχρονα τη δόση της ναλμπουφίνης και τη συχνότητα εμφάνισης κάποιου βαθμού καταστολής.¹⁰

Παρατηρήθηκε μια σταθερή αλλαγή στις προτιμήσεις των αναισθησιολόγων του Τμήματος ως προς την οδό χορήγησης της μετεγχειρητικής αναλγησίας με ετήσια μείωση της επισκληρίδιας τεχνικής και αντίστοιχη αύξηση της ενδοφλέβιας. Ο λόγος της αυξανόμενης προτίμησης στην ενδοφλέβια τεχνική δεν αποτέλεσε αντικείμενο της μελέτης αυτής και επομένως δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα.

Η εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση των οπιοειδών και των τοπικών αναισθητικών κυμαίνονται σε χαμηλά ποσοστά και με τις δύο τεχνικές. Συγκεκριμένα, η ναυτία και ο έμετος, το μεγαλύτερο πρόβλημα από τη χορήγηση οπιοειδών, εμφανίστηκε σε ποσοστό <10%, που συνάδει με τα ούτως ή άλλως παρατηρούμενα ελάχιστα ποσοστά μετεγχειρητικού εμέτου.^{1,9,15,20} Θα πρέπει να τονιστεί και η προληπτική λήψη ονδανσετρονής 8 mg κατά τη διεγχειρητική περίοδο.

Ο κνησμός, παρά το ότι βρέθηκε σημαντικά συχνότερος στην επισκληρίδια από την ενδοφλέβια τεχνική, κυμάνθηκε σε πολύ χαμηλά ποσοστά (περίπου 3,7% με την επισκληρίδια και περίπου 1% με την ενδοφλέβια τεχνική). Ωστόσο το σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό κνησμού στην ομάδα της επισκληρίδιας αναλγησίας πιθανόν να οφείλεται στη λανθασμένη αναφορά των ασθενών σαν κνησμό, του υποκειμενικού αισθήματος της αιμωδίας και βάρους των κάτω άκρων εξαιτίας της επισκληρίδιας τεχνικής.⁹

Όπως είναι αναμενόμενο, η εμφάνιση κάποιου βαθμού καταστολής ήταν πιο συχνή ($P < 0,001$) με την ενδοφλέβια τεχνική σαν μία από τις κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών^{1,15,20} και η μείωση της κινητικότητας των κάτω άκρων ήταν πιο συχνή στην ομάδα με την επισκληρίδια τεχνική ($P < 0,001$). Η επίσχεση ούρων δεν μπόρεσε να

εκτιμηθεί ιδιαίτερα σαν ανεπιθύμητη ενέργεια, διότι οι περισσότεροι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις μεγάλης διάρκειας και βαρύτητας και ως εκ τούτου έφεραν ουροκαθετήρα.

Επειδή πάρα την ανάπτυξη των νέων φαρμάκων και τεχνικών ένας σημαντικός αριθμός ασθενών πονά κατά την περιεγχειρητική περίοδο, η λύση έγκειται στη σωστή διαχείριση και οργάνωση των πληροφοριών που ήδη υπάρχουν μέσα σε κάθε νοσοκομείο με τη δημιουργία τμήματος μετεγχειρητικής αναλγησίας. Ο Rawal προτείνει την εκπαίδευση των νοσηλευτριών για τη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με επικεφαλής έναν αναισθησιολόγο και μια νοσηλεύτρια εξειδικευμένη στη διαχείριση του πόνου, που θα κατευθύνει τις υπόλοιπες, όπως και τους γιατρούς του θαλάμου, με την εφαρμογή πρωτοκόλλων μετεγχειρητικής αναλγησίας και αντίστοιχη προεγχειρητική εκπαίδευση των ασθενών.^{25,26} Από άλλους προτείνεται να μετέχουν στην οργάνωση των ομάδων μετεγχειρητικής αναλγησίας εκτός από τους προηγούμενους και οι χειρουργοί με ενεργό ρόλο.²⁷ Σ' όλα τα πρωτόκολλα τονίζεται η καλή προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών και η ενημέρωση των ίδιων και των συνοδών τους σχετικά με τις τεχνικές που πρόκειται να εφαρμοστούν μετεγχειρητικά, τη διακοπή

κάποιων φαρμάκων, τη χορήγηση προνάρκωσης κ.λπ.^{5,25,26,27} Στην παρούσα μελέτη η διαχείριση της μετεγχειρητικής αναλγητικής τεχνικής έγινε βασικά από τους γιατρούς του αναισθησιολογικού τμήματος, που αποτελούν την ομάδα μετεγχειρητικής αναλγησίας και ακολουθήθηκε συγκεκριμένο πρωτόκολλο με δυνατότητα επιλογής μέσα από συγκεκριμένες εναλλακτικές τεχνικές. Στην όλη διαδικασία πήραν μέρος και γιατροί των χειρουργικών τμημάτων, οι οποίοι φρόντιζαν για τη χορήγηση πρόσθετης αναλγησίας βάσει του περιγραφέντος πρωτοκόλλου, αν και όταν οι ασθενείς τη χρειάζονταν. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι το σύστημα λειτούργησε ικανοποιητικά στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών.

Συμπερασματικά, η χορήγηση διαφόρων φαρμάκων στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας από την ενδοφλέβια ή την επισκληρίδια οδό σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βαριές επεμβάσεις γενικής χειρουργικής, αγγειοχειρουργικής, ορθοπαιδικής και ουρολογίας, πέτυχε το στόχο της. Η μείωση της έντασης του πόνου, καθώς και η μείωση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν εξίσου ικανοποιητική και στις δύο ομάδες των ασθενών.

Summary

V. NTRITSOU, P. PAPAGIANNOPOULOU, K. POLYZOI, F. DALAMPYRA, C. GOUSIA, F. KANAKOUDIS.
Postoperative analgesia with continuous infusion pumps from epidural or intravenous route. Six years experience.
Acta Anaesthesiol Hell 2010; 43:19-27.

The aim of this study was the comparison of epidural and intravenous postoperative analgesia with continuous infusion techniques. From 2002 to 2007, we studied 1,958 patients, physical status ASA I-III, who underwent major urologic, orthopaedic, vascular or general surgery operations. The postoperative analgesia technique was chosen from certain alternatives that existed in the relevant protocol of the Anaesthesia Department. Epidural analgesia technique included the use of morphine or local anaesthetic (ropivacaine 0.2% or levobupivacaine 0.125%) alone or in combination. Intravenous analgesia techniques included the use of opioids (morphine or nalbuphine) alone or in combination with ketamine. A bolus dose of the chosen regimen was given to patients just before starting the continuous infusion. The infusion pumps were designed to provide 24 h postoperative pain relief coverage in every patient. In all studied patients, analgesic efficacy and side-effects were evaluated at 6 h and 24 h postoperatively. Pain intensity was assessed using the visual analogue scale (VAS 0-10). If VAS scores were higher than 3, additional analgesics were provided. One thousand nine hundred and fifty eight postoperative analgesia techniques were attempted. One thousand one hundred and thirty eight of them were epidurals and 820 were intravenous techniques. We observed an increase of intravenous techniques during the years (19% in 2002, 67.4% in 2007) at the expense of epidurals. A satisfactory level of analgesia (VAS<4) was recorded using both techniques (more than 95% of all patients at 6 h postoperatively and more than 99% of all patients at 24 h postoperatively). Additional analgesics were provided in patients of both techniques, but with no statistical significance between the two

groups. No significant differences were also noted between the two analgesia techniques concerning nausea, vomiting and bowel movement. Patients with epidural analgesia presented significant incidence of pruritus ($P<0.05$) and motor blockade ($P<0.001$) at 6 h and 24 h postoperatively. Patients with intravenous analgesia techniques presented a low-level of sedation ($P<0.001$), at all time intervals. Conclusively, both epidural and intravenous techniques were effective concerning postoperative analgesia. Epidural techniques were associated with greater incidence of pruritus and motor blockade, while intravenous techniques presented a significant greater incidence of low-level sedation.

Βιβλιογραφία

- Pyati S, Gan TJ. Perioperative pain management. *CNS Drugs* 2007; 21:185-211.
- Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg* 1999; 89:652-8.
- Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97:534-40.
- Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management: Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. *Anesthesiology* 1995; 83:1090-4.
- ASA Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2004; 100:1573-81.
- Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth* 2005; 95:43-51.
- White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005; 101:S5-22.
- Ready BL. Acute postoperative pain. In: Miller's Anesthesia, 3rd edition. Edited by Miller RD. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 1990, pp. 2135-46.
- Wu CL. Acute postoperative pain. In Miller's Anesthesia, 6th edition. Edited by Miller RD. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp. 2729-62.
- Σοϊλεμέξη Ε, Κατσάνικος Α, Σούμπασης Ι, Ντρίτσου Β, Χάσου Ε, Κανακούδης Φ. Υποαναισθητική δόση ενδοφλέβιας κεταμίνης βελτιώνει την ποιότητα της ενδοφλέβιας μετεγχειρητικής αναλγησίας με ναλμπουφίνη. *Ελληνική Ανααισθησιολογία* 2006; 39:117-22.
- Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute postoperative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1405-28.
- 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.
- Bromage PR. A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1965; Suppl XVI:55-69.
- Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *New Engl J Med* 1996; 335:1124-32.
- Ιατρού Χ. Πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου. *Θέματα Ανααισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής* 2007-2008; 17-18:158-75.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367:1618-25.
- Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, Liu SS, Perkins FM, Reuben SS, Rosenquist RW, Viscusi ER. Acute post-surgical pain management: A critical appraisal of current practice. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31:1-42.
- Grass JA. Patient-Controlled Analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101:S44-61.
- Κετεκίδου Ε. Αναλγησία ελεγχόμενη από τον ασθενή. *Θέματα Ανααισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής* 2007-2008; 17-18:34-56.
- Ζαμπουρή-Ευαγγέλου Α. Συνεχής ενδοφλέβια αναλγησία. *Θέματα Ανααισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής* 2007-2008; 17-18:57-66.
- Remerand F, Vuitton AS, Palud M, Buchet S, Pourrat X, Baud A, Laffon M, Fuscuardi J. Elastomeric pump reliability in postoperative regional anesthesia: A survey of 430 consecutive devices. *Anesth Analg* 2008; 107:2079-84.
- Capdevila X, Macaire P, Aknin P, Dadure C, Bernard N, Lopez S. Patient-controlled perineural analgesia after ambulatory orthopedic surgery: A comparison of electronic versus elastomeric pumps. *Anesth Analg* 2003; 96:414-7.
- Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain – a quantitative review of randomized trials. *Pain* 2005; 113:61-70.
- Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook R. Ketamine

- as adjuvant analgesic to opioids: A quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99:482-95.
25. Rawal N, Berggren L. Organization of acute pain services – a low cost model. *Pain* 1994; 57:117-23.
26. Rawal N. Acute Pain Services revisited – good from far, far from good? *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27:117-21.
27. Bardiau FM, Taviaux NF, Albert A, Boogaerts JG, Stadler M. An intervention study to enhance postoperative pain management. *Anesth Analg* 2003; 96:179-85.

Η προληπτική χορήγηση γκαμπαπεντίνης ελαττώνει σημαντικά το μετεγχειρητικό πόνο και τη συνολική κατανάλωση μορφίνης σε κοιλιακές ολικές υστερεκτομές

Μ. Μιχαηλίδης, Α. Γιαννοπούλου, Α. Μαχαιρίδου, Χ. Μιχαλολιάκου

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της μετεγχειρητικής αναλγησίας που προσφέρει η γκαμπαπεντίνη, όταν χορηγείται πριν από κοιλιακή ολική υστερεκτομή. Μελετήθηκαν 33 ασθενείς, φυσικής κατάστασης κατά ASA I και II. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, στις οποίες χορηγήθηκαν με διπλή-τυφλή μέθοδο γκαμπαπεντίνη 1.600 mg σε τέσσερις δόσεις (400 mg × 4) (ομάδα G) ή αδρανής ουσία (placebo) (ομάδα P) αντίστοιχα. Η πρώτη δόση χορηγήθηκε 20 h πριν από την επέμβαση. Όλες οι ασθενείς έλαβαν προεγχειρητικά μελοξικάμη per os 15 mg σε δύο δόσεις (7,5 mg × 2). Μετεγχειρητικά στις ασθενείς των δύο ομάδων τοποθετήθηκε αντλία ενδοφλέβιας χορήγησης μορφίνης (IV-PCA) (1,5 mg μορφίνη κατ'επίκληση με διάστημα αδράνειας 15 min). Ο μετεγχειρητικός πόνος αξιολογήθηκε με τη Οπτική Αναλογική Κλίμακα Πόνου (VAS) και το Prince Henry Hospital Pain Score (PHHPS) κατά την είσοδο στην αίθουσα ανάνηψης και μετά 4, 8, 12, 24 και 48 h. Τις ίδιες χρονικές στιγμές μετρήθηκε και η κατανάλωση μορφίνης. Έγινε επίσης καταγραφή τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως υπνηλία, ναυτία, έμετος, ζάλη, ίλιγγος, αλλεργικές αντιδράσεις. Η στατιστική ανάλυση βασίστηκε στη μέθοδο του student (t-test) και τη μη παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon matched pairs test με $P \leq 0,05$. Τα δημογραφικά στοιχεία και η δόση εφόδου της μορφίνης που χορηγήθηκε στην αίθουσα ανάνηψης δεν διέφεραν. Σημαντική ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου στην ομάδα G σε σχέση με την ομάδα P έδειξε η VAS στις 12, 24 και 48 h ($P=0,01$, $P=0,01$ και $P=0,02$ αντίστοιχα). Η συνολική κατανάλωση μορφίνης το πρώτο 24ωρο μετά την επέμβαση ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα G, 17,70 mg (6,25) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου P, 30,00 mg (8,12) ($P=0,00009$), ενώ στο 48ωρο ήταν 23,10 mg (8,92) και 45,70 mg (11,41) αντίστοιχα ($P=0,000002$). Συμπερασματικά, η προεγχειρητική χορήγηση γκαμπαπεντίνης φαίνεται ότι ελαττώνει σημαντικά τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο και τις ανάγκες σε μορφίνη μετά κοιλιακή ολική υστερεκτομή, χωρίς να παρατηρούνται ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λέξεις κλειδιά: Φαρμακολογία. Πόνος. Αναλγητικά μη οπιοειδή. Αντιεπιληπτικά. Μετεγχειρητική περίοδος.

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος επηρεάζει αρνητικά την ανάνηψη από τη χειρουργική επέμβαση και την αναισθησία και μπορεί να οδηγήσει σε εγκατάσταση χρόνιου πόνου.¹⁻³ Ο χειρουργικός τραυματισμός ενεργοποιεί πληθώρα αλγαισθητικών υποδοχέων. Τα οπιοειδή, που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, συχνά προκαλούν παρενέργειες, ενώ είναι

αναποτελεσματικά στην αντιμετώπιση ορισμένων τύπων πόνου. Η πολυπλοκότητα των μηχανισμών που σχετίζονται με τον πόνο υποδεικνύει ότι οι συνδυασμοί οπιοειδών και μη οπιοειδών φαρμάκων προάγουν την αναλγησία και ελαττώνουν τις απαιτήσεις σε οπιοειδή και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους μετεγχειρητικά.⁴⁻⁵

Η γκαμπαπεντίνη, ένα συνθετικό, δομικό ανάλογο του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), είναι αντιεπιληπτικό φάρμακο, αποτελεσματικό στην ανακούφιση της αλλοδυνίας και της υπεραλγησίας, όπως προκύπτει από μελέτες σε πειραματόζωα.⁶

1ο βραβείο ελεύθερης ανακοίνωσης - 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανααισθησιολογίας. Αθήνα, 9-13 Μαΐου 2007.

Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Μεταξά»

Αν και η δράση της δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστή, φαίνεται ότι αυξάνει τη σύνθεση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, δρα ανταγωνιστικά στους υποδοχείς non-NMDA και, κυρίως, συνδέεται με την υποομάδα $\alpha_2\delta$ των ηλεκτροευαίσθητων διαύλων ιόντων Ca^{2+} που βρίσκονται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού προκαλώντας τον αποκλεισμό τους και αναστέλλοντας την απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών. Είναι γνωστό ότι η υποομάδα $\alpha_2\delta$ ενεργοποιείται υπερβολικά σε «παθολογικά» πρότυπα πόνου. Για το λόγο αυτό η γκαμπαπεντίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε μεγάλη ποικιλία νευροπαθητικού πόνου,^{6,7} όπως επίσης και σε άλλους τύπους πόνου, π.χ. μεθρηπτική νευραλγία,^{6,8} διαβητική νευροπάθεια,^{6,9} αντανεκλαστική συμπαθητική δυστροφία¹⁰ και νευραλγία τριδύμου.¹¹

Τελευταία, αρκετές αναφορές δείχνουν ότι η γκαμπαπεντίνη ίσως να έχει θέση στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, που προκαλείται από τον τραυματισμό ιστών και νείρων.^{12, 13}

Στην παρούσα μελέτη θελήσαμε να ερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής χορήγησης γκαμπαπεντίνης στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου μετά κοιλιακές ολικές υστερεκτομές.

Μεθοδολογία

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του ΕΑΝΠ «Μεταξά».

Σ' αυτήν περιλήφθηκαν όλες οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής στη διάρκεια έξι μηνών, δηλαδή όσες ήταν ηλικίας 30-60 ετών, φυσικής κατάστασης ASA I και II, θα υποβάλλονταν σε προγραμματισμένη κοιλιακή ολική υστερεκτομή και δέχονταν να συμμετέχουν. Σημαντικό κριτήριο επιλογής ήταν η ψυχοδιανοητική επάρκεια των ασθενών, απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή μιας μεθόδου αυτοδιαχείρισης του πόνου (αντλία IV-PCA). Αποκλείστηκαν όσες ασθενείς είχαν σωματικό βάρος που ξεπερνούσε το 20% του ιδανικού για το ύψος και την ηλικία τους, όσες έπασχαν από χρόνιο πόνο ανεξάρτητα από αιτιολογία και όσες έκαναν τον τελευταίο μήνα χρήση των εξής κατηγοριών φαρμάκων: αναλγητικών, κατασταλτικών, υπναγωγών, αντιεπιληπτικών, κορτικοστεροειδών και αναστολέων διαύλων ασβεστίου. Επίσης δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ασθενείς που έκαναν

Πίνακας 1. Prince Henry Hospital Pain Score (PHHPS).¹⁶

0	ΟΧΙ πόνος σε ακινησία
	ΟΧΙ πόνος σε βαθιά αναπνοή
	ΟΧΙ πόνος σε βήχα
1	ΟΧΙ πόνος σε ακινησία
	ΟΧΙ πόνος σε βαθιά αναπνοή
	ΝΑΙ σε βήχα
2	ΟΧΙ πόνος σε ακινησία
	ΝΑΙ σε βαθιά ανάσα
3	Ελαφρύς πόνος σε ακινησία
4	Έντονος πόνος σε ακινησία

χρόνια χρήση αλκοόλ και όσες είχαν ιστορικό αλλεργίας στην γκαμπαπεντίνη, σακχαρώδους διαβήτη, νεφροπαθειών, διαταραχών κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, πρόσφατου έλκους και αιμορραγίας πεπτικού συστήματος και εκείνες που κατά το τελευταίο εξάμηνο είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία.

Μία ημέρα πριν από την επέμβαση, κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής επίσκεψης, μετά τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και ενδελεχή κλινική εξέταση, οι ασθενείς ενημερώνονταν διεξοδικά από αναισθησιολόγο για το πρωτόκολλο της μελέτης, τα φάρμακα και τον τρόπο με τον οποίο θα τους χορηγούνταν και τέλος λαμβάνονταν η έγγραφη συγκατάθεσή τους. Στις ασθενείς δόθηκε ειδικό ενημερωτικό έντυπο με στόχο τη λεπτομερή πληροφόρησή τους για τη μέθοδο και τη σωστή εφαρμογή της ελεγχόμενης από τον ασθενή αναλγησίας με τη χρήση της κατ'επίκληση αντλίας IV-PCA. Επιπλέον χορηγήθηκε ένα δεύτερο έντυπο, στο οποίο κάθε ασθενής θα κατέγραφε την ημερομηνία και την ώρα που θα πατούσε το κουμπί της αντλίας, κάθε φορά που θα ένοιωθε πόνο μετεγχειρητικά.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν επίσης για την ορθή χρήση των κλιμάκων, με τη βοήθεια των οποίων θα βαθμολογούνταν ο πόνος και η ναυτία, που πιθανώς θα ένοιωθαν μετεγχειρητικά. Συγκεκριμένα ενημερώθηκαν για την Οπτική Αναλογική Κλίμακα Πόνου (Visual Analogue Scale - VAS) και το Prince

Henry Hospital Pain Score (PHHPS)¹⁴ (πίνακας 1) για την εκτίμηση της έντασης του άλγους καθώς και την τετράβαθμη Λεκτική Περιγραφική Κλίμακα Ναυτίας (0 = καθόλου ναυτία, 1 = ελάχιστη, 2 = μέτρια και 3 = σοβαρή ναυτία ή έμετος). Έλαβαν ακόμη εξηγήσεις για την πεντάβαθμη Κλίμακα Υπνηλίας (τροποποιημένη Κλίμακα Καταστολής του Ramsay) (0 = ξύπνιος, 1 = ζαλισμένος, 2 = κοιμάται, αλλά ξυπνά με φωνητική εντολή, 3 = κοιμάται, αλλά ξυπνά με απτικό ερέθισμα και 4 = κοιμάται πολύ βαθιά και ξυπνά δύσκολα).

Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, την ομάδα γκαμπαπεντίνης (G) και την ομάδα ελέγχου (placebo ή P). Στις ασθενείς της ομάδας G χορηγήθηκε γκαμπαπεντίνη 1.600 mg συνολικά, σε τέσσερις ισόποσες δόσεις - μία κάψουλα 400 mg ανά 6ωρο (400 mg × 4), αρχής γενομένης 20 ώρες πριν από την προγραμματισμένη ώρα επέμβασης, ενώ στην ομάδα P χορηγήθηκε placebo με τον ίδιο ακριβώς τρόπο. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκε μελοξικάμη 15 mg συνολικά, σε δύο ισόποσες δόσεις - ένα δισκίο 7,5 mg ανά 12ωρο (7,5 mg × 2), με την πρώτη δόση 14 ώρες πριν από την προγραμματισμένη ώρα επέμβασης. Η τυχαιοποίηση στη λήψη των φαρμάκων πραγματοποιήθηκε με την τοποθέτησή τους σε κλειστούς φακέλους, τους οποίους είχε προετοιμάσει έμπειρος νοσηλευτής του Ανασθησιολογικού Τμήματος που δεν συμμετείχε στην έρευνα. Κάθε φάκελος περιείχε δύο δισκία μελοξικάμης και τέσσερις κάψουλες γκαμπαπεντίνης ή placebo. Το τελευταίο είχε παρασκευασθεί από το φαρμακείο του νοσοκομείου, κατά τρόπο ώστε να μη διαφέρει σε μέγεθος και σχήμα από το αντίστοιχο της γκαμπαπεντίνης.

Οι ασθενείς δεν λάμβαναν προνάρκωση, εκτός από τα φάρμακα που όριζε το πρωτόκολλο της μελέτης, δηλαδή γκαμπαπεντίνη ή αδρανή ουσία (placebo), ενώ όλες λάμβαναν μελοξικάμη (Movatec της Boehringer Germany) (μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες/COX₂-αναστολέας). Στην αίθουσα χειρουργείου εφαρμοζόταν το βασικό monitoring - συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφία, μη αιματηρή μέτρηση αρτηριακής πίεσης με σφυγμομανόμετρο, σφυγμική οξυγονομετρία, καπνογραφία, μέτρηση πιέσεων αεραγωγών. Μετά προοξυγόνωση τριών λεπτών της ώρας με FiO₂=1 ακολουθούσε η εισαγωγή στην αναισθησία με φαιντανύλη 2,5 mg.kg⁻¹,

προποφόλη 1,5-2,5 mg.kg⁻¹ και cis-ατρακούριο 0,15 mg.kg⁻¹ για διευκόλυνση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και για νευρομυϊκό αποκλεισμό. Η διατήρηση της αναισθησίας επιτυγχάνονταν με ροή μείγματος φρέσκων αερίων 2 L/min (60% N₂O σε O₂), συνεχή στάγδην έγχυση προποφόλης με αντλία σε δόση 50-100 μg.kg⁻¹.min⁻¹ και διαλείπουσα χορήγηση επαναληπτικών δόσεων cis-ατρακούριου 0,02 mg.kg⁻¹, εφόσον χρειαζόταν κλινικά. Επιπλέον χορήγηση προποφόλης ή/και φαιντανύλης δινόταν ανάλογα με τις ανάγκες της ασθενούς (εφίδρωση, ταχυκαρδία, αύξηση αρτηριακής πίεσης). Η χειρουργική προσπέλαση για την κοιλιακή ολική υστερεκτομή γινόταν μέσω τομής Pfannenstiel. Στο τέλος της επέμβασης γινόταν αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού με νεοστιγμίνη 0,04 mg.kg⁻¹ και συγχορήγηση ατροπίνης 0,02 mg.kg⁻¹ για αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών της νεοστιγμίνης.

Μετά την αποδιασωλήνωση οι ασθενείς μεταφέρονταν στη μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας (ΜΜΑΦ), στην οποία παρέμεναν για μία ώρα περίπου. Μετά την είσοδό τους στη ΜΜΑΦ - χρονική στιγμή 0 - γίνονταν τα εξής:

α. Εκτίμηση αναπνευστικής συχνότητας, τοποθέτηση σφυγμικού οξυγονόμετρου για συνεχή καταγραφή της καρδιακής συχνότητας και του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε O₂ (SpO₂) και έμμεση μέτρηση αρτηριακής πίεσης με σφυγμομανόμετρο.

β. Αρχική εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου με τις κλίμακες VAS και PHHPS.

γ. Χορήγηση αρχικής δόσης εφόδου μορφίνης ανάλογα με τις αναλγητικές ανάγκες κάθε ασθενούς (2 mg ανά 10 min μέχρι την επίτευξη ικανοποιητικής αναλγησίας).

δ. Καταγραφή της ολικής δόσης μορφίνης που απαιτήθηκε κατά την παραμονή στη ΜΜΑΦ.

ε. Καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών (ναυτία, έμετος, υπνηλία, ζάλη ή ίλιγγος, κεφαλαλγία, εξάνθημα, κνησμός, αναπνευστική καταστολή) και φάρμακα που τυχόν χορηγήθηκαν για την αντιμετώπισή τους.

Κατά την έξοδο των ασθενών από την αίθουσα της ανάνηψης γίνονταν η σύνδεση ελαστομερούς αντλίας IV-PCA (Accufuser Plus της Woo Young Medical Co), που περιείχε διάλυμα μορφίνης 1,5 mg/ml και είχε ρυθμιστεί να χορηγεί IV 1 ml, άρα 1,5 mg

μορφίνης κατ'επίκληση, ενώ το χρονικό διάστημα αδράνειας της συσκευής είχε οριστεί στα 15 λεπτά της ώρας (μέγιστη δόση μορφίνης = 6 mg ανα ώρα).

Μετά την απομάκρυνση από τη ΜΜΑΦ ειδικευόμενος αναισθησιολόγος αναλάμβανε να καταγράψει σε ειδικό διάγραμμα τις αιμοδυναμικές και αναπνευστικές παραμέτρους που προαναφέρθηκαν, τη βαθμολογία στις κλίμακες πόνου, ναυτίας και υπνηλίας, όπως επίσης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα φάρμακα που χορηγούνταν για την αντιμετώπισή τους στις 4, 8, 12, 24 και 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση (ονδανσετρόνη 4-8 mg IV για ναυτία και έμετο, διφαινυδραμίνη σε αραιώση 1% - 5%, 25-50 mg IV ή IM για εξάνθημα και κνησμό).

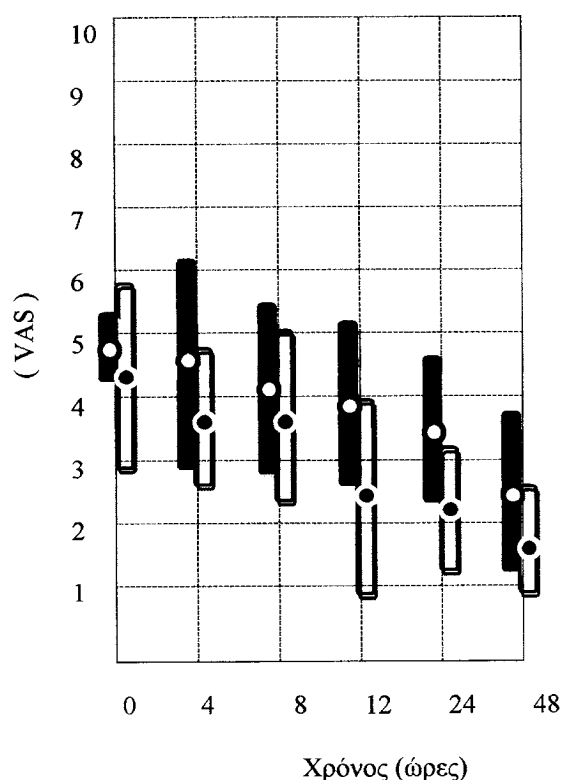
Η πιλοτική μελέτη περιέλαβε έξι ασθενείς ανά ομάδα. Η αρχική εκτίμηση μεγέθους του δείγματος έδειξε ότι θα απαιτούνταν 14 άτομα ανά ομάδα, για να ανιχνευθεί σχετική ελάττωση της συνολικής κατανάλωσης μορφίνης κατά 40% τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά, με ισχύ 0,80 και στάθμη σημαντικότητας 0,05. Η σταθερή απόκλιση (SD) που υπολογίστηκε από το αρχικό δείγμα ήταν 15,2 mg για την ομάδα της γκαμπαπεντίνης και 13,4 mg για την ομάδα ελέγχου.

Η σύγκριση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και της συνολικής κατανάλωσης μορφίνης μεταξύ των δύο ομάδων διενεργήθηκε με τη μέθοδο student's t-test. Για τη σύγκριση των τιμών των VAS και ΡΗΗΡS στις δύο ομάδες χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία στατιστικού ελέγχου Wilcoxon matched pairs test. Όλα τα δεδομένα που ακολουθούν συνεχή κατανομή καταγράφηκαν ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση. Το διάστημα εμπιστοσύνης στις μετρήσεις μας ορίστηκε στο 95% και συνεπώς κάθε αποτέλεσμα με $P \leq 0,05$ θεωρείται στατιστικά σημαντικό.

Αποτελέσματα

Από το Σεπτέμβριο 2006 μέχρι το Μάρτιο 2007 συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 35 ασθενείς που ικανοποιούσαν τα κριτήρια επιλογής. Δύο ασθενείς εγκατέλειψαν για ιατροτεχνικούς λόγους το πρωτόκολλο. Τελικά αναλύθηκαν τα στοιχεία 33 ασθενών. Από τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων παρατηρήθηκαν τα εξής:

Τα δημογραφικά στοιχεία ήταν συγκρίσιμα



Εικόνα 1. Διαγραμματική απεικόνιση της βαθμολογίας στην κλίμακα VAS. Σημειώνονται με κύκλους οι μέσες τιμές και με ράβδους οι σταθερές αποκλίσεις.

Ομάδα G: ● / Ομάδα P: ○

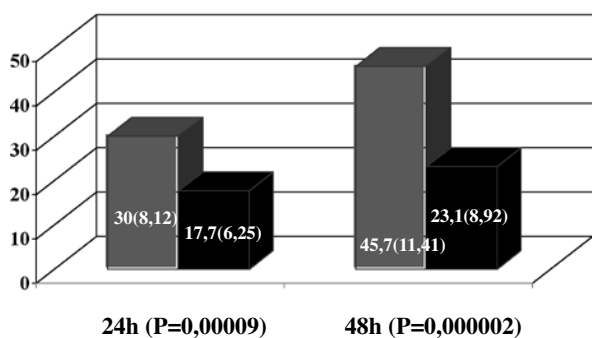
στις δύο ομάδες και συγκεκριμένα η ομάδα G (γκαμπαπεντίνης) περιέλαβε 17 ασθενείς με ηλικία 48 (9) έτη, βάρος 72 (10) kg, ύψος 162 (5) cm και BMI 27,48 (3,51), ενώ η Ομάδα P (placebo) περιέλαβε 16 ασθενείς με ηλικία 44 (11) έτη, βάρος 70 (13) kg, ύψος 163 (6) cm και BMI 26,35 (4,74).

Η διάρκεια της επέμβασης ήταν 134,66 (43,73) min στην ομάδα G και 123,23 (35,24) min στην ομάδα P.

Οι ασθενείς της ομάδας G συγκέντρωσαν

Πίνακας 2. Μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις (SD) της βαθμολογίας που έλαβαν οι ασθενείς των δύο ομάδων στην κλίμακα πόνου ΡΗΗΡS. * = $P \leq 0,05$.

	Ομάδα G	Ομάδα P	P
0 h	2,20 (0,86)	1,80 (0,67)	0,16
4 h	1,73 (0,88)	2,06 (0,79)	0,28
8 h	1,06 (0,96)	1,80 (0,77)	0,02*
12 h	0,86 (0,83)	1,40 (0,50)	0,04*
24 h	1,26 (0,96)	1,46 (0,51)	0,48
48 h	0,93 (0,70)	1,06 (0,45)	0,54



Εικόνα 2. Συνολική κατανάλωση μορφίνης (mg) στις δύο ομάδες ασθενών μετά 24 και 48 ώρες.

■ Ομάδα P ■ Ομάδα G

χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα πόνου VAS στις 12, 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά (ομάδα G: 2,47 – 2,27 – 1,73 , ενώ οι αντίστοιχες τιμές στην ομάδα P ήταν 3,93 – 3,47 – 2,53) ($P=0,01$ - $P=0,01$ - $P=0,02$ αντίστοιχα). (Εικόνα 1). Στην κλίμακα RHHPS η βαθμολογία των ασθενών της ομάδας G ήταν μικρότερη στις 8 και 12 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση (πίνακας 2).

Η συνολική διεγχειρητική λήψη φαινανύλης ήταν κατά μέσον όρο 5,5 μg/kg. Η δόση εφόδου μορφίνης που χορηγήθηκε στη ΜΜΑΦ δεν διέφερε στατιστικά στις ασθενείς των δύο ομάδων [ομάδα G = 3,27 (1,22) mg, ομάδα P = 3,07 (0,79) mg, $P=0,6$] (πίνακας 3). Η κατανάλωση μορφίνης από τις ασθενείς της ομάδας που έλαβε γκαμπαπεντίνη ήταν μικρότερη σε όλες τις χρονικές στιγμές καταγραφής μετά την απομάκρυνση από τη ΜΜΑΦ (4, 8, 12, 24, 48 h) (πίνακας 3). Σημαντικά μειωμένη ήταν και η συνολική λήψη μορφίνης από τις ασθενείς της ομάδας G σε όλη τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού 24ώρου και 48ώρου (εικόνα 2). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών και στις δύο ομάδες ήταν αμελητέα και δεν αναφέρεται.

Συζήτηση

Πίνακας 3. Μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (SD) κατανάλωσης μορφίνης (mg) στις δύο (2) ομάδες ασθενών. * = $P \leq 0,05$

	0 h	0-4 h	4-8 h	8-12 h	12-24 h	24-48 h
Ομάδα G	3,27 (1,22)	3,90 (1,76)	3,03 (1,99)	2,13 (1,52)	5,70 (2,85)	5,61 (3,37)
Ομάδα P	3,07 (0,79)	5,20 (1,71)	4,68 (1,45)	4,70 (1,61)	15,00 (6,98)	15,00 (6,98)
P	0,6	0,04*	0,01*	0,0001*	0,00051*	0,000099*

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η γκαμπαπεντίνη ελάττωσε τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο, περιορίσε τη συνολική κατανάλωση μορφίνης και δεν σχετίστηκε με αυξημένη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συγκρινόμενη με το placebo. Είναι αξιοπρόσεκτο ότι, ενώ η Οπτική Αναλογική Κλίμακα (VAS) εμφανίζεται ελαττωμένη στις 12, 24 και 48 h, στο RHHPS καταγράφεται ελάττωση του πόνου στις 8 και 12 h, γεγονός που σημαίνει ότι υπήρξε μείωση του πόνου στην ηρεμία και την κίνηση από τις ασθενείς (βήχας, βαθιά αναπνοή). Επιβεβαίωση της αναλγητικής δράσης της γκαμπαπεντίνης αποτελεί, με βάση τα ευρήματά μας, η στατιστικά μικρότερη κατανάλωση μορφίνης που καταγράφηκε σε όλα τα χρονικά διαστήματα (0-4, 4-8, 8-12, 12-24 και 24-48 h) και κυρίως στο σύνολο της πρώτης και δεύτερης μετεγχειρητικής ημέρας.

Οι Dirks και συν.¹⁵ χορήγησαν από το στόμα μία δόση γκαμπαπεντίνης 1.200 mg ή placebo 1 h πριν από μαστεκτομή. Η γκαμπαπεντίνη ελάττωσε κατά 50% την κατανάλωση μορφίνης και είχε σημαντικό αναλγητικό αποτέλεσμα στις 2 και 4 h μετεγχειρητικά. Ο πόνος στην κίνηση ελαττώθηκε κατά 50% ή περισσότερο, ενώ ο πόνος στην ακινησία και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διέφεραν. Οι Dierking και συν.¹⁶ σε μία τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη ερεύνησαν την αναλγητική επίδραση της γκαμπαπεντίνης σε ολικές υστερεκτομές, χορηγώντας την από το στόμα 1.200 mg 1 h πριν το χειρουργείο και 600 mg 8, 16 και 24 h μετά το χειρουργείο. Διαπίστωσαν συνολική κατανάλωση μορφίνης ελαττωμένη κατά 32% χωρίς παρενέργειες. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με τη μελέτη των Mujadi και συν.,¹⁷ που χορήγησαν 1.200 mg γκαμπαπεντίνης ή placebo σε θυρεοειδεκτομές 2 h προεγχειρητικά και παρατήρησαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 h μετά την επέμβαση ελάττωση του πόνου και της συνολικής κατανάλωσης μορφίνης

στους ασθενείς που είχαν λάβει γκαμπαπεντίνη, χωρίς διαφορά στην εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι Pandey και συν.¹⁸ σε λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές χορήγησαν 300 mg γκαμπαπεντίνης ή 100 mg τραμαδόλης ή placebo 2 h πριν την επέμβαση και παρατήρησαν όλο το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο μείωση, τόσο του πόνου, όσο και της κατανάλωσης οπιοειδούς (φαιντανύλη) στην ομάδα της γκαμπαπεντίνης, όχι μόνο σε σύγκριση με την ομάδα του placebo, αλλά και με την ομάδα της τραμαδόλης. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μας και με τη μελέτη των Turan και συν.,¹⁹ που χορήγησαν μία δόση γκαμπαπεντίνης 1.200 mg πριν από ολικές υστερεκτομές και αναφέρουν ελάττωση του πόνου στην ηρεμία και την κίνηση καθ' όλη τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού 24ώρου. Αντίθετα με τη δική μας μελέτη, η κατανάλωση του οπιοειδούς που χρησιμοποίησαν (τραμαδόλη) ελαττώθηκε μόνο μετά τις πρώτες 12 h από την επέμβαση.

Υπάρχουν, ωστόσο, ερευνητές που δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική ελάττωση, ούτε στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο, ούτε στη συνολική κατανάλωση οπιοειδούς σε ασθενείς που έλαβαν γκαμπαπεντίνη προεγχειρητικά. Σε μελέτη των Fassoulaki και συν.²⁰ σε κοιλιακές υστερεκτομές χορηγήθηκε γκαμπαπεντίνη ή placebo τόσο προ- όσο και μετεγχειρητικά για πέντε ημέρες. Ένα μήνα μετά καταγράφηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση του πόνου στην περιοχή της επέμβασης στην ομάδα της γκαμπαπεντίνης, αλλά δεν διαπιστώθηκε διαφορά στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο. Σε άλλη μελέτη της ίδιας ομάδας²¹ σε μαστεκτομές λόγω καρκίνου, οι ασθενείς έλαβαν μεξιλετίνη 600 mg ή γκαμπαπεντίνη 1.200 mg ή placebo επί 10 ημέρες, με έναρξη την προηγούμενη του χειρουργείου. Η VAS δεν διέφερε τις πρώτες δύο ημέρες μετά το χειρουργείο και οι αναλγητικές ανάγκες των ασθενών (προποξυφαίνη και παρακεταμόλη IM) τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά ήταν παρόμοιες στις τρεις ομάδες.

Τέτοιες διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων οφείλονται πιθανώς στον διαφορετικό τρόπο χορήγησης της γκαμπαπεντίνης, στον προεγχειρητικό φαρμακευτικό συνδυασμό που εφαρμόζεται (π.χ. γκαμπαπεντίνη - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη), στις μετεγχειρητικές αναλγητικές ανάγκες ανάλογα με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης και στο μετεγχειρητικό θεραπευτικό

σχήμα που επιλέγεται (είδος και τρόπος χορήγησης οπιοειδούς, συνδυασμοί με άλλες κατηγορίες αναλγητικών).

Σε σχέση με το σχήμα χορήγησης της γκαμπαπεντίνης έχουν δημοσιευθεί αντικρουόμενα συμπεράσματα. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι μία μεγάλη δόση γκαμπαπεντίνης προεγχειρητικά επαρκεί για να ελαττώσει την ένταση του πόνου και την κατανάλωση οπιοειδούς το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο και ότι οι πολλαπλές μικρότερες δόσεις του φαρμάκου δεν αποδείχθηκαν το ίδιο αποτελεσματικές, ούτε στη μείωση της VAS, ούτε στις συνολικές ανάγκες σε αναλγητικό. Εντούτοις είναι γνωστό ότι η γκαμπαπεντίνη χορηγούμενη από το στόμα απορροφείται από τον εντερικό βλεννογόνο με μηχανισμό μεταφοράς L-αμινοξέων, που εμφανίζει το φαινόμενο του κορεσμού, με αποτέλεσμα η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου να μην αυξάνεται γραμμικά με την αύξηση της δόσης της και επομένως περιμένει κανείς οι μικρές καταναλωμένες δόσεις να είναι αποτελεσματικότερες από μία μεγάλη δόση.^{7,22}

Όσον αφορά στον τύπο της χειρουργικής επέμβασης, αναφέρεται ότι κατά τη μαστεκτομή προκαλείται τραυματισμός σωματικών νευρώνων, ενώ κατά την κοιλιακή υστερεκτομή τραυματίζονται τόσο σωματικοί, όσο και σπλαγχνικοί νευρώνες, με αποτέλεσμα ο μετεγχειρητικός πόνος σε ακινησία και κατά την κίνηση να είναι εντονότερος και πιο επίμονος σε σύγκριση με τη μαστεκτομή.¹⁶ Η αποτελεσματικότητα της προληπτικής χορήγησης γκαμπαπεντίνης στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο οφείλεται εν μέρει στην συνέργειά της με τα οπιοειδή που χρησιμοποιούνται μετεγχειρητικά. Παρά τις διακριτές δράσεις που ασκούν αυτές οι δύο ομάδες φαρμάκων (οπιοειδή - γκαμπαπεντίνη) στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, αντίστοιχα,²³ μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η γκαμπαπεντίνη ασκεί επιπλέον έμμεση επίδραση σε βιοχημικές οδούς των οπιοειδών. Άλλες λιγότερο μελετημένες δράσεις της γκαμπαπεντίνης, όπως η ηρεμιστική, η αντιεμετική και η αντικνησώδης παίζουν πιθανώς δευτερεύοντα μέρη, αλλά όχι αμελητέο ρόλο στο μετεγχειρητικό αίσθημα ευεξίας του ασθενούς, που βελτιώνει τη συνολική του εικόνα.²³

Οπωσδήποτε υπάρχουν ακόμα αδιευκρίνιστα

σημεία της δράσης της γκαμπαπεντίνης όπως καταλήγουν οι Seib και συν.²⁴ σε μία μετα-ανάλυση που διενήργησαν σε οκτώ τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με placebo μελέτες και είναι απαραίτητη η εκπόνηση μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Είναι σκόπιμο να καταδειχθεί πέρα από κάθε αμφιβολία η χρησιμότητα της γκαμπαπεντίνης στην πρόληψη και αντιμετώπιση του οξέος και του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου και πιθανή υπεροχή της έναντι άλλων φαρμάκων, διότι π.χ. τα ΜΣΑΦ

έχουν σημαντικά μικρότερο κόστος. Τέτοιες μελέτες θα καθορίσουν τη θέση της στην περιεγχειρητική αναλγησία και θα επιβεβαιώσουν ή θα αποκλείσουν τη συσχέτισή της με ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες δημοσιεύσεις. Θα μπορούσαμε όμως να πούμε συμπερασματικά ότι τα ευρήματα της μελέτης μας στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών είναι ενθαρρυντικά για την περαιτέρω μελέτη της προεγχειρητικής χορήγησης γκαμπαπεντίνης.

