



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθυντής: Τεπετές Κωνσταντίνος, Καθηγητής Χειρουργικής**

---

**Διδακτορική Διατριβή**

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΒΑΘΟΥΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΗ  
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ  
ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΚΕΙΝΤΑΙ ΣΕ ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ  
ΚΟΙΛΙΑΣ»**

υπό

**ΑΡΓΥΡΩΣ ΠΕΤΣΙΤΗ**

Ιατρού-αναισθησιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2017

© 2017 ΑΡΓΥΡΩ ΠΕΤΣΙΤΗ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

**Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:****1<sup>ος</sup> Εξεταστής  
(Επιβλέπων)****ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΕΠΕΤΕΣ**  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ,  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**2<sup>ος</sup> Εξεταστής****ΜΕΛΕΚΟΣ ΜΙΧΑΗΛ**  
ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**3<sup>ος</sup> Εξεταστής****ΖΑΧΑΡΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ,  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**4<sup>ος</sup> Εξεταστής****ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ ΘΕΟΦΙΛΟΣ**  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ,  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**5<sup>ος</sup> Εξεταστής****ΤΣΙΛΙΜΙΓΚΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΘΩΡΑΚΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ,  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**6<sup>ος</sup> Εξεταστής****ΤΖΩΡΤΖΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ**  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**7<sup>ος</sup> Εξεταστής****ΒΡΕΤΖΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**  
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διατριβής αποδείχθηκε επίπονη και μακροχρόνια για δύο κυρίως λόγους: α) είναι μία προοπτική μελέτη παρατήρησης που αφορά την έκβαση των ασθενών μετά από μείζονες επεμβάσεις κοιλίας, άρα οι μεταβλητές που παρακολουθούνται και καταγράφονται είναι εξαιρετικά πολλές και β) η μεταβλητή που τέθηκε υπό έλεγχο, το βάθος αναισθησίας, είναι ένας σχετικά πρόσφατα μετρούμενος παράγοντας και πολύ λίγα είναι γνωστά γι' αυτόν.

Στην πορεία ολοκλήρωσης της μελέτης αυτής πολλοί βοήθησαν ποικιλοτρόπως. Πρωτίστως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Μιχαλούδη Δημήτριο, Καθηγητή Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, που μου ανέθεσε την διατριβή αυτή και με εμπιστεύτηκε για την ολοκλήρωσή της. Σημαντικότερο ρόλο έπαιξε ο καθηγητής βιοστατιστικής κος Ζηνζαράς Ηλίας, διότι χωρίς τον δικό του αρχικό σχεδιασμό της μελέτης, τις οδηγίες του και την αρχική στατιστική ανάλυση, δεν θα ήταν εφικτή η οργάνωση και αποτελεσματικότητα της μελέτης αυτής.

Αισθάνομαι υποχρεωμένη να κάνω ιδιαίτερη μνεία στην βοήθεια και συμπαράσταση της Επίκουρης Καθηγήτριας της Αναισθησιολογίας, κας Σταματίου Γεωργίας για την συνεχή βοήθεια, υποστήριξη και εμπιστοσύνη που μου έδειξε τόσο σε πρακτικά όσο και επιστημονικά ζητήματα. Επίσης ο Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας, κος Βρετζάκης Γεώργιος, βοήθησε τα μέγιστα και παραστάθηκε έως τέλους στην ολοκλήρωση αυτού του πονήματος.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα επίσης να απευθύνω στις χειρουργικές ομάδες των Πανεπιστημιακών κλινικών Ουρολογίας και Χειρουργικής, που με τις ικανότητές τους και τις χειρουργικές τους επιδόσεις και δεξιότητες έδωσαν την δυνατότητα να υλοποιηθεί η διατριβή. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον κ. Κωνσταντίνο Τεπετέ, Καθηγητή Χειρουργικής, ο οποίος ως επιβλέπων είχε ενεργό συμμετοχή σε όλα τα στάδια της μελέτης. Πολλές ευχαριστίες και ιδιαίτερη μνεία στην συνεισφορά και καθοδήγηση θα ήθελα να απευθύνω στον ομότιμο Καθηγητή Ουρολογικής κ. Μελέκο Μιχαήλ, και τον κ. Ζαχαρούλη Δημήτριο Καθηγητή Χειρουργικής.

Θεωρώ ότι θα ήταν μεγάλη παράλειψη εκ μέρους μου να μην κάνω ιδιαίτερη αναφορά και να απευθύνω ένα ευχαριστώ σε όλους εκείνους που ανώνυμα αλλά με ευθύνη και συνέπεια εργάστηκαν τόσο στην διεκπεραίωση των περιστατικών της μελέτης όσο και στην συλλογή δεδομένων.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ είναι για την οικογένειά μου, που με στήριξε σε όλη αυτήν την πορεία και ιδιαιτέρως στον σύζυγό μου, αναισθησιολόγο κ. Τασούδη Βασίλειο, για την ενεργό και αμέριστη συμπαράστασή του τόσο στο πρακτικό κομμάτι όσο και στην στατιστική ανάλυση και συγγραφή.

### ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Η Αργυρώ Πετσίτη γεννήθηκε στο Ηράκλειο Κρήτης το 1963. Αποφοίτησε από το 3<sup>ο</sup> Λύκειο Ηρακλείου με βαθμό άριστα, και εν συνεχεία σπούδασε στο ΕΚΠΑ, τμήμα Ιατρικής, απ' όπου έλαβε πτυχίο το 1988 με βαθμό Λίαν Καλώς. Ειδικότητα αναισθησιολογίας έλαβε στο Γενικό νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας» κατόπιν γραπτών και προφορικών εξετάσεων το 1992.

Μεταπτυχιακές σπουδές πραγματοποίησε στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων όπου και παρακολούθησε το διετές μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Αντιμετώπιση του Πόνου». Έλαβε τον μεταπτυχιακό τίτλο με βαθμό Λίαν Καλώς (9,5)

Μετεκπαίδευση παρακολούθησε στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Ηρακλείου, όπου εκπαιδεύτηκε στο Ιατρείο Χρόνιου Πόνου, και στο Guy de Chauliac, Montpellier France, όπου εκπαιδεύτηκε στο Awake Craniotomy.

1992-1993, εργάστηκε ως αγροτικός ιατρός στο ΚΥ Κάτω Αχαιάς, Πι Μαζαρακίου, με απόσπαση στο Γενικό νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Εργάστηκε ως ιδιώτης αναισθησιολόγος από το 1994 έως το 1998 σε μαιευτικές κλινικές.

1998-2004 στο ΕΣΥ με βαθμό επιμ Α στο Γενικό νοσοκομείο Ιωαννίνων «Χατζηκώστα»

2004 έως και σήμερα υπηρετεί στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας, όπου από το 2010 έχει το βαθμό της Διευθύντριας αναισθησιολογίας.

Είναι έγγαμος και μητέρα δύο παιδιών.



**«ΠΡΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΒΑΘΟΥΣ  
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ  
ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΜΕΙΖΟΝΕΣ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ»**

**ΑΡΓΥΡΩ ΠΕΤΣΙΤΗ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2017

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- 1. Κωνσταντίνος Τεπετές, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική, Πανεπ. Θεσσαλίας**
- 2. Μιχαήλ Μελέκος, τ. Καθηγητής Ουρολογικής, Ιατρική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**
- 3. Δημήτριος Ζαχαρούλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική, Πανεπ. Θεσσαλίας**

**Περίληψη**

Η προγνωστική αξία της ηλικίας, της φυσικής κατάστασης των ασθενών και της διάρκειας της χειρουργικής επέμβασης έχουν μελετηθεί εκτεταμένα. Όμως η επίδραση του χρόνου με μεγάλο βάθος αναισθησίας (η χρονική διάρκεια που οι τιμές του BIS είναι 40 ή και λιγότερο) δεν έχει επαρκώς αξιολογηθεί. *Μέθοδος.* Σχεδιάσαμε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης για να διευκρινίσουμε την επίδραση του χρόνου μεγάλου βάθους αναισθησίας στην έκβαση των ασθενών. Οι συμμετέχοντες στην μελέτη ήταν άνω των 18 ετών, νοητικά υγιείς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα επέμβαση κοιλίας. Συνολικά

μελετήθηκαν 248 ασθενείς. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το Fisher's exact test και την πολλαπλή λογιστική ανάλυση. *Αποτελέσματα.* Πέντε μεταβλητές (Χρόνος μεγάλου βάθους αναισθησίας, υπόταση, ηλικία, συνοδός νοσηρότητα και διάρκεια επέμβασης) έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις επιπλοκές όταν εξετάστηκαν ανεξάρτητα. Όταν όμως όλες οι μεταβλητές εξετάστηκαν μαζί στο μοντέλο της πολλαπλής λογιστικής ανάλυσης, βρέθηκε ότι η ηλικία και η συνοδός νοσηρότητα, δεν συσχετίζονταν πλέον με την έκβαση των ασθενών. Ο χρόνος μεγάλου βάθους αναισθησίας, η υπόταση και η διάρκεια της επέμβασης, ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ η υπόταση ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την παράταση του χρόνου νοσηλείας ( $p < 0,001$ ). *Συμπέρασμα.* Η διάρκεια του μεγάλου βάθους αναισθησίας αναδείχθηκε ως ένας νέος παράγοντας που συσχετίζεται με την έκβαση, και η επίδρασή του σε σχέση με άλλους παράγοντες όπως ηλικία, διάρκεια επέμβασης, υπόταση και συνοδό νοσηρότητα επαναπροσδιορίζεται. Η παρακολούθηση και η διαχείριση του βάθους αναισθησίας κατά την διάρκεια μιας επέμβασης είναι σημαντικά και θα πρέπει να αποτελούν μέρος ενός προσεκτικά σχεδιασμένου αναισθησιολογικού πλάνου.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: βάθος αναισθησίας, έκβαση, μείζονες επεμβάσεις, επιπλοκές.**

## Summary

The prognostic value of age, physical status, and duration of surgery on perioperative course has been extensively studied. However, the impact of deep hypnotic time (time when Bispectral Index values are less than 40) has not been well evaluated. *Methods.* We designed an observational study to clarify the relative influence of deep hypnotic time (DHT) on outcome. Eligible participants were mentally stable patients over 18 years old scheduled for elective major abdominal surgery. In total, 248 patients enrolled. Data were analyzed using Fisher's exact test and multiple logistic regression. *Results.* Five variables (DHT, hypotension, age, comorbidity, and duration of surgery) showed statistically significant association with complications, when examined independently. However, when all variables were examined together in a multiple logistic regression model, age and comorbidity were no longer associated with outcome. DHT, hypotension, and duration of surgery were significant predictors of "complications," and "hypotension" was a significant predictor of prolonged hospital stay ( $< 0.001$ ). *Conclusion.* Deep hypnotic time emerged as a new factor associated with outcome, and



its impact compared to other factors such as age, surgery duration, hypotension, and comorbidity is redefined. Monitoring and managing depth of anesthesia during surgery are important and should be part of careful operation planning.

**KEYWORDS:** deep hypnotic time, outcome, major abdominal surgery, complications

## ΣΚΕΤΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

**Από τα ευρήματα της παραπάνω μελέτης έχουν προκύψει οι κάτωθι ανακοινώσεις σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια, καθώς και δημοσιεύσεις σε περιοδικά:**

### A) Ανακοινώσεις σε συνέδρια:

**Τασούδης Β., Πετσίτη Α., Φωτακάκης Κ. και συν.** Επίδραση των διαφόρων τεχνικών αναισθησίας στην περιεγχειρητική απώλεια αίματος και στον πηκτικό μηχανισμό. 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτομικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής, Ηλεία, 19-21 Μαΐου, 2006.

**Petsiti A., Tassoudis V., Stamatiou G. et al.** Sevoflurane consumption in combined anaesthesia. Regional Anesthesia and Pain Medicine (suppl. 31, issue 5, p95). XXV Annual ESRA Congress, Monte Carlo, 5-9 September, 2006.

**Tassoudis V., Petsiti A., Stamatiou G. et al.** Comparison of the postoperative effectiveness on postoperative pain between patient controlled epidural analgesia (PCEA) and patient controlled analgesia (PCA) with intravenous morphine. Regional Anesthesia and Pain Medicine (suppl. Suppl. 31), XXV Annual ESRA Congress, Monte Carlo, 5-9 September, 2006.

**Σταματίου Γ., Τασούδης Β., Πετσίτη Α. και συν.** Διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και έκβαση ασθενών. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Ρόδος, 6-10 Μαΐου, 2009, Βιβλίο Περιλήψεων, σελ.71 (A63).

**Τασούδης Β., Πετσίτη Α., Γανέλη Γ. και συν.** Περιεγχειρητικοί παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο νοσηλείας. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Ρόδος, 6-10 Μαΐου, 2009, Βιβλίο Περιλήψεων, σελ.72 (A64).

**Τασούδης Β., Πετσίτη Α., Μούρκας Β. και συν.** Παράγοντες που αυξάνουν την ενδονοσοκομειακή νοσηρότητα σε μείζονα χειρουργεία. Πανελλήνιο Αναισθησιολογικό Συνέδριο (Επαινος), Ιωάννινα 23-26 Απριλίου, 2015.

### B) Δημοσιεύσεις σε περιοδικά

**Tassoudis V., Vretzakis G., Petsiti A. et al.** Impact of interoperative hypotension on hospital stay in major abdominal surgery. J Anesth., August 2011; 25:492 PubMed PMID: 21547554.

**Petsiti A., Tassoudis V., Vretzakis G. et al.** Depth of anesthesia as a risk factor for perioperative morbidity. Anesthesiology Research and Practice, May 17, 2015; article ID 825191 PubMed PMID: 26136777.

## Πίνακας περιεχομένων

	Σελίδα
Ευχαριστίες	iv
Σύντομο βιογραφικό	v
Περίληψη	vi
Summary	vii
Σχετικές ανακοινώσεις και δημοσιεύσεις	viii
Περιεχόμενα	ix
Κατάλογος εικόνων και πινάκων	xiii

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1

#### ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

<b>1.1.</b>	<b>Ορισμός</b> .....	2
<b>1.2.</b>	<b>Ιστορική αναδρομή</b> .....	2
	1.2.1. Φαρμακολογικοί παράγοντες, αποστάγματα φυτών .....	2
	1.2.2. Μη φαρμακολογικές μέθοδοι .....	4
	1.2.3. Ανακάλυψη των πτητικών αναισθητικών και εξατμιστήρων .....	4
	1.2.4. Τα πρώτα τοπικά αναισθητικά .....	5
<b>1.3.</b>	<b>Θεωρίες για τον μηχανισμό δράσης της αναισθησίας</b> .....	6
	1.3.1. Γενικά .....	6
	1.3.2. Βάθος αναισθησίας .....	9
	1.3.3. Γνωστική λειτουργία, μνήμη και εγρήγορση .....	12
<b>1.4.</b>	<b>Βιβλιογραφία</b> .....	14

### Κεφάλαιο 2

#### ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΟ MONITORING, ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΘΟΥΣ ΑΝΑΙΘΗΣΙΑΣ

<b>2.1.</b>	<b>Πρόλογος</b> .....	16
	2.1.1. Ορισμός του monitoring .....	16
	2.1.2. Συμπληρωματικές παρατηρήσεις .....	17
<b>2.2.</b>	<b>Παρακολούθηση ζωτικών συστημάτων</b> .....	19
	2.2.1. Στοιχεία των συσκευών παρακολούθησης (monitors) .....	19
	2.2.2. Αξιολόγηση των monitors .....	20
	2.2.3. Καρδιαγγειακό monitoring .....	22
	2.2.4. Αναπνευστικό monitoring .....	23

	2.2.5. <i>Monitoring του βάθους αναισθησίας</i> .....	24
	2.2.6. <i>Monitoring της θερμοκρασίας σώματος</i> .....	25
	2.2.7. <i>Monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας</i> .....	26
<b>2.3.</b>	<b>Το μέλλον της παρακολούθησης</b> .....	27
	2.3.1. <i>Εκπαίδευση</i> .....	27
	2.3.2. <i>Οι συσκευές μόνιτορ</i> .....	27
	2.3.3. <i>Επιπρόσθετοι προβληματισμοί</i> .....	28
<b>2.4.</b>	<b>Τεχνικές μέτρησης του βάθους αναισθησίας</b> .....	29
	2.4.1. <i>Γενικά</i> .....	29
	2.4.2. <i>Υποκειμενικές μέθοδοι</i> .....	29
	2.4.3. <i>Αντικειμενικές μέθοδοι</i> .....	29
	2.4.4. <i>Bispectral Index (BIS)</i> .....	30
<b>2.5.</b>	<b>Βιβλιογραφία</b> .....	34

## Κεφάλαιο 3

	<b>ΟΞΥΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΚΑΙ Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ</b> .....	<b>46</b>
<b>3.1.</b>	<b>Εισαγωγή</b> .....	46
<b>3.2.</b>	<b>Οξύς μετεγχειρητικός πόνος</b> .....	46
<b>3.3.</b>	<b>Προέλευση και χαρακτηριστικά μετεγχειρητικού πόνου</b> .....	47
<b>3.4.</b>	<b>Επιπτώσεις μετεγχειρητικού πόνου</b> .....	48
<b>3.5.</b>	<b>Αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου</b> .....	50
<b>3.6.</b>	<b>Επισκληρίδιος αναισθησία / αναλγησία</b> .....	53
	3.6.1. <i>Εισαγωγή</i> .....	53
	3.6.2. <i>Ιστορία</i> .....	53
	3.6.3. <i>Ανατομία</i> .....	54
	3.6.4. <i>Τεχνική</i> .....	55
	3.6.5. <i>Φαρμακολογία και φαρμακοδυναμική</i> .....	55
	3.6.6. <i>Φαρμακοκινητική</i> .....	56
	3.6.7. <i>Μεθοδολογία χορήγησης</i> .....	60
	3.6.8. <i>Χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες</i> .....	61
	3.6.9. <i>Ανεπιθύμητες ενέργειες</i> .....	61
	3.6.10. <i>Συμβάματα</i> .....	62
<b>3.7.</b>	<b>Επισκληρίδιος μετεγχειρητική αναλγησία</b> .....	63
<b>3.8.</b>	<b>Μέθοδοι επισκληρίδιου χορήγησης</b> .....	63
	3.8.1. <i>Διαλείπουσα Επισκληρίδιος Μετεγχειρητική Αναλγησία (ΔΕΜΑ)</i> .....	63
	3.8.2. <i>Συνεχής Επισκληρίδιος Μετεγχειρητική Αναλγησία (ΣΕΜΑ)</i> .....	64
<b>3.9.</b>	<b>Βιβλιογραφία</b> .....	65

## Κεφάλαιο 4

<b>ΜΕΤΕΓΧΕΡΗΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>	<b>70</b>
<b>4.1. Ορισμός</b>	70
<b>4.2. Παράγοντες που προσδιορίζουν την έκβαση</b>	72
4.2.1. Ιατρικό ιστορικό	72
4.2.2. Η απάντηση στο στρες	72
4.2.3. Υποθερμία	73
4.2.4. Αιμορραγία και μεταγίσεις αίματος	73
4.2.5. Ανοσοκαταστολή	73
4.2.6. Πόνος	74
4.2.7. Υποξαιμία	74
4.2.8. Διαταραχές ύπνου και εγκεφαλική δυσλειτουργία	74
4.2.9. Πνευμονικές επιπλοκές	74
4.2.10. Καρδιολογικές επιπλοκές	75
4.2.11. Θρομβοεμβολικές διαταραχές	75
4.2.12. Γαστρεντερικές επιπλοκές	75
4.2.13. Ακινησία	76
4.2.14. Νηστεία	76
4.2.15. Τραύμα	76
4.2.16. Καταβολή	76
<b>4.3. Βελτίωση της έκβασης των ασθενών</b>	77
4.3.1. Γενικά	77
4.3.2. Προεγχειρητική εκτίμηση και βελτιστοποίηση του ασθενούς	77
4.3.3. Ανάνηψη και νοσηρότητα από τη γενική αναισθησία	78
4.3.4. Αποκλεισμός του χειρουργικού στρες	78
4.3.5. Έλεγχος και αγωγή του πόνου	80
4.3.6. Διαχείριση υγρών	84
4.3.7. Ναυτία-έμετος και ειλεός	85
4.3.8. Άλλες θεμελειώδεις περιεγχειρητικές αρχές	85
4.3.9. Καταβολή και μεγάλη ανάρρωση	86
<b>4.4. Συνδυασμένη φροντίδα για τη βελτίωση της έκβασης</b>	86
<b>4.5. Περιεγχειρητική φροντίδα και ο ρόλος του αναισθησιολόγου</b>	87
<b>4.6. Μελλοντικές κατευθύνσεις</b>	88
<b>4.7. Βιβλιογραφία</b>	89

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 5

#### ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

5.1.	Υπόθεση και σκοπός .....	79
5.2.	Υλικό και μέθοδοι .....	82
	5.2.1. Πλαίσιο μελέτης .....	82
	5.2.2. Κόστος μελέτης – διαθεσιμότητα πόρων .....	83
	5.2.3. Κριτήρια εισόδου - αποκλεισμού .....	83
	5.2.4. Αναισθησιολογική διαχείριση των ασθενών .....	83
	5.2.5. Ορισμός ορίων μεταβλητών .....	85
5.3.	Συλλογή δεδομένων και στατιστική ανάλυση .....	86
5.4.	Βιβλιογραφία .....	89

### Κεφάλαιο 6

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

		<b>92</b>
6.1.	Προεγχειρητικά στοιχεία των ασθενών .....	92
6.2.	Διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά δεδομένα των ασθενών .....	93
6.3.	Στατιστική ανάλυση .....	94
6.4.	Συζήτηση .....	97
6.5.	Βιβλιογραφία .....	104

### Κεφάλαιο 7

	ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ .....	<b>106</b>
--	------------------------	------------

## Κατάλογος εικόνων και πινάκων

Σελίδα

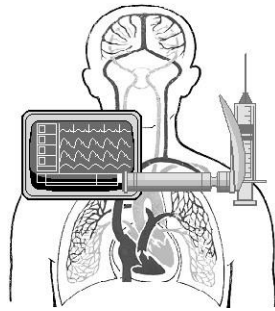
### ΕΙΚΟΝΕΣ

1	BIS Monitor]	.....	32
2	Αισθητήρας BISα	.....	33

### ΠΙΝΑΚΕΣ

1	Ταυτότητα μελέτης	.....	82
2	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών	.....	92
3	Διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά δεδομένα	.....	93
4	Στατιστική σημασία συσχετισμών βάσει του Fisher's exact test	.....	95
5	MLR, με εξαρτημένη μεταβλητή τις «επιπλοκές»	.....	96

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

### 1.1. Ορισμός

Η λέξη *αναισθησία* ετυμολογικά προέρχεται από την σύνθετη Ελληνική λέξη *αν* (χωρίς) και *αίσθηση*, και παραδοσιακά σημαίνει την προσωρινή αποκοπή των αισθήσεων (συμπεριλαμβανομένης και της αίσθησης του πόνου). Η κατάσταση αυτή δίνει την δυνατότητα στους ασθενείς να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή άλλες επώδυνες πρακτικές χωρίς τον πόνο και την πίεση που θα βίωναν διαφορετικά. Η λέξη ορίστηκε από τον Sir Oliver Wendell Holmes το 1846. Ένας άλλος ορισμός που χρησιμοποιείται είναι «αναστρέψιμη απώλεια εγρήγορσης», είτε η απώλεια αυτή αφορά όλο το σώμα, όπως στην γενική αναισθησία, είτε τμήμα του σώματος, όπως στην νωτιαία αναισθησία ή στους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς. Η αναισθησία διαφέρει από την αναλγησία στο γεγονός ότι αποκλείει όλες τις αισθήσεις, όχι μόνο τον πόνο.

Στη σημερινή εποχή ο όρος «γενική αναισθησία» μπορεί να περιλαμβάνει:

- Αναλγησία: αποκλεισμός της αντίληψης του πόνου
- Ύπνωση: εγκατάσταση ασυνειδητότητας
- Αμνησία: αποκόπτεται ο μηχανισμός σχηματισμού μνήμης
- Παράλυση: καταργείται ο μυϊκός τόνος και η κίνηση
- Επιβράδυνση των αντανακλαστικών, παρεμπόδιση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

### 1.2. Ιστορική αναδρομή

#### *1.2.1. Φαρμακολογικοί παράγοντες, αποστάγματα φυτών*

Η πρώτη αναισθησία (ένα φυτικό φάρμακο) χορηγήθηκε στους προϊστορικούς χρόνους. Οι παπαρούνες οπίου περισυλλέγονταν από το 4200 π.Χ. και καλλιεργούνταν με επιτυχία σε αυτοκρατορίες όπως αυτή των Σουμερίων. Οι παρασκευές φαρμάκων από όπιο



για αναισθησία καταγράφονται στον πάπυρο του Eber το 1500 π.Χ. Το 1100 π.Χ. στην Κύπρο η εξαγωγή οπίου από τις παπαρούνες γινόταν με μεθόδους παρόμοιες με τις σημερινές, ενώ συσκευές για το κάπνισμα του οπίου έχουν βρεθεί σε Μινωικό ναό. Το όπιο δεν εισήχθη στην Ινδία και την Κίνα μέχρι το 330 π.Χ., αλλά αυτά τα έθνη εναλλακτικά χρησιμοποίησαν την κάνναβη. Τον δεύτερο αιώνα, σύμφωνα με το βιβλίο του νεότερου Han, ο γιατρός Hua Tao διεξήγαγε επέμβαση κοιλίας με την χρήση αναισθητικού παράγοντα ονομαζόμενου *mafeisan* (σκόνη κάνναβης), διαλυμένου σε κρασί.

Σε ολόκληρη την Ευρώπη, την Ασία και την Αμερική χρησιμοποιήθηκαν ποικιλίες φυτών με αλκαλοειδή, όπως ο μανδραγόρας (*Mandragora officinarum*), το γερούλι (*Hyoscamus niger*) και η δατούρα (*Datura metel* και *Datura inoxia*). Από την Ελλάδα των κλασικών χρόνων και την Ρωμαϊκή εποχή υπάρχουν κείμενα από τον Ιπποκράτη, τον Θεόφραστο, τον Κορνήλιο Κέλσο, τον Διοσκουρίδη, και τον Πλήνιο τον Γηραιότερο, που διαπραγματεύονται την χρήση του οπίου και των ποικιλιών του *Solanum*. Στην Ιταλία του 13ου αιώνα ο Theodoric Borgognoni χρησιμοποίησε τέτοια μείγματα μαζί με οπιοειδή, με σκοπό να επιφέρει ασυνειδησία, και συνδυάζοντάς τα με οπιοειδή επιχείρησε να προκαλέσει ένα είδος αναισθησίας, κάτι που χρησιμοποιούνταν μέχρι τον 19ο αιώνα. Στην Αμερική η κοκαΐνη ήταν επίσης ένα σημαντικό αναισθητικό το οποίο χρησιμοποιείτο για κρανιοανατρήσεις. Οι ιερείς των Ίνκα πραγματοποιούσαν επεμβάσεις στο κρανίο μασώντας φύλλα κόκας, ενώ όταν τα τοποθετούσαν στο τραύμα κατόρθωναν να αναισθητοποιήσουν την περιοχή. Μία άλλη ουσία που χρησιμοποιούνταν ήταν το αλκοόλ χωρίς όμως να είναι γνωστές οι αγγειοδιασταλτικές ιδιότητές του. Τα αρχαία φυτικά αναισθητικά έχουν περιγραφεί ως *υπνωτικά*, *ανωδύνες* και *ναρκωτικά* ανάλογα με το αν η κυρίαρχη επίδρασή τους στον οργανισμό είναι ασυνειδησία ή αναλγησία.

Στη διάσημη περσική εργασία του 10<sup>ου</sup> αιώνα, τη *Shahnameh*, ο εκδότης Ferdowsi περιγράφει καισαρική τομή που έγινε σε μια γυναίκα ονόματι Rudabeh την ώρα του τοκετού. Ως αναισθητικό της δόθηκε ένα ειδικό κρασί παρασκευασμένο από ιερέα του Ζοροάστρη στην Περσία, το οποίο προκαλούσε ασυνειδησία για την επέμβαση. Αν και μυθική καταγραφή, στο μεγαλύτερο μέρος-του το κείμενο του Ferdowsi δείχνει γνώση της αναισθησίας στην αρχαία Περσία.

Η χρήση φυτικών αναισθητικών παρουσίασε ένα μεγάλο δίλημμα σε σύγκριση με την σύγχρονη πρακτική, πράγμα το οποίο καταγράφεται με θλιβερό τρόπο από τον Fallopius: «Όταν τα υπναγωγά είναι αδύναμα, πρακτικά είναι άχρηστα, ενώ όταν είναι

ισχυρά σκοτώνουν». Για να το αντιμετωπίσουν αυτό, μεθόδευσαν την παραγωγή όσο αυτό ήταν δυνατόν. Δηλαδή, η παραγωγή προερχόταν από συγκεκριμένες διάσημες για την εποχή τοποθεσίες (π.χ. όπιο από την περιοχή των Θηβών της αρχαίας Αιγύπτου). Τα αναισθητικά μερικές φορές χορηγούνταν μέσω ενός σπόγγου στον οποίο μεγάλες ποσότητες φαρμάκου είχαν αποξηρανθεί και στη συνέχεια με την χρήση ενός κορεσμένου διαλύματος μπορούσαν να εισαχθούν στον ασθενή μέσω της ρινός. Στον 19ο αιώνα η δόση αξιολογείται και οριοθετείται με δοκιμές σε χοίρους της Γουινέας. Εκείνο όμως που αποτελεί επανάσταση και θέτει τις βάσεις ουσιαστικά της φαρμακοβιομηχανίας με την μορφή που την γνωρίζουμε σήμερα, είναι η ανακάλυψη του καθαρού αλκαλοειδούς *μορφίνης*, η οποία μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως σε σταθερή συνεχή δόση.

Μία επίσης μεγάλη διαφορά της αρχαίας σε σχέση με την σύγχρονη πρακτική αποτελεί το γεγονός της τοπικής εφαρμογής και όχι συστηματική χορήγηση των οπιοειδών, που ήταν ασφαλέστερη για τον ασθενή.

### *1.2.2. Μη φαρμακολογικές μέθοδοι*

Ο *υπνωτισμός* αποτελεί μια μη φαρμακολογική μέθοδο αναισθησίας, που βρίσκει τις ρίζες της στα βάθη αυτής ιστορίας. Άλλη αναισθησιολογική τεχνική αποτελεί η ψύξη των ιστών (π.χ. με τη χρήση πάγου), η οποία μπορεί προσωρινά να εμποδίσει τους νευράξονες να προσάγουν αισθητικότητα. Εναλλακτικά, έχει χρησιμοποιηθεί και ο υπεραερισμός, ο οποίος μπορεί να επιδράσει στην συνειδητή αντίληψη της διέγερσης, συμπεριλαμβανομένης και αυτής του πόνου. (Lamaze). Στην σύγχρονη αναισθησιολογία οι συγκεκριμένες τεχνικές δεν αποτελούν πλέον καθημερινή πρακτική.

### *1.2.3. Ανακάλυψη των πτητικών αναισθητικών και των εξατμιστήρων*

Οι μελέτες Ελλήνων ερευνητών όπως του Διοσκουρίδη ήταν ευρέως γνωστές στους γιατρούς της Ισλαμικής Αυτοκρατορίας, του Αραβικού κόσμου και της Περσίας. Οι Άραβες και οι Ιρανοί αναισθησιολόγοι ήταν οι πρώτοι που αξιοποίησαν χημικά τόσο τα δια του στόματος (*peros*) όσο και τα εισπνεόμενα αναισθητικά. Ο Abulcasis και ο Avicenna έγραψαν για την αναισθησία στα διαβόητα συγγράμματά τους *Al-Tasrif* και *The Canon of Medicine*. Αυτοί ήταν οι πρωτοπόροι στη χρήση των ναρκωτικών που μας είναι σήμερα γνωστά ως γενικά αναισθητικά. Τα συνθετικά ναρκωτικά, πλην της μορφίνης, ξεκίνησαν να παράγονται από τον Dr. Janssen, ο οποίος τα εισήγαγε και τα ανέπτυξε από το 1960 και μετά.

Σε συνδυασμό με τις Λιστεριανές μεθόδους αντισηψίας που αναπτύχθηκαν στην Ευρώπη το 19ο αιώνα, η ανακάλυψη αποτελεσματικών αναισθητικών αποτέλεσε το κλειδί για επιτυχημένη χειρουργική. Ο Henry Hill Hickman πειραματίστηκε με το διοξείδιο του άνθρακα το 1820. Οι αναισθητικές ιδιότητες του οξειδίου του Αζώτου (το οποίο ανακαλύφθηκε από τον Joseph Priestley το 1769) καταγράφηκαν από τον Βρετανό χημικό Humphry Davy το 1799 και ανακοινώθηκαν σε εργασία το 1800. Η κύρια χρήση του αερίου παρέμεινε στο πεδίο της διασκέδασης μέχρι τις 30 Σεπτεμβρίου του 1846, όταν χρησιμοποιήθηκε από τον Αμερικανό William Thomas Green Morton για την ανώδυνη εξαγωγή οδόντος. Ένας άλλος οδοντίατρος, ο William E. Clarke, πραγματοποίησε εξαγωγή οδόντος τον Ιανουάριο του 1842, χρησιμοποιώντας ένα διαφορετικό χημικό, τον διαιθυλαιθέρα (ο οποίος ανακαλύφθηκε από τον Valerius Cordus το 1540).