Summary

M. MIHAILIDIS, A. GIANNOPOULOU, A. MACHERIDOU, C. MICHALOLIAKOU. **Pre-emptive gabapentin reduces postoperative pain and morphine consumption after total abdominal hysterectomy.** *Acta Anaesthesiol Hell* 2010; 43: 28-35.

Gabapentin was introduced as an antiepileptic with analgesic, antihyperalgesic and antiallodynic properties. We study the effect of gabapentin administered before total abdominal hysterectomy upon postoperative pain. In a double-blind, prospective study thirty three patients, ASA I-II, scheduled for total abdominal hysterectomy under general anaesthesia were randomly assigned into two groups. The gabapentin group (group G) received 1,600 mg of gabapentin per os, divided into four equal doses of 400 mg each, started 20 h before surgery and the control group (group P) received placebo at the respective time intervals. All patients received meloxicam per os 15 mg preoperatively as a supplementary analgesic in two doses of 7.5 mg each. The analgesic effect was maintained with intravenous patient-controlled analgesia (IV-PCA) with 1.5 mg morphine IV on demand and 15 min lock-out time. The postoperative pain was assessed with the Visual Analogue Scale (VAS, 0-10) and the Prince Henry Hospital Pain Score (PHHPS, 0-4) at 0, 4, 8, 12, 24 and 48 h postoperatively. Total morphine consumption was measured at 24 and 48 h postoperatively. Somnolence (0-4), nausea (0-3), vomiting, dizziness and other side-effects were recorded, as well. Statistical analysis was performed with student's t-test and Wilcoxon matched pairs test ($P \leq 0.05$). Demographic data and the initial dose of morphine administered in the PACU for postoperative analgesia were comparable. Morphine consumption during the first 24 h postoperatively was 17.70 (6.25) mg in group G vs 30 (8.12) mg in group P ($P = 0.00009$) and it was 23.10 (8.92) mg in group G vs 45.70 (11.41) mg in group P at 48 h ($P = 0.000002$). VAS was significantly lower at 12, 24 and 48 h postoperatively in group G in comparison to group P ($P = 0.01$, $P = 0.01$ and $P = 0.02$ respectively). In conclusion preoperative oral gabapentin, seems to reduce significantly the incidence and intensity of acute postoperative pain and the opioid requirements after total abdominal hysterectomy without any significant increase in the incidence of side-effects.

Βιβλιογραφία

1. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367:1618-25.
2. Perkins F, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93:1123-33.
3. Pavlin J, Rapp S, Polissar N, Malmgren J, Koerschgen M, Keyes H. Factors affecting discharge time in adult outpatients. *Anesth Analg* 1998; 87:816-26.
4. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87:62-72.
5. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63:139-46.
6. Mao J, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2000; 91:680.
7. Bennett M, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med* 2004; 18:5-11.
8. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-

- Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1837-42.
9. Gómez-Pérez FJ, Perez-Monteverde A, Nascimento O, Aschner P, Tagle M, Fichtner K, Subbiah P, Mutisya EM. Gabapentin for the treatment of painful diabetic neuropathy: dosing to achieve optimal clinical response. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4:173-8.
 10. Schott GD. Reflex sympathetic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:291-5.
 11. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002; 18:22-7.
 12. Rowbotham DJ. Editorial II: Gabapentin: a new drug for postoperative pain? *Br J Anaesth* 2006; 96:152-5.
 13. Dahl JB, Mathiesen O, Møiniche S. "Protective premedication": an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:1130-6.
 14. Torda TA, Hann P, Mills G, de Leon G, Penman D. Comparison of extradural fentanyl, bupivacaine and two fentanyl-bupivacaine mixtures for pain relief after abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74:35-40.
 15. Dirks J, Fredensborg B, Christensen D, Fomsgaard J, Flyger H, Dahl J. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97:560-4.
 16. Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, Fomsgaard S, Møiniche S, Rømsing J, Dahl JB. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: A randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:322-7.
 17. Al-Mujadi H, A-Refai AR, Katzarov MG, Dehrab NA, Batra YK, Al-Qattan AR. Preemptive gabapentin reduces postoperative pain and opioid demand following thyroid surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53:268-73.
 18. Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2004; 51:358-63.
 19. Turan A, Karamanlioğlu B, Memiş D, Pinar U, Pamukçu Z, Türe M. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2004; 98:1370-3.
 20. Fassoulaki A, Stamatakis E, Petropoulos G, Sifaka I, Hassiakos D, Sarantopoulos C. Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:136-41.
 21. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95:985-91.
 22. McLean M. Gabapentin in the management of convulsive disorders. *Epilepsia* 1999; 40:39-50.
 23. Ho KY, Gan T, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain-a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006; 126:91-101.
 24. Seib RK, Paul JE. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006; 53:461-9.

Clinical investigations

A six-year experience of postoperative analgesia using epidural or intravenous continuous infusions

V. Ntritsou, P. Papagiannopoulou, K. Polyzoi, F. Dalampyra, C. Gousia, F. Kanakoudis

Summary

The aim of the present study was to compare epidural and intravenous postoperative analgesia conducted with continuous infusion techniques. One thousand nine hundred and fifty eight patients of ASA I-III physical status, who underwent major urologic, orthopaedic, vascular or general surgical operations between 2002 and 2007, were studied. The postoperative analgesia technique was selected from the list of relevant protocols followed by the Anaesthesia Department. Agents used for epidural analgesia included morphine or local anaesthetics, ropivacaine 0.2%, levobupivacaine 0.125% or a combination of the two. For intravenous analgesia we used opioids morphine or nalbuphine or a combination of an opioid with ketamine. All patients received a bolus dose just before starting the continuous infusion. The infusion pumps were designed to provide 24 h postoperative pain relief in every patient. Postoperatively the analgesic effect and the presence of side-effects were recorded at 6 h and 24 h in all patients. Pain intensity was assessed using the visual analogue scale (VAS 0-10). If the VAS score was higher than 3, additional analgesics were provided. From the 1,958 patients studied 1,138 received an epidural and 820 an intravenous infusion. We observed an increase of intravenous techniques during the six years period from 19% in 2002 to 67.4% in 2007, at the expense of epidurals. A satisfactory level of analgesia (VAS<4) was recorded using both techniques. Postoperatively over 95% of all patients at 6 h and over 99% of all patients at 24 h had VAS<4. There were no significant differences between the two groups in the number of patients, who required additional analgesics or in the number of patients who complained of nausea, vomiting and delayed bowel movement. Patients with epidural analgesia presented a greater incidence of pruritus (P<0.05) and motor blockade (P<0.001) at 6 h and 24 h postoperatively. A higher percentage of patients with intravenous analgesia techniques presented a low-level sedation in comparison to the epidural analgesia group (P<0.001) at all time intervals. In conclusion, both epidural and intravenous techniques provided effective postoperative analgesia. Epidural techniques were associated with a greater incidence of pruritus and motor blockade, while intravenous techniques presented a significantly greater incidence of low-level sedation.

Key words: Analgesia. Non opioid analgesics. Opioid analgesics. Postoperative period. Pain.

Preoperatively all patients are very concerned about the occurrence, the intensity and the duration of perioperative pain. These pain characteristics depend on the location, the nature and the duration of surgery as well as some other perioperative factors.^{1,2} It is estimated that over 75% of patients experience acute pain after surgery. Eighty percent of these patients had severe pain during their hospital stay or hospital discharge, according to the American Society of Anesthesiologists (ASA) definition of pain.^{3,4,5}

Department of Anaesthesiology "G. GENNIMATAS" Hospital, Thessaloniki/Greece

The ideal postoperative analgesia should provide adequate pain relief, should decrease morbidity, mortality and duration of hospitalization and should also reduce adverse effects related to the use of analgesics or to the response to surgical stress.¹ In order to improve the analgesic effect without increasing the incidence of complications a multimodal analgesia using various combinations of drugs and techniques has been suggested.^{1,5,6,7}

The aim of the present study was to compare the efficacy of postoperative analgesia and the incidence of adverse effects, using epidural or intravenous continuous

infusion techniques after major urologic, orthopedic, vascular or general surgical operations.

Methods

In this six-year prospective study (2002-2007) postoperative analgesia was administered with controlled flow continuous infusion pumps (Paragon®) in adult patients, classed as physical status ASA I-III, who underwent major urologic, orthopaedic, vascular or general surgery operations.

The postoperative analgesia technique to be used in every single patient was selected by the anaesthesiologist in charge of the intraoperative care of the patient from the list of relevant protocols designed by the Anaesthesia Department. During the preoperative visit all patients received adequate explanations about the postoperative analgesic plan, the use of the continuous infusion pump and also about the visual analog scale scores (VAS).

The lumbar epidural catheters were placed at the L₂-L₃ or L₃-L₄ interspaces. Through the epidural catheter were administered: a) Morphine, the total dose of morphine for the 24 h period was calculated using a formula based on patient's age [=18-(age x 0.15) mg].⁸ Twenty five percent of the total dose of morphine was given bolus as a loading dose and the rest of the calculated dose at a rate of 4-5 ml/h by continuous infusion. The analgesic technique started at least 30 min before the end of anaesthesia. b) Local anaesthetics, ropivacaine 0.2% or levobupivacaine 0.125% at an infusion rate of 4-10 ml/h, according to body surface and surgical site. The analgesic technique started 2 h after the last bolus dose (initial or repeated) of the local anaesthetic. c) A combination of the above regimens: [(morphine at the dosage for 24 h period=18-(age x 0.15) mg) plus a local anaesthetic, ropivacaine 0.2% or levobupivacaine 0.125%]. In this analgesic technique the infusion rate was also 4-10 ml/h according to body surface and surgical site.

Through the intravenous route were administered: a) Morphine, an initial loading dose of 0.05 mg/kg was given bolus, while at the same time a 24 h infusion was started with the total dose calculated as above [=18-(age x 0.15) mg]⁸ or b) nalbuphine, an initial loading dose of approximately 10 mg/70 kg was given bolus, while at the same time an infusion at a rate of 50 µg/kg/h^{1,9,10} was started or c) a combination of the above opioids (morphine or nalbuphine) with ketamine (10 mg bolus and at the same time an infusion at a rate of 0.15 mg/

kg/h).^{10,11,12} The infusion pumps were set to operate for 24 h postoperatively. The continuous infusion started 15-30 min before or immediately after awakening, depending on the anaesthesiologist's judgment.

Using a multimodal analgesia approach, all patients received additionally 40 mg parecoxib, 30-60 min before awakening. Patients who had contraindications to receive parecoxib were excluded from the study. All patients received also 8 mg of ondansetron for the prevention of nausea and vomiting.

In all patients studied the analgesic effect and the side-effects were evaluated at 6 h and 24 h postoperatively by a member of the postoperative analgesia study group. Postoperative pain intensity at rest and at moving or coughing was rated by the visual analogue scale (VAS, ranging from 0 = no pain to 10 = worst imaginable pain) and it was recorded on a special chart. Adverse effects such as nausea, vomiting, pruritus, bowel movement were also evaluated as binary qualitative sizes (yes/no). As sedation score we used: 0 = awake, alert, 1 = mild sedation, responding to voice commands, 2 = deep sedation, responding only to physical stimulation, 3 = no responding to voice or physical stimulation. Motor blockade was also recorded using the Bromage scale (0 = full flexion of feet and knees, 1 = just able to move knees, 2 = able to move feet only and 3 = unable to move feet or knees).¹³

In patients with insufficient levels of analgesia (VAS scores >3), the medical intervention included the increase of the pump flow by 25% and the administration of additional analgesics. Additional analgesics included initially the use of paracetamol (20 mg/kg IV) and parecoxib (40 mg IV). In case of pain persistence, an opioid was given at a dose equivalent to 3 mg morphine IV.¹⁴ For nausea or vomiting, 5 mg IV metoclopramide was provided as rescue antiemetic and also dimethindene 1 mg/10 kg IV was used as treatment for pruritus. In case of sedation or motor blockade, the infusion pump was stopped and patients were re-evaluated every hour. The infusion pump was restarted at a reduced rate by 50% of the initial flow.

The infusion pumps were stopped and removed at 24 h postoperatively, after the second evaluation. All patients were allowed additional analgesics on request, using the standardized rescue regimen plan mentioned above.

Statistical analysis was performed with the Statistical Package Graph Pad INSTAT™ v4.02. The comparison

between groups, concerning analgesic efficacy and incidence of complications, was made with the Fisher's exact test. Statistical significance was considered at $P < 0.05$.

Results

The results include data from 1,958 patients who received postoperative analgesia in a six-year period (2002-2007). One thousand one hundred and thirty eight of them received epidural and 820 intravenous analgesia. Table 1 presents the type of surgery these patients underwent and table 2 the technique of postoperative analgesia used with the observed increase of intravenous techniques during the years from 19% in 2002 to 67% in 2007.

A satisfactory level of analgesia ($VAS < 4$) was recorded using both techniques. At 6 h postoperatively 97.8% of the epidural group, 96.9% of the intravenous and at 24 h 99.7% and 99.8% respectively had a $VAS < 4$. Additional analgesics were provided in patients of both groups and there was no statistically significant difference between the two groups. There were no significant differences between the epidural and the intravenous analgesia group as far as nausea (at 6 h postoperatively: 12.6% after epidural, 9.9% after intravenous and at 24 h postoperatively: 7.8% after epidural, 7.7% after intravenous), vomiting (at 6 h postoperatively: 6.5% after epidural, 5.2% after intravenous and at 24 h postoperatively: 4.9% after epidural, 4.5% after intravenous) and bowel movement (at 6 h postoperatively: 15.2% after epidural, 19.4% after intravenous and at 24 h postoperatively: 54.8% after epidural, 58.9% after intravenous) are concerned (table 3).

Patients with epidural analgesia presented statistically greater incidence of pruritus at all time intervals [3.71% after epidural at 6 h postoperatively vs. 1.12% after intravenous analgesia ($P < 0.05$) and 3.68% vs. 0.94% respectively at 24 h postoperatively ($P < 0.001$)].

As might be expected, patients receiving epidural analgesia had more frequently motor blockade, 16.3% after epidural vs. 0.8% after intravenous analgesia ($P < 0.001$) at 6 h and 2.6% vs. 0.6% respectively at 24 h ($P < 0.001$). Patients with intravenous analgesia showed a greater incidence of low-level sedation, at all times recorded, 6.9% vs. 1.7% after epidural at 6 h postoperatively ($P < 0.0001$) and 3.4% vs. 0.2% at 24 h respectively ($P < 0.001$).

Discussion

The continuous effort to improve postoperative analgesia and to reduce side effects related to the use of analgesic agents alongside with a better understanding of the pathophysiology of pain has led to a more balanced multimodal approach of pain therapy. The combination of analgesic while taking into account patient characteristics and type of surgery allowed to obtain effective analgesia with a decreased dosage of individual agents and hence a decreased incidence of side effects.^{1, 9, 15}

Despite considerable efforts in recent years, acute postoperative pain remains a major clinical problem, which affects patients' recovery and their quality of life.^{3, 4} The untreated acute postoperative pain may cause iatrogenic neuropathic pain. To avoid such a complication, it is equally important to treat the pain effectively as it is necessary to perform the appropriate surgical techniques

Table 1. Number of patients studied and type of surgery they underwent. GEN SURG= General Surgery, GASTR=Gastrectomy, COL=Colectomy, APR=Abdominoperineal resection, VASC SURG= Vascular Surgery, AAA=Abdominal aortic aneurysm, IAS=Iliac artery stenosis, UROL=Urology, RCYS=Radical cystectomy, RPR=Radical prostatectomy, ORTHOP= Orthopaedics, THR=Total hip replacement, TKR=Total knee replacement, FF= Femoral fracture.

	GEN SURG GASTR 86 COL 289 APR 199	VASC SURG AAA 38 IAS 23	UROL RCYS 251 RPR 403	ORTHOP THR 134 TKR 276 FF 248
INTRAVENOUS technique	212	3	302	294
EPIDURAL technique	362	58	352	364
TOTAL	574	61	654	658

Table 2. Annual distribution of patients receiving intravenous and epidural analgesia with different agents. M=morphine, N=nalbuphine, K=ketamine, R=ropivacaine, L=levobupivaine.

TECHNIQUE	ANALGESICS	2002	2003	2004	2005	2006	2007	TOTAL
INTRAVENOUS	M	0	4	11	12	29	7	63
	N	54	45	6	0	0	0	102
	M + K	0	0	19	47	123	180	369
	N+K	0	3	83	117	37	43	283
	TOTAL	54 (19.0%)	52 (16.8%)	119 (33.3%)	176 (46.9%)	189 (64.7%)	230 (67.4%)	820 (41.8%)
EPIDURAL	R	57	60	97	140	68	85	507
	L	28	23	12	15	8	1	87
	M	48	51	8	0	8	0	115
	R+M or L+M	97	123	121	44	19	25	429
	TOTAL	230 (81.0%)	257 (83.2%)	238 (66.7%)	199 (53.1%)	103 (35.3%)	111 (32.6%)	1,138 (58.1%)

in order to avoid major nerve and tissue damage.^{6, 9,15,16,17} In our study both epidural and intravenous infusions provided satisfactory analgesia, as over 95% of all patients at 6 h and over than 99% of all patients at 24 h postoperatively had satisfactory analgesia.

Our postoperative analgesia protocols were designed to provide postoperative pain relief for 24 h. All patients studied were evaluated at two follow-up visits. The first visit was set at six hours postoperatively. Clinical experience has demonstrated, that this period of time is the most painful and critical, concerning analgesic efficacy and adequate drug level and also it is important for the early identification and intervention in case of serious side-effects such as epidural haematoma or urinary retention. During the second visit, the assessment covered an overview of the remaining 18 hours of the study and provided smooth and sustained pain control. During this period of time, the desired drug levels had already been achieved.

In recent years many studies concerning postoperative analgesia include mainly the use of the patient-controlled analgesia (PCA).^{11,16,17} PCA is the use of a portable infusion

pump, activated by the patient to inject a prescribed amount of an analgesic drug. PCA permits a patient to deliver a small bolus of an analgesic to achieve prompt pain relief. The advantages of PCA include the ability of patients in pain to administer their own pain relief and in case of continuous infusion allow the maintenance of a stable drug level. It is important to understand that this technique requires preoperatively that patients receive adequate explanations and training.^{18, 19} In this current study, postoperative analgesia was applied with controlled flow continuous infusion pumps. These pumps are simple, cheap and easy to use, they are smaller and lighter weight than PCA pumps. These are mechanical pumps, that do not depend on foreign energy source and therefore they do not produce any annoying warning sounds. With these devices the risk of program error is minimal and also allow patient's mobilization.^{20,21,22} Their main disadvantage is considered to be the lack of accuracy and precision in the pump flow rate.^{20,21,22} In our study, no case of accidental drug overdose, due to infusion pump error, was noted. In case of subtherapeutic analgesic doses used in the infusion pump, less pain relief

Table 3. Comparison of the percentage of patients (%) with insufficient analgesia (VAS>4), patients (%) who received additional analgesics and patients incidence of side-effects between the two groups. NS = Non Significant.

		6 h		24 h	
PATIENTS WITH VAS<4 AT REST	EPIDURAL	2.2%	NS	0.3%	NS
	INTRAVENOUS	3.1%		0.2%	
PATIENTS RECEIVING ADDITIONAL ANALGESIA	EPIDURAL	12.3%	NS	12.9%	NS
	INTRAVENOUS	21.6%		11.6%	
PRURITUS	EPIDURAL	3.7%	P<0.05	3.7%	P<0.01
	INTRAVENOUS	1.1%		0.9%	
NAUSEA	EPIDURAL	12.6%	NS	7.8%	NS
	INTRAVENOUS	9.9%		7.7%	
VOMITING	EPIDURAL	6.5%	NS	4.9%	NS
	INTRAVENOUS	5.2%		4.5%	
BOWEL MOVEMENT	EPIDURAL	15.2%	NS	54.8%	NS
	INTRAVENOUS	19.4%		58.9%	
SEDATION	EPIDURAL	1.7%	P<0.0001	0.2%	P<0.001
	INTRAVENOUS	6.9%		3.4%	
BROMAGE SCALE >0	EPIDURAL	16.3%	P<0.0001	2.6%	P<0.001
	INTRAVENOUS	0.8%		0.2%	

would be achieved and pain would also be evaluated and treated with the appropriate additional analgesics. Therefore, the infusion pumps used, can be considered safe for their intended purpose.

Many authors considered the addition of ketamine to postoperative analgesia treatment controversial.^{11,12,23,24} Various studies demonstrated, that after major surgery a 24 h subanaesthetic dose of ketamine decreased postoperative morphine consumption, with a lower incidence of side effects such as nausea and without any increase in psychotic disorders.^{11,12} No psychomimetic effects (hallucinations, nightmares, delirium) were observed using low-dose ketamine (<1 mg/kg as an IV bolus dose or ≤ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for continuous IV administration) as in patients under general anesthesia who received benzodiazepines.^{12,23} These side-effects are more common in awake patients, who have a history of nightmares and receive large doses of ketamine (>2 mg/kg as an IV bolus dose, or when ketamine is administrated rapidly >40 mg/min¹²). The results of our study confirm the studies mentioned above. Out of 820 patients who

received intravenous analgesia, ketamine was used in 652 without any psychomimetic manifestations or side-effects related to the use of ketamine.

Nalbuphine is a mixed agonist-antagonist and at doses up to 160 mg/24 h does not cause respiratory depression or hypotension. The incidence of nausea and vomiting and the analgesic effect of nalbuphine are less compared to morphine.⁹ The addition of subanaesthetic doses of ketamine infusion improved the quality of analgesia and reduced the postoperative nalbuphine consumption and the incidence of sedation.¹⁰

A steady change in preferences of the Anaesthesia Department was noticed, concerning the route of administration of postoperative analgesia. An annual reduction of the use of epidural analgesic regimens and an increase in the intravenous analgesic techniques were observed. The reason for this growing preference has not been investigated in this study and therefore no conclusions can be drawn.

In the present study, the incidence of adverse effects of opioids and local anaesthetics was generally low for both

analgesic techniques. Specifically nausea and vomiting, two of the most significant problems that appear with the use of opioids, occurred in less than 10% of the total cases. The results of this study were comparable to other studies that also observed the same low percentage of postoperative vomiting.^{1, 9, 15, 20} It should be noted, that all patients received intraoperatively 8 mg ondansetron.

The incidence of pruritus, although it was significantly higher in the epidural technique, it has been overall very low (approximately 3.7% with the epidural and 1% with the intravenous technique) by a clinical point of view. These significantly higher rates of pruritus at the epidural group can be explained possibly by a false impression of pruritus by some patients. The sense of numbness or tingling in the lower extremities due to the epidural was interpreted as pruritus.⁹

As it might be expected, sedation, one of the main side effects of opioids, was more frequent ($P < 0.001$) with the intravenous technique,^{15, 20} while motor blockade was significantly higher in epidural group ($P < 0.001$). The incidence of urinary retention could not be evaluated because most patients studied underwent major surgery and therefore urinary catheterization was performed.

Today, despite the development of new drugs and techniques, a significant number of patients experience inadequate postoperative pain relief. The solution to this problem lies in the proper establishment of a formal management and organization of the existing informations by creating postoperative analgesia groups within each hospital. Rawal suggests a nurse-based, anaesthesiologist-supervised model that provides pain treatment for all surgical patients. This service is headed by a staff anaesthesiologist, who determines the

appropriate analgesic technique. The care team includes a special trained-acute pain nurse, who works as a coordinator of nurses and doctors in order to provide the right development of postoperative analgesia protocols and educational programs for the nursing department and patient education.^{25, 26} Bardiau et al. proposed also the active role of the surgical team in postoperative analgesia study groups.²⁷ Highlights in all analgesia protocols are considered the proper preoperative patient evaluation and the educational programs for patients and their escorts on applied postoperative analgesic techniques, on discontinuation of certain drugs, on premedication etc.^{5, 25, 26, 27} In this study the development of postoperative analgesic techniques was conducted by anaesthesiologists of the anaesthesia department, who formed the postoperative analgesia group. The analgesia technique was chosen from certain alternatives that existed in the relevant protocol of the anaesthesia department. During the whole process physicians from various surgical departments also participated. They were responsible for the administration of additional analgesics on a patient's request, according to the protocol. Our results showed that this service worked well, for the vast majority of patients.

In conclusion, multimodal analgesia produced optimal pain relief by targeting pain at multiple pathways. The development of combined anaesthesia regimens, both in epidural and intravenous technique, proved valuable concerning postoperative analgesia after major surgery. All postoperative analgesic techniques studied were equally effective in reducing the intensity of postoperative pain and the adverse effects.

References

1. Pyati S, Gan TJ. Perioperative pain management. *CNS Drugs* 2007; 21:185-211.
2. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg* 1999; 89:652-8.
3. Apfelbaum JL, Chen C, Shilpa S, Gan TJ. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97:534-40.
4. Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management: Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. *Anesthesiology* 1995; 83:1090-4.
5. ASA Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2004; 100:1573-81.
6. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth* 2005; 95:43-51.
7. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005; 101:S5-22.
8. Ready BL. Acute postoperative pain. In: Miller's *Anesthesia*, 3rd edition. Edited by Miller RD. Philadelphia,

- Elsevier Churchill Livingstone 1990, pp. 2135-46.
9. Wu CL. Acute postoperative pain. In: Miller's Anesthesia, 6th edition. Edited by Miller RD. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone 2005, pp. 2729-62.
 10. Soilemezi E, Katsanikos A, Soubasis I, Ntritsou V, Hasou E, Kanakoudis F. Subanaesthetic dose of intravenous ketamine improves the quality of postoperative intravenous analgesia with nalbuphine. *Acta Anaesthesiol Hell* 2006; 39:117-22.
 11. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1405-28.
 12. 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.
 13. Bromage PR. A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1965; Suppl XVI:55-69.
 14. Levy AJJ. Pharmacologic treatment of cancer pain. *New Engl J Med* 1996; 335:1124-32.
 15. Iatrou C. Multimodal postoperative analgesia. *Themata of Anaesthesiology and Intensive Medicine* 2007-2008; 17-18:158-75.
 16. Kehlet H, Jensen TJ, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367:1618-25.
 17. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, Liu SS, Perkins FM, Reuben SS, Rosenquist RW, Viscusi ER. Acute post-surgical pain management: A critical appraisal of current practice. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31:1-42.
 18. Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101:S44-61.
 19. Ketikidou E. Patient-controlled analgesia. *Themata of Anaesthesiology and Intensive Medicine* 2007-2008; 17-18:34-56.
 20. Zampouri-Evagelou A. Continuous intravenous analgesia. *Themata of Anaesthesiology and Intensive Medicine* 2007-2008; 17-18:57-66.
 21. Remerand F, Vuitton AS, Palud M, Buchet S, Pourrat X, Baud A, Laffon M, Fusciardi J. Elastomeric pump reliability in postoperative regional anesthesia: A survey of 430 consecutive devices. *Anesth Analg* 2008; 107:2079-84.
 22. Capdevila X, Macaire P, Aknin P, Dadure C, Bernard N, Lopez S. Patient-controlled perineural analgesia after ambulatory orthopedic surgery: A comparison of electronic versus elastomeric pumps. *Anesth Analg* 2003; 96:414-7.
 23. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain – a quantitative review of randomized trials. *Pain* 2005; 113:61-70.
 24. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook R. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: A quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99:482-95.
 25. Rawal N, Berggren I. Organization of acute pain services – a low cost model. *Pain* 1994; 57:117-23.
 26. Rawal N. Acute pain services revisited – good from far, far from good? *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27:117-21.
 27. Bardiau FM, Taviaux NF, Albert A, Jean G. An intervention study to enhance postoperative pain management. *Anesth Analg* 2003; 96:179-85.

Pre-emptive gabapentin reduces postoperative pain and morphine consumption after total abdominal hysterectomy

M. Mihailidis, A. Giannopoulou, A. Macheridou, C. Michaloliakou

Summary

Gabapentin was introduced as an antiepileptic with analgesic, antihyperalgesic and antiallodynic properties. We study the effect of gabapentin administered before total abdominal hysterectomy upon postoperative pain. In a double-blind, prospective study thirty three patients, ASA I-II, scheduled for total abdominal hysterectomy under general anaesthesia were randomly assigned into two groups. The gabapentin group (group G) received 1,600 mg of gabapentin per os, divided into four equal doses of 400 mg each, started 20 h before surgery and the control group (group P) received placebo at the respective time intervals. All patients received meloxicam per os 15 mg preoperatively as a supplementary analgesic in two doses of 7.5 mg each. The analgesic effect was maintained with intravenous patient-controlled analgesia (IV-PCA) with 1.5 mg morphine IV on demand and 15 min lock-out time. The postoperative pain was assessed with the Visual Analogue Scale (VAS, 0-10) and the Prince Henry Hospital Pain Score (PHHPS, 0-4) at 0, 4, 8, 12, 24 and 48 h postoperatively. Total morphine consumption was measured at 24 and 48 h postoperatively. Somnolence (0-4), nausea (0-3), vomiting, dizziness and other side-effects were recorded, as well. Statistical analysis was performed with student's t-test and Wilcoxon matched pairs test ($P \leq 0.05$). Demographic data and the initial dose of morphine administered in the PACU for postoperative analgesia were comparable. Morphine consumption during the first 24 h postoperatively was 17.70 (6.25) mg in group G vs 30 (8.12) mg in group P ($P=0.00009$) and it was 23.10 (8.92) mg in group G vs 45.70 (11.41) mg in group P at 48 h ($P=0.000002$). VAS was significantly lower at 12, 24 and 48 h postoperatively in group G in comparison to group P ($P=0.01$, $P=0.01$ and $P=0.02$ respectively). In conclusion preoperative oral gabapentin, seems to reduce significantly the incidence and intensity of acute postoperative pain and the opioid requirements after total abdominal hysterectomy without any significant increase in the incidence of side-effects.

Key words: Pharmacology. Pain. Non opioid analgesics. Anticonvulsant drugs. Postoperative period.

Acute postoperative pain affects recovery from surgery and anaesthesia and under certain conditions may lead to the development of chronic pain.¹⁻³ Surgical trauma stimulates multiple nociceptive receptors. Opioids used for the treatment of postoperative pain may produce side effects and are not effective in the treatment of certain types of pain. Complex mechanisms involved in postoperative pain require a combination of opioid and non opioid analgesics for effective analgesia and reduced opioid requirements and side effects.^{4,5}

Gabapentin is a structural analogue of γ -aminobutyric acid (GABA) used as an anticonvulsant and it has been effective in the management of allodynia and

hyperalgesia, as it has been demonstrated from animal studies.⁶ Although the exact mechanism of action of gabapentin remains an area of continuing research it has been demonstrated that it increases GABA synthesis, it has an inhibitory effect on the non-NMDA receptors by binding on the $\alpha_2\delta$ subunit of the voltage sensitive calcium channels of the dorsal horns and inhibits the release of stimulatory neurotransmitters. It reduces the $\alpha_2\delta$ subunit hyperexcitability observed in pathological pain patterns. The latter may explain gabapentin's antihyperalgesic effect and selective action upon neuropathic pain,^{6,7} postherpetic neuralgia,^{6,8} diabetic neuropathy,^{6,9} reflex sympathetic dystrophy¹⁰ and trigeminal neuralgia.¹¹ Recently, several reports have demonstrated that gabapentin may have a

place in the treatment of postoperative pain, caused by tissue and nerve injury.^{12, 13}

In the present study we aim to investigate the analgesic efficacy of pre-emptive gabapentin on the treatment of postoperative pain after total abdominal hysterectomy.

Methods

Following the approval by the Scientific Research Board of the Metaxa Special Cancer Hospital, we planned to include in our study patients scheduled to undergo total abdominal hysterectomy (TAH) during a six month period, if they met the following criteria: Physical status ASA class I or II, age between 30 and 60 yrs and if they could understand how to use safely a self controlled analgesia protocol and sign a written informed consent. Exclusion criteria included obesity (body weight exceeding by 20% the ideal BW), chronic pain of any origin, preoperative treatment with analgesics, sedatives, anaesthetics, antiepileptics, corticosteroids and calcium channel blockers. Patients known to suffer from diabetes, alcoholism, CNS or peripheral nerve disorders, chronic renal disease, active peptic ulcer or recent peptic haemorrhage, allergy to gabapentin as well as those who had received chemotherapy or radiotherapy in the previous six months were excluded from the study.

The day before the operation during the preoperative anaesthetic visit in addition to the detailed medical history and physical examination patients were informed about the study protocol, the pharmacology of the proposed agents and they were asked to sign the consent form. All patients were given an information leaflet describing in detail the patient controlled analgesia method and the use of the IV PCA pump. In addition they were given a special form to fill in every time they would press the button of the pump in the postoperative period.

Patients were also informed about the way they should use the different scales in order to grade the pain and the nausea in the postoperative period. They became familiar with the Visual Analogue Scale (VAS) and the Prince Henry Hospital Pain Score (PHHPS)¹⁶ (table 1) for the assessment of the intensity of pain and the 4-point Verbal Descriptive Scale (VDS) for nausea (0 = no nausea, 1 = mild nausea, 2 = moderate nausea, 3 = severe nausea or vomiting). A 5-point modified Ramsay's Sedation Scale for somnolence (0 = awake, 1 = dizzy, 2 = awakening on command, 3 = awakening on tactile stimulation, 4 = deeply asleep with difficult awakening)

Table 1. Prince Henry Hospital Pain Score (PHHPS).

	NO pain at rest
0	NO pain in deep breath NO pain with cough
	NO pain at rest
1	NO pain in deep breath PAIN with cough
	NO pain at rest
2	PAIN in deep breath
	Moderate PAIN at rest
3	
	Severe PAIN at rest
4	

was explained to patients.

Patients were randomly assigned into two groups, the treatment group (gabapentin or group G) and the control group (placebo group or group P). Patients in group G received preoperatively oral gabapentin 1,600 mg divided into four equal doses of 400 mg, that is a 400 mg capsule every 6 h starting 20 h before the scheduled time of surgery. Patients in group P received placebo capsules in the same way as the gabapentin group. All patients received meloxicam 15 mg, divided into two equal doses (7.5 mg x 2), the first dose given 14 h before the scheduled time of surgery. The study was conducted in a double-blinded method. Placebo was prepared by the pharmacist and the relevant containers were filled by an experienced nurse at the Department of Anaesthesiology, who did not participate in the study.

On arrival to the operating theatre the standard monitoring consisting of continuous electrocardiogram, non invasive arterial pressure measurement, pulse oximetry, capnography and inspiratory pressure measurement was applied. After a 3 min preoxygenation, anaesthesia was induced with fentanyl 2.5 µg.kg⁻¹, propofol 1.5–2.5 mg.kg⁻¹ and cis-atracurium 0.15 mg.kg⁻¹ to facilitate tracheal intubation and establish muscle relaxation. Maintenance of anaesthesia was achieved with a continuous infusion of propofol at a rate of 50-100 µg.kg⁻¹.min⁻¹ and cis-atracurium for muscle relaxation while the lungs were ventilated with a gas mixture of 60% N₂O in O₂. Supplemental doses of propofol and fentanyl were administered as needed according to clinical signs. The Pfannenstiel incision of the abdominal wall was

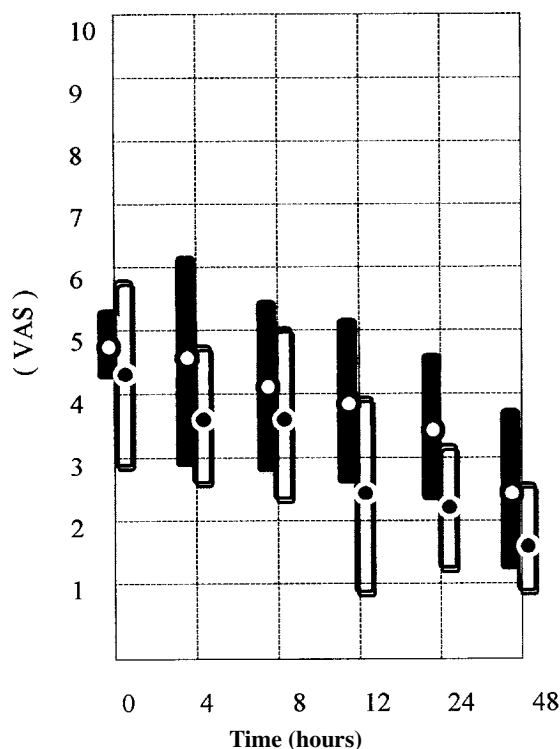


Figure 1. Diagram showing VAS values at 0, 4, 8, 12 and 48 h after surgery. Mean values and standard deviation. Group G:● / Group P:○

used for the TAH. At the end of surgery atropine 0.02 mg.kg⁻¹ and neostigmine 0.04 mg.kg⁻¹ were given for the reversal of muscle relaxation.

At the end of the surgical procedure patients were extubated and transferred to the postanaesthesia care unit (PACU). On arrival to PACU recording of the following parameters took place:

- Respiratory rate, pulse rate, arterial pressure, pulse oximeter reading of SpO₂.
- Baseline assessment of pain by VAS and PHHPS.
- The initial dose of morphine required to achieve analgesia using 2 mg doses every 10 min.
- The total dose of morphine administered in the PACU.
- Adverse effects: nausea, vomiting, somnolence, dizziness or vertigo, headache, allergic reactions, pruritus, respiratory depression as well as pharmacological agents given.

All patients left the PACU after connecting to an IV line the IV-PCA using the elastomer pump Accufuser Plus by Woo Young Medical Co. The pump contained morphine and was set to deliver 1.5 mg on demand, i.e.

Table 2. Prince Henry Hospital Pain Scores (PHHPS) mean(SD) in two study groups. * = P≤0.05.

	Group G	Group P	P
0 h	2.20 (0.86)	1.80 (0.67)	0.16
4 h	1.73 (0.88)	2.06 (0.79)	0.28
8 h	1.06 (0.96)	1.80 (0.77)	0.02*
12 h	0.86 (0.83)	1.40 (0.50)	0.04*
24 h	1.26 (0.96)	1.46 (0.51)	0.48
48 h	0.93 (0.70)	1.06 (0.45)	0.54

1.5 mg on demand, with a 15 min lock-out time limiting the maximum dose of morphine to 6 mg/h.

All the parameters recorded in the PACU were repeatedly recorded at 4, 8, 12, 24 and 48 h by a resident anaesthesiologist. He was also responsible to diagnose and treat all serious side-effects.

The pilot study included 12 patients (six in each group). The initial sample size estimation showed that 28 individuals (14 per group) would be an adequate sample for our study to investigate a relative reduction in total morphine consumption by 40% during the first 24 postoperative hours, with a power of 0.80 and a level of significance 0.05. According to the initial sample analysis, standard deviation (SD) was estimated in 15.2 mg for the gabapentin group (G) and 13.4 mg for the control group (P).

Comparison of demographic data and the cumulative morphine consumption between the two groups was performed with the student's t-test. VAS values and PHHP scores between the two groups were compared with the Wilcoxon matched pairs test. Parametric data are presented as mean value and standard deviation (SD). Confidence interval (CI) is 95% in our study, thus all results with a P≤0.05 are considered to be statistically significant.

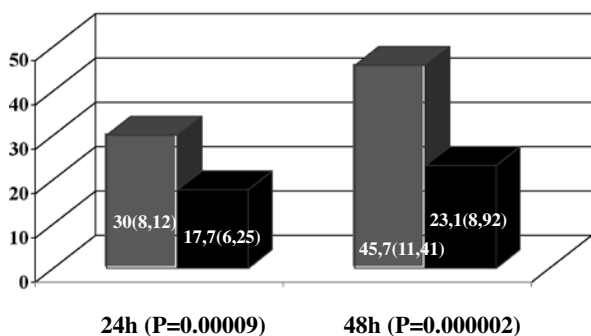
Results

From September 2006 to March 2007, thirty five patients meeting the inclusion criteria were studied. Two of them dropped out due to medical or technical reasons. Finally, data from 33 patients were collected and analyzed. Statistical analysis showed the following findings.

Group G consisted of 17 patients and group P of 16 patients. The demographic data of the two groups were similar. There was no statistically significant differences between group G and group P concerning the age 48 (9)

Table 3. Mean and SD morphine consumption in mg by the two study groups. *= $P \leq 0.05$

	0 h	0-4 h	4-8 h	8-12 h	12-24 h	24-48 h
Group G	3.27 (1.22)	3.90 (1.76)	3.03 (1.99)	2.13 (1.52)	5.70 (2.85)	5.61 (3.37)
Group P	3.07 (0.79)	5.20 (1.71)	4.68 (1.45)	4.70 (1.61)	15.00 (6.98)	15.00 (6.98)
P	0.6	0.04*	0.01*	0.0001*	0.00051*	0.000099*

**Figure 2.** Cumulative morphine consumption (mg) in both groups 24 and 48 h postoperatively.

■ Group P ■ Group G

years and 44 (11) years, weight 72 (10) kg and 70 (13) kg], height 162 (5) cm and 163 (6) cm], BMI 27.48 (3.51) and 26.35 (4.74) and duration of surgery 134.66 (43.73) min and 123.23 (35.24) min respectively.

VAS scores were significantly lower in group G compared with those in group P at 12, 24 and 48 h postoperatively with mean values 2.47 vs 3.93 ($P=0.01$) at 12 h, 2.27 vs 3.47 ($P=0.01$) at 24 h and 1.73 vs 2.53 ($P=0.02$) at 48 h respectively]. (Figure 1). The PHHP scores in group G were significantly lower than those in group P at 8 and 12 h after surgery as shown in table 2.

The total dose of fentanyl administered intraoperatively to both groups was calculated to be $5.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. The initial dose of morphine given in the PACU was 3.27 (1.22) mg in group G and 3.07 (0.79) mg in group P as shown in table 3 and there was no statistically significant difference between the two groups ($P=0.6$). The consumption of morphine by the patients of the gabapentin group G was significantly lower at 4, 8, 12, 24 and at 48 h in comparison with that of the control group P (table 3). Similarly the cumulative morphine amount received by the patients of group G during the first 24 and 48 h was significantly lower in comparison to that received by the control group P (figure 2).

Finally, it should be mentioned that the incidence of adverse effects was minimal in both groups. Hence they are not referred to.

Discussion

Our results demonstrate a significant reduction of acute postoperative pain and total morphine consumption in patients who received gabapentin, compared with those who received placebo, without any increase in the incidence of side-effects associated with the use of gabapentin. It is noteworthy that the gabapentin group had apparently lower VAS values at 12, 24 and 48 h and PHHP scores at 8 and 12 h after the surgical operation. This indicates a reduction in the intensity of pain, not only at rest but also during movement (cough, deep breath). On the basis of our results, the analgesic effect of gabapentin upon acute postoperative pain appeared throughout the study period with a significantly lower morphine consumption at all times, that is from 0-4 h, 4-8 h, 8-12 h, 12-24 h and 24-48 h.