Στις 16 Οκτωβρίου του 1846, ο οδοντίατρος William Thomas Green Morton έκανε την πρώτη δημόσια επίδειξη αναισθησίας με διαιθυλαιθέρα, στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης, σε ασθενή που υποβλήθηκε σε αφαίρεση αγγειακού όγκου από τον λαιμό του. Σε επιστολή του λίγο αργότερα, ο Sir Oliver Wendell Holmes πρότεινε η διαδικασία αυτή να ονομαστεί *αναισθησία*.

Παρόλο που η ανακάλυψη του χλωροφορμίου έλαβε χώρα το 1831, η χρήση του στην αναισθησία συνδέεται με τον James Young Simpson, ο οποίος σε μία ευρεία έρευνα οργανικών παραγόντων, ανακάλυψε την αποτελεσματικότητα του χλωροφορμίου στις 4 Νοεμβρίου του 1847. Η χρήση του εξαπλώθηκε γρήγορα και έλαβε βασιλική έγκριση το 1853, όταν ο John Snow το χορήγησε στην βασίλισσα Βικτώρια κατά την γέννηση του πρίγκιπα Λεοπόλδου. Δυστυχώς το χλωροφόρμιο δεν είναι τόσο ασφαλές όσο ο αιθέρας, ειδικά όταν αυτό χορηγείται από ανειδίκευτο προσωπικό. Η πρώτη θνητότητα που αποδόθηκε άμεσα στο χλωροφόρμιο καταγράφηκε στις 28 Ιανουαρίου του 1848. Ο Snow ασχολήθηκε επί μακρόν με τα εισπνεόμενα αναισθητικά καθώς και με την κατασκευή εξατμιστήρων.

#### *1.2.4. Τα πρώτα τοπικά αναισθητικά*

Το πρώτο αποτελεσματικό τοπικό αναισθητικό ήταν η κοκαΐνη. Απομονώθηκε το 1859 και χρησιμοποιήθηκε από τον Karl Koller, κατόπιν παρότρυνσης από τον Sigmund Freud, σε οφθαλμολογική επέμβαση το 1884. Πριν από αυτό οι γιατροί χρησιμοποιούσαν μείγμα αλατιού και πάγου, το οποίο είχε περιορισμένα κατασταλτικά αποτελέσματα.

Παρόμοια αποτελέσματα επέφερε ένα spray από αιθέρα και αιθυλοχλωρίδιο. Ένας μεγάλος αριθμός παραγώγων ασφαλέστερων αντικατέστησε σύντομα την κοκαΐνη όπως προκαΐνη (1905), λιδοκαΐνη (1943) κ.α.

### 1.3. Θεωρίες για τον μηχανισμό δράσης της αναισθησίας

#### 1.3.1. Γενικά

Παρόλο που η σύγχρονη επιστημονική ιατρική περιφρονεί γενικά "εμπειρικές" θεραπείες που είναι γνωστό ότι είναι αποτελεσματικές, ακόμη και αν δεν είναι γνωστές οι επιστημονικές βάσεις τους, οι μηχανισμοί που διέπουν τη γενική αναισθησία παραμένουν ένα θέμα μεγάλου μυστηρίου. Με μια πρώτη ματιά, φαίνεται εύλογο ότι η γενική αναισθησία διαταράσσει αναστρέψιμα την νευρωνική δραστηριότητα αναστέλλοντας είτε την νευρική διεγερσιμότητα ή την συναπτική δραστηριότητα. Από εκεί και πέρα, τα πράγματα γίνονται σκοτεινά.

Για να περιπλέξουμε τα πράγματα περαιτέρω, οι διάφορες κατηγορίες των αναισθητικών παραγόντων φαίνεται να έχουν κάπως διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης [1]. Για παράδειγμα, πολλά ενδοφλέβια "υπνωτικά" φάρμακα, όπως η προποφόλη, τα βαρβιτουρικά, (πχ θειοπεντάλη) και βενζοδιαζεπίνες, (πχ διαζεπάμη) φαίνεται να αλληλεπιδρούν με το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής, για να αυξήσουν το χρόνο που τα κανάλια ιόντων χλωρίου είναι ανοικτά με αποτέλεσμα μια υπερπόλωση των κυτταρικών μεμβρανών. Ωστόσο, η κεταμίνη, άλλο ενδοφλέβιο αναισθητικό, αλληλεπιδρά με διεγερτικούς N-μεθυλο-D-ασπαρτικό (NMDA) υποδοχείς αντ' αυτού. Φυσικά και συνθετικά οπιοειδή αναισθητικά όπως η φαιντανύλη, βεβαίως, ενεργεί στους υποδοχείς, οπιοειδών αναστέλλοντας την προσυναπτική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, όπως η ακετυλοχολίνη και ουσία P.

Ωστόσο, ακόμη και υψηλές δόσεις αυτών των φαρμάκων δεν μπορούν, από μόνες τους, να προκαλέσουν απώλεια της συνείδησης. Για το σκοπό αυτό, χορηγούνται συχνά σε συνδυασμό με το υποξείδιο του αζώτου και οξυγόνο. Το υποξείδιο του αζώτου, από την πλευρά του, έχει δράση στους NMDA υποδοχείς παρόμοιες με εκείνες της κεταμίνης. Τα τρέχοντα στοιχεία είναι γενικά συνεπή με αναισθητική δράση και στις δύο συναπτική διεγερση και αναστολή, με τη συμβολή κάθε διαδικασίας να διαφέρει από τον ένα αναισθητικό παράγοντα στον άλλο.

Οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί με τους οποίους εισπνεόμενα αναισθητικά όπως το ισοφλουράνιο επιτυγχάνουν τα αποτελέσματά τους έχουν αποτελέσει αντικείμενο έντονης έρευνας και συζήτησης [2]. Σύμφωνα με την θεωρία των Meyer-Overton γνωστή από τα τέλη του 19ου αιώνα, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας του αναισθητικού αερίου και της διαλυτότητάς του στα λιπίδια, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διάταξη των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων μπορεί να κλείσει αποτελεσματικά τα κανάλια ιόντων μέσω των οποίων εισέρχεται το Νάτριο ώστε να δημιουργηθεί το δυναμικό ενέργειας. Σήμερα αποτελεί κοινή πεποίθηση ότι τα εισπνεόμενα αναισθητικά συνδέονται άμεσα σε συγγενείς πρωτεϊνικούς υποδοχείς, παρά ότι τροποποιούν την ίδια την λιπιδική διπλοστιβάδα. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργούν έναν αποκλεισμό των καναλιών που συμμετέχουν στην συναπτική διέγερση. Μερικά αναισθητικά επίσης επιτείνουν την συναπτική αναστολή. Αν και η γενική άποψη είναι ότι τα αναισθητικά δρουν στη μετασυναπτική πλευρά, υπάρχουν ενδείξεις ότι αναστέλλουν την προσυναπτική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών επίσης. Η έννοια της γενικής αναισθησίας σημαίνει ότι είναι πιθανόν ένας αριθμός από μηχανισμούς να εργάζεται ταυτοχρόνως ώστε να παράγει αναλγησία (απώλεια του πόνου), μια απώλεια συνείδησης όπως στον ύπνο (μερικές φορές αναφέρεται ως ύπωση), ακινησία (εκούσια απάντηση στο χειρουργικό ερέθισμα, σε αντίθεση με τα νωτιαία αντανακλαστικά όπως αυτά καταστέλλονται από τα μυοχαλαρωτικά όπως το βεκουρόνιο), και αμνησία (απώλεια της μνήμης για τα χειρουργικά συμβάματα).

Σύμφωνα με μια πρόταση, εισπνεόμενες ουσίες όπως το ισοφλουράνιο, το οποίο προκαλεί αμφοτέρω ακινησία και αμνησία, επιτυγχάνουν αυτά τα αποτελέσματα από διαφορετικές οδούς: ακινησία ενεργώντας στους GABA υποδοχείς στον νωτιαίο μυελό, και αμνησία, με την καταστολή της δραστηριότητας στον ιππόκαμπο.

Όπως συμβαίνει, οι ειδικές πρωτεΐνες που επηρεάζονται από τα εισπνεόμενα αναισθητικά είναι υποδοχείς του GABA, μεταξύ άλλων νευροδιαβιβαστών. Έτσι, τα εισπνεόμενα αναισθητικά μπορεί να μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς με τα ενδοφλέβια αναισθητικά τελικά. Στο ίδιο πνεύμα, τα εισπνεόμενα αναισθητικά παρουσιάζουν κάποιες κοινές φαρμακολογικές ιδιότητες με τα ενδοφλέβια, όπως η ανοχή, η απόσυρση, και η διασταυρούμενη ανοχή, με το αλκοόλ και τα κατασταλτικά υπνωτικά, όπως τα βαρβιτουρικά. Από την άλλη πλευρά, υπάρχει σήμερα μια σειρά αναισθητικών παραγόντων που παραβιάζει τον κανόνα Meyer-Overton, και είναι γνωστό ότι ορισμένα αέρια μπορούν να συνδεθούν με τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην αναισθησία αλλά όμως δεν προκαλούν

αναισθησία. Παρά το γεγονός ότι μεγάλη προσοχή έχει επικεντρωθεί στο GABA, ο Hans Flohr έχει υποδείξει το NMDA αντί αυτού [3]. Τόσο το υποξείδιο του αζώτου όσο και η κεταμίνη ενεργούν ως ανταγωνιστές σε NMDA υποδοχείς, αναστέλλοντας το γλουταμινικό, ένα διεγερτικό νευροδιαβιβαστή - όπως και το xenon, ένα νέο πτητικό αναισθητικό. Ακόμη και αν τα ενδοφλέβια αναισθητικά μοιράζονται τελικά μια κοινή οδό με κάποια εισπνεόμενα αναισθητικά, άλλα εισπνεόμενα μπορεί να επιτυγχάνουν τα ίδια αποτελέσματα με αρκετά διαφορετικό τρόπο.

Ορισμένοι θεωρητικοί προσπάθησαν να λύσουν το μυστήριο της αναισθησίας με την επίκληση ενός άλλου μυστηρίου, δηλαδή την κβαντική θεωρία. Ο Roger Penrose, Βρετανός μαθηματικός φυσικός, και ο Stuart Hameroff, ένας Αμερικανός αναισθησιολόγος, έχουν διαβόητα πιθανολογήσει ότι η συνείδηση είναι προϊόν ορισμένων διαδικασιών που περιγράφονται από την κβαντική θεωρία [4, 5].

Εν συντομία, η κβαντική συνοχή (με την οποία τα μεμονωμένα μόρια είναι ενωμένα σε μια κυματοσυνάρτηση) παράγει έναν ενοποιημένο συνειδητό εαυτό, ενώ η μη τοπική εμπλοκή (που συνδέει ξεχωριστά σωματίδια) είναι υπεύθυνη για την συσχετιστική μνήμη. Με την κβαντική υπέρθεση (με την οποία τα σωματίδια ταυτόχρονα υπάρχουν σε δύο ή περισσότερες καταστάσεις) παράγονται εναλλακτικές ασυνείδητο-νοητικές αναπαραστάσεις και με την κατάρρευση της κυματοσυνάρτησης (με την οποία τα σωματίδια επιτυγχάνουν μια οριστική κατάσταση) επέρχεται μία από αυτές τις εναλλακτικές νοητικές καταστάσεις στη συνειδητή επίγνωση.

Στο πλαίσιο αυτής της θεωρίας, ο Hameroff έχει προτείνει, περαιτέρω, ότι αυτές οι διαδικασίες λαμβάνουν χώρα σε μικροσωληνάρια-πρωτεΐνες που ανευρίσκονται στα τοιχώματα των νευρώνων και διαμορφώνονται όπως οι κοίλοι σωλήνες.

Παρόλο που η συμβατική άποψη για τους μικροσωληνίσκους είναι ότι εξυπηρετούν την δομική λειτουργία, υποστηρίζοντας τη δομή του κυττάρου, επίσης αληθεύει ότι οι μικροσωληνίσκοι αυτοί δομούνται από πρωτεΐνες, και ορισμένες πρωτεΐνες είναι γνωστό ότι αποτελούν στόχο αναισθητικής δραστηριότητας. Οι Penrose και Hameroff ισχυρίζονται ότι η συνείδηση είναι πραγματικά ένα προϊόν των διεργασιών που συμβαίνουν σε αυτό το μικροσωληνιακό κυτταροσκελετό, και οι οποίες στη συνέχεια ενισχύονται από τον ίδιο τον νευρώνα. Κατά την άποψη αυτή, τα αναισθητικά ασκούν την επίδρασή τους στις ειδικές πρωτεΐνες που δομούν τους μικροσωληνίσκους, διαταράσσοντας την «κβαντική συνοχή» και συνεπώς την συνειδητή επίγνωση που δημιουργείται από αυτούς. Σε αντίθεση

με τις συμβατικές θεωρίες της αναισθησίας, οι οποίες επικεντρώνονται στις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στη σύναψη, η θεωρία Hameroff-Penrose μετατοπίζει την προσοχή προς τις διαδικασίες που λειτουργούν μέσα στο νευρικό κύτταρο. Η θεωρία των Penrose-Hameroff που αφορά την συνείδηση και την αναισθησία έχει προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον, αλλά σε αυτό το στάδιο παραμένει σε ιδιαίτερα θεωρητικό επίπεδο, και έχει δεχθεί κριτική τόσο σε λογική όσο και σε εμπειρική βάση [6].

### *1.3.2. Βάθος αναισθησίας*

Ένας από τους στόχους της σύγχρονης αναισθησίας είναι η εξασφάλιση επαρκούς βάθους αναισθησίας για την πρόληψη της εγρήγορσης χωρίς ακούσια υπερφόρτωση του ασθενούς με ισχυρά φάρμακα. Σε περίπτωση απουσίας φαρμακοδυναμικών μετρήσεων, η δοσολογία των υπνωτικών μπορεί να είναι ανακριβής, και μπορεί να οδηγήσει είτε σε καθυστέρηση της ανάνηψης ή εγρήγορση κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.

Εμπειρίες σχετικά με την εγρήγορση φοβίζουν τους ασθενείς και μπορεί να αφήσουν μια ζωή συναισθηματικά και ψυχολογικά προβλήματα. Φαίνεται να υπάρχουν ολοένα και περισσότερες ενδείξεις ότι η παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας μειώνει την συχνότητα απροσδόκητων συμβάντων διεγχειρητικής εγρήγορσης και επίσης, ότι βελτιώνει την ποιότητα της αναισθησίας.

Η εκτίμηση του βάθους αναισθησίας είναι θεμελιώδους σημασίας για την αναισθησιολογική πρακτική. Το βάθος της αναισθησίας εξαρτάται από δύο ανταγωνιστικούς παράγοντες: το αναισθητικό, το οποίο παράγει κάποια από τις συνιστώσες της αναισθησίας σε διαφορετικό βαθμό ανάλογα με τη χρήση ειδικών φαρμάκων και τη χειρουργική διέγερση, η οποία μπορεί να ενεργοποιήσει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, να αυξήσει το επίπεδο εγρήγορσης του ασθενούς της την σωματική και αυτόνομη αντιδραστικότητα. Επαρκές βάθος της αναισθησίας απαιτείται ένα επαρκές ποσό φαρμάκου που θα διασφαλίσει την απώλεια των αισθήσεων και των άλλων συνιστωσών της αναισθησίας, όπως απαιτείται για τη συγκεκριμένη χειρουργική διαδικασία, χωρίς να θέτει σε κίνδυνο τις ζωτικές λειτουργίες των οργάνων.

Πριν από τη χρήση των μυοχαλαρωτικών, η διατήρηση του κατάλληλου βάθους αναισθησίας ήταν μια ισορροπία μεταξύ της κατάργησης κίνησης στον πόνο με παράλληλη διατήρηση επαρκούς αναπνοής. Με την απουσία κίνησης αντίδρασης στην χειρουργική τομή ήταν ασφαλές να συμπεράνουμε ότι ο ασθενής δεν είχε συνείδηση, όμως με τη χρήση μυοχαλαρωτικών, κατέστη αναγκαίο να είμαστε βέβαιοι ότι η χορηγούμενη

συγκέντρωση του αναισθητικού παράγοντα είναι επαρκής για την πρόληψη της εγρήγορσης. Με την εμφάνιση νέων αναισθητικών τεχνικών όπως η ενδοφλέβια αναισθησία, η χρήση ισχυρών οπιοειδών αναλγητικών, νεότερα πτητικά μέσα και πιο περίπλοκοι περιφερικοί αποκλεισμοί νεύρων, ένα μέσο μέτρησης του βάθους της αναισθησίας κατέστη αναγκαίο.

Το βάθος της αναισθησίας είναι δύσκολο να οριστεί, ίσως διότι η αύξηση της συγκέντρωσης του αναισθητικού παράγοντα συνδέεται με τόσο διαφορετικά αποτελέσματα όπως η αμνησία, η απώλεια των γνωστικών ικανοτήτων, και αυτά σε ισορροπία με την έντονη εγρήγορση την οποία μπορεί να επιφέρει το χειρουργικό ερέθισμα. Το 1874 ο Plomley [7] ήταν ο πρώτος που προσπάθησε να ορίσει το βάθος αναισθησίας. Όρισε τρία στάδια: της μέθης, της διέγερσης και το βαθύτερο στάδιο της νάρκωσης. Τον ίδιο χρόνο ο John Snow [8] περιέγραψε «πέντε βαθμούς ναρκωτισμού» για την αναισθησία με αιθέρα. Οι τρεις πρώτοι βαθμοί περιελάμβαναν την εισαγωγή στην αναισθησία και οι δύο τελευταίοι την χειρουργική αναισθησία. Το 1937, ο Guedel [9] όρισε τα τέσσερα στάδια αναισθησίας βασιζόμενος στον σωματικό μυϊκό τόνο, σε αναπνευστικές παραμέτρους και σε σημεία οφθαλμολογικά. Το πρώτο στάδιο διευρύνθηκε αργότερα από τον Artusio [10] σε τρία πλάνα Στο πλάνο 3, ο ασθενής είχε πλήρη αναλγησία και αμνησία. Η επιτυχία της χρήσης κλινικών σημείων για την αξιολόγηση του βάθους αναισθησίας με τον αιθέρα προέρχεται εν μέρει από τα κατοχυρωμένα αναλγητικά και υπνωτικά αποτελέσματα που παράγει ο αιθέρας, τα οποία διαφέρουν πολύ από τα σημερινά πτητικά αναισθητικά που χρησιμοποιούνται στην σύγχρονη αναισθησιολογική πρακτική.

Το 1957 ο Woodbridge [11] όρισε ότι η αναισθησία έχει τέσσερις παράγοντες: αισθητικό αποκλεισμό, κινητικό αποκλεισμό, αποκλεισμό των αντανακλαστικών του αυτόνομου νευρικού συστήματος και απώλεια συνείδησης. Σύμφωνα με τον Prys-Roberts [12], κοινό χαρακτηριστικό της γενικής αναισθησίας είναι η καταστολή της συνειδητής αντίληψης του επώδυνου ερεθίσματος. Η αναλγησία, η σταθερότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η χάλαση των μυών είναι επιθυμητά αλλά όχι πραγματικοί παράγοντες της αναισθησίας. Ο Prys-Roberts διαίρεσε το επώδυνο ερέθισμα σε σωματικό και αυτόνομο, το οποίο διαιρέθηκε περαιτέρω σε αισθητικό κινητικό και αναπνευστικό, αιμοδυναμικό, και ορμονικό. Το βάθος αναισθησίας καθορίζεται από το εφαρμοζόμενο ερέθισμα, την μετρούμενη αντίδραση και την συγκέντρωση του φαρμάκου στο σημείο δράσης που αμβλύνει την αντίδραση.



Το 1988 ο Glass πρότεινε πως η συνείδηση μπορεί να θεωρηθεί ως ισορροπία μέσα στο φλοιό ανάμεσα στην καταστολή και την διέγερση. Ο φλοιός καταστέλλεται πρωταρχικά από τα υπνωτικά, αλλά τα οπιοειδή και το πρωτοξείδιο του αζώτου έχουν ηρεμιστικές ιδιότητες που καταστέλλουν τον φλοιό. Η καταστολή του φλοιού προάγει την έλλειψη συνείδησης. Αυτά τα αποτελέσματα ανταγωνίζονται από τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα και τις διεγερτικές επιδράσεις του πόνου που προβάλλονται από τον θάλαμο και τον μεσεγκέφαλο στον φλοιό. Τα συστηματικά χορηγούμενα οπιοειδή, δρουν κυρίως στον μεσεγκέφαλο και τον θάλαμο, ενώ τα οπιοειδή στον νευράξονα και τα τοπικά αναισθητικά, δρουν στο Νωτιαίο Μυελό και αμβλύνουν την μετάδοση του επώδυνου ερεθίσματος στον φλοιό ελαττώνοντας έτσι το ποσό των υπνωτικών που απαιτείται για να επέλθει το στάδιο απώλειας της συνείδησης.

Η αλληλεπίδραση λοιπόν μεταξύ αναλγητικών και υπνωτικών είναι βασικής σημασίας στην κατανόηση και στον ορισμό του βάθους αναισθησίας. Οι ακόλουθοι παράμετροι είναι αναγκαίοι για να ορισθεί το βάθος αναισθησία:

- Προσαγωγό ερέθισμα
- Απαγωγός απάντηση
- Εξισορροπημένες συγκεντρώσεις των αναλγητικών παραγόντων
- Εξισορροπημένες συγκεντρώσεις των υπνωτικών παραγόντων
- Εξισορροπημένες συγκεντρώσεις άλλων σχετικών φαρμάκων (β- αποκλειστές, μυοχαλαρωτικά, τοπικά αναισθητικά)
- Επιφανειακή αλληλεπίδραση που σχετίζεται με τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, με την πιθανότητα μιας συγκεκριμένης απάντησης σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα.

Το ερέθισμα δύσκολα μπορεί να διαιρεθεί σε καλοήθες και σε αλγεινό. Καλοήθες ερέθισμα (κάλεσμα ονόματος και απαλό άγγιγμα) καταστέλλονται εύκολα από τα υπνωτικά μόνο με ελάχιστη ανάγκη αναλγητικών φαρμάκων. Το αλγεινό ερέθισμα (λαρυγγοσκόπηση, διασωλήνωση και χειρουργική τομή) είναι φυσικά επώδυνο και οι αντιδράσεις στα επώδυνα ερεθίσματα καταστέλλονται πιο εύκολα με την χρήση αναλγητικών.

Οι αντιδράσεις μπορεί να κατηγοριοποιηθούν σε λεκτικές, εθελούσιες κινήσεις, αθέλητες κινήσεις, αερισμός, αιμοδυναμικές αντιδράσεις, ο σχηματισμός συνειδητής και ασυνειδητής μνήμης και ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αντιδράσεις. Τα οπιοειδή τείνουν να καταστέλλουν τις αιμοδυναμικές αντιδράσεις πριν τις κινητικές, ενώ τα υπνωτικά κάνουν το

ακριβώς αντίθετο. Προοδευτικά μεγαλύτερες δόσεις αναισθητικών απαιτούνται για να κατασταλούν πιο δύσκολες αντιδράσεις σε πιο βαθιά ερεθίσματα.

Το βάθος αναισθησίας μπορεί να οριστεί ως η πιθανότητα μη απάντησης σε ερέθισμα, βαθμονομημένη σε συσχέτιση με την ισχύ του ερεθίσματος, την δυσκολία καταστολής της απάντησης και την επαγόμενη από τα φάρμακα πιθανότητα μη απάντησης. Το βάθος αναισθησίας κυμαίνεται από μία 100% πιθανότητα απάντησης σε ένα μέτριο ερέθισμα και εύκολα αναστελλόμενες αντιδράσεις έως μία 100% πιθανότητα μη απάντησης σε ισχυρά αλγεινά ερεθίσματα και αντιδράσεις που δύσκολα καταστέλλονται.

### *1.3.3 Γνωστική λειτουργία, μνήμη και εγρήγορση*

Οι επιδράσεις της αναισθησίας στην γνωστική λειτουργία και την μνήμη παρατηρούνται πριν οι επιδράσεις στο αυτόνομο νευρικό σύστημα γίνουν αντιληπτές. Η γνωστική λειτουργία περιγράφεται με όρους βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης μνήμης. Η βραχυπρόθεσμη μνήμη συνδέεται με την μάθηση, την λήψη αποφάσεων και την ανάσυρση πληροφοριών από πολύ μεγάλη μακροπρόθεσμη μνήμη. Συνδέεται με συνειδητή εγρήγορση. Η μακροχρόνια μνήμη μπορεί να διαιρεθεί σε διαδικαστική μνήμη, γνώση του πώς να κάνω πράγματα, και σε έκδηλη μνήμη. Η έκδηλη μνήμη διαιρείται περαιτέρω σε σωματική μνήμη, απλά θυμάμαι τα γεγονότα χωρίς το πώς τα έμαθα, και σε επεισοδιακή μνήμη όπου θυμάμαι αμφότερα τα γεγονότα και τον τρόπο που τα έμαθα.

Η εγρήγορση κατά την αναισθησία μπορεί να ορισθεί ως ένας βαθμός συνείδησης, που διαπιστώνεται από την ύπαρξη έκδηλης ή άδηλης μνήμης διεγχειρητικών γεγονότων. Κατά την διάρκεια ενός τέτοιου επεισοδίου η πληροφορία μπορεί να αποθηκευθεί προσωρινά στην βραχυπρόθεσμη μνήμη και ίσως να ή ίσως όχι να αποθηκευθεί μόνιμα στην μακροπρόθεσμη μνήμη. Δύο κλινικά σημεία που πιθανόν προβλέπουν την ανάκληση είναι η κίνηση και η απάντηση του αυτόνομου. Η χρήση μυοχαλαρωτικών μπορεί να ελαχιστοποιήσει την κίνηση οπότε απομένει η διέγερση του αυτόνομου ΝΣ ως η μόνη προειδοποίηση διεγχειρητικής εγρήγορσης. Οι Griffith και Jones [13] αναγνωρίζουν τέσσερα στάδια εγρήγορσης. Το τέταρτο στάδιο είναι αυτό της βαθιάς αναισθησίας χωρίς εγρήγορση ή ανάκληση μνήμης. Μετεγχειρητικά, μία συνέντευξη με τον ασθενή μπορεί να αποκαλύψει την συνειδητή ανάκληση. Ανίχνευση της άδηλης ανάκλησης απαιτεί ψυχολογικές εξετάσεις που είναι πρακτικά αδύνατον να ενταχθούν στην καθημερινή αναισθησιολογική πρακτική.

Ο επιπολασμός της διεγχειρητικής εγρήγορσης είναι 0.2-3% [14], αλλά μπορεί να είναι >40% σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου, όπως οι πολυτραυματίες, οι γυναίκες που υποβάλλονται σε καισαρικές τομές, οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς, και αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς [15]. Για πολλούς ασθενείς η εμπειρία της εγρήγορσης μπορεί να μην αφήσει μακροχρόνιες επιδράσεις μετά το συμβάν. Σε αρκετούς όμως παρατηρείται διαταραχή μετατραυματικού stress που συνοδεύεται από επαναλαμβανόμενους νυχτερινούς εφιάλτες, άγχος, διέγερση, προκατάληψη με τον θάνατο καθώς και ανησυχία σε σχέση με την λογική τους [16].

#### 1.4. Βιβλιογραφία

- [1] **Stoelting R. K. & Miller R. D.** Basics of anesthesia. 4<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
- [2] **Franks N. P. & Lieb W. R.** Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 1994; 367: 607-614.
- [3] **Flohr H.** NMDA receptor-mediated computational processes and phenomenal consciousness. In: T. Metzinger, editor. *Neural correlates of consciousness*. Cambridge, MA: MIT Press; 2000. p. 245-258.
- [4] **Hameroff S. R.** 'Funda-Mentality': Is the conscious mind subtly linked to a basic level of the universe? *Trends in Cognitive Sciences*, 1998; 2: 119-127.
- [5] **Penrose R.** *Shadows of the mind*. Oxford: Oxford University Press; 1994.
- [6] **Grush R. & Churchland P. S.** Gaps in Penrose's toilings. *Journal of Consciousness Studies*, 1995; 2: 10-29.
- [7] **Plomley F.** Operations upon the eye (letter). *Lancet*, 1847; 1: 134.
- [8] **Snow J.** On the inhalation of the vapors of ether in surgical operations. Containing a description of the various stages of etherization, and a statement of the result of nearly eighty operations in which ether has been employed in St. George's and University College Hospitals. John Churchill: London; 1947. Reproduced by Lea and Febiger: Philadelphia; 1959.
- [9] **Guedel A.E.** *Inhalational anesthesia. A fundamental guide*. Macmillan: New York; 1937.
- [10] **Artusio J.F., Jr.** Di-ethyl ether analgesia: A detailed description of the first stage of ether analgesia in man. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1954; 111: 343.
- [11] **Woodbridge P.D.** Changing concepts concerning depth of anaesthesia. *Anaesthesiology*, 1957; 18: 536
- [12] **Prys-Roberts C.** Anaesthesia: A practical or impossible construct (editorial). *Br. J Anaesth.*, 1987; 59: 1341.

- [13] **Griffith D. & Jones J.B.** Awareness and memory in anaesthetized patients. *Br J Anaesth.*, 1990; 65: 603.
- [14] **Liu W.H.D., Thorp T.A.S., Graham G.S.G., et al.** Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia*, 1999; 46: 435.
- [15] **Dierdorf S.F.** Awareness during anaesthesia. *Anesth Clin N Am.*, 1996; 14: 369.
- [16] **Ghoneim M.M., Block R.I.** Learning and memory during general anaesthesia, an update. *Anesthesiology*, 1997; 87:387

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΟ MONITORING, ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΘΟΥΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

#### 2.1. Πρόλογος

##### 2.1.1. Ορισμός του monitoring

Το αναισθησιολογικό monitoring (αναισθησιολογική παρακολούθηση μέσω συσκευών [monitors] από το λατινικό **monere** = προειδοποιώ ή το αρχαίο ελληνικό **μηνύω**), πρέπει να αναπτυχθεί σε αυτό το κεφάλαιο για τους δύο παρακάτω βασικούς λόγους:

Ο **πρώτος** είναι, ότι στα μείζονα χειρουργεία, δηλαδή χειρουργεία μεγάλης διάρκειας και εκτεταμένης επέμβασης, χρησιμοποιείται επιτακτικά το βασικό monitoring και προστίθεται κατά την κρίση του αναισθησιολόγου και το εξειδικευμένο (advanced), κατά το οποίο όσο πιο δύσκολο το χειρουργείο ή όσο βαρύτερη η κατάσταση του αρρώστου (με την έννοια της συνυπάρχουσας νόσου), τόσο πιο πολλές συσκευές παρακολούθησης χρησιμοποιούνται. Εκτεταμένη υπόταση παρουσιάζεται συχνά σε μείζονα χειρουργεία, γι' αυτό και πολλές από τις συσκευές παρακολούθησης θα αναφερθούν στο ειδικό μέρος, ώστε ο αναγνώστης να έχει μια γενική ιδέα στο τι αναφερόμαστε.

Ο **δεύτερος**, ότι είναι γενικά αποδεκτό ότι όσο καλύτερο monitoring έχει ο ασθενής, τόσες περισσότερες πιθανότητες έχει να εξελιχθεί καλά διεγχειρητικά, παρόλο που κατά πόσον το monitoring επηρεάζει την έκβαση (outcome) του ασθενούς δεν έχει ακόμη αποδειχθεί [17]. Πάντως, προσδιορισμός των επιπλοκών τα προηγούμενα χρόνια οδήγησε στην είσοδο του βασικού monitoring στην καθημερινή κλινική πρακτική. Επιπρόσθετα, περιστασιακές αποδείξεις υποδεικνύουν ότι το βασικό καρδιοαναπνευστικό monitoring ελαττώνει την πιθανότητα σοβαρών διεγχειρητικών ατυχημάτων [17]. Για αυτούς τους λόγους θα αναφερθούμε αδρά στο monitoring, αλλά θα εμβαθύνουμε και στις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης διότι αυτή είναι το βασικό μας εργαλείο για την ύπαρξη ή όχι υπότασης, με ότι αυτή συνεπάγεται.

### *2.1.2. Συμπληρωματικές παρατηρήσεις*

Η αναισθησία χρησιμοποιείται υπό τη μορφή ρουτίνας σε εκατομμύρια ασθενείς ετησίως, αλλά το πόσο συνεισφέρει αυτή στην περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα παραμένει αντιφατικό [18, 19, 20]. Πάντως, είναι γενικά παραδεκτό ότι οι πρόοδοι στην ιατρική έχουν βοηθήσει ώστε να ελαττωθεί η θνητότητα, τουλάχιστον στις ανεπτυγμένες χώρες [21, 22]. Η περιεγχειρητική θνητότητα εξαρτάται από την ηλικία [23, 24], τη σοβαρότητα της συνυπάρχουσας νόσου, το είδος και τη διάρκεια του χειρουργείου [23, 25]. Στα μείζονα χειρουργεία, και ειδικά στα επείγοντα, ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται με γεωμετρική πρόοδο, φθάνοντας το 10% σε ηλικιωμένους ασθενείς [20, 26, 27].

Τα καρδιακά επεισόδια (π.χ. έμφραγμα ή ισχαιμία του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές του ρυθμού) είναι οι κύριες αιτίες θανάτου κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την αναισθησία [28-30]. Γι' αυτό η έρευνα έχει επικεντρωθεί στο να κρατά τις συνέπειες τέτοιων επιπλοκών στο ελάχιστο και στη βελτιστοποίηση του καρδιαγγειακού monitoring [31-34]. Αναπνευστικές επιπλοκές και μέτρια υποθερμία περιεγχειρητικά επίσης συνδέονται με μεγάλη νοσηρότητα [35, 36]. Αντιθέτως οι επιπλοκές που συνδέονται απευθείας με την αναισθησία όπως η υποξαιμία, η διασωλήνωση στον οισοφάγο ή η ανικανότητα διασωλήνωσης και αερισμού του αρρώστου είναι αρκετά χαμηλές [18, 20]. Τα δεδομένα δείχνουν ότι τέτοιου είδους επιπλοκές οφείλονται κατά μεγάλο μέρος σε τεχνικά λάθη της συσκευής και σε ελαττώματα στο monitoring [21, 37]. Εφόσον η επιλογή τεχνικής μάλλον δεν συνδέεται με διαφορές στην έκβαση, άλλοι λόγοι και μεταξύ αυτών το monitoring μοιάζουν να έχουν μεγαλύτερη επίδραση στη θνητότητα [21, 38, 39, 40].

Η παρουσία ενός κατάλληλα εκπαιδευμένου και έμπειρου αναισθησιολόγου είναι ο κύριος καθοριστικός παράγων της ασφάλειας του ασθενούς στην αναισθησία [22, 41]. Αυτός πρέπει να είναι εξοικειωμένος με τον ασθενή και όλες τις συσκευές που θα χρησιμοποιηθούν. Ο ασθενής και οι πληροφορίες που παρέχονται από τις συσκευές μόνιτορ πρέπει κατά διαστήματα να ελέγχονται [42, 43]. Δεν είναι αποδεκτό να υπάρχει επαρκές monitoring και να μη χρησιμοποιείται ή ο αναισθησιολόγος να μην είναι ενημερωμένος για το μόνιτορ, τη χειρουργική επέμβαση ή τη γενικότερη κατάσταση του ασθενούς [44, 45]. Τακτικές επιθεωρήσεις όσον αφορά το χρώμα των βλεννογόνων του ασθενούς, την κίνηση του θωρακικού τοιχώματος, τη διαστολή της κόρης και την απάντηση σε επώδυνα ερεθίσματα είναι απαραίτητες [46, 47, 48]. Όπου είναι απαραίτητο, η απώλεια του αίματος και η ποσότητα των παραγομένων ούρων πρέπει να μετρούνται

τακτικά και ένα στηθοσκόπιο πρέπει να είναι πάντα διαθέσιμο [49]. Οι ίδιες προδιαγραφές πρέπει να εφαρμόζονται και όταν ο αναισθησιολόγος εφαρμόζει καταστολή ή περιοχική αναισθησία. Είναι ουσιώδες επίσης ότι τα ίδια υψηλά στάνταρ σε monitoring και σε εκπαιδευμένο προσωπικό να εφαρμόζονται και κατά τη μεταφορά του ασθενούς από το χειρουργείο σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).

Ωστόσο, τα ανθρώπινα λάθη είναι αναπόφευκτα και οι κακές εκβάσεις ενός χειρουργείου συχνά συνδέονται με τον ανθρώπινο παράγοντα [21, 46, 50-52]. Οι συσκευές του monitoring δεν μπορούν να σταματήσουν τις πιθανές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, αλλά μπορούν να ελαττώσουν τον κίνδυνο να συμβούν δίνοντας πρώιμο συναγερμό [53, 54]. Μετά την εισαγωγή του ελάχιστου τεχνικού monitoring στα νοσοκομεία του Χάρβαρντ τη δεκαετία του 1980, οι αριθμοί ατυχημάτων και θανάτων είχαν ουσιωδώς μειωθεί [22, 48]. Η Αυστραλιανή μελέτη ατυχημάτων [37, 53] έδειξε ότι 52% των συμβάντων που συνδέονταν με την αναισθησία ανιχνεύονταν πρώτα από ένα μόνιτορ. Σε περισσότερες από 50% των περιπτώσεων η παλμική οξυμετρία ή η καπνογραφία έβρισκαν τις πρώτες παθολογικές αλλαγές [53].

Το 1992 ο Muller και συν. [55] δημοσίευσαν δεδομένα χρήσης της παλμικής οξυμετρίας στην αναισθησία σε μια μελέτη πληθυσμού 20.802 ασθενών. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και της ανάνηψης, οι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα στην οποία χρησιμοποιήθηκε παλμική οξυμετρία είχαν τουλάχιστον ένα αναπνευστικό συμβάν, λόγω της αύξησης των διαγνωσμένων υποξαιμικών επεισοδίων σε αυτή την ομάδα. Παρόλα αυτά τα ευρήματα, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκβαση. Πάντως ανεξάρτητα από τα ευρήματα οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι η παλμική οξυμετρία πρέπει να χρησιμοποιείται σε κάθε ασθενή για δύο λόγους: πρώτον οι συνέπειες της υποξαιμίας είναι βλαβερές γιατί μπορεί να καταλήξουν σε εγκεφαλική βλάβη [45, 56, 57] και δεύτερον ο ανεπαρκής αερισμός που οδηγεί σε υποξαιμία μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί με την βοήθεια της καπνογραφίας και της παλμικής οξυμετρίας στην πλειοψηφία των ασθενών [23, 56, 58].

Τελειώνοντας, ποτέ δεν υπήρξε μια τυχαιοποιημένη μελέτη για τη συσχέτιση του monitoring στην αναισθησία με την έκβαση των ασθενών, διότι κάτι τέτοιο θα ήταν ανήθικο. Ωστόσο, περιστασιακά ευρήματα δηλώνουν ότι η καθημερινή χρήση του βασικού monitoring βελτιώνει την ασφάλεια του ασθενούς και άρα την έκβαση του χειρουργείου



[41, 49, 59]. Οδηγίες και συστάσεις για τα στάνταρ παρακολούθησης των ασθενών βγαίνουν από τις εκάστοτε εθνικές κοινότητες των αναισθησιολόγων.

## 2.2. Παρακολούθηση ζωτικών συστημάτων

### 2.2.1. Στοιχεία των συσκευών παρακολούθησης (monitors)

Προκειμένου να επιτύχουν την ανίχνευση και παρακολούθηση μιας παραμέτρου, οι διάφοροι τύποι συσκευών είναι εφοδιασμένοι με διάφορα στοιχεία όπως ο ακροδέκτης, ο μορφομετατροπέας (εφόσον χρειάζεται), ο ενισχυτής, η οθόνη και ορισμένες φορές με συναγερμούς, με ηλεκτρονική ανάλυση σήματος, με μονάδα κεντρικής επεξεργασίας και καταγραφικό. Συνήθη επιμέρους στοιχεία που απαρτίζουν μια συσκευή παρακολούθησης είναι:

1. Ακροδέκτης Είναι όργανο που μπορεί να διακρίνει το ενεργειακό σήμα που παράγει η υπό έλεγχο παράμετρος. Συνήθη παραδείγματα αποτελούν τα ηλεκτρόδια του ΗΚΓ και οι ανιχνευτές της εισπνεόμενης συγκέντρωσης του διοξειδίου του καπνογράφου.
2. Μορφομετατροπέας Είναι συσκευή που μετατρέπει τη μια μορφή ενέργειας στην άλλη. Κλασικό παράδειγμα είναι αυτό της πίεσης, που μετατρέπει την πίεση σε κίνηση ενός ακροδέκτη και στη συνέχεια την κίνηση αυτή σε ρεύμα μέσω των μεταβολών ενός πυκνωτή ή μιας αντίστασης. Επίσης, επειδή επιβάλλεται να υπάρχει ομοιομορφία στις μετρήσεις και δυνατότητα εναλλαγής των διαφόρων συσκευών, οι μορφομετατροπείς πίεσης έχουν σταθερή απόδοση  $5\mu\text{V}\times\text{V}^{-1}\text{mmHg}^{-1}$ . Εκτός από τους μηχανοηλεκτρικούς μετατροπείς της πίεσης υπάρχουν και άλλοι όπως μορφομετατροπείς υπερήχων (πιεζοηλεκτρικοί κρύσταλλοι), ηλεκτροχημικοί, όπως για τη μέτρηση της τάσης του οξυγόνου ή του pH ή φωτοκύτταρα όπως για τη μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης. Προκειμένου να υπάρχει αντιστοιχία μεταξύ αρχικής και τελικής μορφής ενέργειας που μετριέται καθώς και ακρίβεια του συστήματος, γίνεται βαθμονόμηση της συσκευής με δύο γνωστές τιμές της υπό μέτρηση παραμέτρου (π.χ. 0% και 10% για τον καπνογράφο).
3. Ενισχυτής Η ηλεκτρική ενίσχυση του σήματος συμβαίνει μεταξύ της γένεσης της αναλογικής μορφής του στο μορφομετατροπέα και της απόδοσής του στην

οθόνη του μόνιτορ. Οι ενισχυτές έχουν τη δυνατότητα να αυξάνουν το δυναμικό και την ενέργεια του σήματος με ειδικά φίλτρα, προκειμένου να μετατραπεί η αναλογική σε αριθμητική μορφή, που έτσι αποθηκεύεται και ξαναχρησιμοποιείται πιο εύκολα.

4. Ηλεκτρική ανάλυση σήματος Τα περισσότερα μόνιτορ εκτός από την απεικόνιση της κυματομορφής του φαινομένου, εφαρμόζουν ηλεκτρονική ανάλυση σήματος, μετατρέποντας την αναλογική σε αριθμητική μορφή έτσι ώστε ο μικρουπολογιστής της συσκευής να καθορίσει τη μέση τιμή των μετρήσεων ή παραμέτρους που υπολογίζονται έμμεσα.
5. Μονάδα κεντρικής επεξεργασίας Πρόκειται για έναν ενσωματωμένο μικροεπεξεργαστή που αφενός διαθέτει διαρκή μνήμη για την αποθήκευση του προγράμματος επεξεργασίας, αφετέρου προσωρινή μνήμη με την οποία διατηρεί για περιορισμένο χρονικό διάστημα τις μετρήσεις, έτσι ώστε να προβεί στους απαραίτητους υπολογισμούς.
6. Οθόνη Παλιά υπήρχε ένα ταλαντοσκόπιο, ενώ σήμερα οθόνες που απεικονίζουν ταυτόχρονα κυματομορφές και αριθμούς σε διάφορα χρώματα και παράλληλα αποδίδουν τις μεταβολές των παραμέτρων για επιλεγμένα χρονικά διαστήματα.

### 2.2.2. Αξιολόγηση των μόνιτορ

Όλες οι μετρήσεις που γίνονται πρέπει να αξιολογούνται από πλευράς ποιότητας (ακρίβεια, γραμμικότητα) και κλινικής χρησιμότητας (ευαισθησία, εξειδίκευση, προβλεψιμότητα, χρόνος απάντησης). Λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθες παράμετροι:

1. Ακρίβεια Σημαίνει ότι η μέτρηση αντανακλά πιστά μια πραγματική τιμή, δεδομένου δε ότι οι περισσότερες τιμές αυξομειώνονται συνεχώς ένα μικρό ποσοστό απόκλισης (π.χ. 5% για την αρτηριακή πίεση) είναι αποδεκτό και μη σημαντικό κλινικά.

2. Γραμμικότητα Αναφέρεται στη σταθερή σχέση μεταξύ των πραγματικών μεταβολών στις τιμές μιας παραμέτρου και των αντιστοίχων μεταβολών που ανιχνεύει η συσκευή.
3. Ευαισθησία Είναι το ποσοστό επί τοις εκατό των αληθώς θετικών στο σύνολο των αληθώς θετικών και ψευδώς αρνητικών ευρημάτων. Η ευαισθησία ενός μηχανοηλεκτρικού μετατροπέα μπορεί να ανιχνεύει μεταβολές της τάξης του  $10^{-6}$ .
4. Εξειδίκευση Είναι το ποσοστό επί τοις εκατό των ψευδώς αρνητικών στο σύνολο των αληθώς αρνητικών και των ψευδώς θετικών δηλαδή εκφράζει την ικανότητα της συσκευής να μετρά τις ψευδώς αρνητικές μεταβολές.
5. Προβλεψιμότητα Είναι στην ουσία όρος ίδιος με την ευαισθησία, δηλαδή αναφέρεται στην ικανότητα της συσκευής να υπολογίζει το πραγματικό αριθμό των θετικών αποτελεσμάτων.
6. Χρόνος απάντησης Είναι η ελάχιστη χρονική περίοδος που απαιτείται ώστε να ανιχνευθεί η μεταβολή μιας παραμέτρου.

Σημειώνεται ότι η παρακολούθηση του αρρώστου χωρίς μόνιτορ είναι από τις πιο σημαντικές μορφές μόνιτοριν, και πάνω σε αυτή καλούνται να συμπληρώσουν οι διάφορες συσκευές. Εδώ χρησιμοποιούνται οι τεχνικές επισκόπησης, επίκρουσης, ψηλάφησης και ακρόασης για τον συνεχή έλεγχο του επιπέδου συνείδησης, του χρώματος του δέρματος και των βλεννογόνων, της θερμοκρασίας του δέρματος, της ποιότητας του σφυγμού και τη παρατήρηση της καρδιακής συχνότητας, της αναπνευστικής συχνότητας και της ρυθμικότητας του αναπνευστικού τοιχώματος καθώς και της ωριαίας αποβολής ούρων.

Η σφαιρική πληροφόρηση αυτού του είδους δεν υποκαθίσταται από κανένα μόνιτορ. Για παράδειγμα, η μεταβολή του επιπέδου συνείδησης στην ανάνηψη είναι σημαντική για την αξιολόγηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς, όπως το ίδιο σημαντική είναι η διούρηση και η θερμοκρασία του δέρματος που γενικά αντανακλούν την ιστική άρδευση σε σχέση με το επίπεδο της καρδιακής παροχής και του ενδοαγγειακού όγκου. Από την άλλη μεριά όμως και ο πιο πεπειραμένος κλινικός δεν είναι σε θέση να

ανιχνεύσει με ακρίβεια το βαθμό της υποξαιμίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι το είδος της παρακολούθησης που χρησιμοποιείται δεν εξαρτάται μόνο από τα διαθέσιμα μέσα, το είδος και τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, αλλά και από τις υπάρχουσες συνθήκες καθώς και από τις δεξιότητες εκάστοτε γιατρού.

### 2.2.3. Καρδιαγγειακό monitoring

Το καρδιαγγειακό σύστημα είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά ουσιών και οξυγόνου σε όλο τον οργανισμό και φυσικά και στο μυοκάρδιο [28, 29, 60]. Γι' αυτό, το καρδιαγγειακό μονίτοριν στην ουσία αντανακλά την κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος και των τελικών οργάνων [61]. Η ένταση, η επεμβατικότητα και το κόστος για κάθε μόνιτορ παίζει επίσης ένα σπουδαίο ρόλο. Για παράδειγμα είναι ασαφές σε ποιούς ασθενείς και υπό ποιές συνθήκες η χρησιμοποίηση ενός καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας ενδείκνυται και είναι και ευεργετική [63-65]. Πάντως, μερικές βασικές λειτουργίες του καρδιαγγειακού θα πρέπει να παρακολουθούνται σε κάθε χειρουργείο, ανεξάρτητα από τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται ή τη γενική κατάσταση του ασθενούς [46, 48]. Η διαβάθμιση της καρδιαγγειακής παρακολούθησης διαχωρίζεται ως εξής:

1. Βασικό monitoring Συνίσταται στην ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση (ΗΚΓ) του ασθενούς και σε βασικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης (θα αναπτυχθεί παρακάτω). Η παρακολούθηση του ΗΚΓ είναι η πιο απλή και λιγότερο επεμβατική μέθοδος παρακολούθησης του καρδιαγγειακού και δίνει πληροφορίες σχετικά με τον καρδιακό ρυθμό, ενώ αναδεικνύει πιθανές αρρυθμίες. Για να ανιχνευθεί ισχαιμία του μυοκαρδίου μέσω του ΗΚΓ εξαρτάται τουλάχιστον εν μέρει από τις χρησιμοποιούμενες απαγωγές [29, 60, 66, 67]. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου ανιχνεύεται από τις κοινές, τριών σημείων, απαγωγές αλλά η ευαισθησία αυξάνει όταν χρησιμοποιούνται πέντε σημείων απαγωγές και οι απαγωγές II και V5 παρακολουθούνται συνεχώς [68, 69]. Μελέτες έδειξαν ότι: α) το σύστημα των 12 απαγωγών ανιχνεύει κατά 20% μεγαλύτερο ποσοστό ισχαιμίας σε σύγκριση με το σύστημα των τριών ηλεκτροδίων, β) η παρακολούθηση περισσοτέρων της μιας απαγωγών αυξάνει την ευαισθησία από 61% ( για τη V<sub>4</sub>) και 75% (για τη V<sub>5</sub>) σε 85% για το συνδυασμό δύο απαγωγών (II, V<sub>5</sub>) και σε 96% για τρεις απαγωγές (II, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>). Για το λόγο αυτό η χρήση ρουτίνας των πέντε απαγωγών σε ασθενείς έστω και

με υποψία στεφανιαίας νόσου επιβάλλεται, αν και το ΗΚΓ είναι ένα μη ειδικό εργαλείο για την παρακολούθηση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου (φτωχά αποτελέσματα σε σχέση με την εύρεση, μέσω υπερήχων, νέων τοπικών τοιχωματικών ανωμαλιών κίνησης ως πρώιμο διαγνωστικό σημείο ισχαιμίας) [61].

2. Εξειδικευμένο monitoring Συνίσταται σε μετρήσεις των πιέσεων πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων (π.χ κεντρική φλεβική πίεση-ΚΦΠ), της καρδιακής παροχής και του κορεσμό του μικτού φλεβικού αίματος. Πάνω από όλα η καρδιακή λειτουργία εξαρτάται τουλάχιστον εν μέρει από τη πλήρωση της καρδιάς κατά τη διαστολή [70]. Η μέτρηση της ΚΦΠ γίνεται με τη τοποθέτηση καθετήρα με τον οποίο τα φάρμακα χορηγούνται αξιόπιστα και απευθείας στο καρδιαγγειακό και ενώ οι επιπλοκές είναι σπάνιες, μπορούν να οδηγήσουν σε μεγάλη νοσηρότητα [71]. Η μέτρηση έχει νόημα ως μέτρο του καρδιακού προφόρτιου σε υγιείς καρδιακά ασθενείς που χάνουν ποσότητες υγρών (π.χ αίμα), διαφορετικά, η μέθοδος είναι αναξιόπιστη [72, 73]. Σε καρδιαγγειακούς ασθενείς, γίνεται με την τοποθέτηση καθετήρα της πνευμονικής [74, 75] όπου είναι δυνατόν να υπολογισθεί η καρδιακή παροχή με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης [76, 77] και να μετρηθεί απευθείας και ο κορεσμός του μικτού φλεβικού (ειδικοί καθετήρες). Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις βελτίωσης της έκβασης των ασθενών από τη χρήση αυτού του καθετήρα ακόμη και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [62].

Στην εξειδικευμένη παρακολούθηση συμπεριλαμβάνεται και ο υπέρηχος της καρδιάς, μια ημιεπεμβατική μέθοδος που έχει αλλάξει τις χειρουργικές και αναισθησιολογικές πρακτικές σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών [78, 79], ενώ σε εξειδικευμένα χέρια ο αριθμός των επιπλοκών είναι μικρός [80] και η υψηλής ποιότητας υπηρεσίες είναι μεγάλες [81, 82].

#### 2.2.4. Αναπνευστικό monitoring

Το βασικό αναπνευστικό monitoring θα έπρεπε να γίνεται ρουτίνα σε κάθε άρρωστο που υποβάλλεται σε αναισθησία. Οι μέθοδοι της καπνογραφίας και της οξυμετρίας χρησιμοποιούνται κατά κόρον. Η πρώτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα σε αναισθητοποιημένο ασθενή και κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού της αναπνοής, ενώ

η δεύτερη και στον ασθενή που χειρουργείται υπό τοπική αναισθησία και διατηρεί τις αισθήσεις του [37]. Και οι δύο μέθοδοι είναι μη επεμβατικές και εύκολα διαθέσιμες:

1. Καπνογραφία Με τον όρο *καπνομετρία* αναφερόμαστε στη μέτρηση, ενώ αντίστοιχα η *καπνογραφία* αφορά την αναπαράσταση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου κατά τη διάρκεια της αναπνοής. Το διοξείδιο μετριέται με υπέρυθρη φασματοσκόπηση. Καπνομετρία και καπνογραφία συνδυάζονται, γιατί οι καμπύλες είναι δυνατόν να δείξουν την πιθανή αιτία ανεπαρκούς αερισμού. Φυσικά, χρειάζεται επιφυλακή για τυχόν παθολογικές καταστάσεις και τεχνικά συμβάντα. Η διασωλήνωση του οισοφάγου είναι ένα από τα πιο δυνητικώς επικίνδυνα συμβάματα στην αναισθησία [45]. Η παρουσία και η μέτρηση του διοξειδίου είναι ένα από τα πιο σημαντικά σημεία επαλήθευσης της ορθής τοποθέτησης του τραχειοσωλήνα ελαττώνοντας έτσι την πιθανότητα διασωλήνωσης του οισοφάγου [37].

2. Οξυμετρία Πρόκειται για την in-vivo μέτρηση των επιπέδων κορεσμού του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, με σκοπό την παρακολούθηση διαφορών στην απορρόφηση της οξειδωθείσας και αναχθείσας αιμοσφαιρίνης, συνήθως με δύο ακτινοβολίες διόδου (660nm για το κόκκινο φως και 940nm για το υπέρυθρο) που απορροφούνται διαφορετικά στη καρδιακή συστολή και στη διαστολή. Η τιμή που δίδεται είναι ένας μέσος όρος 8-15 κύκλων μετρήσεων, γι' αυτό και ο χρόνος αντίδρασης σε ένα υποξικό ερέθισμα είναι από 10-35 δευτερόλεπτα, εξαρτώμενος και από τη θέση του οξυμέτρου, την καρδιακή παροχή και την αιμάτωση του δέρματος. Όταν ο κορεσμός πέσει κάτω από 80%, ένα σφάλμα της τάξης του 5% είναι πιθανό. Οι πληροφορίες που μας δίνει η παλμική οξυμετρία είναι πολύ σημαντικές· με τη χρήση της αποφεύγουμε επιπλοκές που απειλούν τη ζωή, γι' αυτό και χρησιμοποιείται ευρύτατα [37, 55].

#### 2.2.5. *Monitoring του βάθους αναισθησίας*

Η παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας είναι χρήσιμη για δύο λόγους: πρώτον, ποσοστό που φτάνει το 2% των ασθενών που λαμβάνουν γενική αναισθησία αναφέρουν εγρήγορση κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, γεγονός που επιδρά μακροπρόθεσμα στη

ψυχολογική τους συμπεριφορά [83, 84, 85, 86]. Δεύτερον, η παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας επιτρέπει την μειωμένη χορήγηση φαρμάκων και άρα μείωση των παρενεργειών των αναισθητικών φαρμάκων λόγω υπερδοσολογίας [85, 87-89]. Στην καθημερινή πρακτική η δόση των αναισθητικών φαρμάκων προσαρμόζεται σε κάθε ασθενή, ανάλογα με την καρδιαγγειακή και φυτική αντίδραση σε επώδυνα ερεθίσματα με μετρήσεις στο σκορ **ΠΡΙΑ** [90]. Αλλαγές στην Πίεση, στον καρδιακό Ρυθμό, στον Ιδρώτα και στη παραγωγή Δακρύων παρατηρούνται και οι δόσεις των αναισθητικών φαρμάκων ρυθμίζονται εάν ξεπερασθεί ένα προδιαγεγραμμένο όριο. Επειδή όμως η φυτική αντίδραση είναι συνιστώσα πολλών παραγόντων και εξαρτάται στον κάθε ασθενή ξεχωριστά, η αξία αυτού του σκορ αμφισβητείται. Για παράδειγμα, ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με b-blockers δεν πρόκειται να παρουσιάσουν αύξηση στο ρυθμό και στη πίεση, όσο επώδυνο και αν είναι το ερέθισμα, και γι' αυτό έχουν προταθεί και τα μόνιτορ του βάθους αναισθησίας. Το τελευταίο μετρείται με δύο βασικούς τρόπους: με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ή τα παράγωγά του (bispectral index) και την αντίδραση του αρρώστου σε προκλητά δυναμικά (μέσης διάρκειας ακουστικά προκλητά δυναμικά) [85]. Πάντως, και εδώ η ειδικότητα και η ευαισθησία των μηχανημάτων είναι προβληματικές, και για κανένα μόνιτορ στην αγορά δεν υπάρχει εγγύηση ότι μπορεί να εντοπίσει την εγρήγορση στην αναισθησία [91, 92].

#### *2.2.6. Monitoring της θερμοκρασίας σώματος*

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η υποθερμία κατά την αναισθησία χαρακτηρίζεται ως ανεπιθύμητος παράγοντας, διότι έχει συνδεθεί με αυξημένη νοσηρότητα τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά το τέλος του χειρουργείου. Διεγχειρητικά, μια μέτρια υποθερμία (34-35°C) καταλήγει σε ένα σημαντικό αριθμό τραυματικών μολύνσεων καθώς και σε αυξημένη κατανάλωση O<sub>2</sub> κατά την ανάνηψη [35]. Γι' αυτό η παρακολούθηση της θερμοκρασίας και η διατήρηση νορμοθερμίας είναι επιτακτική κατά τη διάρκεια του χειρουργείου [93] είτε χρησιμοποιείται γενική είτε περιοχική αναισθησία [94, 95]. Μετρήσεις θερμοκρασιών στο εσωτερικό του σώματος, στον οισοφάγο ή στο αίμα θεωρείται ότι αποδίδουν την θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος [76, 96] αλλά και η διακυστική προσπέλαση μέτρησης είναι αποδεκτή στις περισσότερες κλινικές περιπτώσεις [97]. Η ακρίβεια, ωστόσο, της συγκεκριμένης μεθόδου εξαρτάται από την ροή και τον όγκο των ούρων [98].

Η υποθερμία είναι συνδυασμός ενός κρύου περιβάλλοντος και μιας προσωρινής βλάβη του θερμορρυθμιστικού συστήματος του οργανισμού εξαιτίας φαρμάκων αναισθησίας [99, 100]. Αναπτύσσεται σε τρεις φάσεις [101]. Αρχικά, αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, η θερμοκρασία του πυρήνα πέφτει γρήγορα λόγω εσωτερικής ανακατανομής της θερμότητας διότι τα αναισθητικά φάρμακα εμποδίζουν την κανονική αγγειοσύσπαση που θα συνέβαινε και που διατηρεί μια διαφορά μεταξύ πυρήνα και εξωτερικού περιβλήματος. Στη συνέχεια, η θερμοκρασία εξαρτάται γραμμικά από την παραγωγή θερμότητας και την απώλειά της. Σε ασθενείς με μπλοκ του νευρικού άξονα, η ελάττωση στην θερμοκρασία σώματος είναι περίπου η μισή από αυτή σε ασθενείς με γενική αναισθησία [102].

Η υποθερμία, μέσα από τον μηχανισμό της μετεγχειρητικής αγγειοσύσπασης και την αντίστοιχη μειωμένη μεταφορά του υποδορίου  $O_2$ , ευνοεί την ανάπτυξη μολύνσεων στο χειρουργικό τραύμα [35, 103]. Αυτή επίσης επηρεάζει και την αυτοάνοση αντίδραση. Για το λόγο αυτό, ο Kurz και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι στους υποθερμικούς ασθενείς ποσοστό 19% ανέπτυξαν μολύνσεις σε σχέση με τους νορμοθερμικούς (6%) και ότι η αφαίρεση των ραμμάτων και η διάρκεια παραμονής τους στο νοσοκομείο παρατάθηκαν αντίστοιχα 1 και 4 κατά μέσο όρο σε ημέρες [35]. Θα πρέπει επομένως, οι ασθενείς να θερμαίνονται δραστικά σε κάθε χειρουργείο. Πιο αποτελεσματικές φαίνεται να είναι οι συσκευές θερμαινόμενου αέρα από που υπάρχουν στο εμπόριο από μία θερμαντική κουβέρτα [104-109].

### *2.2.7. Monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας*

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες συσσωρεύονται στοιχεία γύρω από την υπολειπόμενη νευρομυϊκή αναστολή των μυοχαλαρωτικών, η οποία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τις μετεγχειρητικές πνευμονικές επιπλοκές [110]. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι ακόμη και ελάχιστα επίπεδα νευρομυϊκής καταστολής μπορούν να οδηγήσουν σε μια μειωμένη αντίδραση των χημειοϋποδοχέων στην υποξία, καθώς και σε δυσλειτουργία των φαργγικών μυών, δημιουργώντας έτσι έναν αυξημένο κίνδυνο υποαερισμού και εισρόφησης [111, 112].

Η διάρκεια του νευρομυϊκού μπλοκ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και δεν μπορεί να προβλεφθεί, διότι η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική ισχύς των μυοχαλαρωτικών ποικίλλει πολύ, ακόμη και στους απόλυτα υγιείς. Το νευρομυϊκό μπλοκ μπορεί να παραταθεί από αλληλεπιδράσεις με άλλους παράγοντες, όπως πτητικά



αναισθητικά ή ακόμη και αντιβιοτικά [113], από πλημμελή νεφρική ή ηπατική λειτουργία, από την αυξημένη ηλικία [114] καθώς και από την υποθερμία [115]. Τα τυπικά κλινικά σημάδια της εκτίμησης του νευρομυϊκού αποκλεισμού έχουν αποδειχθεί αναξιόπιστα [116]. Δηλαδή, η ικανότητα του ασθενούς να σηκώνει το κεφάλι του ή να επιστρέφει στις κανονικές τιμές ζωτικής χωρητικότητας και εισπνευστικής ισχύος, συνδέεται μόνο μερικά με την ανάνηψη από τα μυοχαλαρωτικά και εξαρτάται από πολλούς άλλους περιεγχειρητικούς παράγοντες [117]. Η απόκλιση για τον υπολειπόμενο νευρομυϊκό αποκλεισμό είναι υψηλή όταν κλινικά σημεία χρησιμοποιούνται να προσδιορίσουν τη νευρομυϊκή λειτουργία και το υπολειπόμενο μπλοκ [117-120]. Γι' αυτό και η νευρομυϊκή λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται μετρώντας την αντίδραση ενός μύος σε ένα ηλεκτρικό ερέθισμα ενός περιφερικού νεύρου.

Διαφορετικές μέθοδοι διέγερσης έχουν προταθεί, εκ των οποίων η «σειρά των τεσσάρων» (train-of-four) και το «διπλό ερέθισμα» (doubleburst) χρησιμοποιούνται ευρέως [121-122]. Στην κλινική μεθολογία, η αντίδραση του μύος μετρείται με τη διέγερση της «σειράς των τεσσάρων» [123]. Τα πιο δημοφιλή σημεία διέγερσης είναι το ωλένιο νεύρο, κοντά στην παλάμη και το προσωπικό νεύρο. Διαφορετικοί μύες διαφέρουν αρκετά ως προς τη ευαισθησία τους στα μυοχαλαρωτικά. Το διάφραγμα αντέχει πολύ, ενώ οι περιφερικοί μύες των χεριών, ποδιών, του φάρυγγα και του ανώτερου αεραγωγού είναι πιο ευαίσθητοι. Τελικά, το νευρομυϊκό μονίτορ μας δίνει την τιμή προσδιορισμού του νευρομυϊκού αποκλεισμού, και οι οδηγίες για περιεγχειρητική παρακολούθηση μας λένε ότι ένα μόνιτορ παρακολούθησης νευρομυϊκού αποκλεισμού θα πρέπει να είναι διαθέσιμο σε κάθε αίθουσα αναισθησίας.

## 2.3. Το μέλλον της παρακολούθησης

### 2.3.1. Εκπαίδευση

Η εκπαίδευση των αναισθησιολόγων και του υπόλοιπου προσωπικού που σχετίζεται με την αναισθησία είναι ζωτικής σημασίας για την ασφάλεια των ασθενών κατά την αναισθησία. Η εκπαίδευση σε εξομοιωτές είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη βελτίωση της ασφάλειας στην αναισθησία [124, 125].