Dirks et al.¹⁵ administered 1,200 mg of gabapentin per os or placebo 1 h before mastectomies. They observed a reduction in morphine consumption by approximately 50% and a significant analgesic effect of gabapentin at 2 and 4 h after surgery. Pain on movement was reduced by 50% or more, while pain at rest and the risk of side-effects did not seem to differ. Dierking et al.¹⁶ in a randomized, double-blind study investigated the analgesic effect of gabapentin after total abdominal hysterectomy. After the administration of oral gabapentin 1,200 mg 1 h preoperatively followed by oral gabapentin 600 mg or placebo at 8, 16 and 24 h after the initial dose, they observed a decreased total morphine consumption by 32%, without any adverse effects. Our results resemble with those published by Mujadi et al.¹⁷ They administered gabapentin 1,200 mg or placebo 2 h before thyroid surgery and observed a reduction in total morphine demand during the first 24 h after surgery. No significant differences in side effects were observed between groups. Pandey et al.¹⁸ studied three groups of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. They administered gabapentin 300 mg or tramadol 100 mg or placebo 2 h before surgery and they found

noticed reduced pain and opioid consumption (fentanyl) in the gabapentin group, not only in comparison with the placebo group but also in comparison with the tramadol group. In a study carried out by Turan et al.,¹⁹ a single high dose of gabapentin 1,200 mg before total abdominal hysterectomy resulted in reduction of pain both at rest and on movement during the first 24 h postoperatively. Despite this similar finding to our study in contrast to our results the opioid consumption (tramadol) was reduced only after the first 12 h postoperatively.

There have been some studies in patients who received gabapentin before surgery and where the authors did not observe any statistically significant reduction, neither in acute pain nor in total opioid demand postoperatively. Fassoulaki et al.²⁰ administered gabapentin or placebo pre- and postoperatively for five days and found no significant difference in acute postoperative pain, although they report such a difference one month after surgery. In another study of the same authors²¹ during breast surgery patients received mexiletine 600 mg or gabapentin 1,200 mg or placebo for 10 days, beginning the day before surgery. There was no difference in VAS scores two days postoperatively nor in analgesic demand (propoxyphene and paracetamol IM) during the first 24 h between the three groups.

The differences in the results between various studies may be partly explained by the differing administration regimens of gabapentin, as well as by the diversity of pharmaceutical substances combined with gabapentin in each case, for instance non steroidal anti-inflammatory drugs. Another factor that could lead to controversial results between studies is the type of surgery requiring a different analgesic approach.

There have been some controversial publications regarding the therapeutic regimen of gabapentin. Some authors support the effectiveness of a very high single dose of preoperative gabapentin to reduce the intensity of pain and opioid consumption during the first 24 h after surgery. They claim that patients fail to respond to multiple low doses of the drug, with regard to VAS scores

and the cumulative amount of postoperative analgesics. On the contrary, it has been established that gabapentin is absorbed by the intestinal mucosa using an L-aminoacid transfer mechanism characterized by a saturation process thus bioavailability of gabapentin does not increase linearly following dosage increases. For that reason, lower repeated doses seem to be more efficient than a single high dose.^{7,22}

Concerning the type of surgery, it has been reported that during mastectomy the main injury is restricted to somatic neurons, in contrast to the injury of both somatic and visceral neurons observed during abdominal hysterectomy.¹⁶ In the latter case this leads to increased intensity and persistency of postoperative pain at rest and on movement. The impact of pre-emptive gabapentin upon acute postoperative pain could partially be attributed to the synergistic effect the opioids used in the postoperative period. Although they affect distinct sites in the nervous system (central and peripheral respectively), in animal studies gabapentin demonstrates an indirect activity on opioid pathways. The other effects of gabapentin (sedative, antiemetic, antipruritic), though not well-studied as yet, seem to play a secondary but not negligible role during the postoperative recovery phase.²³

Seib et al.²⁴ in a meta-analysis of eight randomized, placebo-controlled studies concluded that further large, randomized studies are required, to clarify the efficacy of preoperative gabapentin upon postoperative acute and chronic pain. It is necessary for studies to provide indubitable evidence of improved pain relief against other analgesic drugs such as NSAIDs because they are less expensive. Future studies may also establish the ideal regimen of perioperative administration of gabapentin and clarify the associated with gabapentin incidence of adverse effects. In conclusion we think that our results based upon this particular sample of patients are encouraging for the further study of the preoperative use of gabapentin.

References

1. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367:1618-25.
2. Perkins F, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93:1123-33.
3. Pavlin J, Rapp S, Polissar N, Malmgren J, Koerschgen M, Keyes H. Factors affecting discharge time in adult outpatients. *Anesth Analg* 1998; 87:816-26.
4. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on

- surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87:62-72.
5. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63:139-46.
 6. Mao J, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2000; 91:680.
 7. Bennett M, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med* 2004; 18:5-11.
 8. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1837-42.
 9. Gómez-Pérez FJ, Perez-Monteverde A, Nascimento O, Aschner P, Tagle M, Fichtner K, Subbiah P, Mutisya EM. Gabapentin for the treatment of painful diabetic neuropathy: dosing to achieve optimal clinical response. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4:173-8.
 10. Schott GD. Reflex sympathetic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:291-5.
 11. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002; 18:22-7.
 12. Rowbotham DJ. Editorial II: Gabapentin: a new drug for postoperative pain? *Br J Anaesth* 2006; 96:152-5.
 13. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. "Protective premedication": an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:1130-6.
 14. Torda TA, Hann P, Mills G, de Leon G, Penman D. Comparison of extradural fentanyl, bupivacaine and two fentanyl-bupivacaine mixtures for pain relief after abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74:35-40.
 15. Dirks J, Fredensborg B, Christensen D, Fomsgaard J, Flyger H, Dahl J. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97:560-4.
 16. Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, Fomsgaard S, Møiniche S, Rømsing J, Dahl JB. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: A randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:322-7.
 17. Al-Mujadi H, A-Refai AR, Katzarov MG, Dehrab NA, Batra YK, Al-Qattan AR. Preemptive gabapentin reduces postoperative pain and opioid demand following thyroid surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53:268-73.
 18. Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2004; 51:358-63.
 19. Turan A, Karamanlioğlu B, Memiş D, Pinar U, Pamukçu Z, Türe M. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anaesth Analg* 2004; 98:1370-3.
 20. Fassoulaki A, Stamatakis E, Petropoulos G, Sifaka I, Hassiakos D, Sarantopoulos C. Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:136-41.
 21. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95:985-91.
 22. McLean M. Gabapentin in the management of convulsive disorders. *Epilepsia* 1999; 40:39-50.
 23. Ho KY, Gan T, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain-a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006; 126:91-101.
 24. Seib RK, Paul JE. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006; 53:461-9.

Ανασκόπηση

Νεογνική νευροτοξικότητα αναισθητικών παραγόντων

N. Ζαΐμη-Κόρδα, Ε. Ασητοπούλου

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια δίδεται όλο και μεγαλύτερη σημασία στη νευροτοξικότητα των αναισθητικών φαρμάκων σε νεογνήτητα. Η παρούσα ανασκόπηση αφορά σε δεδομένα από πειραματικές μελέτες για το θέμα αυτό. Περιγράφονται μηχανισμοί νευροτοξικότητας, υποδοχείς και νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται και φάρμακα που πιθανόν την προκαλούν. Αναφέρονται επίσης οι δυσκολίες της έρευνας, οι προβληματισμοί της επιστημονικής κοινότητας για την υιοθέτηση στην κλινική πράξη των συμπερασμάτων που προέρχονται από πειραματικές μελέτες, όπως και οι πρωτοβουλίες και τα μελλοντικά βήματα για την πλήρη διερεύνηση του θέματος.

Λέξεις κλειδιά Φαρμακολογία: Γενικά αναισθητικά. Τοξικότητα: Νευροτοξικότητα γενικών αναισθητικών. Ηλικία: Νεογνά

Η τοξικότητα φαρμάκων σε νεογνά αλλά και μεγαλύτερα παιδιά αποτελεί έναν υπαρκτό κίνδυνο για διάφορα συστήματα του οργανισμού, συμπεριλαμβανόμενου και του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η ιστορία της παιδιατρικής φαρμακολογίας περιέχει πολλά παραδείγματα τοξικότητας από τη χορήγηση φαρμάκων, είτε σε έγκυες γυναίκες, είτε σε νεογνήτητα ή μεγαλύτερα παιδιά που προκάλεσαν συγγενείς ή επίκτητες ανωμαλίες αντίστοιχα.¹ Τα αναισθητικά φάρμακα χρησιμοποιούνται αρκετά συχνά στην περιγεννητική περίοδο. Μόνο στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι περίπου 1,5 εκατομμύριο έμβρυα ή νεογνήτητα εκτίθενται κάθε χρόνο σε αναισθητικούς παράγοντες.² Η πρόβλεψη και η αποφυγή αυτού του κινδύνου είναι ιατρικό καθήκον όλων των ειδικοτήτων, αναμφισβήτητα και των αναισθησιολόγων.

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για την ασφαλή και αποτελεσματική χορήγηση των φαρμάκων στα παιδιά. Έτσι, το 1996 οι Cote και συν. χαρακτήρισαν τα παιδιά ως «ορφανά της θεραπευτικής», επειδή η φαρμακευτική τους αγωγή βασίζεται σε περιορισμένο αριθμό κλινικών μελετών.³ Είναι γνωστό ότι πολλά από

τα χορηγούμενα φάρμακα σε παιδιά δεν έχουν διερευνηθεί για παιδιατρική χρήση.¹ Η διαδικασία της προώθησης ενός νέου φαρμάκου για ανθρώπινη χρήση ξεκινάει με τις μελέτες Φάσης 1, στις οποίες το φάρμακο χορηγείται, μετά από συναίνεση, σε ενήλικες εθελοντές, υγιείς ή ασθενείς, για να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του.¹ Η πραγματοποίηση όμως παρόμοιων μελετών σε νεογνήτητα και παιδιά θεωρείται ηθικά ανεπίτρεπτη και πρακτικά δύσκολη. Έτσι ο προσδιορισμός των παιδιατρικών δόσεων συνήθως έχει σαν αφετηρία τις δόσεις των ενηλίκων, χρησιμοποιώντας εξισώσεις που βασίζονται στο σωματικό βάρος και στην επιφάνεια σώματος.¹

Οι παραπάνω λόγοι οδήγησαν την έρευνα στην πραγματοποίηση πειραματικών μελετών σε ζώα που ευρίσκονται σε φάση ταχείας ανάπτυξης, δηλαδή νεογνά. Τα πλεονεκτήματα των μελετών αυτών αφορούν: α) Την ανίχνευση κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας ή τοξικότητας, που δεν έχει φανεί από μελέτες σε ενήλικα ζώα ή ανθρώπους, β) τον πιθανό προσδιορισμό παιδιατρικών δόσεων, γ) τη χρήση επεμβατικών ερευνητικών τεχνικών που δεν μπορούν να εφαρμοστούν για ερευνητικούς σκοπούς σε ανθρώπους (τα ζώα θυσιάζονται έτσι ώστε ο εγκεφαλικός ιστός να μελετηθεί στο

Πίνακας 1. Υποδοχείς δράσης αναισθητικών φαρμάκων. (Τροποποιημένα κατά Mellon και συν.¹³). (- - -) ισχυρός ανταγωνιστής, (+++) ισχυρός αγωνιστής, (-/0) ήπιος ανταγωνιστής, (0) χωρίς δράση.

* Δεν περιγράφεται ο μηχανισμός με το οποίο δρουν τα αναισθητικά στους υποδοχείς.

Αναισθητικό	NMDA ανταγωνιστής	GABA αγωνιστής	μ - αγωνιστής
Πτητικά αναισθητικά			
Αλοθάνιο	-/0	+++	0
Ισοφλουράνιο	-/0	+++	0
Δεσφλουράνιο	-/0	+++	0
Ενφλουράνιο	-/0	+++	0
Σεβοφλουράνιο	-/0	+++	0
Ενδοφλέβια αναισθητικά			
Προποφόλη	0	+++	0
Βαρβιτουρικά	0	+++	0
Ετομιδάτη	0	+++	0
Βενζοδιαζεπίνες	0	+++	0
Κεταμίνη	---	-/0	0
Αέρια αναισθητικά			
Υποξείδιο του αζώτου	---	+++	0
Οπιοειδή			
Μορφίνη	-/0	0	+++
Πεθιδίνη	-/0	0	+++
Φεντανύλη	-/0	0	+++
Μεθαδόνη	---	0	+++
Άλλα			
Κλοραλ-υδράτη	---	+++	0
Αιθανόλη	---	+++	0

μικροσκόπιο) και δ) την πραγματοποίηση των μελετών σε συντομότερη χρονική διάρκεια σε σχέση με τους ανθρώπους (χρησιμοποιούνται ζώα όπως επίμυες που έχουν συντομότερη διάρκεια ζωής και μεγαλύτερη παραγωγικότητα).

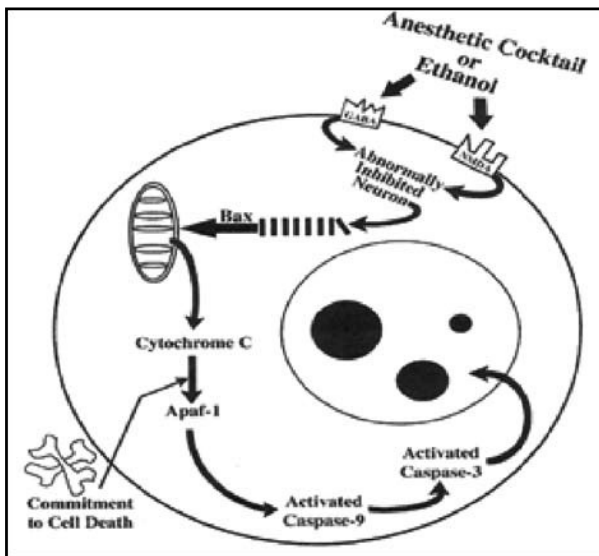
Μηχανισμός νευροτοξικότητας των αναισθητικών

Κατά τη φυσιολογική ανάπτυξη του ΚΝΣ στην περιγεννητική περίοδο αναπτύσσεται πληθώρα νευρώνων. Η αποβολή των υπεράριθμων και μη χρήσιμων νευρώνων είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη ενός φυσιολογικού σε μέγεθος, μορφολογία και λειτουργία εγκεφάλου.⁴ Η αποβολή αυτή επιτυγχάνεται με τη διαδικασία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου που ονομάζεται απόπτωση. Η απόπτωση είναι μια φυσιολογική λειτουργία ανάπτυξης των ιστών, μεταξύ αυτών και του ΚΝΣ.

Η διακοπή της φυσιολογικής αυτής διαδικασίας

μπορεί να οδηγήσει σε ενδομήτριες ανωμαλίες του εγκεφάλου ή σε πρόωρο θάνατο του εμβρύου.⁴ Αντίθετα, η αύξηση της απόπτωσης με ταχύτερο από το φυσιολογικό ρυθμό, μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνη μείωση των λειτουργικών κυττάρων και να οδηγήσει σε διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας κατά την ενηλικίωση. Για παράδειγμα, η αυξημένη νευρική απόπτωση από την αιθανόλη (NMDA ανταγωνιστής και GABA αγωνιστής ταυτόχρονα) θεωρείται ως υπεύθυνη για τις κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και τις νευρολογικές διαταραχές παιδιών που γεννήθηκαν από αλκοολικές μητέρες (νεογνικό αλκοολικό σύνδρομο).⁵ Ο μηχανισμός νευροτοξικότητας των αναισθητικών πιθανώς είναι παρόμοιος με αυτόν της αιθανόλης, δεδομένου ότι τα περισσότερα αναισθητικά φάρμακα δρουν μέσω των ίδιων υποδοχέων (πίνακας 1).

Σε μοριακό επίπεδο ο μηχανισμός της



Εικόνα 1. Μηχανισμός νευρικής απόπτωσης από την αιθανόλη. (Αναδημοσίευση από το περιοδικό Anesthesiology με έγκριση).⁵

απόπτωσης συνδέεται με την αντιροποιστική ρύθμιση προς τα πάνω των NMDA υποδοχέων λόγω του αποκλεισμού τους από τα αναισθητικά φάρμακα (π.χ. την κεταμίνη). Συνεπώς, μετά τη διακοπή του αποκλεισμού, οι υποδοχείς είναι πιο ευαίσθητοι στη διεγερτική δράση του γλουταμικού οξέος. Υπερδραστηριότητα των GABA υποδοχέων πιστεύεται ότι υπάρχει και από την παρατεταμένη διέγερση των ανώριμων νευρώνων από τους GABA αγωνιστές.⁶ Ακολουθεί μετάθεση της πρωτεΐνης BAX στη μιτοχondριακή μεμβράνη του νευρώνα και στη συνέχεια ένας καταρράκτης αντιδράσεων που καταλήγουν στη δραστηριοποίηση του ενζύμου κασπάση-3, το οποίο διασπά DNA και δομικές πρωτεΐνες, προκαλώντας έτσι τον κυτταρικό θάνατο που λέγεται απόπτωση.⁵ (Εικόνα 1)

Το GABA και το γλουταμικό οξύ φαίνεται ότι μεσολαβούν σε ένα ευρύ φάσμα διαδικασιών του ανώριμου νευρικού συστήματος (ΝΣ) όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η μετανάστευση, η δενδριτική διακλάδωση και ο σχηματισμός συνάψεων.⁷ Συνεπώς, ο αποκλεισμός των NMDA υποδοχέων και η διέγερση των GABA υποδοχέων από τα αναισθητικά στη φάση αυτή, μπορεί να επηρεάσουν, όχι μόνο την επιβίωση, αλλά και την ανατομική ανάπτυξη των νευρικών κυττάρων. Η διαταραχή της συναπτικής αποτελεσματικότητας, η οποία αποτελεί βασική αιτία απώτερων γνωσιακών διαταραχών, πιθανόν

είναι συνέπεια, όχι μόνον της απόπτωσης,⁶ αλλά και της μειωμένης δενδριτικής διακλάδωσης, διότι αφενός οι δενδριτικές απολήξεις των υπό ανάπτυξη νευρώνων αποτελούν τα πρωταρχικά σημεία συναπτικής επαφής και αφετέρου η ύπαρξη μιας πολύπλοκης και καλά οργανωμένης δενδριτικής διακλάδωσης είναι προϋπόθεση για τη δημιουργία ακέραιων νευρικών κυκλωμάτων.⁷ Το GABA και το γλουταμικό οξύ δρουν ως τροφικοί ρυθμιστές στη διαφοροποίηση νευρικών κυττάρων, στην αύξηση του μήκους και του αριθμού των νευρικών δενδριτών όπως και της πυκνότητας των συνάψεων μεταξύ τους.⁷ Όλες αυτές οι επιμέρους διαδικασίες της δενδριτικής διακλάδωσης φαίνεται να επηρεάζονται από την κεταμίνη και την προποφόλη.^{7,8,9}

Η κεταμίνη συμβάλλει επίσης στη νευροτοξικότητα μέσω έκλυσης άλλων ουσιών, όπως ντοπαμίνης, σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης στον εγκέφαλο και αδενosίνης στις νευρικές απολήξεις. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι οι ουσίες αυτές πυροδοτούν εκτεταμένη νευρική εκφύλιση.^{7,8}

Πειραματικές μελέτες νευροτοξικότητας των αναισθητικών

Από τα πρώτα αναισθητικά που ενοχοποιήθηκαν για τον κίνδυνο νευρολογικών διαταραχών στα νεογνά είναι το αλοθάνιο (δεκαετία '80). Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι επηρέασε σοβαρά το μήκος και τη διακλάδωση των δενδριτών, όπως και τη συναπτική πυκνότητα του ΚΝΣ νεογέννητων αρουραίων, κάτι που συνοδεύτηκε με γνωσιακές διαταραχές και διαταραχές συμπεριφοράς.^{10,11}

Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας αυξήθηκε μετά την ενοχοποίηση της κεταμίνης (γνωστός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων) η οποία χρησιμοποιείται στην παιδιατρική αναισθησία λόγω της αναπνευστικής και αιμοδυναμικής σταθερότητας που προσφέρει ακόμα και σε πρόωρα νεογέννητα ή σε βρέφη με συγγενείς καρδιοπάθειες. Πρώτη βιβλιογραφική αναφορά για τη νευροτοξικότητα της κεταμίνης σε νεογέννητους επίμυες θεωρείται η πειραματική μελέτη των Ιkonomidou και συν. το 1999.¹² Η κεταμίνη χορηγήθηκε υποδόρια σε επίμυες επτά ημερών με επτά επαναλαμβανόμενες ανά τακτά διαστήματα δόσεις των 20 mg/kg εντός εννέα ωρών. Είκοσι τέσσερις ώρες μετά την τελευταία δόση,

Πίνακας 2. Σχέση της νευρικής απόπτωσης με τη συγκέντρωση της κεταμίνης στο πλάσμα. (Τροποποιημένα κατά Mellon, Simone και Rappaport¹³).

Δόση κεταμίνης	10 mg/kg x 7	20 mg/kg x 7	20 mg/kg x 1
Στοιχεία απόπτωσης	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Συγκέντρωση στο πλάσμα	2,06 (0,21)	13,94 (3,82)	5,59 (1,66)

διαφορετικές τομές από τον εγκέφαλο έδειξαν εκτεταμένη νευρική απόπτωση (μέχρι και 38 φορές μεγαλύτερη από το φυσιολογικό).¹²

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ έλαβε υπόψη του αυτά τα ευρήματα και προχώρησε σε περαιτέρω διερεύνηση της υπόθεσης (μολονότι στις ΗΠΑ η κεταμίνη δεν έχει έγκριση χορήγησης σε ασθενείς κάτω των 16 ετών).¹³ Προκαταρκτική πειραματική μελέτη από το Κέντρο Εκτίμησης και Έρευνας Φαρμάκων (CDER) του FDA επιβεβαίωσε τη νευρική απόπτωση από την κεταμίνη. Ακολούθησε συνεργασία του CDER με το Εθνικό Κέντρο Τοξικολογικών Ερευνών (NCTR).¹³ Η πρώτη πειραματική μελέτη της συνεργασίας αυτής εκτίμησε τη νευροτοξικότητα της κεταμίνης σε νεογέννητους επίμυες αλλά σε μικρότερες δόσεις και για συντομότερη διάρκεια έκθεσης, συσχέτισε τα ιστολογικά ευρήματα με τις χορηγούμενες δόσεις αλλά και με τις συγκεντρώσεις της κεταμίνης στο πλάσμα και αξιοποίησε και άλλες ιστολογικές τεχνικές εκτός από τη χρώση με άργυρο.¹⁴ Επιβεβαιώθηκε εκ νέου ότι η δοσολογία της κεταμίνης που χρησιμοποιήθηκε από τους Ικονομίδου και συν. οδηγεί σε αυξημένη νευρική εκφύλιση. Αντίθετα μικρότερες επαναλαμβανόμενες δόσεις (10 mg/kg x 7) ή εφάπαξ δόση των 20 mg/kg, δεν οδηγούσαν σε αύξηση τη νευρικής απόπτωσης. Η προκαλούμενη συνεπώς από την κεταμίνη νευροτοξικότητα σε νεογέννητα ποντίκια εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου και από τη διάρκεια έκθεσης. Επίσης βρέθηκε ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ της έκτασης της νευρικής απόπτωσης και των τιμών της συγκέντρωσης της κεταμίνης στο πλάσμα. Η συγκέντρωση της κεταμίνης στο πλάσμα ήταν επτά φορές μεγαλύτερη στην ομάδα που προκάλεσε την απόπτωση σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες (πίνακας 2).¹³

Έχουν γίνει και γίνονται μελέτες *in vivo* και *in vitro* σε διάφορα κέντρα και πανεπιστημιακά εργαστήρια εκτός του FDA. Ο σχεδιασμός τους διαφέρει ως προς το είδος, τις δόσεις ή το συνδυασμό

φαρμάκων, τη διάρκεια έκθεσης, το είδος και την ηλικία των νεογέννητων ζώων, τη μελέτη ή όχι των απώτερων νευρολογικών επιπτώσεων.