### 2.3.2. Οι συσκευές μόνιτορ

Υπάρχει αυξανόμενη συσσώρευση αποδείξεων ότι καμία συσκευή παρακολούθησης δεν μπορεί από μόνη της να βελτιώσει την πορεία του ασθενούς στο χειρουργείο ή στη

μονάδα εντατικής θεραπείας. Ένας συνδυασμός παρακολούθησης της πίεσης του αίματος, του ΗΚΓ, της οξυμετρίας και της καπνογραφίας μπορεί να ανιχνεύσει τις πιο πολλές καρδιαγγειακές επιπλοκές που συνδέονται με την αναισθησία. Ωστόσο, σε μερικές ομάδες ασθενών το εξειδικευμένο monitoring (π.χ. καθετήρες Swan-Ganz, διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία) αν και μπορεί να βοηθήσει να βελτιωθεί η έκβαση, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να τεκμηριωθούν κριτήρια χρήσης εξειδικευμένης παρακολούθησης σε αυτούς τους αρρώστους. Επιπλέον, φαίνεται να επικρατεί μια τάση προς λιγότερη επεμβατική παρακολούθηση τα τελευταία χρόνια, παραδείγματος χάριν τώρα είναι ευρέως αποδεκτό ότι η μέτρηση της καρδιακής παροχής δεν χρειάζεται πλέον Swan-Ganz καθετήρα και μπορεί να γίνει εύκολα με τη μέθοδο της αρτηριακής θερμοαραίωσης ή της αραίωσης με λίθιο [126-129]. Η αξιοπιστία του λειτουργικού καρδιαγγειακού monitoring, συμπεριλαμβάνοντας τη μέτρηση των ογκομετρικών μεταβλητών για το καρδιακό προφόρτιο και τη καρδιαγγειακή κατάσταση πλήρωσης, έχει αποδειχθεί κατά τα προηγούμενα έτη [72, 130, 131]. Στο μέλλον, κλινικές μελέτες θα εξακριβώσουν τη χρησιμότητα αυτής της τεχνολογίας με σεβασμό στην ασφάλεια και στην συνδεόμενη με την αναισθησία νοσηρότητα και θνητότητα [132].

### *2.3.3. Επιπρόσθετοι προβληματισμοί*

Άλλα ερωτήματα που συνδέονται με την αναισθησία χρήζουν περαιτέρω προσοχής και διευκρίνισης. Συγκεκριμένα, βελτιωμένη επεξεργασία του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και των προκλητών δυναμικών θα μπορούσαν να συμβάλλουν σε πιο αξιόπιστες τεχνικές προσδιορισμού του βάθους της αναισθησίας. Υπάρχει διαρκής συζήτηση για το αν η χρήση περιοχικής αναισθησίας μειώνει τη νοσηρότητα και θνητότητα και επομένως, επιπλέον έρευνα σε αυτή την περιοχή θα ήταν χρήσιμη. Μετά την νύξη ότι η αγωγή με b-blocker θα έπρεπε να είναι επιβεβλημένη στην περιεγχειρητική περίοδο για επιλεγμένους ασθενείς [33, 34, 133] διάφοροι μέθοδοι ελάττωσης της αντίδρασης στο περιεγχειρητικό στρες και βελτίωσης της έκβασης είναι στη διαδικασία της κλινικής εκτίμησής τους. Η χρησιμότητα της τοπικής αναισθησίας στην ελάττωση της συμπαθητικής αντίδρασης [134, 135, 136], η αξία της διαχείρισης του έντονου πόνου και ο ρόλος της πρώιμης χρήσης αντιαμοπεταλιακών φαρμάκων, είναι μόνο τρία ζητήματα τα οποία είναι υπό τρέχουσα έρευνα ώστε να αποδειχθεί η αξία της περιεγχειρητικής ιατρικής αγωγής [137]. Υπάρχουν αυξανόμενες αποδείξεις ότι η προεγχειρητική βελτιστοποίηση της κατάστασης του ασθενούς μπορεί σημαντικά να βελτιώσει και την περιεγχειρητική

έκβαση [138, 139, 140]. Στο εγγύς μέλλον οι αναισθησιολόγοι μαζί με τους χειρουργούς και με τη συνεργασία και άλλων ειδικοτήτων θα συνεργαστούν σε μια πολυμετωπική προσέγγιση και ειδικά σε περιόδους οικονομικής δυσχέρειας όπως είναι και η σημερινή.

## 2.4. Τεχνικές μέτρησης του βάθους αναισθησίας

### 2.4.1. Γενικά

Η ακριβής τιτλοποίηση των χορηγούμενων αναισθητικών παραγόντων είναι αναγκαία για να αποφευχθούν οι συνέπειες ενός πολύ μικρού βάθους της αναισθησίας, όπως η απροσδόκητη διεγχειρητική εγρήγορση, καθώς και ένα πολύ μεγάλο βάθος της αναισθησίας, το οποίο μπορεί να αποβεί επιβλαβές από την άποψη της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ο ιδανικός τρόπος μέτρησης θα πρέπει να πληρεί τα ακόλουθα κριτήρια. Θα πρέπει να έχει δυνατότητα εφαρμογής σε κάθε τύπο αναισθησίας, η οθόνη πρέπει να έχει εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία, και, τέλος, η συσκευή μέτρησης πρέπει να είναι οικονομική.

Υπάρχουν διάφορες υποκειμενικές και αντικειμενικές μέθοδοι αξιολόγησης του βάθους της αναισθησίας (αναφέρονται παρακάτω). Οι υποκειμενικές μέθοδοι βασίζονται στην εκούσια κίνηση και στην αυτόνομη αντίδραση σε ερεθίσματα και εξαρτώνται από τη γνώμη και την εμπειρία του αναισθησιολόγου. Οι αντικειμενικές μέθοδοι βασίζονται στην ευαισθησία της συσκευής μέτρησης.

### 2.4.2 Υποκειμενικές Μέθοδοι

1. Απάντηση του ANΣ
2. Απάντηση του ασθενούς στο χειρουργικό ερέθισμα. (PSRT) σύστημα αξιολόγησης
3. Τεχνική απομόνωσης αντιβραχίου

### 2.4.3. Αντικειμενικές μέθοδοι

1. Αυτόματο ηλεκτρομυογράφημα επιφανείας (SEMG)
2. Συσταλτικότητα κατώτερου οισοφάγου(LOC)
3. Μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (HRV)
4. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και παράγωγοι δείκτες:
  - Συμπιεσμένη φασματική συστοιχία/ φασματική τελική συχνότητα / διάμεση συχνότητα

- Bispectral index
- Entropy
- Narcotrend index
- Patient state index
- Snap index
- Cerebral state index

#### 5. Προκλητά δυναμικά:

- Σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά
- Οπτικά προκλητά δυναμικά
- Ακουστικά προκλητά δυναμικά
- Auditory evoked potential index
- A-Line autoregressive index

#### 2.4.4. Bispectral index (BIS)

Κατά την διάρκεια κάθε χειρουργικής επέμβασης υπό γενική αναισθησία πρέπει το βάθος αναισθησίας να κυμαίνεται σε κατάλληλο επίπεδο έτσι ώστε οι ασθενείς αφενός μεν να μην αισθάνονται πόνο, αφετέρου δε να μην θυμούνται την επέμβαση. Επιπλέον αυτό το βάθος αναισθησίας, πρέπει να είναι έτσι ρυθμισμένο ώστε να αποφευχθούν οι αρνητικές επιδράσεις υπερχορήγησης αναισθητικών παραγόντων και η επακόλουθη καθυστέρηση στην αφύπνιση. Ένα μεγάλο εύρος συσκευών παρακολούθησης μας επιτρέπει να αποφύγουμε την πιθανότητα για πόνο, ανεπιθύμητες κινήσεις, αιμοδυναμικές αστάθειες καθώς και την εγρήγορση κατά την διάρκεια της επέμβασης. Τα τελευταία έτη, επεξεργασμένα σήματα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος είναι διαθέσιμα, και βοηθούν να μετρηθεί το βάθος αναισθησίας δημιουργώντας μια βαθμολογημένη κλίμακα που αντιστοιχεί στην δραστηριότητα του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ), η οποία καταστέλλεται αναλόγως όσο η αναισθησία βαθαίνει. Ο διφασματικός δείκτης (bispectral index BIS), αντιπροσωπεύει μια από αυτές τις νεώτερες μεθόδους παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας, έστω και αν χρειάζονται ακόμη περισσότερες μελέτες που να τον καταστήσουν πιο ακριβή.

Bispectral Index™ (Aspect Medical Systems Inc., Newton, Mass.) είναι μια σύμπλοκη παράμετρος HEΓ, η οποία συνδυάζει την ανάλυση φάσματος ισχύος με την ανάλυση του χρονικού τομέα, και αξιολογεί τις μεταβολές τους στο χρόνο. Αυτού του

τύπου η ανάλυση εισήχθη από την γεωφυσική το 1960 για να μελετηθούν οι αλλαγές στην κίνηση του ωκεανού σε σχέση με την ατμοσφαιρική πίεση και τη σεισμική δραστηριότητα. Εν συνεχεία, πέρα από το πεδίο εφαρμογής της, επεκτάθηκε στην μελέτη της ηλεκτροφυσιολογίας και συγκεκριμένα στην μελέτη σύζευξης συχνοτήτων αφύπνισης και ύπνου. Το 1966 ο διαφασματικός δείκτης εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφής και Φαρμάκων της Αμερικής (FDA) ως δείκτης μέτρησης του βάθους αναισθησίας που προέρχεται από χορήγηση κατασταλτικών και υπνωτικών φαρμάκων.

Πρόκειται για μια στατιστικά βασιζόμενη, εμπειρικά προερχόμενη συγκρότηση παραμέτρων που αποτελείται από ένα συνδυασμό πεδίων χρόνου, συχνοτήτων και υψηλής τάξης φασματικές υποπαραμέτρους. Είναι μοναδική, υπό την έννοια ότι ενσωματώνει πολλές διαφορετικές περιγραφές του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος σε μία μόνο μεταβλητή. Βασίζεται σε μεγάλο όγκο κλινικών δεδομένων για να συνθέσει ένα συνδυασμό που συσχετίζει συμπεριφορικές εκτιμήσεις καταστολής και ύπνωσης, αλλά ταυτόχρονα είναι ευαίσθητη στο συγκεκριμένο αναισθητικό ή κατασταλτικό που έχει επιλεγεί.

BIS είναι ένας αριθμητικός δείκτης, που κυμαίνεται από 100 (εγρήγορη) έως 0 (ισοηλεκτρικό EEG). Η τιμή BIS συσχετίζεται άμεσα με το επίπεδο ανταπόκρισης (αξιολογήσεις ανταπόκρισης τροποποιημένων από τις εκτιμήσεις παρατηρητή της εγρήγορης/ επίπεδο καταστολής) και παρέχει μια εξαιρετική πρόβλεψη του επιπέδου συνείδησης σε αναισθησία με προποφόλη, μιδαζολάμη και ισοφλουράνιο [141]. Μετά την χορήγηση του υπνωτικού φαρμάκου ο δείκτης BIS μειώνεται σταδιακά από την τιμή εγρήγορης που είναι 100. Η απώλεια συνείδησης τείνει να γίνει εμφανής όταν οι τιμές του BIS είναι μεταξύ 70 και 80. Τιμές BIS μεταξύ 40 και 60 αντανακλούν επαρκές βάθος αναισθησίας για γενική αναισθησία με γρήγορη ανάκτηση συνείδησης μέσα σε λογικά όρια. Τιμές BIS μικρότερες των 40 αντιπροσωπεύουν μεγάλο βάθος αναισθησίας. Διάφορες μελέτες [142, 143] έχουν δείξει ότι BIS συσχετίζεται επίσης με τις αιμοδυναμικές απαντήσεις στην διασωλήνωση, την αντίδραση του ασθενούς στην τομή του δέρματος καθώς και λεκτικών εντολών κατά την διάρκεια αναισθησίας με εισπνεόμενα ή ολική ενδοφλέβια αναισθησία. BIS είναι μία χρήσιμη συσκευή παρακολούθησης για να προσδιοριστούν οι δόσεις των αναισθητικών φαρμάκων με μείωση της συχνότητας αιμοδυναμικών διαταραχών και οδηγεί σε βελτιωμένη ανάνηψη [144]. Μειώνει το κόστος μειώνοντας την κατανάλωση αναισθητικών παραγόντων και τον χρόνο παραμονής στην μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας, και αποτελεί έναν χρήσιμο οδηγό για χορήγηση

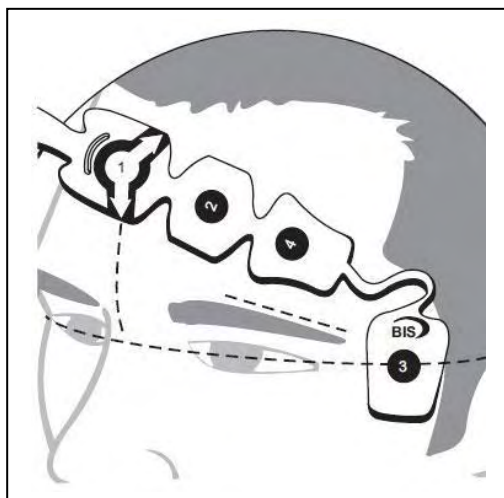
αναισθητικών παραγόντων στην καρδιοχειρουργική, στους υπερήλικες και στους παιδιατρικούς ασθενείς [146].

Παρά την εξαιρετική χρησιμότητά του, το BIS έχει ορισμένους περιορισμούς. Το BIS αποτελεί ένα δείκτη κυρίως δραστηριότητας του φλοιού και δεν αντανακλά άμεσα την δραστηριότητα των υποφλοιϊκών δομών, συμπεριλαμβανομένου του νωτιαίου μυελού ο οποίος κυρίως μεταφέρει την κινητική απάντηση στο επώδυνο ερέθισμα. Έτσι BIS μπορεί να μην είναι αξιόπιστο στην πρόβλεψη αντίδρασης σε επώδυνο ερέθισμα. Η ύπαρξη γεροντικής άνοιας μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα στην ερμηνεία της τιμής του BIS. Σε μερικές περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί ότι BIS αυξάνει με την χρήση N<sub>2</sub>O και κεταμίνης [147, 148]. Έγχυση εσμολόλης μπορεί επίσης να αλλοιώσει τις τιμές του BIS κατά την διάρκεια επώδυνων χειρισμών (διασωλήνωση της τραχείας) [149]. Ο Mathew και συν. [150] έδειξαν ότι ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανήμα εξωσωματικής με σταθερές συγκεντρώσεις φεντανύλης και μιδαζολάμης, η υποθερμία μείωσε την τιμή του BIS με ρυθμό 1.12<sup>0</sup>C μείωσης της θερμοκρασίας. Η ανταπόκριση του BIS είναι λιγότερο αξιόπιστη με τεχνικές χορήγησης υψηλών δόσεων οπιοειδών [85]. Διότι η ελάττωση της δόσης των υπνωτικών σε τεχνικές χορήγησης υψηλών δόσεων οπιοειδών έχει ως αποτέλεσμα λιγότερο προφανής επιδράσεις των φαρμάκων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Ο δείκτης BIS είναι πιο ακριβής όταν χρησιμοποιείται με αναισθητικά που περιλαμβάνουν χαμηλές έως μέτριες δόσεις οπιοειδών αναλγητικών και τα υπνωτικά τιλοποιούνται με βάση το BIS.

**Εικόνα 1. [Η συσκευή BIS]**



**Εικόνα 2.** Αιθητήρας για την συσκευή BISα



## 2.5. Βιβλιογραφία

- [17] **Buhre W., Rossaint R.** Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet*, 2003; 362: 1839-46.
- [18] **Lagasse R.S.** Anesthesia safety: model or myth? A review of the published literature and analysis of current original data. *Anesthesiology*, 2002; 97: 1609-17.
- [19] **Arbous M.S., Grobee D.E., van Kleef J.W. et al.** Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia*, 2001; 56: 1141-53.
- [20] **Fasting S., Gisvold S.E.** Serious intraoperative problems: a five-year review of 83,844 anesthetics. *Can J Anaesth.*, 2002; 49: 545-53.
- [21] **Cooper J.B., Gaba D.** No myth: anesthesia is a model for addressing patient safety. *Anesthesiology*, 2002; 97: 1335-37.
- [22] **Eichhorn J.H., Cooper J.B., Gullen D.J. et al.** Anesthesia practice standards at Harvard: a review. *J Clin Anesth.*, 1988; 1: 55-65.
- [23] **Pedersen T.** Complications and death following anaesthesia. A prospective study with special reference to the influence of patient-, anaesthesia-, and surgery-related risk factors. *Dan Med Bull.*, 1994; 41: 319-31.
- [24] **Muravchick S.** The aging process: anesthetic implications. *Acta Anaesthesiol Belg.*, 1998; 49: 85-90.
- [25] **Thomassen A.R., Kjoller E., Sigurd B. et al.** Cardiac risk in surgery. A review and guidelines for risk evaluation and reduction of cardiac risk in general surgery. *Ugeskr Laeger*, 1994; 156: 31-38.
- [26] **Fowkes F.G., Lunn J.N., Farrow S.C. et al.** Epidemiology in anaesthesia. III Mortality risk in patients with coexisting physical disease. *Br J Anaesth.*, 1982; 54: 819-25.
- [27] **Hallan S., Molaug P.O., Arnulf V., Gisvold S.E.** Causes and risk factors of intraoperative anesthesia complications. A prospective study of 14,735 anesthetics. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1990; 110: 38-41.



- [28] **Mangano D.T.** Perioperative cardiac morbidity-epidemiology, costs, problems, and solutions. *West J Med.*, 1994; 161: 87-89.
- [29] **Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M. et al.** Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.*, 1990; 323:1781-88.
- [30] **Mangano D.T.** Anesthetics, coronary artery disease, and outcome: unsolved controversies. *Anesthesiology*, 1989; 70: 175-78.
- [31] **Wallace A., Layug B., Tateo I. et al.** Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology*, 1998; 88: 7-17.
- [32] **Wallace A., Mangano D.T.** Use of beta-blockade to prevent death after noncardiac surgery. *West J Med.*, 1997; 166: 203-04.
- [33] **Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I.** Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med.*, 1996; 335: 1713-20.
- [34] **Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al.** The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med.*, 1999; 341: 1789-94.
- [35] **Kurz A., Sessler D.I., Lenhardt R.** Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med.*, 1996; 334: 1209-15.
- [36] **Schmied H., Kurz A., Sessler D.I. et al.** Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*, 1996; 347: 289-92.
- [37] **Webb R.K., Van der Walt J.H., Runciman W.B., et al.** The Australian Incident Monitoring Study. Which monitor? An analysis of 2000 incident reports. *Anesth Intensive Care*, 1993; 21: 529-42.
- [38] **Rigg J.R., Jamrozik K., Myles P.S., et al.** Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomized trial. *Lancet*, 2002; 359: 1276-82.
- [39] **Cooper J.B., Cullen D.J., Eichhorn J.H. et al.** Administration guidelines for response to an adverse anesthesia event. *J Clin Anesth.*, 1993; 5: 79-84.

- [40] **Pate-Cornell M.E., Lakats L.M., Murphy D.M., Gaba D.M.** Anesthesia patient risk: a quantitative approach to organizational factors and risk management options. *Risk Anal.*, 1997; 17: 511-23.
- [41] **Eichhorn J.H., Cooper J.B., Gullen D.J. et al.** Standards for patient monitoring during anesthesia at Harvard Medical School. *JAMA*, 1986; 256: 1017-20.
- [42] **Gaba D.M., De Anda A.** The response of anaesthesia trainees to stimulated critical incidents. *Anesth Analg.*, 1989; 68: 444-51.
- [43] **Gaba D.M.** Improving anesthesiologists' performance by stimulating reality. *Anesthesiology*, 1992; 76: 491-94.
- [44] **Morray J.P., Geiduschek J.M., Ramamoorthy C. et al.** Anesthesia-related cardiac arrest in children: initial findings of the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA) Registry. *Anesthesiology*, 2000; 93: 6-14.
- [45] **Cheney F.W.** The American Society of Anesthesiologists Closed Claims Project: What we have learned, how has it affected practice, and how will it affect practice in the future? *Anesthesiology*, 1999; 91: 552-56.
- [46] **Gravenstein J.S.** Monitoring with our good senses. *J Clin Monit Comput.*, 1998; 14: 451-53.
- [47] **Gravenstein J.S.** Safety in anesthesia. *Der Anaesthesist*, 2002; 51: 754-59.
- [48] **Gravenstein J.S.** What is minimal monitoring? *Theor Med.*, 1986; 299-304.
- [49] **Runciman W.B.** Commentary on equipment recommendations. *Eur J Anaesthesiol suppl.*, 1993; 7: 16-18.
- [50] **Cooper J.B., Newbower R.S., Long C.D. et al.** Preventable anesthesia mishaps: a study of human factors. *Anesthesiology*, 1978; 49: 399-406.
- [51] **Gaba D.M., Howard S.K.** Patient safety: fatigue among clinicians and the safety of patients. *N Engl J Med.*, 2002; 347: 1249-55.
- [52] **Gravenstein J.S.** How does human error affect safety in anesthesia? *Surg Oncol Clin N Am.*, 2000; 9: 81-95.

- [53] **Runciman W.B., Webb R.K., Barker L. et al.** The Australian Incident Monitoring Study. The pulse oximeter: applications and limitations - an analysis of 2000 incident reports. *Anesth Intensive Care*, 1993; 21: 543-50.
- [54] **Gravenstein J.S., de Vries A., Beneken J.E.** Sampling intervals for clinical monitoring of variables during anesthesia. *J Clin Monit.*, 1989; 5:17-21.
- [55] **Moller J.T., Johansen N.W., Espersen K. et al.** Randomized evaluation of pulse oxymetry in 20,802 patients: perioperative events and postoperative complications. *Anesthesiology*, 1993; 78: 445-53.
- [56] **Caplan R.A., Vistica M.F., Posner K.L., Cheney F.W.** Adverse anesthetic outcomes arising from gas delivery equipment: a closed claims analysis. *Anesthesiology*, 1997; 87: 741-48.
- [57] **Cheney F.W., Posner K.L., Caplan R.A.** Adverse respiratory events infrequently leading to malpractice suits. A closed claims analysis. *Anesthesiology*, 1991; 75: 932-39.
- [58] **Tinker J.H., Dull D.L., Caplan R.A. et al.** Role of monitoring devices in prevention of anesthetic mishaps: a closed claims analysis. *Anesthesiology*, 1989; 71: 541-46.
- [59] **Eichhorn J.H.** Prevention of intraoperative anesthesia accidents and related severe injury through safety monitoring. *Anesthesiology*, 1989; 70: 572-77.
- [60] **Jain U., Laflamme C.J., Aggarwal A. et al.** Electrocardiographic and hemodynamic changes and their association with myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. A multicenter study. *Anesthesiology*, 1997; 86: 576-91.
- [61] **Communale M.E., Body S.C., Ley C. et al.** The concordance of intraoperative left ventricular wall motion abnormalities and electrocardiographic S-T segment changes: association with outcome after coronary revascularization. *Anesthesiology*, 1998; 88: 945-54.
- [62] **Bernard G.R., Sopko G., Gerra F. et al.** Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes: National Heart, Lung, and Blood Institute and Food and Drug Administration Workshop Report. Consensus Statement. *JAMA*, 2000; 283: 2568-72.
- [63] **Williams G., Grounds M., Rhodes A.** Pulmonary Artery Catheter. *Curr Opin Crit Care*, 2002; 8: 251-56.

- [64] **Shoemaker W.C., Belzberg H.** Pulmonary Artery Consensus Conference. *Crit Care Med.*, 1998; 26: 1760-61.
- [65] **Vincent J.L., Dhainaut J.F., Perret C. et al.** Is the pulmonary artery catheter misused? A European view. *Crit Care Med.*, 1998; 26: 1283-87.
- [66] **Browner W.S., Li J., Mangano D.T.** In-hospital and long-term mortality in male veterans following non-cardiac surgery. *JAMA*, 1992; 268: 228-32.
- [67] **Marsch S.C., Castelli I., Schaefer H.G. et al.** Failure of continuous three-channel Holter monitoring to detect acute perioperative myocardial infarction. *Anaesthesia*, 1992; 47: 34-37.
- [68] **Konstadt S., Goldman M., Thys D. et al.** Intraoperative diagnosis of myocardial ischemia. *Mt Sinai J Med.* 1985; 52: 521-25.
- [69] **Kaplan J.A., King S.B. III.** The precordial electrocardiographic lead (V5) in patients who have coronary artery disease. *Anesthesiology*, 1976; 45: 570-74.
- [70] **Arndt J.O.** The low pressure system: the integrated function of veins. *Eur J Anaesthesiol.*, 1986; 3: 343-70.
- [71] **Bowdle T.A.** Complications of invasive monitoring. *Anesthesiol Clin North America*, 2002; 20: 333-50.
- [72] **Hoefl A., Schorn B., Weyland A. et al.** Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology*, 1994; 81: 76-86.
- [73] **Buhre W., Weyland A., Schorn B. et al.** Changes in central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left heart volume in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol.*, 1999; 16: 11-17.
- [74] **Swan H.J., Ganz W., Forrester J. et al.** Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.*, 1970; 283: 447-51.
- [75] **Cotton P.** Studies question right heart catheterization. *JAMA*, 1994; 272: 8.
- [76] **Jansen J.R.** The thermodilution method for the clinical assessment of cardiac output. *Intensive Care Med.*, 1995; 21: 691-97.

- [77] **Jansen J.R., Schreuder J.J., Settels J.J. et al.** An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.*, 1990; 16: 422-25.
- [78] **Benson M.J., Calahan M.K.** Cost benefit analysis of transesophageal echocardiography in cardiac surgery. *Echocardiography*, 1995; 12: 171-83.
- [79] **Lambert A.S., Miller J.P., Merrick S.H., et al.** Improved evaluation of the location and mechanism of mitral valve regurgitation with a systematic transesophageal echocardiography examination. *Anesth Analg.*, 1999; 88:1205-12.
- [80] **Spahn D.R., Schmid S., Carrel T. et al.** Hypopharynx perforation by a transesophageal echocardiography probe. *Anesthesiology*, 1995; 82: 581-83.
- [81] **Aronson S., Butler A., Subhiyah R., et al.** Development and analysis of a new certifying examination in perioperative transesophageal echocardiography. *Anesth Analg.*, 2002; 95: 1476-82.
- [82] **Shanewise J.S., Cheung A.T., Aronson S. et al.** ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *Anaesth Analg.*, 1999; 89: 870-84.
- [83] **Sandin R.S., Enlund G., Samuelson P. et al.** Awareness during anaesthesia: a prospective study. *Lancet* 2000; 355: 707-11.
- [84] **Lenmarken C., Bildfords K., Enlund G. et al.** Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2002; 46: 229-31.
- [85] **Drummond J.C.** Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology*, 2000; 93: 876-82.
- [86] **Schwilden H., Schuttler J.** Depth of anesthesia: the value of surrogates to measure an unobservable state. *Acta Anaesthesiol Belg.*, 1999; 50: 177-82.

- [87] **Ropcke H., Konen-Bergmann M., Cuhls M. et al.** Propofol and remifentanyl pharmacodynamic interaction during orthopedic surgical procedures as measured by effects on bispectral index. *J Clin Anesth.*, 2001; 13: 198-207.
- [88] **Bruhn J., Ropcke H., Rehberg B. et al.** Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. *Anesthesiology*, 2000; 93:981-85.
- [89] **Ropcke H., Rehberg B., Konen-Bergmann M. et al.** Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane. *Anesthesiology*, 2001; 94: 390-99.
- [90] **Dauderer M., Schwender D.** Depth of anesthesia, awareness and EEG. *Anaesthesist*, 2001; 50: 231-41.
- [91] **Lehmann A., Thaler E., Boldt J.** Is measuring the depth of anesthesia sensible? An overview on the currently available monitoring systems. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.*, 2001; 36: 683-92.
- [92] **Lehmann A., Boldt J., Thaler E. et al.** Bispectral index in patients with target-controlled or manually-controlled infusion of propofol. *Anesth Analg.*, 2002; 95: 639-44.
- [93] **Kurz A., Sessler D.I., Nartzt E. et al.** Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. *J Clin Anesth.*, 1995; 7: 359-66.
- [94] **Frank S.M., Nguyen J.M., Garcia C.M. et al.** Temperature monitoring practices during regional anesthesia. *Anesth Analg.*, 1999; 88: 373-77.
- [95] **Cork R.C., Vaughan R.W., Humphrey L.S.** Precision and accuracy of intraoperative temperature monitoring. *Anesth Analg.*, 1983; 62: 211-214.
- [96] **Russell S.H., Freeman J.W.** Comparison of bladder, oesophageal and pulmonary artery temperature in major abdominal surgery. *Anaesthesia*, 1996; 51: 338-40.
- [97] **Kamada Y., Miyamoto N., Yamakage M. et al.** Utility of an infrared ear thermometer as an intraoperative core temperature monitor. *Masui*, 1999; 48: 1121-25.

- [98] **Brauer A., Martin J.D., Schuhmann M.U. et al.** Accuracy of intraoperative urinary bladder temperature monitoring during intra-abdominal operations. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2000; 35: 435-39.
- [99] **Takaki O., Kuro M., Ohnishi Y. et al.** Does rate of urine flow influence the difference between bladder temperature and nasopharyngeal temperature during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass? *Masui*, 1993; 42: 1013-16.
- [100] **Sessler D.I., Akca O.** Nonpharmacological prevention of surgical wound infections. *Clin Inf Dis.*, 2002; 35: 1397-404.
- [101] **Weyland W., Braun U.** Perioperative hypothermia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.*, 1998; 3: 381-83.
- [102] **English M., Scott A., Weyland W.** Principles of heat exchange and isolation in the operating theatre. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 386-89.
- [103] **Sessler D.I.** Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 2000; 92: 578-96.
- [104] **Tayfeh F., Kurz A., Sessler D.I. et al.** Thermoregulatory vasodilation increases the venous partial pressure of oxygen. *Anesth Analg.*, 1997; 657-62.
- [105] **Weyland W., Rathgeber J., Fritz U.** Strategies for optimizing heat loss reduction. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.*, 1998; 33: 395-98.
- [106] **Brauer A., English M.J., Steinmetz N. et al.** Comparison of forced-air warming systems with upper body blankets using a copper manikin of the human body. *Acta Anesth Scand.*, 2003; 47: 58-64.
- [107] **Kurz A., Kurz M., Poeschl G. et al.** Forced-air warming maintains intraoperative normothermia better than circulating-water mattresses. *Anesth Analg.*, 1993; 77: 89-95.
- [108] **Hynson J.M., Sessler D.I.** Intraoperative warming therapies: a comparison of three devices. *J Clin Anesth.*, 1992; 4:194-99.
- [109] **Lennon R.L., Hoskings M.P., Conover M.A. et al.** Evaluation of a forced-air system for warming hypothermic postoperative patients. *Anesth Analg.*, 1990; 70: 424-27.

- [110] **Berg H., Roed J., Viby-Mogensen J. et al.** Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomized, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anesth Scand.*, 1997; 41: 1095-103.
- [111] **Eriksson L.I., Sundman E., Olsson R. et al.** Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous video-manometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology*, 1997; 87: 1035-43.
- [112] **Eriksson L.I., Lennmarken C., Wyon N. et al.** Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 1992; 36: 710-15.
- [113] **Jedeikin R., Dolgunski E., Kaplan R. et al.** Prolongation of neuromuscular blocking effect of vecuronium by antibiotics. *Anaesthesia*, 1987; 42: 858-60.
- [114] **Rupp S.M., Castagnoli K.P., Fisher D.M. et al.** Pancuronium and vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics in younger and elderly adults. *Anesthesiology*, 1987; 67:45-49.
- [115] **Buzello W., Schluermann D., Schindler M. et al.** Hypothermic cardiopulmonary bypass and neuromuscular blockade by pancuronium and vecuronium. *Anesthesiology*, 1985; 62: 201-04.
- [116] **Viby-Morensen J.** Neuromuscular Monitoring. In: R. D. Miller, editor. *Anesthesia*. 5<sup>th</sup> ed. New York, Edinburg, London: Churchill Livingstone; 2001. p. 1351-56.
- [117] **Engback J., Ostergaard D., Viby-Morensen J. et al.** Clinical recovery and train-of-four ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium. *Anesthesiology*, 1989; 71: 391-95.
- [118] **Kopman A.F., Yee P.S., Newman G.G.** Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*, 1997; 86: 765-71.
- [119] **Mortensen C.R., Berg H., el Mahdy A. et al.** Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual



- neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 1995; 39: 797-801.
- [120] **Shorten G.D., Merk H., Sieber T.** Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Can J Anesth.*, 1995; 42: 711-15.
- [121] **Ali H.H., Utting J.E., Gray C.** Stimulus frequency in the detection neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth.*, 1970; 42: 967-78.
- [122] **Engback J., Ostergaard D., Viby-Morensen J.** Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth.*, 1989; 62: 274-78.
- [123] **Viby-Morensen J., Jensen E., Werner M. et al.** Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesth Scand.*, 1998; 32: 45-48.
- [124] **Weller J.M., Bloch M., Young S. et al.** Evaluation of high fidelity patient simulator in assessment of performance of anaesthetists. *Br J Anaesth.*, 2003; 90: 43-47.
- [125] **Mondello E., Montaini S.** New techniques in training and education: simulator-based approaches to anesthesia and intensive care. *Minerva Anesthesiol.*, 2002; 68: 715-18.
- [126] **Buhre W., Weyland A., Kazmaier S. et al.** Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 1999; 13: 437-40.
- [127] **Sakka S.G., Reinhart K., Wegscheider K. et al.** Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output? *J Cardiothorac Basc Anesth.*, 2000; 14: 119-24.
- [128] **Linton R.A., Jonas M.M., Tiry S.M. et al.** Cardiac output measured by lithium thermodilution and transpulmonary thermodilution in patients in a paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.*, 2000; 26: 1507-11.
- [129] **Linton R.A., Band D.M., Haire K.M.** A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth.*, 1993; 71: 262-66.

- [130] **Buhr W., Buhr K., Kazmaier S. et al.** Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol.*, 2001; 18: 662-67.
- [131] **Sakka S.G., Bredle D.L., Reinhart K. et al.** Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care*, 1999; 14: 78-83.
- [132] **Sakka S.G., Klein M., Reinhart K. et al.** Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*, 2002; 122: 2080-86.
- [133] **Auerbach A.D., Goldman L.** beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA*, 2002; 287: 1435-44.
- [134] **Loick H.M., Schmidt C, Van Aken H. et al.** High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg.*, 1999; 88: 701-09.
- [135] **Holte K., Kehlet H.** Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome. *Minerva Anesthesiol.*, 2002; 68: 157-61.
- [136] **Grass J.A.** The role of epidural and analgesia in postoperative outcome. *Anesthesiol Clin North America*, 2000; 18: 407-28.
- [137] **Mangano D.T.** Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med.*, 2002; 347: 1309-17.
- [138] **Wilson R.J., Woods I.** Cardiovascular optimisation for high-risk surgery. *Curr Opin Crit Care*, 2001; 7: 195-99.
- [139] **Weldon B.C., Monk T.G.** The patient at risk for acute renal failure. Recognition, prevention, and postoperative optimization. *Anesthesiol Clin North America*, 2000; 18: 705-17.
- [140] **Emerson C.E., Rainbird A.** The use of a “hospital-at-home” service for patient optimization before resection of pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 2003; 90: 380-82.
- [141] **Glass P.S., Bloom M., Kearse L. et al.** Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1997; 86: 836-847.

- [142] **Kearse L.A. Jr., Manberg P., DeBros F. et al.** Bispectral analysis of the encephalogram during induction of anesthesia may predict hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 1994; 90: 194-200.
- [143] **Flaishon R., Windsor A., Sigl J. et al.** Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and the isolated forearm technique. *Anesthesiology*, 1997; 86: 613-619.
- [144] **Song D., Joshi G.P., White P.F.** Titration of volatile anesthetic using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology*, 1997; 87: 842-848.
- [145] **Laussen P.C., Murphy J.A., Zurakowski D. et al.** Bispectral index monitoring in children undergoing mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth.*, 2001; 11:567-573.
- [146] **Renna M., Venturi R.** Bispectral index and anaesthesia in the elderly. *Minerva Anesthesiol.*, 2000; 66: 398-402.
- [147] **Monika N. et al.** Ketamine causes a paradoxical increase in Bispectral index. *Anesthesiology*, 1997; 87: A502.
- [148] **Puri G.D.** Paradoxical changes in bispectral index during nitrous oxide administration. *Br J Anaesth.*, 2001; 86: 141-142.
- [149] **Menigaux C., Guignard B., Edam F. et al.** Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation *Br J Anaesth.*, 2002; 89: 857.
- [150] **Mathew J.P., Weathersax K.J., East C.J. et al.** Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of hypothermia on the hypnotic state. *J Clin Anest.*, 2001; 13: 301.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΟΞΥΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΚΑΙ Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ

#### 3.1 Εισαγωγή

Ο μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί το σημαντικότερο μηχανισμό άμυνας του οργανισμού και το πιο πρώιμο στοιχείο της φύσης που έχει σχέση με τη νοσηρότητα. Είναι μια υποκειμενική και προσωπική αίσθηση, διαφορετική από τις καθημερινές αισθήσεις, που εξυπηρετεί μια προστατευτική λειτουργία, επειδή σηματοδοτεί την παρουσία επικείμενης βλάβης ή ενεργού βλάβης εντός του σώματος και επιτρέπει στο άτομο να αποφύγει τη βλάβη ή την επιδείνωση της. Αυτό όμως έχει ευνοϊκή επίδραση στον οργανισμό για περιορισμένη μόνο περίοδο. Παράλληλα, ο πόνος προκαλεί πολύπλοκες νευροορμονικές και ψυχολογικές απαντήσεις, που αρχικά βοηθούν στην διατήρηση της ομοιόστασης. Η παράταση, όμως του πόνου μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένες ή εκτεταμένες απαντήσεις και να οδηγήσει σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα [1, 2].

#### 3.2. Οξύς μετεγχειρητικός πόνος

Όλοι οι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων είναι επώδυνοι και προκαλούν ποικίλα αρνητικά επακόλουθα για τον ασθενή [3, 4]. Ο μετεγχειρητικός πόνος χαρακτηρίζεται συχνά ως οξύς αλγαισθητικός πόνος προερχόμενος από την τομή.

Η έννοια του μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί πεδίο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος [5] και έναν από τους συνηθέστερους φόβους των ασθενών [6]. Προκαλεί πλήθος δυσάρεστων αισθητικών, συναισθηματικών και νοητικών εμπειριών που συνοδεύονται από αντιδράσεις του ΑΝΣ, ψυχολογικές και συμπεριφοράς που επιταχύνονται από τη χειρουργική βλάβη [7,8]. Όλα αυτά παρατείνουν την παραμονή στο νοσοκομείο, αυξάνουν το κόστος υγείας και ελαττώνουν την ικανοποίηση του ασθενή [9,10]. Όλα τα πολυάριθμα φυσιολογικά και ψυχολογικά στοιχεία που περικλείει ο μετεγχειρητικός πόνος μπορούν να τον διαφοροποιήσουν σε οξύ, που λαμβάνει χώρα στο περιφερικό νευρικό σύστημα και σε χρόνιο, που λαμβάνει χώρα στο ΚΝΣ [11].

Ο πόνος είναι η φυσιολογική προβλεπόμενη απάντηση σε επιβλαβή ερεθίσματα (χημικά, θερμικά, μηχανικά), που προκαλείται όταν, από περιφερικούς μηχανισμούς, ενεργοποιούνται οι αλγοϋποδοχείς και μεταβιβάζουν κεντρομόλες ώσεις στο συνειδητό επίπεδο. Πρόκειται για μια πολύπλοκη αντίδραση συνδεδεμένη με αναστρέψιμη βλάβη των περιφερικών ιστών μετά από επέμβαση, σπλαχνική διάταση ή οξεία νόσο. Θεωρείται σύμπτωμα που, βιολογικά, έχει προειδοποιητική, διαγνωστική ή θεραπευτική αξία. Ο ορισμός που δόθηκε από την ASA είναι «ο πόνος που εμφανίζεται σε χειρουργικό ασθενή, εξαιτίας προϋπάρχουσας νόσου, της χειρουργικής επέμβασης ή ένας συνδυασμός από πηγές σχετικές με την νόσο ή την επέμβαση» [12, 13]. Χαρακτηρίζεται από πρόσφατη έναρξη, βραχεία διάρκεια και μπορεί να εμφανίζεται με αυξανόμενη ένταση ή διακεκομμένα. Η ένταση του ποικίλλει, σχετίζεται με την έκταση του ιστικού τραύματος, είναι μεγαλύτερη τις πρώτες 24-72 ώρες και σταδιακά μειώνεται καθώς επουλώνεται η βλάβη. Επεμβάσεις στο θώρακα και την άνω κοιλία είναι πιο επώδυνες από επεμβάσεις στην κάτω κοιλία, που με τη σειρά τους είναι πιο επώδυνες από επεμβάσεις στα κάτω άκρα [1]. Ο πόνος, συνήθως εκδηλώνεται με τρόπους που μπορούν εύκολα να περιγραφούν και να παρατηρηθούν. Μπορεί, για παράδειγμα να προκαλέσει εφίδρωση ή αύξηση του καρδιακού ρυθμού [6].

### 3.3. Προέλευση και χαρακτηριστικά μετεγχειρητικού πόνου

Ο μετεγχειρητικός πόνος διαχωρίζεται σε:

1. Σωματικό: προερχόμενος από τις περισσότερες δομές του σώματος κυρίως όμως από το μυοσκελετικό σύστημα. Άγεται με Αδ και C ίνες και είναι συνεχής επιφανειακός (δέρμα) ή βύθιος (περιτονίες, μύες, υπεζωκότας), σφύζων, διαξιφιστικός, με σαφή εντόπιση στο αντίστοιχο νευροτόμιο. Σε τραυματισμό ή χειρουργική επέμβαση μεγάλων αρθρώσεων, συμβαίνει μαζική ενεργοποίηση του συστήματος αγωγής του πόνου στην περιοχή με αποτέλεσμα έντονο πόνο και ισχυρό αντανακλαστικό σπασμό των παρακείμενων μυών.
2. Σπλαχνικό: προερχόμενος από αυτόνομες νευρικές ίνες που νευρώνουν τις λείες μυϊκές ίνες των σπλάχνων. Άγεται κυρίως με C ίνες και λιγότερες Αδ. Είναι συνεχής, βύθιος, αμβλύς, συσφυγκτικός με ασαφή και διάχυτη εντόπιση. Να σημειωθεί ότι τα παρεγχυματώδη σπλάχνα δεν πονούν (εγκέφαλος, ήπαρ, πνεύμονες, σπλήνας) παρά μόνο οι μήνιγγες, οι κάψες και οι περιτονίες [14, 15].

### 3.4 Επιπτώσεις του μετεγχειρητικού πόνου

Η καρδιακή νοσηρότητα αποτελεί την πρωταρχική αιτία θανάτου κατά την περιεγχειρητική περίοδο, και κυμαίνεται από 2%-15% σε αρρώστους υψηλού κινδύνου. Ο έντονος μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να προκαλέσει διαμέσου της διέγερσης του συμπαθητικού, ταχυκαρδία, υπέρταση, περιφερική αγγειοσύσπαση, αύξηση του καρδιακού έργου, και της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να αποβούν επικίνδυνες για τη ζωή του αρρώστου με καρδιολογικά προβλήματα, προκαλώντας ισχαιμία του μυοκαρδίου ή/και έμφραγμα.[16]. Αν η κατανάλωση οξυγόνου υπερβεί την παροχή του, τότε θα προκληθεί ισχαιμία η οποία στη μετεγχειρητική περίοδο πιθανόν να είναι σιωπηρή. Η ισχαιμία που παρατηρείται μετεγχειρητικά είναι συχνότερη, εντονότερη και πιο παρατεταμένη από ό,τι εάν συμβεί προ ή διεγχειρητικά.

Η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού μπορεί επίσης να μεταβάλλει τη ροή του αίματος σε ορισμένες ανατομικές περιοχές, οδηγώντας το αίμα από τα σπλάγχνα στον εγκέφαλο και την καρδιά. Η ελάττωση της ροής του αίματος μπορεί επίσης να επιβραδύνει την επούλωση των πληγών και την αύξηση του μυϊκού σπασμού. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις ο έντονος πόνος ελαττώνει την κινητικότητα του ασθενούς, ευνοώντας την ανάπτυξη της φλεβικής στάσης. Αύξηση του ινοδωγόνου και της ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αυξάνει την πήκτικότητα του αίματος. Αμφότεροι οι παράγοντες αυτοί αυξάνουν τον κίνδυνο εν τω βάθει θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής [17, 18].

Οι αναπνευστικές διαταραχές αποτελούν τυπικές επιλοκές του πόνου των θωρακικών και των ανώτερων ενδοκοιλιακών επεμβάσεων. Ήδη από το 1910 ο Pasteur περιέγραψε ατελεκτασία σε κοιλιακές επεμβάσεις [19], ενώ ο Beecher αναφέρει ότι η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα ελαττώνεται σημαντικά μετά από λαπαροτομία. Η μείωση της κινητικότητας του θώρακα και η αύξηση του τόνου των κοιλιακών μυών οδηγεί σε επιπόλαιη αναπνοή και ανεπαρκή βήχα, με αποτέλεσμα την κατακράτηση εκκρίσεων, ατελεκτασίες, υποξαιμία και τελικά λοίμωξη και ανεπάρκεια, ανάλογη του βαθμού της αναπνευστικής βλάβης. Επίσης, λόγω της ακινησίας και του γενικευμένου μυϊκού σπασμού, προκαλείται φλεβική στάση, που είναι δυνατό να συντελέσει στην εμφάνιση πνευμονικής εμβολής, δηλαδή της πιο συχνής αιτίας θανάτου τις πρώτες δέκα μετεγχειρητικές μέρες. Περισσότερο επιβαρύνονται οι καπνιστές, οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με προϋπάρχουσες παθήσεις των πνευμόνων [18].

Η επίδραση του πόνου στην κινητικότητα του πεπτικού και ουροποιητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε μετεγχειρητικό ειλεό, ναυτία, εμετό, δυσχέρεια στην ούρηση και επίσχεση ούρων. Το χειρουργικό stress προκαλεί υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού με αποτέλεσμα την αναστολή της κινητικότητας του εντέρου. Επίσης, ο μετεγχειρητικός πόνος επηρεάζει σημαντικά τον χρόνο κένωσης του στομάχου [18, 20].

Η εκτίμηση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά την περιεγχειρητική περίοδο γίνεται δύσκολα. Ο πόνος προκαλεί ανοσοκαταστολή και παρατηρείται λευκοκυττάρωση με λεμφοπενία, καταστολή του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και προδιάθεση για λοιμώξεις αλλά και μεταστάσεις σε περιπτώσεις κακοηθών όγκων [18, 21].

Ιδιαίτερα αν υπάρχουν προηγούμενες αρνητικές εμπειρίες, ο πόνος είναι δυνατόν να προκαλέσει άγχος και αϋπνία στον ασθενή, τα οποία με τη σειρά τους επιδεινώνουν τον πόνο δημιουργώντας φαύλο κύκλο. Μπορεί επίσης να επηρεάσει αρνητικά τις προσδοκίες και / ή τις αντιλήψεις του ασθενή σε σχέση με τον αναμενόμενο μετεγχειρητικό πόνο. Επιθετική ή ερευνητική συμπεριφορά μπορεί να αποτελεί σημάδι άγχους και έντονου πόνου [18].

Ο πόνος φαίνεται να παίζει ρόλο στην ενεργοποίηση της «απάντησης στο στρες». Η συνολική ενδοκρινική απάντηση στο τραύμα αντανakλάται σε μια αυξημένη έκκριση καταβολικών ορμονών (κατεχολαμίνες, κορτιζόλη αυξητική ορμόνη, γλυκαγόνη κ.α.) και μια μειωμένη έκκριση αναβολικών ορμονών (ινσουλίνη, τεστοστερόνη). Αν δεν διακοπεί η ορμονική απάντηση της χειρουργικής διαδικασίας, οδηγεί σε μεταβολισμό υδρογονανθράκων, αποδόμηση πρωτεϊνών, κινητοποίηση ελευθέρων λιπαρών οξέων, κατακράτηση νατρίου και νερού. Η υποθαλαμική ενεργοποίηση του συμπαθητικού αυξάνει την έκκριση κατεχολαμινών από το φλοιό των επινεφριδίων και απελευθερώνει νορεπινεφρίνη από τις προσυναπτικές απολήξεις [18].

Η κατανόηση όλων αυτών των φυσιολογικών και ψυχολογικών αντιδράσεων του μη επαρκώς ανακουφιζόμενου πόνου δεν είναι πρόσφατη. Το 1987 οι Nimmo και Duthie [22] ξεχώρισαν τέσσερις μείζονες ανεπιθύμητες δράσεις του σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου:

1. Περιορισμός αναπνευστικών κινήσεων, ιδίως μετά από υψηλή λαπαροτομή ή θωρακοτομή.
2. Μειωμένη κινητοποίηση εξαιτίας του πόνου των κινήσεων.
3. Αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα.

4. Ορμονική και μεταβολική δραστηριότητα, που προκαλείται από τη χειρουργική επέμβαση και επιδεινώνεται με την αύξηση του πόνου.

### 3.5. Αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την διαβάθμιση του πόνου μετεγχειρητικά. Στην κλινική πράξη ο τύπος της χειρουργικής επέμβασης είναι ο μόνος παράγοντας που καθορίζει την αρχική αναλγητική τεχνική η οποία κωδικοποιείται συχνά με πρωτόκολλα και κατευθυντήριες οδηγίες. Άλλοι σημαντικοί προεγχειρητικοί προγνωστικοί δείκτες είναι το γυναικείο φύλο, η σοβαρότητα του πόνου προεγχειρητικά και το νεαρό της ηλικίας. Τέλος, το προεγχειρητικό άγχος έχει αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου.

Ο μετεγχειρητικός πόνος σήμερα σπάνια αντιμετωπίζεται με μονοθεραπεία. Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του ιδιαίτερα σε μεγάλες επεμβάσεις είναι ο κανόνας.[23] Ο συνδυασμός των αναλγητικών παραγόντων προσφέρει καλλίτερη αναλγησία με μικρότερα δοσολογικά σχήματα ώστε να εκμεταλλεύεται κανείς τα πλεονεκτήματά τους και να ελαχιστοποιούνται οι παρενέργειές τους. Οι συνήθως χρησιμοποιούμενοι αναλγητικοί παράγοντες είναι:

1. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και παρακεταμόλη που μειώνουν τον σωματικό πόνο που προκαλείται από το χειρ. τραύμα και την φλεγμονώδη αντίδραση.
2. Τοπικά αναισθητικά που αποκλείουν τα επώδυνα ερεθίσματα τόσο περιφερικά όσο και κεντρικά σε επίπεδο N.M..
3. Οπιοειδή που παρεμποδίζουν την μετάδοση του σωματικού και σπλαχνικού πόνου δρώντας σε νωτιαίο και υπερωτιαίο επίπεδο.
4. Συμπληρωματικοί παράγοντες όπως αντικαταθλιπτικά, κορτικοστεροειδή, αντιεπιληπτικά, αντισταμινικά, azblockers.

Μέχρι σήμερα ευρέως διαδεδομένες είναι οι συμβατικές μέθοδοι μετεγχειρητικής αναλγησίας που στηρίζονται κυρίως στη διακεκομμένη κατ' επίκληση ή και ανά τακτά χρονικά διαστήματα χορήγηση αναλγητικών φαρμάκων. Αποτελούν μια ορθολογιστική



προσέγγιση στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου καθώς είναι εύκολες, μη δαπανηρές, αρκετά αποτελεσματικές και δεν απαιτούν ιδιαίτερο χρόνο ή την παρουσία εξειδικευμένου προσωπικού πέρα των νοσηλευτών [24]. Πρόκειται κυρίως για ενδομυϊκή ή και υποδόρια χορήγηση οπιοειδών, κυρίως μεπεριδίνης και ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλης.

Σήμερα όμως, τείνουν να ελαττωθούν οι θιασώτες των συμβατικών μεθόδων μετεγχειρητικής αναλγησίας, καθώς δεν εξασφαλίζουν άριστο αναλγητικό αποτέλεσμα και οι άρρωστοι βιώνουν σχεδόν πάντα ενοχλητικό μετεγχειρητικό πόνο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα οπιοειδή και συγκεκριμένα η μεπεριδίνη χορηγούμενα IM εμφανίζουν αναλγητικό αποτέλεσμα όταν επιτευχθεί στο πλάσμα η ελάχιστη αποτελεσματική αναλγητική συγκέντρωση (MEAC). Ο χρόνος που απαιτείται για αυτό αφήνει τον άρρωστο έκθετο σε ένα χρονικό διάστημα αθεράπευτου, δυσάρεστου μετεγχειρητικού πόνου.

Το peak της αναλγησίας μετά από IM χορήγηση μεπεριδίνης σε αρρώστους με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία οι οποίοι δεν βρίσκονται σε shock ούτε σε υποθερμία εμφανίζεται σε 30-50min. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της νορμεπεριδίνης (μεταβολίτου της μεπεριδίνης) είναι σημαντικά μεγαλύτερος εκείνου της μεπεριδίνης (3-5h), 8-21h, και σε αρρώστους με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να φτάσει έως και τις 30h, με αποτέλεσμα τη σοβαρή έκθεσή τους στην τοξική δράση του φαρμάκου στο ΚΝΣ (σπασμογόνος δράση). Οι επαναλαμβανόμενες IM χορηγήσεις μεπεριδίνης εκθέτουν αθροιστικά τον άρρωστο στις γενικότερες γνωστές παρενέργειες των οπιοειδών με κύριο φόβο την ενδεχόμενη αναπνευστική καταστολή, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα και επιβαρυνόμενα άτομα.

Όσον αφορά τα ΜΣΑΦ, αυτά ασκούν το αναλγητικό τους αποτέλεσμα μέσω αναστολής της σύνθεσης και απελευθέρωσης προσταγλανδινών στο επίπεδο της κυκλοοξυγενάσης (COX). Υπάρχουν τουλάχιστον δύο διαφορετικοί τύποι COX ενζύμων, COX1 και COX2. Μόνο η αναστολή του COX2 ενζύμου έχει αναλγητικό και αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα ενώ η αναστολή των COX1 ενοχοποιείται για επιπλοκές από το γαστρεντερικό και τους νεφρούς καθώς και για διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Η σοβαρότητα αυτών των επιπλοκών οδήγησε στην αναζήτηση ασφαλέστερων κοξιμπών με εκλεκτική δράση.

Η ανεπαρκής αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου με ενδομυϊκή χορήγηση φαρμάκων οδήγησε στην ανάπτυξη περισσότερο εξειδικευμένων μεθόδων μετεγχειρητικής αναλγησίας, όπως η ενδοφλέβια μετεγχειρητική αναλγησία η οποία ελέγχεται από τον ασθενή (PCA). Αυτή αποτελεί την πλέον εξελιγμένη μορφή της ενδοφλέβιας αναισθησίας, και

τυγχάνει ευρείας εφαρμογής για την αντιμετώπιση τόσο του μετεγχειρητικού όσο και άλλων ειδών πόνου. Αποτελεί τον καλύτερο τρόπο αντιμετώπισης του μετεγχειρητικού πόνου μετά την επισκληρίδιο αναλγησία, διότι ο ασθενής, έχοντας τον έλεγχο του δικού του πόνου και υπό την επίβλεψη του γιατρού που ρυθμίζει και θέτει τα ασφαλή όρια, επιτυγχάνει να συντηρεί τα επίπεδα της αναλγητικής ουσίας κοντά στα επίπεδα της ατομικής του ΜΕΑC.

Η εφαρμογή της PCA προϋποθέτει την χρησιμοποίηση ειδικών ηλεκτρονικών αντλιών. Οι παράμετροι που ρυθμίζονται είναι: η δόση φόρτισης (loading dose), η βασική χορήγηση (προαιρετικά), οι εφ' άπαξ χορηγήσεις (bolus), το αδρανές διάστημα (lockout interval) και η μέγιστη επιτρεπόμενη χορήγηση της αναλγητικής ουσίας σε χρονικό διάστημα 1-4 h (προαιρετικά). Ένδειξη αποτελούν όλα τα είδη του μέτριου έως σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου, ενώ απόλυτη αντένδειξη η άρνηση του ασθενούς, η αδυναμία κατανόησης της μεθόδου από τον ασθενή και αντένδειξη για χρήση φαρμάκων. Σχετικές αντενδείξεις είναι η υπνική άπνοια, η παθολογική παχυσαρκία, οι ακραίες ηλικίες και οι οργανικές ανεπάρκειες.

Η ασφάλεια αυτής της μεθόδου, που μπορεί να εφαρμοστεί και σε κοινό θάλαμο νοσηλείας, εξαρτάται από την καλή λειτουργία της αντλίας, την γνώση της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής των ουσιών που χρησιμοποιούνται, και την επαγρύπνηση και τον συνεχή έλεγχο τόσο του ιατρικού όσο και του νοσηλευτικού προσωπικού.

Σύντομα αναμένεται και το διαδερμικό σύστημα ιοντοφόρησης με φεντανύλη. Πρόκειται για ένα μικρό αυτόνομο σύστημα που επικολλάται κατ' ευθείαν στο στήθος ή στο άνω και έξω μέρος του βραχίονα, ώστε να γίνεται σωστή απορρόφηση και να είναι εύκολα προσιτό από τον ασθενή. Επιτρέπει την χορήγηση κατ' επίκληση σταθερής δόσης φεντανύλης με αδρανές διάστημα 10min και διάρκεια 24h.

Θα πρέπει να γίνει ειδική μνεία του μετεγχειρητικού πόνου στους υπερήλικες, οι οποίοι αποτελούν μεγάλο και συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό των χειρουργικών ασθενών. Σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχει δυσκολία εκτίμησης του πόνου, λόγω παρουσίας μετεγχειρητικής διαταραχής γνωστικών λειτουργιών ή άνοιας. Εκτιμάται ότι το 50-75% των υπερηλικών λαμβάνουν ανεπαρκή μετεγχειρητική αναλγησία. Για τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών προτείνεται οι δόσεις των χορηγούμενων οπιοειδών να μειώνονται στο μισό και η τιτλοποίηση να γίνεται με αργό ρυθμό. Η μεπεριδίνη δεν συνιστάται λόγω της αυξημένης αθροιστικής δράσης σε νεφρική ανεπάρκεια και διεγερτικής δράσης της νορμεπεριδίνης στο ΚΝΣ. Όσον αφορά τα ΜΣΑΦ, υπάρχει 2-5 φορές αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας από το

Γ.Σ. (νεφροτοξικότητα, καρδιοτοξικότητα). Κρίνεται πάντα απαραίτητη η επαρκής ενυδάτωση των υπερηλικών ασθενών για να παρέχεται επαρκής προστασία στους νεφρούς.

Η μετεγχειρητική αναλγησία θα πρέπει να είναι πολυπαραγοντική, και όπου είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται PCA για την καλλίτερη ανακούφιση από τον πόνο και την ασφάλεια των αρρώστων.

### 3.6 Επισκληρίδιος αναισθησία / αναλγησία

#### 3.6.1. Εισαγωγή

Οι χειρισμοί κατά την επισκληρίδιο αναισθησία και αναλγησία γίνονται σχεδόν σε επαφή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Εκτός από άμεσους τραυματισμούς με το υλικό προσπέλασης του επισκληριδίου χώρου, και μόνο η χορήγηση ουσιών τόσο κοντά στον Νωτιαίο Μυελό μπορεί να έχει δραματικές επιπτώσεις. Γι αυτό, η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών επισκληριδίως διέπεται από αυστηρούς κανόνες, που έχουν εξαχθεί από τεκμηριωμένες μελέτες, και έχουν εγκριθεί από τους αρμόδιους φορείς κάθε χώρας, και μόνο με απολύτως συγκεκριμένη δοσολογία και καθορισμένες ενδείξεις.

#### 3.6.2. Ιστορία

Η πρώτη εφαρμογή επισκληριδίου χορήγησης φαρμακευτικών ουσιών αποδίδεται στον James Leonard Corning (1855-1923).[25] Την πραγματοποίησε, τυχαία, το 1885, έχοντας σαν στόχο τον υπαραχνοειδή χώρο και τη θεραπεία «χρόνιου αυνανισμού». Το 1901 δημοσιεύθηκε στο Παρίσι η χρήση της ιεροκοκκυγικής επισκληριδίου από τους Sicard [26] και Cathelin [27].

Πατέρας όμως της επισκληριδίου αναισθησίας είναι ο Fidel Pages (1886-1923), που την εφάρμοσε ευρέως στην Ισπανία [28]. Ο Edward B. Tuohy ανακοίνωσε το 1941 τον πρώτο επισκληρίδιο καθετηριασμό [29], χρησιμοποιώντας ένα νεογνικό ουροκαθετήρα και το 1945 την χρήση της βελόνας Huber [30] που έλαβε το όνομά του (βελόνα Tuohy).

Το επόμενο μεγάλο άλμα έγινε τη δεκαετία του 1970, με την ανακάλυψη των υποδοχέων οπιοειδών στον νωτιαίο σωλήνα και τη λειτουργία τους. Αν και μερικοί θάνατοι και σοβαρά συμβλήματα διέλυσαν τον μύθο ότι η ραχιαία χορήγηση οπιοειδών σχεδόν θα έλυνε το πρόβλημα του μετεγχειρητικού πόνου, έκτοτε η χρήση της ραχιαίας αναισθησίας/αναλγησίας κέρδισε σημαντικό έδαφος, τόσο στη θεραπεία του πόνου (οξύ και χρόνιου) όσο και στις χειρουργικές αίθουσες. Υπάρχουν μάλιστα συγκεκριμένες

υποειδικότητες της Αναισθησιολογίας, που η χρήση ραχιαία φαρμακευτικών ουσιών δεν αποτελεί την εξαίρεση, αλλά τον κανόνα (π.χ. στη μαιευτική αναισθησία υπάρχουν ενδείξεις γενικής αναισθησίας και όχι το αντίθετο).

### 3.6.3. Ανατομία

Ο επισκληρίδιος χώρος, αποτελεί ένα από τα προστατευτικά στοιχεία του Νωτιαίου Μυελού, έχει τη μορφή κυλίνδρου (με περισσότερο τριγωνική διατομή), μέσα στον οποίο βρίσκεται ο υπαραχνοειδής χώρος, από τον οποίο χωρίζεται με τον υποσκληρίδιο χώρο, που ουσιαστικά είναι ότι υπάρχει (ή δεν υπάρχει) μεταξύ σκληράς και αραχνοειδούς μήνιγγας. Ξεκινά από το ινιακό τρήμα και καταλήγει στον ιεροκοκκυγικό σύνδεσμο.

Το πρόσθιο «τοίχωμα» του επισκληρίδιου χώρου είναι ο οπίσθιος επιμήκης σύνδεσμος, που συνδέει τα σπονδυλικά σώματα και καλύπτει τους μεσοσπονδύλιους δίσκους. Στα πλάγια υπάρχουν το περίσπυον των σπονδυλικών τόξων και τα μεσοσπονδύλια τρήματα, τα οποία προσδίδουν στον επισκληρίδιο χώρο κομβολογιοειδή ή ακτινολογικά πριονωτή μορφή. Τα μεσοσπονδύλια τρήματα, ουσιαστικά είναι ανοιχτές δίοδοι, που επιτρέπουν αφ' ενός την έξοδο των υγρών (τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών) που χορηγούνται επισκληριδίως στους παρασπονύλιους χώρους και αφ' ετέρου επιτρέπουν την μεταφορά στην αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στον επισκληρίδιο χώρο. Στον επισκληρίδιο χώρο η πίεση είναι φυσιολογικά αρνητική, σε σχέση με την ατμοσφαιρική πίεση. Η οπίσθια τέλος επιφάνεια αφορίζεται από το περίσπυον των πετάλων των σπονδύλων και τον ωχρό σύνδεσμο, που τα συνδέει.

Ο επισκληρίδιος χώρος περιέχει κυρίως λιπώδη ιστό, που είναι διαμερισματοποιημένος και εντοπίζεται κυρίως προσθιοπλάγια [31], και αγγεία τα οποία καταλαμβάνουν σχετικά μεγάλη έκταση. Σε ορισμένα σημεία ο επισκληρίδιος χώρος είναι δυνητικός χώρος, δηλαδή η σκληρά μήνιγγα είναι σε επαφή με τα εξωτερικά όριά του.

Τόσο στην ελληνική, όσο και στη διεθνή ορολογία, υπάρχει σύγχυση σε σχέση με τη χρήση των όρων ραχιαία (spinal), υπαραχνοειδής (intrathecal) και επισκληρίδιος (epidural), με τον πρώτο συνήθως να σημαίνει το δεύτερο και ενίοτε και τον τρίτο μαζί. Εδώ ο όρος ραχιαία χρησιμοποιείται μόνο όταν περιλαμβάνονται ταυτόχρονα η υπαραχνοειδής και η επισκληρίδιος.

### 3.6.4. Τεχνική

Υπάρχουν αρκετές τεχνικές εντοπισμού του επισκληρίδιου χώρου. Όσον αφορά την προσπέλαση υπάρχουν η μέση και η παράμεση. Οι διαφορές οφείλονται κυρίως στις διαφορετικές ανατομικές σχέσεις που υπάρχουν στα διάφορα σημεία του επισκληρίδιου χώρου (στη θωρακική είναι πρακτικά ευκολότερη η παράμεση στην ιεροκοκκυγική η μέση) αλλά και από την κλινική εικόνα της σπονδυλικής στήλης. Πρακτικά, στην φαρμακολογική επιλογή, η μέθοδος προσπέλασης δεν έχει σημασία.