Σε νεογέννητους επίμυες η κεταμίνη σε μεμονωμένες δόσεις των 0, 10, 20, 30 και 40 mg/kg προκάλεσε δοσοεξαρτώμενη νευρική απόπτωση, η οποία από τη δόση των 20 mg/kg και πάνω έγινε στατιστικά σημαντική συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (0 mg/kg). Στην ίδια μελέτη, η χορήγηση μιδαζολάμης 9 mg/kg προκάλεσε επίσης νευρική απόπτωση, ενώ ο συνδυασμός της κεταμίνης 40 mg/kg με μιδαζολάμη 9 mg/kg προκάλεσε μεγαλύτερη απόπτωση από το κάθε φάρμακο ξεχωριστά.¹⁵

Η έκθεση καλλιεργείων κυττάρων από τον ιπτόκαμπο νεογέννητων επιμύων 4, 7 και 14 ημερών σε 1,5% ισοφλουράνιο για 1, 3 και 5 ώρες έδειξε ότι η πιο ευαίσθητη ηλικία είναι η 7η ημέρα μετά τη γέννηση και ότι η νευροτοξικότητα αυξάνεται αναλογικά με τη διάρκεια έκθεσης στο πτητικό αναισθητικό.¹⁶ Μελέτη των Fredriksson και συν. σε ποντίκια 10 ημερών έδειξε ότι η προποφόλη σε συνδυασμό με την θειοπεντάλη προκαλούν νευρικό κυτταρικό θάνατο που οδηγεί σε νευρικά λειτουργικά ελλείμματα κατά την ενηλικίωσή τους.¹⁷ Τον κίνδυνο των απώτερων νευρολογικών επακόλουθων από τη χορήγηση κυρίως συνδυασμού αναισθητικών στην περιγεννητική ηλικία επιβεβαιώνουν και άλλες πειραματικές μελέτες.^{18,19}

Πρόσφατη ανασκόπηση εκτιμά δεδομένα από τις μέχρι τώρα κλινικές και πειραματικές μελέτες και καταλήγει σε σημαντικά συμπεράσματα.⁴ Διαπιστώνεται ότι στους ανθρώπους η έκβαση της ανατομικής και λειτουργικής νευρολογικής ανάπτυξης, μετά την έκθεση σε αναισθητικά των νεογέννητων που υποβάλλονται σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις, δεν έχει μελετηθεί με προδρομικές μελέτες για κανένα από τα αναισθητικά. Υπάρχουν μόνον αναφορές περιπτώσεων ή μεμονωμένων περιστατικών για παροδικές νευρολογικές διαταραχές κατόπιν υπερδοσολογίας από λάθος ή παρατεταμένης

χορήγησης για καταστολή σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Οι διαταραχές αυτές αποδόθηκαν σε συμπτώματα στέρησης ή ταχυφυλαξίας. Ελάχιστες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν αύξηση της επίπτωσης των γνωσιακών διαταραχών σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε βαριές χειρουργικές επεμβάσεις κατά τη νεογνική ηλικία σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να αποδίδονται και σε άλλους παράγοντες, όπως η αιμοδυναμική αστάθεια, η υποξαιμία, η βαρύτητα της προεγχειρητικής κλινικής εικόνας, το ισχυρό χειρουργικό στρες και οι πιθανές μετεγχειρητικές επιπλοκές. Σε πειραματικό επίπεδο, η κεταμίνη και το ισοφλουράνιο είναι τα πιο μελετημένα αναισθητικά και φαίνεται ότι προκαλούν απότομη και εκτεταμένη νευρική εκφύλιση, η οποία συνοδεύεται από μεταγενέστερη νευρολογική δυσλειτουργία. Η εκφύλιση αυτή εξαρτάται α) από τη δόση με ουδό εμφάνισης τα 10-20 mg/kg για την κεταμίνη και τη συγκέντρωση 1,5% για το ισοφλουράνιο και β) από τη διάρκεια έκθεσης. Οι βενζοδιαζεπίνες, τα βαρβιτουρικά και η προποφόλη προκαλούν δόσοεξαρτώμενη αύξηση της νευρικής εκφύλισης, χωρίς όμως παρατεταμένες νευρολογικές συνέπειες. Αντίθετα, πειραματικά μοντέλα με ενήλικα ζώα αναφέρουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες των βαρβιτουρικών, της προποφόλης και της κεταμίνης σε εστιακή εγκεφαλική ισχαιμία. Το σεβοφλουράνιο, το πιο διαδεδομένο πτητικό αναισθητικό σήμερα στην παιδιατρική αναισθησία, δεν έχει μελετηθεί ακόμα πειραματικά ή κλινικά. Τέλος, άλλες ουσίες όπως η μελατονίνη, η δεξμεδετομιδίνη, η πιλοκαρπίνη και το αναισθητικό αέριο ξένο μειώνουν τη νευρική απόπτωση που προκαλεί το ισοφλουράνιο.

Η μελέτη των Ikonomidou και συν. και μεταγενέστερες πειραματικές μελέτες που επιβεβαίωσαν την αναισθητική νευροτοξικότητα σε νεογνήτα, δημιούργησαν ανησυχίες για την ασφάλεια των αναισθητικών στον άνθρωπο.^{12,14,15,16,17,18} Δημιουργήθηκε το ερώτημα, εάν τα ευρήματα των πειραματικών μελετών είναι αρκετά πειστικά, ώστε να γυρίσουμε σε παλιές συνήθειες, δηλαδή να καταργήσουμε τη χορήγηση αναισθησίας σε νεογνήτα που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις ή άλλες επώδυνες διαδικασίες. Η πιο δημοφιλής αντιπαράθεση είναι ανάμεσα στον Olney και τους Soriano και Anand^{2,5,20,21,22,23,24} και αφορά στη

μεθοδολογία των πειραματικών μελετών και την κλινική σημασία τους.

Ερωτηματικά σχετικά με τα συμπεράσματα πειραματικών μελετών

1. Μεθοδολογία

Το πρώτο ερώτημα αφορά στη δοσολογία, συγκεκριμένα κατά πόσον οι δόσεις των φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί μπορούν να συγκριθούν με τις δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο πλάσμα εξαρτάται από τη δόση και από τις φαρμακοκινητικές του ιδιότητες. Η ανάγκη για μεγαλύτερες δόσεις στα ζώα για το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα, μπορεί να εξηγηθεί μόνο μερικώς από τις φαρμακοκινητικές διαφορές με τον άνθρωπο. Αυτό σημαίνει ότι πιθανώς διαφέρει η φαρμακοδυναμική, δηλαδή ο μηχανισμός με το οποίο το φάρμακο επιδρά στα ζώα και στον άνθρωπο. Επομένως, δεν μπορούν να συγκριθούν οι κλινικές συνέπειες ενός φαρμάκου σε διαφορετικά είδη ζώων, όταν οι δραστικές δόσεις είναι διαφορετικές.²³

Η βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου είναι ανάλογη, όχι μόνο με τη δόση ενός φαρμάκου, αλλά και με τη διάρκεια χορήγησης. Η διάρκεια έκθεσης στα αναισθητικά αποτελεί επίσης ένα σημείο αντιπαράθεσης. Οι εννέα ώρες αναισθησίας είναι υπερβολικά μεγάλο διάστημα για τα ποντίκια. Με βάση τη συνολική διάρκεια ζωής τους και το ρυθμό ανάπτυξής τους, το διάστημα αυτό αντιστοιχεί σε μερικές εβδομάδες αναισθησίας σε νεογέννητα ανθρώπων.^{1,2}

Άλλο ερώτημα αφορά στην ύπαρξη επιπλέον παραγόντων κινδύνου για νευρική βλάβη στους οποίους εκτίθενται τα πειραματόζωα κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθητικών. Τέτοιοι παράγοντες είναι η υποξαιμία, η υπόταση και η υπογλυκαιμία. Το μικρό μέγεθος και η δυσκολία ακινητοποίησης των ζώων δεν επιτρέπουν την εφαρμογή συνεχούς monitoring του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος ή άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων, ενώ ταυτόχρονα, υπάρχει μειωμένος θηλασμός και επηρεασμένη θρέψη.^{2,22}

Η απουσία του επώδυνου ερεθίσματος στις πειραματικές μελέτες αποτελεί επιπλέον σημείο

διαφοροποίησης από την κλινική πραγματικότητα και μπορεί να οδηγήσει σε λάθος συμπεράσματα.^{2,22} Επαναλαμβανόμενο επώδυνο ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει νευρική εκφύλιση, η οποία μειώνεται από τη χορήγηση μικρών δόσεων κεταμίνης.²³

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πειραματικές μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν τη νευροτοξική δράση των αναισθητικών. Το γεγονός αυτό δημιουργεί ερωτηματικά για τα πρωτόκολλα των αναισθητικών που χορηγούνται, τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της νευρικής απόπτωσης και, συνεπώς, τη σημασία των πειραματικών μελετών.

Απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα προσπαθεί να δώσει ο Olney και η ομάδα του βεβαιώνοντας ότι οι δόσεις της κεταμίνης που χρησιμοποιήσαν δεν είναι υπερβολικές. Η ED₅₀ της κεταμίνης για να προκαλέσει αναισθησία στα ποντίκια είναι πάνω από 80 mg/kg σωματικού βάρους, δηλαδή 8-16 φορές υψηλότερη από αυτήν σε ανθρώπινα νεογνήματα (5-10 mg/kg ενδομυϊκά). Η δόση της κεταμίνης μέχρι 40 mg/kg που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες τους αντιστοιχεί σε δόση 2,5-5 mg/kg EM σε ανθρώπους. Οι παραπάνω δόσεις και στα ποντίκια και στους ανθρώπους προκαλούν μόνο καταστολή, με διατήρηση αντανακλαστικών και αντιδράσεων στα επώδυνα ερεθίσματα, επομένως μπορεί να θεωρηθούν συγκρίσιμες μεταξύ τους.¹⁵ Ο Olney υποστηρίζει επίσης ότι ακόμα και μια μοναδική, μικρή δόση κεταμίνης (20 mg/kg) προκαλεί στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη απόπτωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.⁵ Τέλος, οι διαφορετικές δοσολογικές ανάγκες είναι χαρακτηριστικό των παρεντερικών αναισθητικών, αλλά όχι των πτητικών αναισθητικών. Η συγκέντρωση 1,5% ισοφλουρανίου που προκαλεί νευροτοξικότητα σε επίμυες είναι απόλυτα συγκρίσιμη με αυτήν που χρησιμοποιείται καθημερινά για αναισθησία σε ανθρώπους.²⁴

Σε μια από τις μελέτες της ίδιας ομάδας, τα αέρια αίματος που καταγράφηκαν ανά τακτά χρονικά διαστήματα δεν έδειξαν υποξαιμία ή διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας.¹⁵ Τα ποντίκια διατηρούσαν το ρόδινο χρώμα, ενώ ανάμεσα στις εγχύσεις των φαρμάκων τα άφηναν να θηλάζουν και το στομάχι τους φαινόταν να είναι γεμάτο με γάλα. Επίσης ο Olney υποστηρίζει ότι η υπόταση, η υποξαιμία και η υπογλυκαιμία προκαλούν νέκρωση

και όχι απόπτωση των νευρώνων, κάτι το οποίο διαφοροποιείται μικροσκοπικά.^{5,15}

Για τις μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν τη νευροτοξικότητα των αναισθητικών, η πιθανή εξήγηση των αρνητικών ευρημάτων τους είναι ότι η εξέταση του εγκεφάλου δεν έχει γίνει στην κατάλληλη χρονική στιγμή και με κατάλληλη ιστολογική μέθοδο. Οι πιο ευαίσθητοι νευρώνες πεθαίνουν και αποβάλλονται μέσω φαγοκυττάρωσης εντός 6-12 ωρών μετά τη διακοπή αναισθησίας, ενώ οι πιο ανθεκτικοί θα υποστούν φαγοκυττάρωση στις 18-24 ώρες. Οι προσπάθειες για την ανίχνευση της απόπτωσης πέραν του 24ώρου μετά την έκθεση στα αναισθητικά είναι μάταιες.²⁴ Η χρώση με άργυρο είναι χρήσιμη για την ανίχνευση της σοβαρής απόπτωσης από μεγάλες δόσεις αναισθητικών. Δεν ανιχνεύει την πρόιμη απόπτωση των ευαίσθητων νευρώνων από μικρότερες δόσεις αναισθητικών, κάτι το οποίο κάνει η άνοσο-ιστολογική μέθοδος με το ένζυμο κασπάση-3.²⁴

Είναι σκόπιμο να αναφερθεί και πάλι ότι η νευροτοξικότητα αναισθητικών μπορεί να μη συνδέεται μόνο με την απόπτωση, αλλά και με την μειωμένη ικανότητα δένδριτικής διακλάδωσης, αφού η κεταμίνη και η προποφόλη φαίνεται να την επηρεάζουν σημαντικά, ακόμα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα που δεν προκαλούν απόπτωση.^{8,9}

2. Κλινική σημασία

Τα ερωτηματικά προέρχονται βασικά από τις διαφορές ανάπτυξης νευρικού ιστού ανάμεσα στον άνθρωπο και τα πειραματόζωα. Η ανάπτυξη και ωρίμανση του ΚΝΣ στα θηλαστικά περιλαμβάνει περίπλοκες κυτταρικές διαδικασίες όπως η διαφοροποίηση, η μετανάστευση στον τελικό προορισμό, ο πολλαπλασιασμός, η δένδριτική διακλάδωση, η σύναψη και η μυελινοποίηση. Η χρονική περίοδος που συμβαίνουν και η διάρκεια για να ολοκληρωθούν οι συγκεκριμένες διαδικασίες αλλάζει από είδος σε είδος. Για παράδειγμα, η περίοδος της συναπτο-γένεσης, κατά την οποία οι επίμυες φαίνεται να είναι πιο ευπρόσβλητοι στην αναισθητική νευροτοξικότητα (3η-7η ημέρα μετά τη γέννηση), αντιστοιχεί στους ανθρώπους σε μια περίοδο από το 2ο-3ο τρίμηνο της κύησης έως και το 3ο έτος της ζωής. Για το λόγο αυτό στους ανθρώπους

ακόμα και μια πολύωρη περιγεννητική έκθεση στα αναισθητικά θεωρείται πολύ πιο σύντομη, άρα και λιγότερο βλαπτική από ότι στα πειραματόζωα.²³ Πρόσφατες τεχνικές, μεγαλύτερης ακριβείας, προσδιορίζουν ότι η 7η μέρα μετά τη γέννηση στους επίμυες αντιστοιχεί στη 17η-22η ημέρα κύησης στους ανθρώπους.²³ Συνεπώς, στους ανθρώπους τα αναισθητικά πιθανά να βλάπτουν περισσότερο, όταν χορηγούνται κατά την κύηση.

Επίσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη η αξιολογώσιμη δυνατότητα ανάκαμψης των νευρικών κυττάρων στα νεογέννητα μετά από εγκεφαλικές βλάβες² καθώς και το γεγονός ότι η χορήγηση αναισθησίας και αναλγησίας στα νεογέννητα βελτιώνει τη μετεγχειρητική τους έκβαση. Ο πόνος στα νεογνά προκαλεί μακροχρόνιες διαταραχές στη διαδικασία αίσθησης του πόνου (υπεραλγησία) και στη συμπεριφορά, ενώ η ορμονική και μεταβολική απάντηση στο χειρουργικό στρες αυξάνει τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα.^{25,26} Επομένως, θα ήταν επικίνδυνο να καταργήσουμε την αναισθησία στα νεογέννητα, ενώ ακόμα δεν έχει επιβεβαιωθεί ο φόβος της νευροτοξικότητας.

Σαφώς, ούτε η πλευρά του καθηγητή Olney υποστηρίζει την υιοθέτηση στην κλινική πράξη των συμπερασμάτων των πειραματικών μελετών χωρίς την περαιτέρω διερεύνησή τους. Υποστηρίζουν ότι οι διαφορές ανάμεσα στα θηλαστικά μπορούν να ξεπεραστούν με πειραματικές μελέτες σε πιθήκους. Η ομοιότητα των πιθήκων με τον άνθρωπο, όσον αφορά στη φυσιολογία, φαρμακολογία, μεταβολισμό και στο σύστημα αναπαραγωγής (ιδιαίτερα κατά την εγκυμοσύνη), όπως και η δυνατότητα εφαρμογής monitoring στους πιθήκους, τους καθιστά ιδανικό πειραματικό μοντέλο.⁶ Οι μέχρι τώρα μελέτες σε πιθήκους επιβεβαιώνουν την ανάπτυξη νευρικής απόπτωσης μετά την έκθεση σε αναισθητικά, ακόμα και για λιγότερο από οκτώ ώρες.²⁴ Το γεγονός αυτό απορρίπτει τον ισχυρισμό ότι στους ανθρώπους απαιτείται μεγαλύτερης διάρκειας έκθεση στα αναισθητικά (μέχρι και δύο εβδομάδες) για να προκληθεί σημαντική νευροτοξικότητα.

Τα κύτταρα που έχουν υποστεί απόπτωση θα μπορούσαν να αντικατασταθούν ή να αναπληρωθούν λειτουργικά από γειτονικά κύτταρα. Είναι λογικό να περιμένουμε σημαντική ανάκαμψη της εγκεφαλικής λειτουργίας εφόσον το παθολογικό

αυτό φαινόμενο συμβαίνει σε μια περίοδο μεγάλης νευροπλαστικότητας.²⁴ Αυτό δεν σημαίνει όμως ότι μπορούμε να παραβλέψουμε τα συμπεράσματα των πειραματικών μελετών.

Το μέλλον

Εκτός από τις αρχικές πρωτοβουλίες που ήδη αναφέρθηκαν, ο FDA έχει χαράξει τα επόμενα βήματα για την έρευνα στο μέλλον. Θα πρέπει να ξεπεραστούν περιορισμοί που αφορούν στις διαφορές ανάμεσα στα θηλαστικά και να βρεθεί το ασφαλές όριο της δόσης και της διάρκειας έκθεσης για κάθε αναισθητικό. Τα επόμενα στάδια έρευνας σύμφωνα με το NCTR και το CDER¹³ είναι:

1. Η νευροτοξικότητα της κεταμίνης σε νεογέννητους επίμυες και πιθήκους έχει αποδειχθεί. Η έρευνα για την κεταμίνη θα πρέπει να συνεχιστεί με πιθήκους για τον προσδιορισμό του ανώτερου ασφαλούς ορίου της δόσης και της διάρκειας έκθεσης, την εξακρίβωση της ευπρόσβλητης στη νευροτοξικότητα νεογνικής ηλικίας και τον εντοπισμό πιθανών μεταγενέστερων νευρολογικών επιπτώσεων.

2. Θα πρέπει να γίνουν προσπάθειες για την ανεύρεση μη επεμβατικής τεχνικής απεικόνισης του εγκεφάλου ανά τακτά διαστήματα, κατά και μετά την έκθεση στο αναισθητικό, που να επιτρέπει την ανίχνευση νευρικής εκφύλισης σε κλινικές μελέτες με ανθρώπους και να χρησιμοποιηθεί και ως monitoring στην καθημερινή πρακτική.

3. Τα υπόλοιπα αναισθητικά φάρμακα θα πρέπει να εκτιμηθούν το καθένα ξεχωριστά με in vitro μελέτες (σε καλλιέργειες νευρικού ιστού) ώστε να προσδιορισθούν συνθήκες και μηχανισμοί που πιθανά προκαλούν νευρική τοξικότητα. Οι μελέτες in vitro επιτρέπουν τη χρήση μικρού αριθμού ζώων (δύο έως τρία),²⁷ σημαντικό πλεονέκτημα για ζώα με μικρή παραγωγικότητα, όπως οι πίθηκοι. Με βάση τα δεδομένα από τις μελέτες αυτές, τα «ένοχα» φάρμακα θα μπουν σε σειρά προτεραιότητας για μεταγενέστερες in vivo μελέτες, πρώτα σε επίμυες και στη συνέχεια, εάν χρειασθεί, και σε πιθήκους. Με τον ίδιο τρόπο θα ακολουθήσει έρευνα για τη μελέτη συνδυασμών φαρμάκων, ώστε να προσδιορισθεί εάν υπάρχει συνέργεια ή όχι στη προκαλούμενη νευροτοξικότητα.

4. Σε κλινικό επίπεδο, καλά σχεδιασμένες

επιδημιολογικές μελέτες θα βοηθήσουν στον εντοπισμό πιθανών νευρικών λειτουργικών ελλειμμάτων σε παιδιά που έχουν λάβει γενική αναισθησία στη νεογνική περίοδο. Βέβαια, η διάρκεια της αναισθησίας εξαρτάται από τη διάρκεια της επέμβασης και κατ' επέκταση από την ικανότητα του χειρουργού.

Οι ενέργειες του FDA προβλέπουν όχι μόνον τον επιστημονικό σχεδιασμό της έρευνας αλλά και την προώθησή της μέσω ενός συγκεκριμένου νομοθετικού πλαισίου.²⁸ Από το 1997 στις ΗΠΑ, η νομοθεσία παρέχει κίνητρα στις φαρμακευτικές εταιρίες για τη μελέτη των φαρμάκων τους σε παιδιατρικούς ασθενείς. Επίσης προβλέπει τη μελέτη φαρμάκων χωρίς αποκλειστικότητα αγοράς (off-patent) από πανεπιστημιακά εργαστήρια και επιστημονικά κέντρα. Για το λόγο αυτό εκδίδεται κάθε χρόνο λίστα φαρμάκων για τα οποία επείγει να γίνουν παιδιατρικές μελέτες. Τα παραπάνω έχουν οδηγήσει σε περισσότερες από 100 αναθεωρήσεις περιγραφών φαρμάκων από το 1997.²⁸

Συμπεράσματα

Σε πειραματικό επίπεδο, η χορήγηση

αναισθητικών προκαλεί σημαντική και εκτεταμένη νευρική απόπτωση. Τα πιο μελετημένα φάρμακα είναι η κεταμίνη και το ισοφλουράνιο. Το μέγεθος της νευρικής απόπτωσης είναι ευθέως ανάλογο με τη δόση του φαρμάκου και τη διάρκεια έκθεσης σε αυτό, ενώ η ευαισθησία φαίνεται να συνδέεται με την περίοδο της συναπτο-γένεσης. Ο συνδυασμός φαρμάκων φαίνεται να είναι πιο επικίνδυνος. Στην κλινική πράξη δεν έχουν τεκμηριωθεί ακόμα παρόμοια ευρήματα, ούτε μπορούν ακόμα να υιοθετηθούν τα ευρήματα των πειραματικών μελετών. Ωστόσο, όταν οι αναισθησιολόγοι χορηγούν αναισθησία σε νεογνά και παιδιά, πρέπει να αποφεύγουν μεγάλες δόσεις, την παρατεταμένη διάρκεια έκθεσης ή συνδυασμούς πολλών αναισθητικών παραγόντων. Η αναβολή χειρουργικών επεμβάσεων στην περιγεννητική περίοδο (εφόσον είναι εφικτή) με χρήση εναλλακτικών θεραπειών, η έμφαση στις περιοχικές τεχνικές χορήγησης αναισθησίας στα νεογνήνητα, στις καισαρικές τομές ή σε άλλες επεμβάσεις σε εγκυμονούσες γυναίκες, πιθανώς να συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου και σε μεγαλύτερη ασφάλεια.

Summary

N. ZAIMI-KORDHA, H. ASKITOPOULOU. **Neonatal neurotoxicity from anaesthetics.** *Acta Anaesthesiol Hell* 2010; 43:49-57.

The present review refers to the experimental data about anaesthetic neurotoxicity in the perinatal period. The mechanisms, receptors and neurotransmitters involved in neurotoxicity, the implicated drugs, the difficulties of research and the uncertainty of the scientific community about the clinical importance of the experimental results are described. The initiatives and the future steps for the investigation and full elucidation of this problem are reported.

Βιβλιογραφία

1. Berde C, Cairns B. Developmental pharmacology across species: Promise and problems. *Anesth Analg* 2000; 91:1-5.
2. Anand K, Soriano S. Anesthetic agents and the immature brain: Are these toxic or therapeutic? *Anesthesiology* 2004; 101:527-30.
3. Coté CJ, Kauffman RE, Troendle GJ, Lambert GH. Is the "therapeutic orphan" about to be adopted? *Pediatrics* 1996; 98:118-23.
4. Loepeke A, Soriano S. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg* 2008; 106:1681-1707.
5. Olney J, Young C, Wozniak D, Ikonomidou C, Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans? *Anesthesiology* 2004; 101:273-5.
6. Wang C, Slikker W. Strategies and experimental models for evaluating anesthetics: Effects on the developing nervous system. *Anesth Analg* 2008; 106:1643-58.

7. Gascon E, Klauser J, Kiss J. Z, Vutskits L. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing nervous system. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24:213-24.
8. Vutskits L, Gascon E, Tassonyi E, Kiss JZ. Effects of ketamine on dendritic arbor development and survival of immature GABAergic neurons in vitro. *Toxicological Science* 2006; 91:540-9.
9. Vutskits L, Gascon E, Tassonyi E, Kiss JZ. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated g-aminobutyric acid-positive interneurons. *Anesthesiology* 2005; 102:970-6.
10. Uemura E, Bowman RE. Effects of halothane on cerebral synaptic density. *Exp Neurol* 1980; 69:135-42.
11. Uemura E, Ireland WP, Levin ED, Bowman RE. Effects of halothane on the development of rat brain: a golgi study of dendritic growth. *Exp Neurol* 1985; 89:503-19.
12. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, Tenkova TI, Stefovskaja V, Turski L, Olney J. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283:70-4.
13. Mellon D, Simone A, Rappaport B. Use of anesthetic in neonates and young children. *Anesth Analg* 2007; 104:509-20.
14. Scallet A, Schmued L, Slikker W, Grunberg N, Faustino P, Davis H, Lester D, Pine P, Sistare F, Hanig J. Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. *Toxicol Sci* 2004; 81:364-70.
15. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin Y, Tenkova T, Wang H, Labruyere J, Olney J. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol* 2005; 146:189-97.
16. Faberowski L, Zhang H, Ing R, Pearlstein R, Warner D. Isoflurane-induced neuronal degeneration: An evaluation in organotypic hippocampal slice cultures. *Anesth Analg* 2005; 101:651-7.
17. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and γ -aminobutyric acid type a receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioural deficits. *Anesthesiology* 2007; 107:427-36.
18. Jevtovic-Todorovic V, Hartman R, Izumi Y, Benshoff N, Dikranian K, Zorumski C, Olney J, Wozniak D. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23:876-82.
19. Fredriksson A, Archer T, Alma H, Gordh T, Eriksson P. Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res* 2004; 153: 367-76.
20. Todd M. Anesthetic neurotoxicity: The collision between laboratory neuroscience and clinical medicine. *Anesthesiology* 2004; 101:272-3.
21. Anand K. Anesthetic neurotoxicity in newborns. Should we change clinical practice? *Anesthesiology* 2007; 107:2-4.
22. Soriano S, Anand K, Rovnaghi R, Hickey P. Of mice and men: Should we extrapolate rodent experimental data to the care of human neonates? *Anesthesiology* 2005; 102:866-8.
23. Loepeke A, McGowan F, Soriano S. CON: The toxic effects of anesthetics in the developing brain: The clinical perspective. *Anesth Analg* 2008; 106:1664-9.
24. Jevtovic-Todorovic V, Olney J. PRO: Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis: Status of the evidence. *Anesth Analg* 2008; 106:1659-63.
25. Anand KJS. Relationships between stress responses and clinical outcome in newborns, infants and children. *Crit Care Med* 1993; 21:S358-9.
26. Bouwmeester NJ, Anand KJS, van Dijk M, Hop WC, Boomsma F, Tibboel D. Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 years: A double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. *Br J Anaesth* 2001; 87:390-9.
27. Wang C, Sadvova N, Hotchkiss C, Scallet A, Patterson T, Hanig J, Paule M, Slikker W. Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors by ketamine produces loss of postnatal day 3 monkey frontal cortical neurons in culture. *Toxicol Sci* 2006; 91:192-201.
28. Schultheis L, Mathis L, Roca R, Simone A, Hertz S, Rappaport B. Pediatric drug development in anesthesiology: An FDA perspective. *Anesth Analg* 2006; 103:49-51.

Κλινική περίπτωση

Βαριά αντίδραση υπερευαισθησίας μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικού σε ασθενή υπό περιοχική αναισθησία

Κ. Στρουμπούλης, Ν. Καλαντζή, Χ. Μιχαλολιάκου

Περίληψη

Οι βαριές αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά τη χορήγηση αντιβιοτικού κατά την αναισθησία δεν είναι συχνές. Παρουσιάζεται σπάνια περίπτωση βαριάς αντίδρασης υπερευαισθησίας μετά τη διεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικού σε ασθενή με συνείδηση, χωρίς προηγούμενο ιστορικό υπερευαισθησίας, ο οποίος υποβλήθηκε σε πλαστική βουβωνοκήλης υπό περιοχική αναισθησία. Συζητούνται η σπάνια αυτή περίπτωση, η διαφορική της διάγνωση, η θεραπεία της και τα σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα.

Λέξεις κλειδιά: Αλλεργία: Αντίδραση υπερευαισθησίας. Αντιβιοτικά. Αναισθησία.

Η εμφάνιση αντίδρασης υπερευαισθησίας κατά την αναισθησία αποτελεί γενικά ένα σπάνιο σύμπτωμα του οποίου η συχνότητα κυμαίνεται από 1 σε 10.000-20.000 περιστατικά.¹⁻³ Τα αίτια που μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά την αναισθησία ποικίλλουν και ο ανααισθησιολόγος οφείλει να τα γνωρίζει και να είναι προετοιμασμένος να αντιμετωπίσει τις ενδεχομένως σοβαρές επιπτώσεις τους στον ασθενή. Γενικά η εμφάνιση βαριάς αντίδρασης υπερευαισθησίας μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικού αποτελεί αρκετά συχνή επιπλοκή στην κλινική πράξη, η επίπτωσή της όμως κατά τη διάρκεια της αναισθησίας είναι σχετικά σπάνια. Περιγράφουμε μία σπάνια περίπτωση βαριάς αντίδρασης υπερευαισθησίας μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικού κατά τη διάρκεια επέμβασης υπό περιοχική αναισθησία, τον τρόπο αντιμετώπισής της και τα σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα.

Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής ηλικίας 72 ετών, βάρους 74 kg, προσήλθε για πλαστική αποκατάσταση δεξιάς βουβωνοκήλης. Η επέμβαση ήταν προγραμματισμένη. Από τον προεγχειρητικό έλεγχο και τη λήψη του ιστορικού από τον ασθενή προέκυψε ότι προέκυπε για βαρύνουσα καπνιστή (1,5x35 pack-years), πάσχοντα από σακχαρώδη Ανααισθησιολογικό Τμήμα, Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά»

διαβήτη από 10ετίας σε αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία. Επιπλέον έπασχε από νεόπλασμα ουροδόχου κύστης και είχε υποβληθεί σε ενδοκυστεκτομή εγχύσεις χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Τέλος, δεν αναφερόταν καμία προηγούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακα. Ο ασθενής είχε ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό και είχε υποβληθεί στο παρελθόν σε χειρουργικές επεμβάσεις για πλαστική αποκατάσταση αριστερής βουβωνοκήλης προ 11 ετών υπό υπαραχνοειδή αναισθησία και για εκτομή πολυπόδων ουροδόχου κύστης προ πέντε ετών υπό γενική αναισθησία. Ο ασθενής δεν ανέφερε κανένα πρόβλημα από την αναισθησία ή κατά την ανάνηψη.

Κατά την κλινική εξέταση της καρδιάς και των πνευμόνων του ασθενούς δεν βρέθηκε κάποιο παθολογικό στοιχείο. Η ακτινογραφία θώρακος, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η γενική αίματος και οι εξετάσεις ελέγχου πηκτικότητας του ασθενούς ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων, χωρίς καμία παθολογική ένδειξη. Από το βιοχημικό έλεγχο, το μόνο παθολογικό εύρημα ήταν οι τιμές σακχάρου ορού (222 mg/dL). Δόθηκαν οδηγίες για διακοπή των αντιδιαβητικών δισκίων και ρύθμιση του σακχάρου με υποδόρια ινσουλίνη δύο ημέρες προ του χειρουργείου.

Επιλέχθηκε να υποβληθεί ο ασθενής σε υπαραχνοειδή αναισθησία. Πριν από την έναρξη της αναισθησίας τοποθετήθηκε στον ασθενή

φλεβοκαθετήρας 18 G και άρχισε ταχεία έγχυση ορού Ringer's Lactated. Μετά τη διήθηση του σημείου της παρακέντησης με τοπικό αναισθητικό, χορηγήθηκαν μέσω βελόνης Quincke 25 G, 3 ml υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης 0,5% w/v στο διάστημα O₃-O₄. Αφού εκτιμήθηκε ότι είχε εγκατασταθεί ο αποκλεισμός στο ύψος του Θ₁₀ δερμοτομίου, άρχισε η επέμβαση. Το περιεγχειρητικό monitoring περιλάμβανε ηλεκτροκαρδιογράφημα τριών απαγωγών, σφυγμικό οξύμετρο και μη αιματηρή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με τη μέθοδο της ταλαντωσιμετρίας. Στον ασθενή τοποθετήθηκε επίσης μάσκα Venturi 31% στα 7 L.min⁻¹ παρεχόμενου οξυγόνου.

Κατά τα πρώτα 50 λεπτά της επέμβασης ο ασθενής παρέμενε αιμοδυναμικά σταθερός, ήταν ήρεμος, δεν ανέφερε καμία ενόχληση και ο κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε O₂ στο περιφερικό αίμα κυμαίνονταν από 97% έως 98%. Στο σημείο αυτό, ζητήθηκε από τους χειρουργούς να χορηγηθεί ενδοφλέβια αντιβίωση αμπικιλίνης-σουλπακτάμης 3 g. Το αντιβιοτικό αραιώθηκε σε 100 ml φυσιολογικού ορού και άρχισε στάγδην ενδοφλέβια έγχυση. Μέσα στο επόμενο λεπτό, ο ασθενής αρχίζει να παραπονείται έντονα για διάχυτο αίσθημα καύσου και δύσπνοια, παρουσιάζει διάχυτο ερύθημα στον κορμό και εντονότερο στο άνω άκρο από το οποίο γίνεται η έγχυση του φαρμάκου και τέλος αρχίζει να εμφανίζει πτώση του επιπέδου συνείδησης. Αμέσως διακόπτεται η έγχυση του αντιβιοτικού, η αρτηριακή πίεση μετρείται στα 50/30 mmHg και οι σφύξεις του ασθενούς ανέρχονται σε 135 ανά λεπτό. Η ακρόαση των πνευμόνων αποκαλύπτει διάχυτο εισπνευστικό και εκπνευστικό συριγμό. Τίθεται η διάγνωση της αναφυλακτικής καταπληξίας και αμέσως, με ταυτόχρονες ενέργειες καθετηριάζεται δεύτερη περιφερική φλέβα (17 G φλεβοκαθετήρας), άρχισε ταχεία χορήγηση 1 λίτρου Ringer's Lactated, χορηγείται αδρεναλίνη 0,2 mg ενδοφλέβια, γίνεται διασωλήνωση του ασθενούς με ενδοτραχειακό σωλήνα διαμέτρου 7,5 mm (κατά την άμεση λαρυγγοσκόπηση παρατηρείται διόγκωση της σταφυλής και αρχόμενο οίδημα λάρυγγα) και καθετηριάζεται η αριστερή κερκιδική αρτηρία (20 G φλεβοκαθετήρας). Στη συνέχεια, χορηγήθηκαν 8 mg διμεθινδένης (Fenistil) στον ορό και χορηγήθηκαν 1.000 mg υδροκορτιζόνης ενδοφλέβια bolus για μετέπειτα προφύλαξη.

Με τη χορήγηση της παραπάνω αγωγής υπήρξε άμεση βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και της κλινικής εικόνας. Στα επόμενα 10 λεπτά, η αρτηριακή πίεση του ασθενούς ανέρχεται σε 110/75 mmHg με 90 σφύξεις το λεπτό, το ερύθημα έχει αρχίσει να υποχωρεί, ο συριγμός έχει εξαλειφθεί και ο κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε O₂ στο περιφερικό αίμα ανέρχεται στο 99%. Στην επόμενη ώρα, η αρτηριακή πίεση του ασθενούς είναι 117/70 mmHg με 93 σφύξεις το λεπτό, το ερύθημα έχει εξαλειφθεί και ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του και επικοινωνεί πλήρως. Ο ασθενής αποδιασωληνώνεται και μεταφέρεται από το χειρουργείο στην αίθουσα ανάνηψης για περαιτέρω παρακολούθηση. Παραμένει στην αίθουσα ανάνηψης για τέσσερις ώρες χωρίς καμία μεταβολή στην κλινική του εικόνα και στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και στη συνέχεια μεταφέρεται στο θάλαμό του. Κατά τη διάρκεια των προσπαθειών αντιμετώπισης της αναφυλακτικής καταπληξίας διενεργήθηκε αιμοληψία για τη μέτρηση μόνον αντισωμάτων IgE, καθώς η τρυπτάση δεν μετρείται στο εργαστήριο του νοσοκομείου μας. Ο μετέπειτα έλεγχος ανέδειξε τιμές IgE που ανέρχονταν στα 138 IU.ml⁻¹, παρέχοντας μία ισχυρή ένδειξη ότι υπήρξε ευαισθητοποίηση του ασθενούς (το εργαστήριο του νοσοκομείου μας θεωρεί θετική μια δοκιμασία με τιμές IgE άνω των 120 IU.ml⁻¹).

Συζήτηση

Παρά την εμφανή αιτιολογία της ανωτέρω περιγραφόμενης αναφυλακτικής καταπληξίας και τη συσχέτιση της εμφάνισής της με τη χορήγηση του αντιβιοτικού, θα πρέπει να αποκλειστεί η πιθανότητα να οφείλεται σε κάποιον άλλο παράγοντα. Η μόνη άλλη ουσία που χρησιμοποιήθηκε ήταν η υδροχλωρική βουπιβακαΐνη. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου είναι εξαιρετικά σπάνιες και οι περισσότερες αντιδράσεις που αποδίδονται σε υπερευαισθησία συνήθως αποτελούν οξεία συστηματική τοξικότητα, η οποία μπορεί μεν να εκδηλωθεί ως απώλεια συνείδησης και καταπληξία, αλλά επιπλέον συνοδεύεται από παραισθησίες, αιμοδιές, οπτικές διαταραχές, μυϊκό τρόμο και κρίσεις γενικευμένων σπασμών τύπου grand mal. Επιπρόσθετα, οξεία συστηματική τοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί, είτε άμεσα (εντός

2-3 λεπτών) μετά την τυχαία ενδαγγειακή έγχυση του φαρμάκου, είτε μέσα σε 20-30 λεπτά μετά την υπερβολική δοσολογία.^{1,4-6} Είναι προφανές ότι εάν υπολογιστούν οι χρόνοι χορήγησης των φαρμάκων και η εμφάνιση των συμπτωμάτων μάλλον θα πρέπει να αποκλειστούν αυτά τα δύο ενδεχόμενα.

Η χορήγηση κάποιου αντιβιοτικού σκευάσματος είναι εξαιρετικά συχνή διεγχειρητικά. Παρόλα αυτά, δεν πρόκειται για μία ακίνδυνη παρέμβαση και μπορεί να οδηγήσει σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας των οποίων η βαρύτητα μπορεί να ποικίλλει από ένα απλό εξάνθημα, έως μια βαριά αντίδραση υπερευαισθησίας όπως στην προκειμένη περίπτωση. Αντίθετα από ότι πιστεύεται, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας γενικά δεν αποτελούν ένα συχνό σύμπτωμα στην αναισθησιολογική καθ'ημέρα πράξη. Η επίπτωσή τους κυμαίνεται από 1 σε 10.000 έως 1 σε 20.000 περιστατικά ανά έτος και η θνητότητά τους από 3,5% έως 4,7%.¹⁻³ Αποτελεί αξιόσημο γεγονός η παρατήρηση ότι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αναισθησία εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες και μάλιστα από δύο έως και οκτώ φορές συχνότερα από ότι στους άνδρες.^{1,3,7} Στους συνηθέστερους εκλυτικούς παράγοντες κατά σειρά συχνότητας αναφέρονται οι νευρομυικοί αποκλειστές 58-62% των περιπτώσεων, η επαφή με προϊόντα καουτσούκ (latex) 12-16,7%, η χορήγηση αντιβιοτικών 2-15,1%, τα υπναγωγά 3,4-7,4%, τα κολλοειδή 1,3-2,7%, τα οποιοειδή 1,3-2%, και τα τοπικά αναισθητικά 0,7-1%.^{1,3,8,9} Το 70% των περιπτώσεων αντίδρασης υπερευαισθησίας σε αντιβιοτικά συνδέονται με πενικιλίνες ή κεφαλοσπορίνες και οφείλονται σε αντίδραση των IgE με τα αλλεργιογόνα.^{1,3}

Η διάγνωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας μπορεί να επιβεβαιωθεί άμεσα με αιμοληψίες για μέτρηση τρυπτάσης, ανοσοσφαιρίνης E, ισταμίνης και όψιμα με δερματικές δοκιμασίες. Η τρυπτάση είναι μια ενζυμική πρωτεάση που βρίσκεται σε αφθονία στα κοκκία των μαστοκυττάρων και απελευθερώνεται σε περιπτώσεις αναφυλαξίας. Αυξημένη συγκέντρωση τρυπτάσης υποδεικνύει ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων.¹⁰ Οι συγκεντρώσεις της σε περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης αυξάνονται σχεδόν άμεσα και συνιστάται η διενέργεια της πρώτης αιμοληψίας όσο το δυνατόν ταχύτερα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, μία δεύτερη αιμοληψία εντός 1-2 ωρών και μία τρίτη

ύστερα από τουλάχιστον 24 ώρες για να υπάρχουν τιμές αναφοράς. Σημειωτέον ότι η τρυπτάση έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Παρόλα αυτά, χαμηλές συγκεντρώσεις τρυπτάσης δεν αποκλείουν την ύπαρξη αναφυλακτικής αντίδρασης, καθώς αυτή η δοκιμασία από μόνη της έχει χαμηλή αρνητική προγνωστική αξία.⁹⁻¹¹

Αυξημένες συγκεντρώσεις ανοσοσφαιρίνης E, επίσης υποδεικνύουν πιθανή αναφυλακτική αντίδραση, έχοντας όμως χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα, ακόμα και αν χρησιμοποιηθούν ειδικά αντισώματα για τα πιθανά αλλεργιογόνα (penicilloyl G, penicilloyl V, amoxycilloyl, ampicilloyl, cefaclor).³