Υπάρχουν επίσης τρεις μέθοδοι επιβεβαίωσης της σωστής εντόπισης του επισκληρίδιου χώρου (ανίχνευση της αντίστασης με αέρα ή φυσιολογικό ορό και η μέθοδος της σταγόνας). Εκτός από τα κλινικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που έχει κάθε μια από αυτές, οι δύο πρώτες μπορεί να έχουν επίδραση στη φαρμακολογική δράση. Ο μεν αέρας, που έστω και σε μικρή ποσότητα εισέρχεται στον επισκληρίδιο χώρο, μπορεί να προκαλέσει εμβολωματικό αποκλεισμό [32] (εμποδίζοντας την ομαλή διάχυση, είναι δυνατόν στα ίδια νευροτόμια να υπάρχουν σημεία που έχουν ή δεν έχουν αποκλεισμό), ενώ ο φυσιολογικός ορός μπορεί να προκαλέσει αραίωση της ουσίας που χορηγείται ή ανεπιθύμητη επέκταση της φαρμακολογικής δράσης.

### *3.6.5. Φαρμακολογία και φαρμακοδυναμική*

Τα οπιοειδή προκαλούν αναλγησία με τη σύνδεσή τους στους ειδικούς υποδοχείς οπιοειδών με συνακόλουθη αναστολή της δράσης της αδενυλοκυκλάσης πάνω στους δίαυλους K και την αναστολή των διαύλων Ca μειώνοντας την νευρωνική δραστηριότητα.

Τα τοπικά αναισθητικά από την άλλη, πρέπει να εισέλθουν στο νευρικό κύτταρο, να συνδεθούν με τον δίαυλο του Na τον οποίον αποκλείουν, εμποδίζοντας έτσι την δυνατότητα αγωγής του δυναμικού ενέργειας. Οι α-διεγέρτες ενεργοποιούν το κατιόν νοραδρενεργικό ανασταλτικό σύστημα και αναστέλλοντας τη συναπτική μετάδοση μέσα στο οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, με ενεργοποίηση των νωτιαίων χολινεργικών νευρώνων [33].

Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων εμποδίζουν τη διέγερση που προκαλούν τα διεγερτικά αμινοξέα (γλουταμίνη) στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, μειώνοντας τη πιθανότητα εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου [34].

Η νεοστιγμίνη εκφράζει την αναλγητική της δράση, τουλάχιστον εν μέρει, αναστέλλοντας την ακετυλοχολινεστεράση που υπάρχει στις μήνιγγες και η οποία αφενός έχει ρόλο φραγμού διόδου ουσιών στον υπαραχνοειδή χώρο, αφ' ετέρου χρησιμεύει στον

μεταβολισμό νευροδιαβιβαστών και νευροπεπτιδίων [35]. Ένας άλλος μηχανισμός μπορεί να είναι με την αύξηση της ακετυλοχολίνης στο χοληνεργικό σύστημα μετάδοσης και αντίληψης του πόνου [36].

Ο μηχανισμός δράσης της μπακλοφαίνης δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος, αλλά φαίνεται ότι αναστέλλει τα μονο- και πολυσυναπτικά αντανακλαστικά σε νωτιαίο επίπεδο, ίσως μέσω μείωσης των διεγερτικών νευροδιαβιβαστών [37].

### 3.6.6. Φαρμακοκινητική

Όλες οι ουσίες που χορηγούνται επισκληριδίως θα πρέπει να περάσουν κάποια ανατομικά στοιχεία προτού φτάσουν στο στόχο τους, που για τα τοπικά αναισθητικά είναι το προγαγγλιονικό τμήμα των νωτιαίων νευρικών ριζών, ενώ για τα οπιοειδή τα οπίσθια κέρατα της φαιάς, και κυρίως η στιβάδα II, όπου βρίσκονται οι υποδοχείς οπιοειδών, πράγμα που σημαίνει ότι, επιπλέον, θα πρέπει να περάσουν την περιβάλλουσα λευκή ουσία για να φτάσουν εκεί [40].

Συνοπτικά, οι διάφορες «παγίδες» που είναι στημένες στις ουσίες που χορηγούνται επισκληριδίως είναι οι εξής:

1. *Επισκληρίδιος λιπόδης ιστός.* Ειδικά υδρόφοβες ουσίες, σε ένα μεγάλο ποσοστό «παγιδεύονται» στο επισκληρίδιο λίπος, από όπου μεταφέρονται στην κυκλοφορία και επομένως δεν μπορούν να προκαλέσουν το φαρμακολογικό τους αποτέλεσμα στο νωτιαίο σωλήνα. Το ενδιαφέρον είναι ότι αυτό ισχύει και για ουσίες που χορηγούνται υπαραχνοειδώς [38].
2. *Η σκληρά μήνιγγα.* Αν και αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο και ελαστικές ίνες, εν τούτοις καλύπτεται από ένα εκτεταμένο αγγειακό πλέγμα, το οποίο είναι υπεύθυνο για τον μεγαλύτερο ποσοστό απομάκρυνσης από τον επισκληρίδιο χώρο υδρόφοβων ουσιών, πριν αυτές φτάσουν στο στόχο τους. Παρά το μέγεθός της όμως, η σκληρά μήνιγγα δεν αποτελεί τον κυριότερο φραγμό.
3. *Η αραχνοειδής μήνιγγα.* Αποτελεί το 90% της αντίστασης στη διάχυση φαρμακευτικών ουσιών [39]. Είναι ενδιαφέρον ότι η καμπύλη διαπερατότητας και υδρόφοβου χαρακτήρα των διαφόρων ουσιών δεν είναι γραμμική, αλλά

κωδωνοειδής [40]. Η εξήγηση του φαινομένου αυτού θεωρείται ότι είναι η συνδυασμένη υδρόφιλη και υδρόφοβη δομή της αραχνοειδούς μήνιγγας. Επειδή αποτελείται από κύτταρα πολύ στέρα συνδεδεμένα μεταξύ τους, κάθε μόριο που πρέπει να τη διαπεράσει θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα να περάσει πρώτα από τις υδρόφοβες κυτταρικές μεμβράνες και μετά από το υδρόφιλο κυτταρόπλασμα. Συνεπώς, η διαπερατότητα σε ακραία υδρόφοβα ή υδρόφιλα μόρια είναι μικρότερη. Αδιευκρίνιστη επίσης είναι η συμμετοχή των αραχνοειδικών λαχνών στη μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών [41].

4. *Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY)*. Σε αυτό το σημείο συναντιόνται οι δρόμοι υπαραχνοειδώς και επισκληριδίως χορηγούμενων ουσιών. Ενώ όμως στην υπαραχνοειδή χορήγηση σημαντικό ρόλο στη διασπορά παίζουν η κινητική ενέργεια της έγχυσης και το ειδικό βάρος των χορηγούμενων ουσιών, δεν συμβαίνει κάτι ανάλογο με την επισκληριδίου χορήγηση. Άλλοι παράγοντες είναι η διάχυση και η φυσιολογική κυκλοφορία του ENY, που όμως είναι πρακτικά η ίδια για όλα τα οπιοειδή (για τα ΤΑ). Πιθανότατα ο σημαντικότερος παράγοντας που θα καθορίσει τη βιοδιαθεσιμότητα της ουσίας είναι η κάθαρσή της από το ENY. Η μορφίνη που έχει την πιο αργή κάθαρση, έχει και τις περισσότερες πιθανότητες να φτάσει σε ικανοποιητική δόση στα οπίσθια κέρατα, αλλά παράλληλα να εμφανίσει και τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω κεντρικής δράσης (καταστολή). Από την άλλη, ουσίες που καθαίρονται γρήγορα από το ENY, έχουν περισσότερες πιθανότητες να δράσουν λόγω αιματογενούς μεταφοράς στο ΚΝΣ.
5. *Χοριοειδής μήνιγγα*. Είναι τόσο λεπτή που είναι απίθανο να έχει κάποια ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική των χορηγούμενων ουσιών.
6. *Νωτιαίος μυελός*. Δυο είναι οι κυριότεροι παράγοντες που θα καθορίσουν τη βιοδιαθεσιμότητα. Η ταχύτητα μετακίνησης μέσα στον νωτιαίο μυελό και η εκλεκτικότητα προς ορισμένους ιστούς. Για τα οπιοειδή φαίνεται ότι η ταχύτητα είναι η ίδια. Όμως, ενώ τα υδρόφοβα (π.χ. η φεντανύλη) εμφανίζουν εκλεκτικότητα στη λευκή ουσία που έχει μεγάλο ποσοστό νευρώνων και

κυττάρων Schwann, τα υδρόφιλα (πχ μορφίνη) εμφανίζουν εκλεκτικότητα στη φαιά που έχει λιγότερη μυελίνη [42]. Κατά συνέπεια η μορφίνη είναι πιο πιθανό να φτάσει στο στόχο.

Το συνολικό συμπέρασμα από τα παραπάνω είναι ότι η ταχύτητα και η έκταση, που κάθε μόριο το οποίο χορηγείται επισκληριδίως μπορεί να ξεπεράσει όλα αυτά τα εμπόδια και να αποφύγει διαφορετικές διαδρομές (π.χ. να διαχυθεί στο επισκληρίδιο λίπος ή να απορροφηθεί από τη συστηματική κυκλοφορία) αλλά και να επικεντρωθεί στο «όργανο στόχο», εξαρτάται περισσότερο από τις φυσικοχημικές του ιδιότητες. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να γνωρίζουμε για κάθε ουσία ποια είναι η πιθανότερη διαδρομή, ώστε να τη χρησιμοποιήσουμε στην ανάλογη περίπτωση.

Η όλη διαδικασία έχει ιδιαίτερη σημασία για τα οπιοειδή, γιατί στη συστηματική χορήγηση το αγγειακό δίκτυο μεταφέρει τις ουσίες μόλις μερικά μm μακριά από το στόχο τους. Αντίθετα, η έγχυση στην επισκληρίδιο γίνεται στην «τρομακτική» απόσταση των μερικών χιλιοστών. Επιπλέον, το μόνο εμπόδιο, που πρέπει να υπερπηδηθεί στη συστηματική χορήγηση, είναι το ενδοθήλιο των αγγείων, κάτι που, όπως ήδη αναλύθηκε, δεν ισχύει με την επισκληρίδιο. Αντίθετα, για τα τοπικά αναισθητικά, δεν ισχύουν τα ανωτέρω, αφού είναι δεδομένο ότι η εφαρμογή τους πρέπει να γίνει τοπικά, και με κανένα τρόπο συστηματικά.

Φαίνεται ότι η δράση κάποιων ουσιών όταν χορηγούνται επισκληριδίως (κυρίως οπιοειδών) δεν οφείλεται πάντα στη τοπική χορήγηση. Ενώ η μορφίνη, αποδεδειγμένα έχει καλύτερο θεραπευτικό δείκτη όταν χορηγείται επισκληριδίως, δεν ισχύει το ίδιο με τη φεντανύλη, που η δράση της, επισκληριδίως, ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως χορηγούμενη έχει την ίδια αναλγητική ισχύ, χωρίς να μειώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες (καταστολή, ναυτία ) [35].

Με εξαίρεση τη μαιευτική αναλγησία (πιθανώς λόγω των αλλαγών που επέρχονται στο μαιευτικό πληθυσμό λόγω της εγκυμοσύνης), το ίδιο ισχύει και για την «συμπληρωματική» δράση της φεντανύλης, όταν συγχρηγείται δηλαδή με τοπικά αναισθητικά. Από την άλλη θεωρείται ότι εφ' άπαξ δόσεις φεντανύλης επισκληριδίως, έχουν αναλγητικό αποτέλεσμα λόγω τοπικής δράσης, αλλά μικρής διάρκειας [43].

Αντίθετα η υδρομορφίνη και η διαμορφίνη (ηρωίνη), που έχουν παραπλήσιο συντελεστή οκτανόλης με αυτόν της μορφίνης, φαίνεται ότι επίσης προκαλούν αναλγησία με τοπική δράση στο Νωτιαίο Μυελό. Η σουφεντανίλη, αν και πιο υδρόφοβη από τη



φεντανύλη, δεν έχει απόδειχθεί ότι δρα τοπικά. Στην αλφεντανίλη, θεωρείται δεδομένο, ότι η χορήγησή της επισκληριδίως δεν προσφέρει κανένα όφελος, αφού απορροφάται τόσο γρήγορα, που δεν προλαβαίνει να φτάσει στο στόχο της τοπικά [44].

Ιδιαίτερη περίπτωση αποτελεί η πεθιδίνη, που επειδή δρα και σαν τοπικό αναισθητικό είναι δύσκολο να διακριθεί ποια επισκληρίδια δράση της (οπιοειδούς ή τοπικού αναισθητικού) είναι η προεξάρχουσα.

Στα τοπικά αναισθητικά η ισχύς έχει άμεση συσχέτιση με την ευκολία που θα περάσουν την μεμβράνη των νευρικών κυττάρων. Βασικότερος παράγοντας είναι η λιποδιαλυτότητά τους με τα πιο λιποδιαλυτά (π.χ. βουπιβακαΐνη) να είναι πιο ισχυρά από τα λιγότερο λιποδιαλυτά (π.χ. προκαΐνη). Το PKa των τοπικών αναισθητικών επηρεάζει τον χρόνο εγκατάστασης του αποκλεισμού, και όσο αυξάνει τόσο αυξάνει και ο χρόνος εγκατάστασης, επειδή «χάνεται» χρόνος μέχρι να αυξηθεί το μη ιονισμένο τμήμα του διαλύματος που εγγέται. Το PH των τοπικών αναισθητικών είναι συνήθως 3,9-6,5 (ειδικά αν περιέχουν αδρεναλίνη) στα εμπορικά διαλύματα με PKa μεγαλύτερο του 7,0. Η διάρκεια, τέλος, δράσης τους είναι ένας συνδυασμός λιποδιαλυτότητας και ικανότητας σύνδεσης με πρωτεΐνες, και οφείλεται στην ευκολία με την οποία διέρχονται τη μεμβράνη των νευρικών κυττάρων και τη σύνδεσή τους με τις πρωτεΐνες των διαύλων Na. Έτσι η βουπιβακαΐνη έχει τη μεγαλύτερη διάρκεια λόγω λιποδιαλυτότητας και η προκαΐνη τη μικρότερη λόγω ελάχιστης δυνατότητας σύνδεσης με πρωτεΐνες.

Μια ιδιαιτερότητα των τοπικών αναισθητικών είναι η δημιουργία διαφορετικού αποκλεισμού (διαφορετική ταχύτητα εγκατάστασης και ισχύς αποκλεισμού σε αισθητικές και κινητικές ίνες). Οφείλεται πιθανότατα στη διαφορετική μορφολογία των νευρικών ινών (πάχος, μυελίνωση), στη θέση τους μέσα στους νευρικούς κορμούς (οι αισθητικές είναι εξωτερικά και οι κινητικές εσωτερικά), παρατηρείται σε αραιά διαλύματα τοπικών αναισθητικών και κυρίως στον επισκληρίδιο αποκλεισμό. Την ιδιαιτερότητα αυτή την εκμεταλλευόμαστε στην εφαρμογή αναλγησίας, ιδίως μαιευτικής.

Συμπερασματικά, η ισχύς, η διάρκεια δράσης, η ταχύτητα εγκατάστασης της φαρμακολογικής δράσης, η ποιότητα (ένταση) δράσης και (ειδικά για τα τοπικά αναισθητικά) ο διαφορικός αποκλεισμός είναι στοιχεία της φαρμακολογίας που θα αποτελέσουν τα κριτήρια για την επιλογή της φαρμακευτικής ουσίας που θα αποφασίσουμε να χορηγήσουμε επισκληριδίως, φυσικά λαμβάνοντας πάντα υπόψη και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και κυρίως την τοξικότητα. Σε άλλες ουσίες (π.χ. τοπικά

αναισθητικά) έχει νόημα να τα χορηγούμε σε συνεχή έγχυση επισκληριδίου, ενώ άλλες (π.χ. φεντανύλη, σαν μοναδικά χορηγούμενη στάγδην ουσία) δεν έχει, αφού το επιθυμητό αποτέλεσμα δεν είναι καλύτερο.

### *3.6.7. Μεθοδολογία χορήγησης*

Η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών στον επισκληρίδιο χώρο μπορεί να γίνει με εφάπαξ χορήγηση, με συνεχή έγχυση, διακεκομμένα ή κατ' επίκληση. Η επιλογή κάθε μεθόδου έχει να κάνει με το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Η εφάπαξ χορήγηση χρησιμοποιείται κυρίως σε περιπτώσεις που η διάρκεια δράσης της χορηγούμενης ουσίας αναμένεται μακρά (π.χ. κορτικοειδή στην αλγολογία). Θεωρητικά δεν έχει θέση στη χειρουργική, που ούτε η έκταση ούτε η διάρκεια του αποκλεισμού (και πολύ περισσότερο της επέμβασης) είναι αρκούντως προβλέψιμα.

Η συνεχής έγχυση χρησιμοποιείται κυρίως στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο (συνήθως μέχρι 72h, γιατί αυξάνονται οι πιθανότητες τοξικών επιδράσεων ή ταχυφυλαξίας) και στον χρόνιο πόνο. Αναφέρθηκε ήδη ότι δεν έχει εφαρμογή με όλα τα οπιοειδή, ενώ από τα τοπικά αναισθητικά κατάλληλα θεωρούνται τα αραιά διαλύματα μακράς διάρκειας δράσης, που προκαλούν σημαντικό διαφορικό αποκλεισμό (βουπιβακαΐνη, χειροκαΐνη, ροπιβακαΐνη) Διακεκομμένη η κατ' επίκληση έγχυση χρησιμοποιείται συνήθως για την ενίσχυση αποκλεισμού που αποδράμει ή ενίσχυση συνεχούς έγχυσης. Κυρίως εφαρμόζεται διεγχειρητικά, σε περιπτώσεις που είτε η αρχική δόση δεν είχε το επιθυμητό αποτέλεσμα είτε η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης παρατάθηκε.

Σε άλλες ουσίες, όπως η βουπιβακαΐνη, η θέρμανση προκαλεί ταχύτερη εγκατάσταση του αποκλεισμού αυξάνοντας την μη ιονισμένη μορφή [45], ενώ σε σχεδόν όλες η ψύξη αυξάνει την ισχύ, επειδή οι χαμηλές θερμοκρασίες προκαλούν από μόνες τους νευρικό αποκλεισμό.

### *3.6.8. Χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες*

Η μίξη φαρμακευτικών ουσιών αποτελεί δελεαστική λύση, όταν υπάρχει συνέργια ή έστω αθροιστική δράση. Με αυτό τον τρόπο μειώνονται οι επιπλοκές, ενώ επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα. Γι' αυτό, εκτός από τα τοπικά αναισθητικά και τα οπιοειδή, αρκετές ομάδες ή μεμονωμένες ουσίες, έχουν τη θέση τους στην επισκληρίδιο αναισθησία και αναλγησία.

Αλκαλοποίηση του διαλύματος των τοπικών αναισθητικών αυξάνει την ταχύτητα εγκατάστασης του αποκλεισμού τους, επειδή μειώνει τον ιονισμό τους και επομένως το ποσοστό των ελεύθερων μορίων, που έχουν τη δυνατότητα να εισέλθουν στον νευρώνα. Το μεγαλύτερο αποτέλεσμα φαίνεται στα μικρής διάρκειας δράσης τοπικά αναισθητικά (λιδοκαΐνη, προκαΐνη).

Αγγειοδραστικές ουσίες που συγχωρηγούνται έχουν διπλή δράση. Αφενός προκαλούν αγγειοσύσπαση μειώνοντας την απομάκρυνση των τοπικών αναισθητικών από την περιοχή που έχουν εγχυθεί (μειώνοντας ταυτόχρονα και την τοξικότητά τους, επειδή επιβραδύνουν την απορρόφηση στην κυκλοφορία). Επίσης έχουν και άμεση αναλγητική δράση (α2 διέγερση). Η χορήγησή τους πρέπει να είναι προσεκτική γιατί μπορεί να προκαλέσουν ισχαιμία μυοκαρδίου (απορρόφηση στη γενική κυκλοφορία), αγγειοσύσπαση στη μητριαίακυκλοφορία και χάλαση της μήτρας (στη μαιευτική αναισθησία/αναλγησία) και τέλος προκαλεί μείωση της αιματικής ροής στο νωτιαίο μυελό (χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική επίπτωση αυτού του φαινομένου).

Η κλονιδίνη, εκτός από την α2 (και μερικά α1) αδρενεργική δράση της, δρα συνεργικά και με τα τοπικά αναισθητικά, ανοίγοντας τους διαύλους K και επιμηκύνοντας τη διάρκεια αποκλεισμού [46]. Η χορήγησή της εμφανίζει το «φαινόμενο οροφής». Η νεοστιγμίνη επίσης, χορηγούμενη επισκληριδίως [47]. Η χορήγηση κεταμίνης, θεωρείται ότι προλαβαίνει την εμφάνιση ή μειώνει την έκταση εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου. Η δράση της είναι ακόμα αμφιλεγόμενη στον οξύ πόνο και συνοδεύεται συχνά με παρενέργειες (καταστολή, νυσταγμό, ναυτία και έμετο).

### *3.6.9. Ανεπιθύμητες ενέργειες*

Η γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι σημαντικός παράγοντας στην επιλογή της φαρμακευτικής ουσίας που θα χορηγήσουμε. Π.χ. στη μαιευτική αναισθησία η επισκληρίδια χορήγηση διαλύματος βουπιβακαΐνης 0,75% είναι απαγορευμένη, επειδή έχουν αναφερθεί μη ανατάξιμες καρδιακές αρρυθμίες.

Γι' αυτό και θα πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή τόσο των δόσεων όσο και της πυκνότητας.

### 3.6.10. Συμβάματα

Από κάποιους (ανώνυμους) ο επισκληρίδιος χώρος έχει χαρακτηριστεί ως ο «σκουπιδοτενεκές του Αναισθησιολόγου», γιατί ο κατάλογος με τις ουσίες που έχουν χορηγηθεί αθέλητα επισκληριδίως είναι πολύ μακρύς. Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για ανεπιθύμητη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών όχι μόνο στους κοινούς θαλάμους όπου η εκπαίδευση και η προσοχή του νοσηλευτικού προσωπικού είναι πιο χαλαρή, αλλά ακόμα και μέσα στις χειρουργικές αίθουσες [48].

Υπάρχουν επίσης και ανέκδοτες (κυρίως λόγω ιατρονομικών φοβιών) αναφορές με μεμονωμένες ουσίες, όπως θειοπεντάλη, ή και συνδυασμούς ουσιών, όπως μετοκλοπροπαμίδη και ρανιτιδίνη. Ακόμα και αυτές οι περιπτώσεις απαιτούν γνώσεις τόσο της φαρμακολογίας των ουσιών που χορηγούνται, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα απρόβλεπτης δράσης τους, όσο και των ιδιοτήτων του επισκληρίδιου χώρου που αναφέρθηκαν ήδη και που εν πολλοίς καθορίζουν τη φαρμακολογική δράση τους.

Άλλες επιπλοκές της επισκληρίδιου αναισθησίας/αναλγησίας έχουν κυρίως σχέση με την τεχνική και την ιδιαιτερότητα του χώρου που εγχέονται οι διάφορες ουσίες (τρώση σκληράς μήνιγγας, νευρίτιδες, αιματώματα, αποστήματα).

Τέλος, οι σύγχρονες τεκμηριωμένες μελέτες μας δίνουν τη δυνατότητα να βελτιστοποιήσουμε τη δράση των οπιοειδών και των τοπικών αναισθητικών που χορηγούνται επισκληριδίως, μειώνοντας το κίνδυνο γενικευμένων τοξικών δράσεων ή ανεπιθύμητων ενεργειών, που κυρίως έχουν σχέση με την προώθησή τους από το νωτιαίο σωλήνα στον εγκέφαλο και τη γενικευμένη δράση τους. Με αυτές τις γνώσεις μπορούμε πλέον να επιλέξουμε ποια ουσία, με ποια μέθοδο (περιλαμβάνοντας και την υπαραχνοειδή χορήγηση) και σε ποια δόση, ώστε να έχουμε την καλύτερη έκβαση.

Από την άλλη δεν υπάρχει η «μοναδική συνταγή». Κάθε ασθενής, κάθε ένδειξη, ακόμα και εθνολογικές ή κοινωνικές διαφορές μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Άλλωστε είναι γνωστό ότι στην Ιατρική σπανίως  $1+1=2$ .

### 3.7. Επισκληρίδιος Μετεγχειρητική Αναλγησία

Η αποτελεσματικότητα ενός αναλγητικού σχήματος χορηγούμενου επισκληριδίου, εξαρτάται από:

- Τη δοσολογία των φαρμάκων, οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών.
- Την επιλογή του κατάλληλου μεσοσπονδύλιου διαστήματος τοποθέτησης του καθετήρα. Ο επισκληρίδιος καθετήρας πρέπει να εισάγεται στο μεσοσπονδύλιο διάστημα που αντιστοιχεί στο δερμοτόμιο του μέσου της χειρουργικής τομής, προκειμένου ο νευρικός αποκλεισμός να περιορίζεται στα νευροτόμια που δέχονται τα αλγογόνα ερεθίσματα.
- Την επίτευξη δυναμικής αναλγησίας, δηλαδή ικανοποιητικών επιπέδων αναλγησίας όχι μόνο στη φάση της ηρεμίας, αλλά και στην προσπάθεια του ασθενούς να βήξει και ν' αποχρέμψει, να κινηθεί ή να συνεργαστεί αποτελεσματικά κατά τη φυσιοθεραπεία.
- Τον τρόπο χορήγησης των επαναληπτικών δόσεων (Διαλείπουσα ή Συνεχής επισκληρίδιος αναλγησία).
- Τα συγχορηγούμενα αναλγητικά, για την επίτευξη πολυπαραγοντικής μετεγχειρητικής αναλγησίας (multimodal analgesia ) [23].
- Τη διάρκεια εφαρμογής της μεθόδου δηλ. το χρόνο παραμονής του επισκληριδίου καθετήρα.

Στα ανωτέρω συνυπολογίζονται: η ηλικία του ασθενούς, η φυσική του κατάσταση και τα συνοδά προβλήματα υγείας που τυχόν υπάρχουν, καθώς και η βαρύτητα της επέμβασης και η αναμενόμενη ένταση του μετεγχειρητικού πόνου.

### 3.8 Μέθοδοι Επισκληριδίου Χορήγησης

#### 3.8.1. Διαλείπουσα Επισκληρίδιος Μετεγχειρητική Αναλγησία (ΔΕΜΑ)

Πρόκειται για μια σχετικά απλή και εύκολη στην εφαρμογή της μέθοδος, που δεν εξαρτάται από πολύπλοκες και δαπανηρές συσκευές έγχυσης φαρμάκων. Σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι δεν παρέχει ικανοποιητικά επίπεδα δυναμικής αναλγησίας, μολονότι παρέχει ικανοποιητική αναλγησία κατά την ηρεμία. Επειδή η

διάρκεια της αναλγητικής δράσης της μορφίνης έχει ευρεία διακύμανση, ο χρόνος επαναχορήγησης πρέπει να εξατομικεύεται (συνήθως κυμαίνεται από 8 μέχρι 12 ώρες).

Με τη Διαλείπουσα EMA παρουσιάζονται αυξημένες πιθανότητες επιμόλυνσης του καθετήρα και χορήγησης λανθασμένου φαρμακευτικού διαλύματος, λόγω των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων.

Φάρμακο εκλογής στη Διαλείπουσα EMA είναι η μορφίνη, λόγω της μακράς διάρκειας δράσης και διότι παραμένει δραστική ακόμη και σε περίπτωση αναντιστοιχίας της θέσης του καθετήρα προς τη χειρουργική τομή.

### *3.8.2. Συνεχής Επισκληριδίου Μετεγχειρητική Αναλγησία (ΣΕΜΑ)*

Η συγκεκριμένη μέθοδος παρέχει ανώτερης ποιότητας αναλγησία, με ικανοποιητικά επίπεδα δυναμικής αναλγησίας[49]. Πρωτεύοντα ρόλο στη Συνεχή EMA διαδραματίζει το τοπικό αναισθητικό, η δε αναλγητική συνέργεια των τοπικών αναισθητικών με τα οπιοειδή, επιτρέπει τη χορήγηση μικρότερων δόσεων τοπικού αναισθητικού και οπιοειδούς [50,51]. Προϋποθέτει την εισαγωγή του επισκληριδίου καθετήρα σε νευροτόμιο αντίστοιχο της μεσότητας της χειρουργικής τομής.

Η Συνεχής EMA πραγματοποιείται με τη βοήθεια αντλίας και μπορεί να αφορά σε αποκλειστική συνεχή έγχυση ή σε συνδυασμό συνεχούς με ελεγχόμενη από τον ασθενή έγχυση (Patient Controlled Epidural Analgesia: PCEA). Η ανταπόκριση του ασθενούς είναι άμεση και η αναλγησία παραμένει σταθερή με την πάροδο του χρόνου, ενώ υφίσταται η δυνατότητα τροποποίησης της δοσολογίας όταν παραστεί ανάγκη. Η αντλία θα πρέπει να επιτρέπει την αυξομείωση του δοσολογικού σχήματος τουλάχιστον ανά 1ml/h.

Η προσθήκη αδρεναλίνης 2 µg/ml 35 στο διάλυμα Φεντανύλης-Ροπιβακαΐνης περιορίζει την αγγειακή απορρόφηση και τη συστηματική δράση της φεντανύλης και ενδεχομένως συμβάλλει θετικά στο αναλγητικό αποτέλεσμα.

### 3.9. Βιβλιογραφία

- [1] **Craig A.D.** A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci.*, 2003; 26: 303-307.
- [2] **Charlton E.** The management of postoperative pain. *Update Anaesthesia*, 1997; 7: 1-7.
- [3] **Hughes E.** Principles of post-operative care. *Nurs. Stand.*, 2004; 19: 43-51.
- [4] **McGrath B., Elgendy H., Chung F. et al.** Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: a survey of 5,703 patients. *Can J Anaesth.*, 2004; 51: 886-891.
- [5] **Warfield C.A., Kahn C.H.** Acute pain management. Programs in US hospitals and experiences and attitudes among US adults. *Anesthesiology*, 1995; 83: 1090-1094.
- [6] **Apfelbaum J.L., Chen C., Mentha S.S. et al.** Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97: 534-540.
- [7] **Kehlet H.** Approach to the patient with postoperative pain. In: *American College of Surgeons (ACS): Principles and practice 2*. New York: Web MD; 2002: 1-14.
- [8] **Huang N., Cunningham F., Laurito C.E. et al.** Can we do better with postoperative pain management? *Am J Surg.*, 2001; 182: 440-448.
- [9] **Shang A.B., Gan T.J.** Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs*, 2003; 63: 855-867.
- [10] **Chauvin M.** State of the art of pain treatment following ambulatory surgery. *Eur J Anaesthesiol.*, 2003; 20(suppl 28): 3-6.
- [11] **Katz W.A.** Cyclooxygenase-2-selective inhibitors in the management of acute and perioperative pain. *Cleve Clin J Med* 2002; 69:65-75.
- [12] **American Society of Anesthesiologists** Practice guidelines for acute pain management in the Perioperative Setting: An Updated Report. *Anesthesiology*, 2004; 100: 1573-1581.
- [13] **Ελληνική Εταιρεία Πόνου** Η χρήση των οπιοειδών για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου: Κατευθυντήριες οδηγίες. Αθήνα, 2000.

- [14] **Βαδαλούκα Α.** Ανακουφιστική και συμπτωματική αγωγή ασθενών τελικού σταδίου. Αθήνα: Εκδόσεις Γ. Παρισιάνου, 1999.
- [15] **Janig W., Habler H.** Visceral-autonomic integration In: Gebhart G., editor. Visceral pain. Seattle: IASPpress; 1995: 311-48.
- [16] **Kehlet H.** Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. In: Cousins M.J., Bridenbaugh P.O., editors. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Philadelphia: JB Lippincott; 1998. p. 129-175.
- [17] **Carpenter R.** Does outcome change with pain management? ASA, Refresher Courses in Anesthesiology 1995; 23:29-41.
- [18] **Macintyre P. E., Ready B. L.** Αντιμετώπιση οξέος πόνου. Ένας πρακτικός οδηγός. Αθήνα: Εκδόσεις Γ. Παρισιάνου, 1999. σ. 1-8.
- [19] **Pasteur W.** Active lobar collapse of the lung after abdominal operations: a contribution to the study of postoperative lung complications. Lancet, 1910; 2: 1080.
- [20] **Παπαδημητρίου-Παπακόστα Α.** Αναισθησιολογία-Ανάνηψη. Αθήνα: Εκδόσεις Γ. Παρισιάνου, 1998. σ. 874-911
- [21] **Tonnesen E.** Immunological aspects of anaesthesia and surgery. Danish Med Bull., 1989; 36: 263-281.
- [22] **Nimmo W.S., Duthie D.J.** Pain relief after surgery. Anaesth Intensive Care 1987; 15 (1): 68-71.
- [23] **Kehlet H., Dahl J.B.** The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. Anesth Analg., 1993; 77: 1048-56
- [24] **Miller R.** Acute postoperative pain. Anesthesia 5<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. Vol. 2, 69: 2323-2328.
- [25] **Corning J.L.** Spinal anaesthesia and local medication of the cord. NY Med J., 1885; 42: 483-5
- [26] **Sicard A.** Les injections medicamenteuses extra-durales par voie sacro-coccygienne. Compt Rend Soc De Biol., 1901; 53: 396-398.



- [27] **Cathelin F.** Une nouvelle voie d'injection rachidienne: méthode des injections épidurales par le procédé du canal sacré (applications à l'homme). *Compt Rend Soc De Biol.*, 1901; 53: 452.
- [28] **Pages F.** Anestesia metamérica. *Rev Sanidad Milit.*, 1921; 11: 351-65.
- [29] **Tuohy E.B.** Continuous spinal anesthesia. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1941; 17: 257-9.
- [30] **Tuohy E.B.** Continuous spinal anesthesia: A new method utilizing a ureteral catheter. *Surg Clins N. Am.*, 1945; 25: 834-40.
- [31] **Hogan Q., Toth J.** Anatomy of soft tissues of the spinal canal. *Reg Anesth Pain Med.*, 1999; 24: 303-10.
- [32] **Garry M.** Switching to saline may decrease epidural failure rate. *Int J Obstet Anesth.*, 1999; 8: 295.
- [33] **Millar J., O'Brien F.E., Williams G.V. et al.** The effect of ionophoretic clonidine on neurons in the rat superficial dorsal horn. *Pain*, 1993; 53: 137-45.
- [34] **Mayer M.L., Miller R.J.** Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> in mammalian neurons. *Trends Pharmacol Sci.* 1990; 11: 254-60.
- [35] **Bernards C.M.** Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*, 2002; 16: 489-505.
- [36] **Gordh T. Jr., Jansson I., Hartvig P. et al.** Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acts Anaesthesiol Scand.*, 1989; 33: 39-47.
- [37] **Meyerson B.A., Linderöth B.** Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *Neurol Res.* 2000; 22: 285-92.
- [38] **Ummenhofer W.C., Arends R., Shen D. et al.** Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil. *Anesthesiology*, 2000; 92: 739-53.

- [39] **Bernards C.M., Hill H.F.** Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. *Anesthesiology*, 1990; 73: 1214-9.
- [40] **Bernards C.M., Hill H.F.** Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anesthesiology*, 1992; 77: 7506.
- [41] **Bernards C.M., Hill H.F.** The spinal nerve root sleeve is not a preferred route for redistribution of drugs from the epidural space to the spinal cord. *Anesthesiology*, 1991; 75: 827-32.
- [42] **Herz A. and Teschemacher H.** Activities and sites of ansinociceptive action of morphine-like analgesics and kinetics of distribution following intravenous intracerebral and intraventricular application. In: Simons A., editor. *Advances in Drug Research*. London: Academic Press; 1971. p. 79-117.
- [43] **Ginosar Y., Riley E.T., Angst M.S.** The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesth Analg.*, 2003; 97: 1428-38.
- [44] **Van den Nieuwenhuyzen M.C., Stienstra R., Burm A.G. et al.** Alfentanil as an adjuvant to epidural bupivacaine in the management of postoperative pain after laparotomies: lack of evidence of spinal action. *Anesth Analg.*, 1998; 86: 574-8.
- [45] **Beardsworth D., Lambert D.H.** Warming of 0.5% bupivacaine to 37 degrees C increases duration of spinal anesthesia. *Reg Anesth.*, 1989; 14: 199-202.
- [46] **Carabine U.A., Milligan K., Moore J.** Extradural clonidine and bupivacaine for postoperative analgesia. *Br J Anaesth.*, 1992; 68: 132-5.
- [47] **Liu S.S., Hodgson P.S., Moore J.M. et al.** Dose-response effects of spinal neostigmine added to bupivacaine spinal anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*, 1999; 90: 710-7.
- [48] **Kostopanagiotou G., Mylona M., Massoura L. et al.** Accidental epidural injection of vecuronium. *Anesth Analg* 2000; 91: 1550-1.
- [49] **Wheatley R.G., Schug S.A., Watson D.** Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br. J. Anaesth.*, 2001; 87: 47-61.

- [50] **Ferrante F.M., Vade Boncouer T.R.** Epidural analgesia with combinations of local anesthetics and opioids. In: Ferrante F.M., Vade Boncouer T.R., editors. Postoperative pain management. New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 305-333.
- [51] **Scott D.A., Biake D., Buckland M. et al.** A comparison of epidural ropivacaine infusion alone and in combination with 1, 2 and 4 g/ml fentanyl for seventy-two h of postoperative analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg.*, 1999; 88: 857-64.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ (OUTCOME)

#### 4.1. Ορισμός

Τι ακριβώς εννοούμε λέγοντας μετεγχειρητική έκβαση ασθενών; Πως την ορίζουμε; Κατά το παρελθόν οι αναισθησιολόγοι επικεντρώθηκαν κυρίως στον προσδιορισμό των αναισθησιολογικών επιπλοκών και στις παραδοσιακές μετρήσεις της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και του χρόνου νοσηλείας. Επειδή όμως εμπλέκεται και ο παράγοντας κόστος και οι περιορισμοί του στις σύγχρονες υπηρεσίες υγείας, υπάρχει σήμερα μεγάλη ανάγκη και για προσδιορισμό και άλλων εκβάσεων όπως χρόνος παραμονής στην ανάνηψη, προβλεπόμενες εισαγωγές στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, επανείσοδο του ασθενούς στο Νοσοκομείο, προσδοκίες του ασθενούς και τέλος το συνολικό κόστος της νοσοκομειακής φροντίδας [1, 2, 3]. Επιπρόσθετα, ίσως χρειάζεται ένας πιο λεπτομερής προσδιορισμός της ανάρρωσης που θα προσδιορίζεται από το νοσηλευτικό προσωπικό, ειδικά στα προγράμματα επιταχυνόμενης ανάρρωσης / μικρού χρόνου νοσηλείας [4, 5].

Επίγνωση (awareness, recall) κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, μετεγχειρητική ναυτία και έμετος, ικανοποίηση του ασθενούς και ποιότητα ανάρρωσης είναι συναφείς εκβάσεις και υπάρχουν αξιόπιστα ερωτηματολόγια τα οποία μετρούν τη ποιότητα ανάρρωσης σε επιταχυνόμενα προγράμματα ανάνηψης [2, 6, 7]. Επίσης, απλή λήψη μέτρων όπως είναι η δοκιμασία του εξάλεπτου περπατήματος και τα σκορ της αξιολόγησης της ποιότητας ζωής (SF-36), έχουν επιτυχώς χρησιμοποιηθεί ώστε να δείξουν την υπεροχή της επισκληρίδιας αναισθησίας μετά από χειρουργεία στο κόλον συγκριτικά με την αναλγησία με οποιοειδή με τη χρήση αντλίας (PCA) από τον ασθενή [8].

Η χρήση μόνιτορ σε συνδυασμό με τη βοήθεια υπολογιστή ώστε αυτόματα να προσδιορίζεται η κινητικότητα και ο ύπνος του ασθενούς, είναι ένας απλός τρόπος να υπολογίζουμε την έκβαση. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί προκειμένου να δείξει την πρώιμη ανάρρωση μετά από λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή παράλληλα με τον προσδιορισμό του πόνου, της ναυτίας και της εξάντλησης (fatigue) του ασθενούς [9, 10]. Συμπερασματικά, ο προσδιορισμός των εκάστοτε οργανικών λειτουργιών όπως ο

αναβολισμός, η οξυγόνωση, η κινητοποίηση του ασθενούς και η ανταπόκριση του καρδιαγγειακού στην άσκηση, ίσως είναι κλινικά παρόμοιες εκβάσεις [11].

Τα αποτελέσματα της επίδρασης των αναισθητικών και αναλγητικών τεχνικών στην έκβαση της μετανοσοκομειακής περιόδου, όπου πιθανόν να υπάρχει εξάντληση του ασθενούς στη φάση ανάρρωσης, διαταραχές ύπνου και επίμονος πόνος [12], χρειάζεται να αξιολογηθούν, ενώ ταυτόχρονα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι πρόωπη αποδέσμευση του ασθενούς μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της παροχής υπηρεσιών από γενικούς γιατρούς ή εξωνοσοκομειακά συστήματα λόγω προβλημάτων που παραμένουν. Πάντως, από τα ως τώρα δεδομένα δεν φαίνεται να ισχύει κάτι τέτοιο. Αντίθετα, η εφαρμογή προγραμμάτων πρόωμης κινητοποίησης του ασθενούς ανακουφίζει το σύστημα από παράπονα και δυσλειτουργίες που παρατηρούνταν στην παραδοσιακή πρακτική [4, 5].

Γενικά, η εγχείρηση συνδέεται με διαταραχές των οργανικών λειτουργιών ευρέως φάσματος. Αυτές οι διαταραχές επηρεάζονται από μεταβολές του ενδοκρινικού-μεταβολικού συστήματος καθώς και την ενεργοποίηση ενός βιολογικού καταρράκτη με τη βοήθεια φλεγμονωδών διαβιβαστών. Αυτές οι διεργασίες λογικά εξελίχθηκαν διότι προσφέρουν αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης, όπως και φαίνεται πέρα από κάθε αμφιβολία. Πάντως, η ίδια διαδικασία είναι δυνατό να οδηγήσει σε οργανικές διαταραχές, σε ελάττωση σωματικής μάζας, καθώς και σε δυσλειτουργία συστημάτων. Έτσι, παρά τις προόδους που έχουν λάβει χώρα στις αναισθητικές και χειρουργικές τεχνικές, τα μεγάλα και βαριά χειρουργεία (majorsurgery) μπορούν να έχουν ανεπιθύμητες επιπλοκές μεταξύ των οποίων οι λοιμώξεις, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, καρδιοαναπνευστικές διαταραχές, εγκεφαλικές δυσλειτουργίες, πεπτικές διαταραχές, πόνος, εξάντληση και μεγάλη περίοδο ανάρρωσης. Σε αυτό συμβάλει και το συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό των ηλικιωμένων μεταξύ των χειρουργικών ασθενών. Είναι ευνόητο ότι όλα τα παραπάνω επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση της νόσου.

Η περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα δεν αποκλείεται να συνδέονται με ατέλειες στην αναισθησία και στη χειρουργική, ωστόσο οι επιπλοκές συμβαίνουν ανεξάρτητα από δοσολογίες φαρμάκων και χειρουργικές ικανότητες. Γεννιέται επομένως το ερώτημα γιατί μια επιτυχής χειρουργική επέμβαση συνοδεύεται από μια ανεπιθύμητη κατάληξη; Αναμφίβολα, ο παθογενετικός παράγοντας-κλειδί στην μετεγχειρητική νοσηρότητα είναι η απάντηση στο χειρουργικό stress με τις επακόλουθες αυξημένες απαιτήσεις στη λειτουργία των οργάνων [13].

## 4.2. Παράγοντες που προσδιορίζουν την εκβαση

### 4.2.1. Ιατρικό ιστορικό

Η παρουσία υποκείμενου νοσήματος προεγχειρητικά είναι δυνατόν να εμπλέκεται στην επουλωτική διαδικασία και κατ'επέκταση στην ανάρρωση. Διόρθωση της αναιμίας, ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας στον χρόνιο αναπνευστικό ασθενή, ρύθμιση του σακχάρου στον διαβητικό είναι μερικά από τα μέτρα που μπορούν ληφθούν προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν μετεγχειρητικές επιπλοκές. Γι' αυτό ακριβώς τον λόγο, έχουν αναπτυχθεί διάφορες οδηγίες (guidelines) ώστε να προσδιορίζονται οι καρδιαγγειακοί, αναπνευστικοί και διατροφικοί παράγοντες κινδύνου. Φυσικά, αυτά τα συστήματα βαθμολόγησης από μόνα τους δεν επηρεάζουν τη μετεγχειρητική νοσηρότητα του ασθενούς εκτός και αν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα και σαν εργαλεία διόρθωσης της υποκείμενης διαταραχής [14].

### 4.2.2. Η απάντηση στο στρες

Η απάντηση του οργανισμού στο προκαλούμενο από την χειρουργική επέμβαση στρες, συνεισφέρει στην οργανική δυσλειτουργία, στην απώλεια της πρωτεϊνικής μάζας και στις αυξημένες ανάγκες των φυσιολογικών εφεδρειών του ασθενούς. Μέσα στο χειρουργείο, στον οργανισμό ενεργοποιούνται δύο προσαγωγά σήματα: η νευρική και η φλεγμονώδης απάντηση. Οι νευρικές απαντήσεις ενεργοποιούνται διαμέσου αλγαισθητικών οδών. Η φλεγμονή συνδέεται με τη παραγωγή κυτοκινών, προσταγλανδινών, του συστήματος συμπληρώματος και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων που δρουν τοπικά ώστε να διευκολύνουν την άμυνα και την επισκευή του οργανισμού. Και τα δύο συστήματα ρυθμίζουν και τροποποιούν ενδοκρινικές και μεταβολικές απαντήσεις που μπορούν να είναι καταστροφικές για το σώμα και τα οποία εμπλέκονται στην εμφάνιση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας.

Το μέγεθος της απάντησης συνδέεται άμεσα με την ένταση και το μέγεθος του χειρουργείου. Ανάπτυξη υπεργλυκαιμίας, αυξημένη έκκριση καταβολικών ορμονών, υπερμεταβολισμός, πρωτεϊνική καταβολή, κατακράτηση υγρών, διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού και ινωδόλυση είναι μερικές από τις αλλαγές που συνδέονται με το χειρουργικό στρες. Το ευδιάκριτο συνοδό σημείο της δυσλειτουργίας μετά από τραύμα είναι ο μυϊκός καταβολισμός, μια συνέπεια της αχρησίας των μυών και της κινητοποίησης αμινοξέων για τη σύνθεση νέων πρωτεϊνικών ιστών στην πληγή, για τη κινητοποίηση των μακροφάγων και για τη σύνθεση οξειάς φάσης πρωτεϊνών και γλυκόζης στο ήπαρ. Αν και

σε κάποιο βαθμό μπορούμε να μπλοκάρουμε το νευρικό σκέλος της απάντησης στο στρες, η ικανότητά μας να σταματήσουμε τη φλεγμονή είναι περιορισμένη.

#### *4.2.3. Υποθερμία*

Η χειρουργική επέμβαση προκαλεί υποθερμία λόγω έκθεσης του σώματος ή των σπλάγγων στο ψύχος ενώ συγχρόνως τα αναισθητικά φάρμακα δρουν ανασταλτικά στους θερμορυθμιστικούς μηχανισμούς του οργανισμού. Η θερμοκρασία του σωματικού πυρήνα εφόσον ο άρρωστος δεν θερμαίνεται ενεργά, πέφτει ως 1,5°C την πρώτη ώρα και μετά λιγότερο, κυρίως με τη μορφή ακτινοβολίας και διάχυσης και λιγότερο με την αγωγιμότητα και την εξάτμιση. Αν και σε ορισμένα χειρουργεία η υποθερμία έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες, οι συνέπειές της είναι καταστροφικές για το σώμα. Επηρεάζει το μηχανισμό της πήξης, προκαλεί υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού και άρα αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου, προκαλεί αγγειοσύσπαση που οδηγεί σε ισχαιμία του μυοκαρδίου καθώς και αυξημένη αντίσταση στην επούλωση και απώλεια αζώτου από το σώμα.

#### *4.2.4. Αιμορραγία και μεταγίσεις αίματος*

Η μετάγχιση συνδέεται με την αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης και με την υποτροπή σε χειρουργεία καρκίνου εξαιτίας των περιεχόμενων λευκοκυττάρων και των παραγόντων μη κυτταρικού περιεχομένου [15]. Τοξικοί διαβιβαστές, όπως η ισταμίνη και η μυελοϋπεροξειδάση ελευθερώνονται από τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια κατά την αποθήκευση. Αυτοί οι κίνδυνοι πρέπει να ισοζυγίζονται με τη χαμηλή παρουσία αιμοσφαιρίνης ειδικά σε στεφανιαίους αρρώστους ή σε συναφείς καταστάσεις.

#### *4.2.5. Ανοσοκαταστολή*

Τα βαριά χειρουργεία προκαλούν ανοσοκαταστολή, μέσα από την καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας για να προκαλέσουν διέγερση του αντιγόνου. Επίσης, προκαλείται T-κύτταρο-εξαρτώμενη αντίδραση αντισώματος, παραγωγή IL-2 και HLA-DR αντιγονική έκφραση, παραγωγή IFN- $\gamma$  και βλαστογένεση των T κυττάρων. Αντίθετα, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα ενεργοποιούνται με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ριζών O<sub>2</sub>, TNF και την πρόκληση χημειοταξίας. Οι μεταγίσεις αίματος και οι ανοσολογικές αλλαγές αυξάνουν την ευπάθεια των ασθενών στις λοιμώξεις [16, 17].

#### *4.2.6. Πόνος*

Ο πόνος είναι κοινό μετεγχειρητικό σύμπτωμα που ενισχύει τη μεταβολική αντίδραση, τις αυτόνομες αντιδράσεις, τον ειλέο και τη ναυτία. Επιπρόσθετα, καθυστερεί την κινητοποίηση και τη σίτιση. Ο έλεγχος του πόνου, ειδικά με τη χρήση οπιοειδών, στη μετεγχειρητική έκβαση αμφισβητείται, με όποιο τρόπο χορήγησης [18].

#### *4.2.7. Υποξαιμία*

Μετεγχειρητική παροδική υποξαιμία και διαταραχές του ύπνου μοιάζουν να συνδέονται μεταξύ τους σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μείζονα επέμβαση [19]. Η υποξαιμία εμφανίζεται συχνότερα κατά τη δεύτερη με τρίτη μετεγχειρητική νύχτα και οφείλεται σε πνευμονική διαφυγή λόγω δυσλειτουργίας του διαφράγματος. Υπάρχουν αρκετές αποδείξεις που τεκμηριώνουν ότι η καθυστερημένη μετεγχειρητική υποξαιμία είναι υπεύθυνη για καρδιακά και εγκεφαλικά επεισόδια καθώς και για επιπλοκές τραύματος στα μείζονα χειρουργεία [20, 21].

#### *4.2.8. Διαταραχές ύπνου και εγκεφαλική δυσλειτουργία*

Οι μεταβολές στον REM ύπνο συνδέονται με συμπαθητική ενεργοποίηση, αιμοδυναμική αστάθεια και αυξημένη απέκκριση κατεχολαμινών στα ούρα. Συνδέονται ακόμη, με το μέγεθος του τραύματος και άρα με την μετέπειτα αντίδραση σε αυτό. Η κορτιζόλη, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού και οι κυτοκίνες είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε ανωμαλίες του ύπνου [22] που μεγεθύνονται με τα οπιοειδή καθώς αυτά επηρεάζουν τον αναπνευστικό ρυθμό. Διαταραχές αντίληψης, σύγχυση και ντελίριο συνδέονται άμεσα με την υποξαιμία και οδηγούν σε αύξηση του χρόνου νοσηλείας (2-15%). Περισσότερο κινδυνεύει κάποιος όταν είναι πάνω από 70 ετών [23], εάν κάνει κατάχρηση αλκοόλης, έχει φτωχή προεγχειρητική αντιληπτική λειτουργία, χρησιμοποιεί ψυχοφάρμακα και έχει διαταραχές ύπνου και ηλεκτρολυτών.

#### *4.2.9. Πνευμονικές επιπλοκές*

Η μετεγχειρητική ατελεκτασία και πνευμονία εμφανίζονται εξαιτίας του πόνου, της ακινησίας, του αντανακλαστικού περιορισμού του διαφράγματος, της κατακράτησης εκκρίσεων και της διαταραχής των υγρών [24]. Σε μετρήσεις που γίνονται οι πνευμονικοί όγκοι είναι ως και 40% ελαττωμένοι (ειδικά οι RV, ERV, FRC, VC). Η ευενδοτότητα είναι ελαττωμένη λόγω ελάττωσης FRC και το αναπνευστικό έργο είναι αυξημένο. Αυτές



οι άμεσες μετεγχειρητικές αλλαγές επανέρχονται στο κανονικό εντός πέντε ημερών στους νέους και λίγο αργότερα στους ηλικιωμένους [25]. Αυξημένη υδροστατική πίεση, ελαττωμένη ογκοτική πίεση του πλάσματος και αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα μπορούν να συνυπάρχουν στον ασθενή και να προκαλούν αύξηση του εξωαγγειακού υγρού και περιορισμό του πνευμονικού αερισμού. Τα ποσοστά των πνευμονικών επιπλοκών ποικίλουν από 1-4% με τα μεγαλύτερα να είναι σε χειρουργεία άνω κοιλίας [26].

#### *4.2.10. Καρδιολογικές επιπλοκές*

Η περιεγχειρητική καρδιολογική νοσηρότητα είναι η πρώτη αιτία μετεγχειρητικών θανάτων. Η παθογένειά της είναι λόγω συμπαθητικής διέγερσης, αυξημένου καρδιακού έργου, μεταβολής του πηκτικού μηχανισμού και υποξαιμίας. Οι εκδηλώσεις της είναι η ασταθής στηθάγχη, η ισχαιμία του μυοκαρδίου, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι σοβαρές αρρυθμίες που συμβαίνουν στις 4 κύρια πρώτες μετεγχειρητικές μέρες. Συμβαίνει στο 2-4% των ασθενών και φτάνει στο 18% επί εδάφους καρδιολογικής νόσου [27]. Σε άλλη μελέτη [28] με μετρήσεις ΗΚΓ και ενζύμων ορού και προσδιορισμό της έκβασης μακροπρόθεσμα βρέθηκε ότι το έμφραγμα στο πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο παρόλο που δεν ανιχνεύεται εύκολα, είναι αρκετά συχνό ενώ ούτε οι αιτίες του είναι δυνατόν να ελεγχθούν.

#### *4.2.11. Θρομβοεμβολικές επιπλοκές*

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) εξαρτάται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενδοθηλιακής βλάβης, φλεβικής στάσης και υπερπηκτικότητας. Εντός λίγων λεπτών, σε περίπτωση παρακωλυσης της φλεβικής κυκλοφορίας λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια προσκολλώνται στο ενδοθήλιο προς σχηματισμό θρόμβου. Συνυπάρχουσες νόσοι, ακινησία του ασθενούς καθώς και τα παραπάνω οδηγούν σε πνευμονική εμβολή. Η DVT ποικίλει από 10-20% σε αρθροπλαστική ισχίου έως 18-50% σε αρθροπλαστική γόνατος.

#### *4.2.12. Γαστρεντερικές διαταραχές*

Οι διαταραχές της κινητικότητας του εντέρου, που οφείλονται σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού και σε ενίσχυση των αλγαισθητικών ερεθισμάτων, οδηγούν σε ναυτία, έμετο ή ειλεό (ποσοστά από 20-50%) με τον οποίο έχουμε διάταση και χάσιμο υγρών και ηλεκτρολυτών στο τρίτο χώρο. Η ναυτία και ο έμετος οφείλονται σε νευρική διέγερση του

κέντρου εμέτου, ενώ ο ειλεός στη νευρική απάντηση στο στρες. Το χειρουργείο ευνοεί τον καταβολισμό των πρωτεϊνών του εντερικού βλεννογόνου οδηγώντας έτσι σε διάσπαση του τραύματος και σε μετανάστευση ενδοτοχινών, δηλαδή σε λοίμωξη [29].

#### *4.2.13. Ακίνησία*

Αυτή είναι δυνατόν να προκαλέσει χάσιμο μυϊκής μάζας και δύναμης με αποτέλεσμα αδυναμία όρθιας στάσης και αστάθεια, καθώς και σε προοδευτική ατελεκτασία και αναπνευστική ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα, η παρατεταμένη ακίνησία προκαλεί κατακλίσεις.

#### *4.2.14. Νηστεία*

Η παρατεταμένη μετεγχειρητική νηστεία δημιουργεί ατροφία του εντερικού βλεννογόνου με αποτέλεσμα γαστρεντερικές διαταραχές καθώς και σε απώλεια της μυϊκής μάζας. Αυτές εμφανίζονται και σε απουσία εντερικής σίτισης έστω και αν υπάρχει παρεντερική διατροφή [30]. Στην εντερική σίτιση διεγείρεται η ανάπτυξη του εντερικού βλεννογόνου εξαιτίας της αύξησης των τροφικών ορμονών και ιδιαίτερα της γλουταμίνης και του βουτυρικού οξέος.

#### *4.2.15. Τραύμα*

Η πληγή αποτελεί το μέρος διακοπής της ιστικής ακεραιότητας και ταυτόχρονα το σημείο της φλεγμονής και επισκευής του ιστού. Είναι σημαντικό να υπάρχει επαρκής αιματική ροή ώστε να πραγματοποιείται μεταφορά γλυκόζης, πρωτεϊνών, O<sub>2</sub> και άλλων θρεπτικών συστατικών, διαφορετικά υπάρχει καθυστέρηση στην διαδικασία της επούλωσης.

#### *4.2.16. Καταβολή*

Η πρώιμη καταβολή ίσως είναι επακόλουθο των μετεγχειρητικών διαταραχών ύπνου, της φλεγμονής και της πρωτεϊνικής καταβολής ενώ η όψιμη καταβολή οφείλεται σε απώλεια μυϊκής μάζας καθώς και στην καρδιοαναπνευστική απορρύθμιση του οργανισμού [31]. Έρευνες, που βασίστηκαν στη χρήση ενός ερωτηματολογίου (SF36) ποιότητας ζωής, έδειξαν ότι σε 3 και σε 6 βδομάδες μετά από μείζονα χειρουργεία οι ασθενείς ήταν κουρασμένοι και αδυνατούσαν να λειτουργήσουν έως το 25% της καθημερινής ρουτίνας

[32]. Επίσης, η προεγχειρητική καταβολή όταν υπάρχει ενισχύει την εμφάνιση της μετεγχειρητικής αδυναμίας.

### 4.3. Βελτίωση της έκβασης των ασθενών

#### 4.3.1. Γενικά

Η αναισθησία με το πέρασμα των ετών έχει γνωρίσει μεγάλες προόδους, μέσα από την ανάπτυξη ασφαλέστερων αναισθητικών παραγόντων, την αυξημένη γνώση της φυσιολογίας και της διαχείρισης του πόνου καθώς και μέσα από τη μεγαλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας στην περιεγχειρητική φροντίδα. Αντίστοιχα, η ανάπτυξη της ελάχιστα επεμβατικής (minimally invasive) χειρουργικής έχει επιπρόσθετα ελαττώσει την αντίδραση του οργανισμού στο στρες, προσφέροντας έτσι τις προϋποθέσεις για ταχύτερη ανάρρωση.

Όμως, ο πληθυσμός των ασθενών γίνεται πλέον όλο και γερνότερος, με όλο και πιο επιβαρυνμένο ιατρικό ιστορικό και αυξημένη νοσηρότητα, αυξάνοντας έτσι το κόστος περίθαλψης. Το γεγονός αυτό καθιστά ακόμη πιο επιτακτική την ανάγκη για την περαιτέρω ελάττωση των επιπλοκών στον ασθενή και κατ' επέκταση του κόστους θεραπείας.

Η μετάβαση από τον ενδονοσοκομειακό ασθενή σε ασθενή μιας μέρας νοσηλείας ή στον εξωνοσοκομειακό ασθενή έχει φτάσει την μετεγχειρητική έκβαση σε επίπεδα που ούτε ήταν δυνατόν να φανταστούμε μερικές δεκαετίες πριν. Το ερώτημα είναι, αν θα μπορούσαν όλοι ασθενείς να μπουν σε τέτοια πλαίσια και αν όχι, γιατί χρειάζεται να μένουν οι ασθενείς στο νοσοκομείο [4].

Τα προηγούμενα χρόνια πολλές προσπάθειες έγιναν μεταξύ αναισθησιολόγων και χειρουργών να βελτιώσουν τη μετεγχειρητική έκβαση και να ελαττώσουν τον πόνο και τον κίνδυνο. Τέτοιες προσπάθειες όμως δεν μπορούσαν πάντα να ενσωματώσουν τη γνώση που υπάρχει μεταξύ των δύο ειδικοτήτων, αν και μια πολύπλευρη στρατηγική ήταν εμφανής με γνώμονα το πολυπαραγοντικό πρόσωπο της μετεγχειρητικής έκβασης, της νοσοκομειακής θεραπείας και της ανάρρωσης [4].

#### 4.3.2. Προεγχειρητική εκτίμηση και βελτιστοποίηση του ασθενούς

Η μετεγχειρητική νοσηρότητα συνδέεται άμεσα με την προεγχειρητική συνυπάρχουσα νόσο και ο θεράπων οφείλει να προσδιορίσει τον κίνδυνο πριν την επέμβαση και να θέσει την κατάλληλη αγωγή που θα οδηγήσει στην βελτίωση της

κατάστασης του ασθενούς και κατ' επέκταση στην ελάττωση μετεγχειρητικών επιπλοκών [33]. Επιπρόσθετα, η ψυχολογική προετοιμασία του ασθενούς στην άμεση προεγχειρητική περίοδο έχει δείξει ότι ελαχιστοποιεί το χρόνο νοσηλείας και ελαττώνει την ανάγκη για μετεγχειρητική αναλγησία [34]. Αναμένεται λοιπόν ότι επαρκής πληροφόρηση από θεράποντες ιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό για το είδος της επέμβασης, τις πιθανές επώδυνες εμπειρίες και την αναλγητική αγωγή μπορούν να ελαττώσουν το άγχος και να διευκολύνουν την ανάρρωση.

#### *4.3.3. Ανάνηψη και νοσηρότητα από τη γενική αναισθησία*

Η εισαγωγή με μικράς διάρκειας δράσης πτητικά, όπως το σεβοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο, με ενδοφλέβια αναισθητικά (προποφόλη) και με οποιοειδή (ρεμιφεντανύλη) επιτρέπει την ταχύτερη ανάνηψη από την αναισθησία. Συγκρίσεις ανάμεσα στα μικρής διάρκειας δράσης πτητικών και των τεχνικών ολικής ενδοφλέβιας αναισθησίας (TIVA) δεν έχουν δείξει κλινικά σημαντικές διαφορές στα προφίλ ανάνηψης [35, 36]. Πάντως, η κατανομή της ναυτίας και του εμέτου στο πρώτο μετεγχειρητικό εξάωρο είναι ελαττωμένη με τη χρήση προποφόλης σε σύγκριση με τα πτητικά αναισθητικά [37, 38]. Επιπλέον, τρεις μετααναλύσεις δείχνουν μια ελάττωση στη ναυτία και τον έμετο, αν παραληφθεί το πρωτοξείδιο από τη γενική αναισθησία [39, 40, 41] αλλά έτσι πιθανόν να οδηγηθούμε στο κίνδυνο του να έχει ο ασθενής επίγνωση [40]. Γενικά, τα νεότερα μικρής διάρκειας αναισθητικά έχουν τη δυνατότητα να ελαττώσουν την παραμονή στο χρόνο ανάνηψης και το κόστος νοσηλείας [1].

#### *4.3.4. Αποκλεισμός του χειρουργικού στρες*

Το χειρουργείο, με την απελευθέρωση του χυμικού καταρράκτη, οδηγεί σε αδιαθεσία, υπερθερμία και ανοσοκαταστολή, θέτοντας τον άρρωστο σε κίνδυνο ειδικά αν οι λειτουργίες των οργάνων του ασθενούς ήταν ήδη επιδεινωμένες προεγχειρητικά. Η σύγχρονη αναισθητική και χειρουργική φροντίδα στοχεύει στην ελάττωση του στρες αν και ο βέλτιστος τρόπος για να πραγματοποιήσουμε μια τέτοιου είδους εξελικτική απάντηση δεν έχει βρεθεί [42].

Διάφορες τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τον αναισθησιολόγο είναι διαθέσιμες ώστε να ελαττώσουν την απάντηση στο χειρουργικό στρες. Ρύθμιση της διεγχειρητικής υποθερμίας ελαττώνει την καρδιακή νοσηρότητα, την αιμορραγία και τις λοιμώξεις [43]. Μεγάλης συγκέντρωσης εισπνεόμενο οξυγόνο (80%) ελαττώνει το κίνδυνο

της μόλυνσης του τραύματος μετά από εγχείρηση στο κόλον, συγκρινόμενη με (30%) οξυγόνο [44]. Το μπλοκάρισμα των προσαγωγών νευρικών ινών από το τραύμα με τοπική διήθηση, περιφερικά νευρικά μπλοκ και με ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία στις μείζονες επεμβάσεις ελαττώνει τις ενδοκρινικές-μεταβολικές αντιδράσεις, αλλά όχι τη φλεγμονή σε αντίθεση με τα οπιοειδή ή τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή άλλα κοινώς χρησιμοποιούμενα αναλγητικά, που έχουν μικρό ή και ανύπαρκτο αποτέλεσμα όταν χρησιμοποιούνται στις προτεινόμενες δοσολογίες.

Τα μεταβολικά αποτελέσματα του μπλοκ των προσαγωγών ινών ενισχύεται περισσότερο αν το μπλοκ παραμένει και κατά τη μετεγχειρητική περίοδο [45]. Το κεντρικό μπλοκ του νευράξονα έχει δειχθεί ότι ελαττώνει τη νοσηρότητα (καρδιολογική, πνευμονολογική, θρομβοεμβολική) και τη θνητότητα γύρω στο 30-50% σε χαμηλές επεμβάσεις στο σώμα. Πάντως τα αποτελέσματα της συνεχούς επισκληρίδιας αναισθησίας ως μονήρους παράγοντα έκβασης είναι αβέβαια γιατί πιθανότατα η περιεγχειρητική φροντίδα δεν ήταν έτοιμη να εκμεταλλευτεί με επιτυχία τα ευεργετικά αποτελέσματά της [47, 48, 49, 50].