Ενδεικτικές της πρόσφατης απελευθέρωσης ισταμίνης είναι επίσης οι υψηλές συγκεντρώσεις ισταμίνης πλάσματος και η αιμοληψία θα πρέπει να διενεργείται εντός της πρώτης ώρας από την υποψία αναφυλακτικής αντίδρασης. Η μέτρηση ισταμίνης δεν είναι αξιόπιστη στην κύηση (ιδίως προς το τέλος της) και σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις ηπαρίνης καθώς έχει βρεθεί πως σε αυτές τις περιπτώσεις η μέτρηση των συγκεντρώσεων ισταμίνης δίνει υψηλά ποσοστά ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.^{1,8}

Οι παραπάνω εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να συνδυάζονται με τις όψιμες δοκιμασίες οι οποίες είναι οι δερματικές δοκιμασίες ευαισθητοποίησης. Αυτές οι δοκιμασίες θα πρέπει να διενεργούνται περίπου έξι εβδομάδες μετά το σύμπτωμα λόγω πιθανής ανοχής των μαστοκυττάρων ή εξάντλησης των συγκεντρώσεων ανοσοσφαιρίνης E, εάν η εξέταση γίνει νωρίτερα. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται πρώτα οι δερματικές δοκιμασίες με σκαριφισμό του δέρματος (skin prick tests) και σε περίπτωση που τα αποτελέσματα είναι ασαφή να διενεργούνται υποδόριες δοκιμασίες (subdermal tests).^{3,9,11} Είναι απαραίτητο σήμερα να πραγματοποιούνται αυτές οι δοκιμασίες για να τεκμηριωθεί η διάγνωση μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας και δεν επαρκεί απλά και μόνον η διάγνωση με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις, που καταγράφει ο αναισθησιολόγος. Επιπλέον οι δοκιμασίες βοηθούν για να δοθούν ακριβείς πληροφορίες στον ασθενή και στον αναισθησιολόγο που πιθανόν μελλοντικά θα κληθεί να τον αντιμετωπίσει. Αποφεύγεται έτσι η σύγχυση που προκαλείται από τις αναφερόμενες από ασθενείς «αλλεργικές αντιδράσεις» που συνήθως

δεν αποτελούν αντίδραση υπερευαισθησίας αλλά απλές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων.⁵

Σχετικά με τον προεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών, δεν υπάρχουν ακόμα επαρκείς ενδείξεις για την ανάγκη συστηματικού προεγχειρητικού ελέγχου για υπερευαισθησία σε όλους τους ασθενείς.^{1,3,8,12} Συνιστάται προεγχειρητικά να υποβάλλονται σε δερματικές δοκιμασίες και μέτρηση IgE: α) Οι ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε αναισθητικά ή latex, β) οι ασθενείς που εμφάνισαν ανεξήγητη αντίδραση σε προηγούμενη αναισθησία και γ) οι ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε διάφορα αλλεργιογόνα. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται προφύλαξη με τη χρήση ανταγωνιστών H₁-H₂ υποδοχέων και κορτικοστεροειδών.^{1,8,12}

Όσον αφορά στη θεραπεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, αυτή εξαρτάται από τη βαρύτητά τους. Η αδρεναλίνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής για σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας που αναφέρονται ως 3ου βαθμού. Η α-αδρενεργική δράση της προκαλεί γενικευμένη αγγειοσυσπασση αντιμετωπίζοντας την καταπληξία και το πιθανό οίδημα ενώ η β-αδρενεργική της δράση προκαλεί βρογχοδιαστολή, αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και καταστέλλει την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής (ισταμίνη, λευκοτριένια).¹³ Παρότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν συγκεκριμένη οδό χορήγησης, σε περιπτώσεις αναφυλακτικής καταπληξίας προτείνεται η ενδοφλέβια οδός (0,1-0,5 mg bolus σε συγγέντρωση που δεν υπερβαίνει το 0,1 mg.ml⁻¹ ή τιτλοποιημένη δόση 0,05-0,1 mcg.kg⁻¹.min⁻¹.^{8-10,13,14} Ειδικά σε συνθήκες υποάρδευσης, είναι εξαιρετικά δύσκολο να φθάσει στην κυκλοφορία ένα φάρμακο που θα χορηγηθεί υποδόρια ή ενδομυϊκά. Σε σοβαρές αντιδράσεις που εκδηλώνονται με καταπληξία θα πρέπει να χορηγηθεί 100% O₂ και ο ασθενής να

τοποθετηθεί σε θέση Trendelenburg (για να αυξηθεί η φλεβική επιστροφή). Ο καθετηριασμός περιφερικών φλεβών με φλεβοκαθετήρες μεγάλης διαμέτρου κρίνεται επιβεβλημένος και αν χρειαστεί, πρέπει να εξασφαλιστεί άμεσα και ο αεραγωγός του ασθενούς. Επιπλέον της αδρεναλίνης, θα πρέπει να χορηγηθούν κρυσταλλοειδή σε δοσολογία τουλάχιστον 10-25 ml/kg εντός 20 λεπτών, αντιισταμινικά και σε εμμένοντα βρογχόσπασμο, β₂ αγωνιστές (σαλβουταμόλη). Τέλος, ως δευτερεύουσα θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί υδροκορτιζόνη, 200-250 mg ενδοφλέβια κάθε έξι ώρες, για την πρόληψη ενδεχόμενων υποτροπών.^{1,8}

Ο αναισθησιολόγος καλείται συχνά να αντιμετωπίσει ασθενείς, που λαμβάνουν β-αποκλειστές. Ο συμπαθητικός αποκλεισμός που προκαλούν οι β-αποκλειστές μπορεί να οδηγήσει σε πιο ανθεκτικά συμπτώματα αναφυλακτικής καταπληξίας^{9,10} που απαιτούν, είτε αυξημένες δόσεις αδρεναλίνης, η οποία χρειάζεται προσοχή λόγω του στενού θεραπευτικού εύρους της,¹³ είτε εναλλακτικούς αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες όπως η βαζοπρεσσίνη ή η νοραδρεναλίνη.^{9,10} Στην περίπτωση αυτή καθίσταται ιδιαίτερα επιτακτική και η χρήση β₂-αγωνιστών.⁹

Συμπερασματικά, αν και σπάνια, η οξεία αναφυλακτική αντίδραση μετά τη χορήγηση αντιβιοτικού σκευάσματος διεγχειρητικά, αποτελεί σοβαρό κίνδυνο για τη ζωή του ασθενούς και απαιτεί άμεση χορήγηση αδρεναλίνης. Όσον αφορά στον προεγχειρητικό έλεγχο, η διενέργεια εργατηριακών ξετάσεων ανίχνευσης ατοπίας θα πρέπει να γίνεται μόνο όταν υπάρχουν ενδείξεις. Δεν θα πρέπει να παραβλέπεται η αξία του διαγνωστικού ελέγχου όσον αφορά στην ταυτοποίηση του αιτίου της αναφυλακτικής αντίδρασης στη διεγχειρητική περίοδο, ώστε να προληφθεί η επανεμφάνιση τέτοιων συμβαμάτων.

Summary

K. STROUMPOULIS, N. KALANTZI, C. MICHALOLIAKOU. **Severe hypersensitivity reaction following the intravenous administration of antibiotics in a patient under regional anaesthesia..** *Acta Anaesthesiol Hell* 2010; 43: 58-62.

Severe hypersensitivity reactions after antibiotic administration during anaesthesia are rare. We report a severe anaphylactic reaction following the intraoperative intravenous administration of antibiotics in a conscious patient with no medical history of allergy. We discuss this rare case, its differential diagnosis and treatment and we briefly review the relevant literature.

Βιβλιογραφία

- Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:240-62.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99:536-45.
- Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007; 62:471-87.
- Thyssen JP, Menné T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics-update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis* 2008; 59:69-78.
- MacPherson RD, Willcox C, Chow C, Wang A. Anaesthetist's responses to patients' self-reported drug allergies. *Br J Anaesth* 2006; 97:634-9.
- Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17:111-36.
- Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, Cañada P, Gastaminza G, Martínez-Albelda I, González-Mahave I, Muñoz D. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anaesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18:350-6.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, Demoly P. Working Group for the SFAR; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15:91-101.
- Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, Harboe T, Eriksson LI, Dahlgren G, Seeman-Lodding H, Takala R, Wattwil M, Hirlekar G, Dahlén B, Guttormsen AB. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:655-70.
- Harper NJ, Dixon T, Dugué P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, Herriot R, Hopkins P, Hunter JM, Mirakian R, Pumphrey RS, Seneviratne SL, Walls AF, Williams P, Wildsmith JA, Wood P, Nasser AS, Powell RK, Mirakhur R, Soar J. Working Party of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009; 64:199-211.
- Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70:285-91.
- Liccardi G, Lobefalo G, Di Florio E, Di Iorio C, Occhiochiuso L, Romano L, Savoia G, Massa RM, D'Amato G. Cardarelli Hospital Radiocontrast Media and Anesthetic-Induced Anaphylaxis Prevention Working Group. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anaesthetics and/or contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18:1-11.
- Kemp SF, Lockett RF, Simons FE. World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008; 63:1061-70.
- Soar J, Deakin CD, Nolan JP, Abbas G, Alfonzo A, Handley AJ, Lockett D, Perkins GD, Thies A. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2005; 67:S135-70.

Case report

Severe hypersensitivity reaction following the intravenous administration of antibiotics in a patient under regional anaesthesia

K. Stroumpoulis, N. Kalantzi, C. Michaloliakou

Summary

Severe hypersensitivity reactions after antibiotic administration during anaesthesia are rare. We report a severe anaphylactic reaction following the intraoperative intravenous administration of antibiotics in a conscious patient with no medical history of allergy. We discuss this rare case, its differential diagnosis and treatment and we briefly review the relevant literature.

Key words: Allergy: Anaphylactic reaction. Antibiotics. Anaesthesia.

Anaphylactic reactions during anaesthesia are generally rare, with an incidence ranging between 1 in 10,000 and 20,000 anaesthetics.¹⁻³ A large number of trigger agents may lead to anaphylactic reactions during anaesthesia and the anaesthesiologist should be aware of them all and ready to face their potentially serious effects on the patient. In general the occurrence of a serious hypersensitivity reaction from an intravenous antibiotic administration is not considered unusual in medical practice; however its incidence during anaesthesia is relatively rare. We report a severe anaphylactic reaction following the intraoperative intravenous administration of antibiotics in a patient under regional anaesthesia. We discuss the management of the case and we present a brief review of the relevant literature.

Case report

A 72-year old male patient, weighing 74 kg, was scheduled for right inguinal hernia repair. The preoperative anaesthetic assessment revealed that he was a heavy smoker (1.5x35 pack-years), suffering from diabetes mellitus treated with oral anti-diabetics for ten years. He also suffered from bladder cancer and he had received transurethral chemotherapy. The patient had no

history or symptoms of cardiac disease and he did not report any hypersensitivity reaction to any medication. He had previously undergone (11 years earlier) left inguinal hernia repair under spinal anaesthesia and urinary bladder papilloma resection (five years earlier) under general anaesthesia. He did not report any problem during anaesthesia or recovery.

On clinical examination there were no findings, the chest X-ray, the ECG, blood biochemistry and clotting were also within normal ranges. The only abnormal value was a blood glucose of 222 mg.dL⁻¹. Anti-diabetic tablets were discontinued two days prior to surgery and blood glucose was controlled with insulin injections. A spinal anaesthetic was planned for this patient.

On arrival to the operating room a peripheral vein was cannulated with an 18 G catheter and a rapid infusion of Ringer's Lactated (RL) started. After local anaesthetic infiltration of the skin and subcutaneous tissue 3 ml of hydrochloric bupivacaine 0.5% w/v were injected intrathecally through the O₃-O₄ intervertebral space using a Quincke 25 G needle. The operation started after having evaluated and confirmed the level of the block at T₁₀ dermatome. Perioperative monitoring included a 3-lead ECG, pulse oximetry and non-invasive blood pressure measurement. Furthermore, a venturi mask (31%) at 7 L.min⁻¹ was applied.

During the first 50 minutes of the operation, the

patient was haemodynamically stable, calm and SpO₂ values ranged within 97% and 98%. At this point, the surgeon asked for a 3 gr ampicillin-sulbactam to be given. The antibiotics was diluted in 100 ml of normal saline and were given by an intravenous infusion. Within the following minutes, the patient started complaining for a burning sensation and dyspnoea. Diffuse erythema spread throughout the whole body surface, being more intense at the extremity where the drug infusion was taking place and the patient's level of consciousness started to deteriorate. Immediately, the drug infusion was discontinued. Patient's blood pressure was 50/30 mmHg with a heart rate of 135 beats.min⁻¹. Lung auscultation revealed diffuse inspiratory and expiratory stridor. As all signs were indicating to the diagnosis of anaphylactic reaction we proceeded to emergency measures. A second peripheral vein was cannulated with a 17 G catheter, a rapid infusion of 1 L of RL started and 0.2 mg of adrenaline were administered intravenously. Patient's airway was secured with endotracheal intubation (7.5 mm endotracheal tube). During direct laryngoscopy swelling of uvula as well as laryngeal oedema were observed. The left radial artery was cannulated with a 20 G catheter. Subsequently a bolus intravenous dose of 1,000 mg of hydrocortisone and 8 mg of dimethindene (in RL) were administered in order to prevent recurrence of symptoms. These measures of treatment resulted in a rapid clinical and haemodynamic improvement. In the following 10 minutes patient's blood pressure reached 110/75 mmHg with 90 beats/min, the erythema started to withdraw, the stridor had completely disappeared and SpO₂ was 99%. Within the following hour, patient's blood pressure was 117/75 mmHg with 93 beats/min, the erythema disappeared and the patient was fully conscious. At this point, the patient was extubated and transferred from the operating room to the recovery room, where he remained for the four following hours. He was clinically and haemodynamically stable and he was transferred to the ward. During the resuscitation efforts blood samples were collected for IgE concentration measurement. Tryptase concentration is not measured in our hospital laboratories. The IgE measurements revealed a concentration of 138 IU.ml⁻¹ providing thus a strong evidence that patient sensitization had occurred. Normal IgE concentration in our hospital laboratory does not exceed 120 IU.ml⁻¹.

Discussion

Despite the rather obvious cause of the anaphylactic

reaction in the described case and the sequence of events after the administration of antibiotics the other possible triggering factors should be discussed and excluded before the establishment of the diagnosis. The only other pharmacologic agent used was hydrochloric bupivacaine. It should be noted that hypersensitivity reactions due to amide-type local anaesthetics are extremely rare. Many manifestations that are suspected or reported as anaphylactic reactions represent systemic toxicity which may present with loss of consciousness and shock but is also accompanied by paresthesias, numbness, visual disorders, muscular tremor and or generalized seizures resembling grand mal fits. Furthermore, acute systemic toxicity from local anaesthetics may occur either immediately, within 2-3 min after an accidental intravascular injection, or later after 20-30 min in case of an overdose.^{1,4-6} It is obvious that taking into account the timing of the administration of the agent and the presentation of symptoms both the accidental intravascular injection and the overdose become remote possibilities.

The administration of antibiotics intraoperatively is not unusual in anaesthetic practice and may not be such an innocent intervention because it may lead to anaphylactic reactions with varying severity ranging from a simple rash to a severe anaphylactic reaction as in the present case. In contrast to general belief, anaphylactic reactions are not common during anaesthesia. Their incidence ranges from 1 in 10,000 to 20,000 anaesthetics with a mortality of 3.5%-4.7%.¹⁻³ It is impressive that these reactions occur more often (2-8 times) in women than in men.^{1,3,7} The commonest triggering factors remain the neuromuscular blocking agents (58-62% of cases), followed by the contact with latex products (12-16.7%), the antibiotics (2-15.1%), sedatives (3.4-7.4%), colloids (1.3-2.7%), opioids (1.3-2%) and local anaesthetics (0.7-1%).^{1,3,8,9} Seventy percent of hypersensitivity reactions to antibiotics are associated with penicillins or cephalosporins and they are IgE mediated.^{1,3}

The diagnosis of a hypersensitivity reaction can be confirmed during the incident with blood tests for serum tryptase, IgE and histamine concentrations and later on with specific skin tests. Tryptase is an enzyme, a protease found in abundance in the granules of mast cells released in cases of anaphylaxis. Elevated serum tryptase concentrations indicate mast cell activation and degranulation.¹⁰ In case of anaphylactic reaction tryptase concentrations raise immediately, therefore blood samples should be collected as soon as possible after the

event, followed by a second sample at 1-2 hours and a third at 24 hours in order to obtain the baseline tryptase concentrations as tryptase has a very short half-life. An anaphylactic reaction cannot be excluded by the finding of low tryptase concentrations because they have a low negative prognostic value.⁹⁻¹¹

Elevated serum IgE concentrations may also indicate an anaphylactic reaction; however, they have low sensitivity and specificity, even when specific antibodies for the suspected allergens are used (penicilloyl G, penicilloyl V, amoxycilloyl, ampicilloyl, cefaclor).³

Recent histamine release is associated with high plasma histamine concentrations and blood samples should be collected within hours of the suspected anaphylactic reaction. Histamine concentration measurement should be avoided during pregnancy (especially near term) and in patients receiving large doses of heparin because it has been reported that they lead to a large number of false negative results.^{1,8}

Serum tests should be combined with skin sensitization tests which can provide a confirmation of the diagnosis. Skin tests should be performed at about six weeks after the incident. Earlier tests may be inaccurate because of mast cells resistance or exhaustion of IgE concentrations. It is recommended that skin prick tests should be used first and if their results are inconclusive, one should proceed to subdermal tests.^{3,9,11} It is important for the anaesthesiologist to confirm the diagnosis of a suspected anaphylactic reaction with the available tests and not to rely only upon the clinical manifestations he records. Serum tests and skin tests provide a concrete basis for the diagnosis of a hypersensitivity reaction and provide precise information to both the patient and the anaesthesiologist. Furthermore, they will reliably inform the anaesthesiologist who will encounter a patient reporting a hypersensitivity reaction as to whether this incident was a true hypersensitivity reaction or not. Recent evidence suggests that the reported "allergic reactions" by patients are more often pharmacologic adverse effects and not true anaphylactic reactions.⁵

Concerning the preoperative patient assessment, there is not still enough evidence suggesting the need for systematic preoperative hypersensitivity assessment of all patients.^{1,3,8,12} Preoperative skin tests and IgE concentration measurement should be performed in: a) Patients with a known hypersensitivity to anaesthetic agents or latex, b) patients in whom an unexplained reaction had previously occurred during anaesthesia, c) patients with a known

hypersensitivity to various allergens. All these patients should receive prophylactically H₁-H₂ receptors inhibitors and corticosteroids.^{1,8,12}

Therapeutic management of hypersensitivity reactions depends on their severity. Adrenaline is the drug of choice for a 3rd degree hypersensitivity reaction as in this reported case. Adrenaline has α -adrenergic action and produces generalized vasoconstriction, whereas its β -adrenergic action causes bronchodilation, increases cardiac contractility and suppresses the release of inflammatory mediators (histamine, leukotrienes).¹³ Although there is no evidence supporting any particular route of administration, in case of anaphylactic shock intravenous adrenaline administration is the suggested route (0.1-0.5 mg bolus diluted, in a concentration not exceeding 0.1 mg/ml or a titrated dose of 0.05-0.1 mcg/kg/min).^{8-10,13,14} When there is tissue hypoperfusion (as in shock) it is extremely difficult for any pharmacologic agent to reach the circulation if it is administered subcutaneously or intramuscularly. In addition, the patient should be placed in the Trendelenburg position (in order to increase venous return) and 100% O₂ should be administered. Peripheral vein cannulation with large bore catheters should be performed and if needed the patient's airway must also be secured. Further to adrenaline, colloids (10-25 ml/kg within 20 min), histamine antagonists, and in case of persistent bronchospasm β_2 -agonists (salbutamol) are administered. Hydrocortisone 200-250 mg IV is recommended as a secondary measure in order to prevent any recurrence.^{1,8}

A special group of patients that the anaesthesiologist often faces in daily practice are those receiving β -blockers. Sympathetic blockade caused by these agents may lead to persistent symptoms of anaphylactic shock^{9,10} requiring either higher adrenaline doses (action that should be avoided due to the narrow therapeutic spectrum of adrenaline)¹³ or alternative vasopressors such as vasopressin or noradrenalin.^{9,10} In these cases the use of β_2 agonists must be considered.⁹

In conclusion, despite the fact that an acute severe anaphylactic reaction after antibiotic administration intraoperatively is a rare incident, it may present a serious risk for patient's life and requires immediate adrenaline administration. Preoperative testing for atopy should only be performed when indicated and the value of diagnostic testing in identifying the etiologic factor and preventing new incidents should not be overseen.

References

- Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:240-62.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99:536-45.
- Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007; 62:471-87.
- Thyssen JP, Menné T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics-update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis* 2008; 59:69-78.
- MacPherson RD, Willcox C, Chow C, Wang A. Anaesthetist's responses to patients' self-reported drug allergies. *Br J Anaesth* 2006; 97:634-9.
- Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17:111-36.
- Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, Cañada P, Gastaminza G, Martínez-Albelda I, González-Mahave I, Muñoz D. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anaesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18:350-6.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, Demoly P. Working Group for the SFAR; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15:91-101.
- Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, Harboe T, Eriksson LI, Dahlgren G, Seeman-Lodding H, Takala R, Wattwil M, Hirlekar G, Dahlén B, Guttormsen AB. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:655-70.
- Harper NJ, Dixon T, Dugué P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, Herriot R, Hopkins P, Hunter JM, Mirakian R, Pumphrey RS, Seneviratne SL, Walls AF, Williams P, Wildsmith JA, Wood P, Nasser AS, Powell RK, Mirakur R, Soar J. Working Party of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009; 64:199-211.
- Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anestesiol* 2004; 70:285-91.
- Liccardi G, Lobefalo G, Di Florio E, Di Iorio C, Occhiochiuso L, Romano L, Savoia G, Massa RM, D'Amato G. Cardarelli Hospital Radiocontrast Media and Anesthetic-Induced Anaphylaxis Prevention Working Group. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anaesthetics and/or contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18:1-11.
- Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008; 63:1061-70.
- Soar J, Deakin CD, Nolan JP, Abbas G, Alfonzo A, Handley AJ, Lockey D, Perkins GD, Thies A. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2005; 67:S135-70.