Άλλοι τρόποι ελάττωσης του χειρουργικού στρες περιλαμβάνουν τα γλυκοκορτικοειδή. Όταν δίνονται προεγχειρητικά σε μία μόνη δόση μειώνουν τη μετεγχειρητική ναυτία, τον έμετο, τον πόνο και τις πνευμονικές δυσλειτουργίες, χωρίς εμφανείς παρενέργειες [51]. Η χορήγηση των β-αποκλειστών για την ελάττωση της συμπαθητικής αντίδρασης της καρδιάς έχει βελτιώσει την καρδιακή έκβαση σε διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες και έχει προταθεί σαν αγωγή ρουτίνας στους καρδιοπαθείς [52]. Οι β-αποκλειστές μπορούν επίσης να έχουν ευεργετικά μεταβολικά αποτελέσματα στα εγκαύματα γιατί ελαττώνουν τον καταβολισμό λόγω τραυματισμού [53].

Η χρήση αναβολικών ορμονών όπως η αυξητική και η ινσουλίνη επίσης ελαττώνει το καταβολισμό, αλλά και άλλα κλινικά ευεργετήματά τους που μένει να αποδειχθούν [42, 54]. Η επάρκεια τροφικών συστατικών στον οργανισμό επίσης ελαττώνει τον μετεγχειρητικό καταβολισμό πλην και άλλων που είναι υπό έρευνα, αλλά φαίνεται και λογικό να προλαμβάνουμε τις μετεγχειρητικές επιπλοκές της νηστείας, δίνοντας υδρογονάνθρακες πριν την επέμβαση [55].

Η ελάχιστη επεμβατική χειρουργική είναι ένας άλλος παράγοντας που ελαττώνει το χειρουργικό στρες, μειώνοντας τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Οι ενδοκρινικές-μεταβολικές διαταραχές ωστόσο επηρεάζονται λιγότερο [56, 57]. Ακόμη και η επιλογή της

τομής μπορεί να έχει επιπτώσεις στον μετεγχειρητικό πόνο και στην λειτουργία των οργάνων. Οι οριζόντιες τομές σε επεμβάσεις κοιλιάς επειδή αφορούν μικρότερο αριθμό νευροτόμιων οδηγούν σε ελαττωμένο πόνο και μικρότερη πνευμονική δυσλειτουργία σε σχέση με διαμήκεις τομές [58].

#### *4.3.5. Έλεγχος και αγωγή του πόνου*

Γενικά η ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου είναι κεντρικός ρόλος για τον αναισθησιολόγο και περιλαμβάνει επεμβατικές και φαρμακολογικές τεχνικές που πρέπει να γίνουν πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το χειρουργείο. Η αγωγή για τον πόνο πρέπει επίσης να απαλύνει το άγχος του ασθενή και να προκαλεί υποκειμενική άνεση. Επιπλέον, η επαρκής αναλγησία μπορεί να βοηθήσει ώστε να αμβλύνονται αντιδράσεις του αυτόνομου και των σωματικών αντανακλαστικών και έτσι να επαναφέρει τις οργανικές λειτουργίες ενώ ταυτόχρονα προάγει την κινητοποίηση και τη διατροφή, βοηθώντας έτσι στη βελτίωση της μετεγχειρητικής έκβασης. Στα προηγούμενα χρόνια αυτή η γνώση έχει συστηματικά συλλεχθεί για τα αποτελέσματα και τις παρενέργειες των μετεγχειρητικών αναλγητικών τεχνικών. Εδώ δεν σκοπεύουμε να ανασκοπήσουμε το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας, παρά μόνο όσες από αυτές θεωρούμε κλειδιά στο χειρισμό του πόνου.

#### **Ειδικότερα**

- 1) Προληπτική αναλγησία Εργαστηριακές μελέτες δείχνουν ότι η πρόληψη του πόνου και είναι προτιμότερη για την αγωγή από ό,τι η αντιμετώπιση του πόνου. Οι νευροφυσιολογικές και οι βιοχημικές συνέπειες ενός βλαβερού ερεθίσματος στο ΚΝΣ όταν αυτές οι συνέπειες έχουν ήδη εγκατασταθεί είναι πιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν [34]. Πάντως, μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριλάμβανε πάνω από ογδόντα τυχαιοποιημένες μελέτες, έδειξε ότι η προληπτική αναλγησία δεν επηρέαζε το μετεγχειρητικό έλεγχο του πόνου, όποιος και αν ήταν ο τύπος της προληπτικής αγωγής. Αυτό βέβαια δεν συνεπάγεται σε ένα ευεργετικό αποτέλεσμα μιας επιθετικής, συνεχούς περιεγχειρητικής αναλγησίας για τον μετεγχειρητικό πόνο σε κάθε περίπτωση διότι οι περισσότερες μελέτες της προληπτικής αναλγησίας χρησιμοποίησαν μικρής διάρκειας παρεμβάσεις οι οποίες ίσως ήταν ανεπαρκείς για να εμποδίσουν την επακόλουθη ανάπτυξη της κεντρικής υπερευαισθησίας [59]. Τελικά, η αγωγή του πόνου πρέπει να αρχίζει νωρίς ώστε να εγγυάται ένα

ανώδυνο ξύπνημα από την αναισθησία. Το θέμα της προληπτικής αναλγησίας παραμένει λοιπόν ένα σημαντικό πεδίο έρευνας παρά τα αρχικά αρνητικά κλινικά αποτελέσματα.

- 2) Οπιοειδή Τα οπιοειδή δίνονται συχνά με μέθοδο ρουτίνας παρά τις γνωστές τους παρενέργειες. Η χορήγηση αυτών των φαρμάκων για αναλγησία με αντλία ελεγχόμενη από τον άρρωστο (PCA), επισκληριδώς ή συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης είναι δυνατόν να επιτρέψει χαμηλότερες δόσεις και λιγότερες παρενέργειες συγκρινόμενα με την παραδοσιακή χορήγηση επί πόνου [60]. Η χρήση των οπιοειδών μπορεί να είναι περιορισμένη σε καταστάσεις όπου δεν υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις. Οι γαστρεντερικές παρενέργειες των οπιοειδών σημαίνουν ότι τα φάρμακα αυτά είναι μακράν του ιδανικού μετά από χειρουργεία κοιλίας και πρέπει πιθανόν να επιτρέπονται όταν τα μη οπιοειδή δεν προσφέρουν επαρκή αναλγησία [61, 62]. Επίσης, σε μικρής διάρκειας επεμβάσεις, τα οπιοειδή μακράς δράσης μπορούν να καθυστερήσουν την ανάνηψη και την έξοδο του ασθενούς. Σε μείζονες επεμβάσεις τα χορηγούμενα με αντλία PCA οπιοειδή δεν ελαττώνουν την μετεγχειρητική νοσηρότητα και το χρόνο νοσηλείας συγκρινόμενα με την παραδοσιακή διακεκομμένη χορήγηση επί πόνου [60].
- 3) Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και παρακεταμόλη Η παρακεταμόλη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) όπως και η υποκατηγορία τους, δηλαδή οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης (COX-2 Inhibitors) έχουν επαρκώς τεκμηριωθεί ως αποτελεσματικά φάρμακα στη μετεγχειρητική αναλγησία με λίγες παρενέργειες όσον αφορά την πρώιμη αγωγή. Τα αναλγητικά αποτελέσματα της παρακεταμόλης είναι ασθενέστερα (20-30%) έναντι αυτών των NSAIDs, αλλά το φάρμακο αυτό δεν έχει παρενέργειες στις προτεινόμενες δόσεις. Αντίθετα, οι δυνητικές παρενέργειες των συμβατικών NSAID (αιμορραγία γαστρεντερικού καθώς και στο σημείο του τραύματος, νεφρική ανεπάρκεια) μπορούν να περιορίσουν την χρησιμότητά τους σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (αυτούς με προϋπάρχον γαστρικό έλκος, νεφρική δυσλειτουργία), σε επεμβατικά χειρουργεία (εκτομή αδενοειδών εκβλαστήσεων, κοσμητική χειρουργική) [67], επεμβάσεις οφθαλμού ή και

αμέσως μετά από χορήγηση ηπαρίνης σε καρδιοαγγειοχειρουργικές επεμβάσεις) [61-69]. Πρόσφατη έρευνα δείχνει ότι εφόσον χρησιμοποιούνται αυτά τα φάρμακα καλό είναι να χρησιμοποιούνται οι COX-2 Inhibitors σε περιπτώσεις όπου προβλέπεται μικρής διάρκειας χρήση, διότι αυτοί έχουν το ίδιο αναλγητικό προφίλ με τους COX-1 Is, αλλά μεγαλύτερη ασφάλεια όσον αφορά το γαστρεντερικό [70] και τα αιμοπετάλια [71] ενώ η δράση τους στα νεφρά δεν έχει ξεκαθαρισθεί. Συνακόλουθα, οι ενδείξεις για αυτά τα φάρμακα ίσως στο μέλλον διευρυνθούν ώστε να περιλαμβάνουν ασθενείς για τους οποίους τα συμβατικά NSAIDs αντενδείκνυνται.

4) Επισκληρίδια τοπικά αναισθητικά Αυτά είναι αποτελεσματικά στην ανακούφιση του πόνου και στη βελτίωση της γαστρεντερικής λειτουργίας συγκρινόμενα με τα οπιοειδή μετά από χειρουργείο κοιλίας. Η δε προσθήκη οπιοειδών στα τοπικά αναισθητικά ανακουφίζει τον πόνο δραστικότερα από ότι τα τοπικά μόνα τους. Πάντως, τα δυνητικώς βλαβερά αποτελέσματα ακόμη και των μικρών δόσεων των οπιοειδών επισκληριδίως στην κινητικότητα του εντέρου δεν έχουν ξεκαθαρισθεί, αν και μία ελάττωση στη συχνότητα των ειλεών παρατηρήθηκε από τον συνδυασμό τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών [72, 73]. Αποτελέσματα από μείζονες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι οι μετεγχειρητικές επισκληρίδιες εγχύσεις είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές και μπορούμε να τις διαχειριζόμαστε με ετοιμότητα στην ανάνηψη με λίγες σχετικά επιπλοκές, αρκεί οι ασθενείς να παρακολουθούνται συστηματικά από προσωπικό που είναι ικανό να ανιχνεύει τέτοια πιθανά προβλήματα [74, 75]. Συνεχώς, ισοζυγισμένη χαμηλής δόσης επισκληρίδια αναλγησία προτείνεται για τον έλεγχο του πόνου σε μείζονα χειρουργεία και είναι μία προϋπόθεση για ταχεία ανάρρωση.

5) Τοπικά αναισθητικά στη διήθηση της τομής και ενδοπεριτοναϊκά Η διήθηση της τομής με τοπικά αναισθητικά έχει επιτύχει μετά από ελάχιστον χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. κήλη) αλλά όχι σε μείζονες [76]. Επίσης, η συνεχής έγχυση τοπικών αναισθητικών στο τραύμα με τη βοήθεια κάθετρου, παρόλο που είναι υποσχόμενη, ακόμη παραμένει αντιφατική [77]. Ενδοπεριτοναϊκή εφαρμογή



τοπικών αναισθητικών έχει μόνο μιας μικρής διάρκειας αναλγητική δράση σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις [78].

6) Περιφερικά νευρικά μπλοκ Αυτά προσφέρουν υπέροχη ανακούφιση από τον πόνο σε πολλά ορθοπεδικά χειρουργεία και οι προκαταρκτικές μελέτες δείχνουν ότι η συνεχής έγχυση με τοπικά αναισθητικά για τα περιφερικά νευρικά μπλοκ είναι επαρκής και ασφαλής ακόμη και για εξωτερικούς ασθενείς [79, 80].

7) Άλλες τεχνικές και φάρμακα Πολλές άλλες μέθοδοι έχουν ερευνηθεί ή ανασκοπηθεί τα τελευταία χρόνια: Υποδόρια ηλεκτρικά νευρικά ερεθίσματα, οποιοειδή ενδοαρθρικά ή ενδοραχιαία, η κλονιδίνη, η νεοστιγμίνη, οι ανταγωνιστές του N-μέθυλο Δασπαρτικού (NMDA) (κεταμίνη και δεξτρομεθορφάνη) και η γαμπαπεντίνη. Πάντως, μόνο τα ενδοραχιαία οποιοειδή (σε μετρίου τύπου επεμβάσεις) και σε κάποιο βαθμό τα ενδοαρθρικά, πήραν τη θέση τους για κοινή χρήση έξω από τα κέντρα με ειδικό ενδιαφέρον για τον πόνο.

Ειδικότερα, το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί τελευταία σε διάφορα αντιυπεραλγησιακά, καθώς οι πειραματικές αποδείξεις υποδεικνύουν ότι η ευαισθητοποίηση και η υπεραλγησία του περιφερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος παίζει ένα μεγάλο ρόλο στον μετεγχειρητικό πόνο. Ο μηχανισμός δράσης των αντιυπεραλγησικών φαρμάκων διαφέρει από αυτόν των κλασικών αναλγητικών διότι δεν έχει καμιά δράση στο αλγαισθητικό ερέθισμα αλλά ελαττώνει την τραυματικά επαγόμενη διεγερσιμότητα του ΚΝΣ. Εδώ, οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων και των άλλων αντιυπεραλγησικών φαρμάκων αναμένεται να παρουσιάσουν τη δράση τους μόνο μετά από ιστική καταστροφή. Για παράδειγμα, μετά από χειρουργείο όπου η χειρουργική βλάβη δημιούργησε υπερδιεγερσιμότητα των νευρών των νωτιαίων κεράτων [81-90]. Η κεταμίνη και η δεξτρομεθορφάνη είναι αρκετά γνωστοί ανταγωνιστές των NMDA, όπου έδειξαν και οι δύο, αναλγητικές και αντιυπεραλγησιακές ιδιότητες σε κλινικές μελέτες για τον μετεγχειρητικό πόνο. Η γκαμπαπεντίνη, πρωτίστως αντιεπιληπτικό, χρησιμοποιείται ευρέως

για τη θεραπεία του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου αλλά, παρά την ενδελεχή έρευνα, ο μοριακός μηχανισμός δράσης παραμένει αδιευκρίνιστος.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει αντιυπεραλγησιακά αποτελέσματα της γκαμπαπεντίνης σε μοντέλα ζώων που περιλαμβάνουν κεντρική νευρική ευαισθητοποίηση, χωρίς να επηρεάζεται η οξεία μετάδοση του πόνου. Αποτελέσματα από δύο άλλες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η γκαμπαπεντίνη ανακούφισε τον πόνο και ελάττωσε την ανάγκη για οποιοειδή σε ασθενείς με οξύ μετεγχειρητικό πόνο [88, 89].

- 8) Πολυπαραγοντική αναλγησία. Ο πόνος στη μετεγχειρητική περίοδο αντιπροσωπεύει τη λειτουργία πολλών αλγαισθητικών μηχανισμών. Αυτές περιλαμβάνουν την κωδικοποίηση του αλγαισθητικού ερεθίσματος στο τραύμα, τη φλεγμονή που προξενείται από την πληγή και την ευαισθητοποίηση των περιφερικών σωματικών και σπλαχνικών αλγαισθητικών νευρικών απολήξεων και κεντρικών νευρώνων και την απώλεια της τοπικής κατιούσης καταστολής των νευρώνων στο νωτιαίο μυελό και στο στέλεχος [34]. Για το λόγο αυτό, μία λογική προσέγγιση στην αγωγή του μετεγχειρητικού πόνου είναι ο συνδυασμός διαφορετικών τεχνικών, δουλεύοντας σε διαφορετικούς μηχανισμούς πόνου, με σκοπό τη βελτίωση της αναλγησίας και την ελάττωση των παρενεργειών. Μέχρι τώρα οι συνδυασμοί επισκληριδίων τοπικών αναισθητικών με οποιοειδή, οποιοειδών με NSAIDs και παρακεταμόλης με NSAIDs, έχει δείξει ότι βελτιώνει την αναλγησία σε πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες [63, 64, 91, 92, 93]. Αν και θετικά αποτελέσματα έχουν επιτευχθεί και με τον συνδυασμό και άλλων αναλγητικών (κεταμίνης, κλονιδίνης, τραμαδόλης, κτλ) χρειάζονται περισσότερες πληροφορίες γύρω από διαφορετικούς συνδυασμούς για να ξεκαθαρίσουμε τις βέλτιστες αναλγητικές τεχνικές σε επίπεδο ατομικής διαδικασίας.

#### 4.3.6. Διαχείριση υγρών

Η αντικατάσταση των απωλειών με κατάλληλες ποσότητες υγρών είναι προφανώς σημαντική εφόσον η κανονική πρόληψη απαγορεύεται. Επίσης έχει ένα ρόλο στην προεγχειρητική βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Η μετεγχειρητική διαχείριση υγρών ποικίλλει σε βήματα από «στεγνός» σε «υγρός» αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για

διαδικασίες ειδικών βημάτων για τη χορήγηση υγρών [94]. Για μικρές επεμβάσεις, η προεγχειρητική και διεγχειρητική χορήγηση ενός έως ενάμισυ λίτρου υγρών είναι απαραίτητη για να προάγει την ανάνηψη του ασθενούς, ισορροπώντας και την προεγχειρητική αφυδάτωση [95]. Σε μείζονες επεμβάσεις, η υπερβολή στα υγρά μπορεί να αυξήσει τις καρδιοπνευμονικές επιπλοκές, να παρατείνει τη διάρκεια του ειλεού και πιθανόν να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών [94, 96]. Επομένως, η περιεγχειρητική χορήγηση υγρών είναι ένα δύσκολο έργο για τον αναισθησιολόγο και πρέπει να γίνεται σε συνεργασία με τον χειρουργό. Η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων υγρών κατά τη διάρκεια του συμπαθητικού μπλοκ με περιοχική αναισθησία πρέπει να αποφεύγεται και η υπόταση να αντιμετωπίζεται με συμπαθητικομιμητικά φάρμακα [94].

#### *4.3.7. Ναυτία-έμετος και ειλεός*

Οι αναισθησιολόγοι μπορούν να επιταχύνουν την ανάνηψη χορηγώντας δραστικά αντιεμετικά όπως η ανταγωνιστής της σεροτονίνης, γλυκοκορτικοειδή και δροπεριδόλη [51, 97, 98, 99]. Οι διάφοροι συνδυασμοί αυτών των φαρμάκων μπορούν επιπλέον να βελτιώσουν τα αποτελέσματα. Επιπροσθέτα, η πρόβλεψη για αναλγησία ελεύθερη οπιοειδών ή τουλάχιστον για μειωμένη αναισθησία-αναλγησία, όπως και η χορήγηση περιφερικών ανταγωνιστών των οπιοειδών [100] και, ακόμη περισσότερο, η πρόβλεψη για συνεχή επισκληρίδια αναλγησία με τοπικά αναισθητικά, μπορεί να διευκολύνει την ανάνηψη ελαττώνοντας τη ναυτία και την πιθανότητα για ειλεό του ασθενούς. Ο μετεγχειρητικός ειλεός μπορεί να ελαττώσει την άνεση του ασθενούς και να καθυστερήσει τη σίτισή του και την ανάρρωσή του. Μέχρι τώρα δεν έχει βρεθεί κάποια χρήσιμη λειτουργία του ειλεού [73]. Αντίθετα, η πρώιμη εντερική σίτιση φαίνεται ότι ελαττώνει τη μετεγχειρητική νοσηρότητα [99]. Έτσι, κάθε προσπάθεια θα πρέπει να γίνεται προς αυτή την κατεύθυνση. Ο χειρουργός μπορεί και ο ίδιος να συνεισφέρει στην ελάττωση του μετεγχειρητικού ειλεού με την χρήση ελάχιστα επεμβατικών (λαπαροσκοπικών) χειρουργικών τεχνικών [73].

#### *4.3.8. Άλλες θεμελιώδεις περιεγχειρητικές αρχές*

Η σύγχρονη περιεγχειρητική φροντίδα περιλαμβάνει και ένα υψηλό βαθμό παρακολούθησης με τη χρήση ρινογαστρικών σωλήνων, παροχετεύσεων, καθετήρων, ουροκαθετήρων κτλ. Αν και τέτοιου είδους τεχνικές ενδείκνυνται σε κάποια χειρουργεία, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σαν ρουτίνα στα περισσότερα τακτικά χειρουργεία, αλλά

η χρήση τους πρέπει να περιορισθεί όπου είναι απαραίτητες, καθώς η παρατεταμένη παραμονή τους στον ασθενή οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα [4]. Η αναθεώρηση λοιπόν των κοινών περιεγχειρητικών αρχών της φροντίδας του ασθενούς είναι επιβεβλημένη όσον αφορά την έκβαση γιατί αυτές συχνά στο παρελθόν βασιζόντουσαν στην παράδοση χωρίς καμία επιστημονική τεκμηρίωση [4, 101].

#### *4.3.9. Καταβολή και μεγάλη ανάρρωση*

Τα μείζονα χειρουργεία συνήθως ακολουθούνται από καταβολή και μεγάλη καθυστέρηση στην ανάρρωση. Οι διαταραχές ύπνου λόγω κυτοκινών και οπιοειδών συμμετέχουν στην παθογένεση της πρώιμης καταβολής [102] ενώ η όσιμη μπορεί να επιμείνει και για βδομάδες [103] (βλ. και παραπάνω). Στρατηγικές μείωσης της καταβολής περιλαμβάνουν μία συνδυασμένη αναισθησιολογική και χειρουργική προσπάθεια ελάττωσης των φλεγμονωδών αντιδράσεων (χειρουργεία ελάχιστα επεμβατικά, στεροειδή και περιορισμένων οπιοειδών αναισθησία-αναλγησία) ως επίσης τεχνικές περιορισμού του καταβολισμού (τοπική αναισθησία, δυναμική ανακούφιση του πόνου και πρώιμη από του στόματος σίτιση και κινητοποίηση). Η καταβολή επειδή εξαρτάται από την εξάντληση, τον πόνο και τις παραδοσιακές μεθόδους για μια μεγάλη περίοδο ανάρρωσης, ο αναισθησιολόγος μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο παρέχοντας την καλύτερη αναισθητική και αναλγητική τεχνική [104, 105]. Συστάσεις για μικρή περίοδο ανάρρωσης που θα δοθούν από χειρουργούς και φυσιοθεραπευτές ακολουθούνται από μια ελάττωση της αναρρωτικής περιόδου χωρίς να περιορίζεται η ασφάλεια των ασθενών [105, 106].

#### **4.4. Συνδυασμένη φροντίδα για τη βελτίωση της έκβασης**

Πρόοδοι στην κατανόηση της περιεγχειρητικής παθοφυσιολογίας και φροντίδας υποδεικνύουν ότι διάφοροι παράγοντες, που έχουν ήδη αναφερθεί, συνεισφέρουν στη μετεγχειρητική νοσηρότητα, ανάρρωση και διάρκεια νοσηλείας. Συνακόλουθα, το πρόγραμμα της επιτάχυνσης της ανάρρωσης ή του χειρουργείου της μιας μέρας, έχει επίσης αναπτυχθεί το οποίο μέσω μιας συντονισμένης προσπάθειας περιλαμβάνει προεγχειρητική ενημέρωση και βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς, ελάττωση του χειρουργικού στρες, βέλτιστη δυναμική ανακούφιση του πόνου, επιβολή κινητοποίησης και χορήγησης τροφής από το στόμα.

Το παραπάνω σχέδιο περικλείει και μια σύγχρονη αντιμετώπιση στη χρήση των γενικών αρχών της μετεγχειρητικής φροντίδας (πχ. σωλήνες, παροχετεύσεις, καθετήρες,

παρακολούθηση και συστάσεις για επανένταξη του ασθενούς στη καθημερινότητα) και παίρνει υπόψιν του τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα στην καθημερινή παραδοσιακή πρακτική, ώστε να μειωθεί ο χρόνος νοσηλείας. Αν και οι ίδιες αρχές έχουν εφαρμοσθεί σε ελάχιστον επεμβάσεις και στην ελάχιστη επεμβατική χειρουργική, αυτές αναμένεται να έχουν το μέγιστο αποτέλεσμά τους σε μείζονες επεμβάσεις και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ο πρωταρχικός στόχος είναι η βελτίωση της αγωγής του ασθενούς ελαττώνοντας τις επιπλοκές και προσφέροντας καλύτερη έκβαση και ει δυνατόν μείωση του κόστους της περιεγχειρητικής περιόδου. Ως τώρα τα περισσότερα δεδομένα έκβασης έρχονται ως επί το πλείστον από μη τυχαιοποιημένες μελέτες και η πολυπαραγοντική προσέγγιση για την βελτίωση της ανάρρωσης μοιάζει πολλά υποσχόμενη [4, 5].

#### 4.5. Περιεγχειρητική φροντίδα και ο ρόλος του αναισθησιολόγου

Οι βασικές ανάγκες σε ένα επιτυχές πρόγραμμα γρήγορης επανένταξης είναι η μέριμνα για αναισθητικούς παράγοντες που επιτρέπουν ταχεία ανάνηψη των βασικών οργανικών λειτουργιών [2, 107] και παρέχουν αποτελέσματα μείωσης του στρες ώστε να εμποδίσουν τις οργανικές δυσλειτουργίες μετά από μείζονες επεμβάσεις. Ένα σχέδιο ελάχιστη επεμβατικής αναισθησίας όμοιο με αυτό της ελάχιστη επεμβατικής χειρουργικής θα ήταν επιθυμητό. Αυτό περιλαμβάνει την συνδυασμένη χρήση μικρής δράσης γενικών αναισθητικών, μυοχάλαση μόνο όταν κρίνεται απαραίτητη, ελάχιστη επεμβατικό monitoring του ασθενούς και χειρισμούς στον αεραγωγό, πολυπαραγοντική και συστηματική αναλγητική και αντιεμετική θεραπεία και τοπικά νευρικά μπλοκ για επιτάχυνση της ανάρρωσης.

Η συνεργασία πολλών κλάδων όπως του αναισθησιολόγου, του χειρουργού, του φυσιοθεραπευτή και του νοσηλευτή, πρέπει να υπάρχει ώστε να επιτυγχάνεται η προεγχειρητική ενημέρωση του ασθενούς και η βελτίωση της κατάστασής του. Τελικά, οι ιδιαιτερότητες και οι ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, ώστε να εκμεταλλευόμαστε πλήρως τις επιστημονικές και κλινικές προόδους κάθε κλάδου. Επιτυχή προγράμματα γρήγορης επανένταξης χρειάζονται ένα λεπτομερή χάρτη ιατρικής φροντίδας, συμπεριλαμβανομένης και της νοσηλευτικής [2]. Αυτοί οι χάρτες θα περιέχουν τομείς όπου θα καταγράφονται γεγονότα που οδηγούν σε αυξημένο χρόνο νοσηλείας ώστε να παρέχουν δεδομένα σε περιοχές που θα χρειαστούν μελλοντικά ανάπτυξη. Οι χειρουργικές και οι αναισθησιολογικές ειδικότητες θα πρέπει να αλληλοκατανοούν τα πιθανά δυναμικά τους για γρήγορη ανάρρωση. Πάντως, η επίδραση του αναισθησιολόγου

θα είναι μικρή στην νοσηρότητα [47,48,49,50] αν ο χειρουργός δεν κατανοήσει το δυναμικό της επισκληρίδιας αναλγησίας η οποία επιταχύνει την μετεγχειρητική ανάνηψη και δεν αλλάζει τη μετεγχειρητική φροντίδα ανάλογα ώστε να εκμεταλλευθεί πλήρως τα ευεργετικά της αποτελέσματα [4, 45].

#### 4.6. Μελλοντικές κατευθύνσεις

Στα επόμενα χρόνια, όπως και στα προηγούμενα, θα τεθούν διάφορες προκλήσεις στους αναισθησιολόγους ώστε να βελτιώσουν την περιεγχειρητική φροντίδα και να συμμετέχουν σε συνεργασίες με άλλες ειδικότητες για χειρουργεία γρήγορης διακίνησης, λόγω της γνώσης τους όσον αφορά την παθοφυσιολογία της περιεγχειρητικής οργανικής δυσλειτουργίας, την αναπνευστική φροντίδα, τη διαχείριση των υγρών και γενικά την όλη υποστηρικτική αγωγή [108]. Αν και έχει ειπωθεί ότι οι αναισθησιολόγοι θα πρέπει να οδηγούν τη μελέτη για τα σύνδρομα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο για τη μέγιστη φροντίδα των ασθενών [108], σίγουρα θα πρέπει να θεωρήσουν την περιεγχειρητική ιατρική ως μια προσπάθεια πολλών ειδικοτήτων σε μια αμοιβαία πλατφόρμα βελτίωσης της περιεγχειρητικής φροντίδας [109]. Ένας πιο εξειδικευμένος στόχος είναι η ανάγκη βελτιστοποίησης της φροντίδας του περιεγχειρητικού πόνου με τη βελτίωση των πολυπαραγοντικών τεχνικών του και την ενοποίηση των υπηρεσιών του ιατρείου πόνου στα προγράμματα αποκατάστασης των ασθενών, τα οποία μέχρι τώρα λειτουργούσαν σε περιορισμένο βαθμό [109-112]. Επίσης, χρειάζονται μέθοδοι αποφυγής της μετάβασης του οξέος σε χρόνια επίμονο πόνο. Όλα τα παραπάνω δείχνουν το σημαντικό ρόλο του αναισθησιολόγου στην πρόοδο όσον αφορά τα χειρουργεία ελεύθερα από στρες και στην ανάπτυξη φαρμακολογικών μετατροπών των αντιδράσεων στο στρες.

#### 4.7. Βιβλιογραφία

- [1] **Apfelbaum J.L., Valawander C.A., Gracela T.H. et al.** Eliminating intensive postoperative care in same-day surgery patients using short-acting anesthetics. *Anesthesiology*, 2002; 97: 66-74.
- [2] **Wu C.L., Berenholtz S.M., Bronovost P.J. et al.** Systematic review and analysis of post discharge symptoms after outpatient surgery. *Anesthesiology*, 2002; 96: 994-1003.
- [3] **Macario A., Weinger M., Carney S. et al.** Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg.*, 1999; 89: 652-658.
- [4] **Kehlet H., Wilmore D.W.** Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.*, 2002; 183: 630-644.
- [5] **Kehlet H., Wilmore D.W.** Fast track surgery. In: American College of Surgeons (ACS): Principles and practice 4. New York: Web MD; 2002: 1-6.
- [6] **Hogue S.L., Reese P.R., Colopy M. et al.** Assessing a tool to measure patient functional ability after out patient surgery. *Anesth Analg.*, 2000; 91: 97-106.
- [7] **Myles P.S., Hunt J.O., Nightingale C.E. et al.** Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults. *Anesth Analg.*, 1999; 88: 83-90.
- [8] **Carli F., Mayo N., Klubien K. et al.** Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health related quality of life after colonic surgery. *Anesthesiology*, 2002; 97: 540-549.
- [9] **Bisgaard T., Kjaersgaard M., Bernhard A. et al.** Computerised monitoring of physical activity and sleep in postoperative abdominal surgery patients. *J Clin Monitor Comput.*, 1999; 15: 1-8.
- [10] **T Bisgaard T., Klarskov B., Kehlet H et al.** Recovery after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*, 2002; 132: 822-825.
- [11] **Basse L., Raskov H.H., Hjort Jakobsen D et al.** Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br J Surg.*, 2002; 89: 446-453.

- [12] **Perkins F. M. and Kehlet H.** Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*, 2000; 93: 123-1133.
- [13] **Carli F.** Perioperative factors influencing surgical morbidity: what the anesthesiologist needs to know. *Can J Anesth.*, 1999; 46; R70-R79.
- [14] **Cullen D.J., Apolone G., Greenfield S. et al.** ASA physical status and age predict morbidity after three surgical procedures. *Ann Surg.*, 1994; 220: 3-9.
- [15] **Nielsen H.J.** The effect of histamine type –II receptor antagonists on posttraumatic immune competence. *Dan Med Bull.*, 1995; 44:162-174.
- [16] **Wakefield C.H., Carry P.D., Foulds S. et al.** Polymorphonuclear leukocyte activation. An early marker of the postsurgical sepsis response. *Arch Surg.*, 1993; 128: 390-5. Medline abstract.
- [17] **Windsor A.C.J., Klava A., Somers S.S. et al.** Manipulation of local and systemic host defence in the prevention of perioperative sepsis. *Br J Surg.*, 1995; 82:1460-7.
- [18] **Kehlet H.** Postoperative pain –what is the issue? *Br J Anaesth.*, 1994; 72:375-8.
- [19] **Rosenberg J.** Late postoperative hypoxaemia. Mechanisms and clinical implications. *Dan Med Bull.*, 1995; 42:40-6.
- [20] **Rosenberg J., Pedersen M.H., Ramsing T. et al.** Circadian variation in unexpected postoperative death. *Br J Surg.*, 1992; 79:1300-2.
- [21] **Jonsson K., Jensen J.A., Goodson W.H. III et al.** Tissue oxygenation anemia and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg.*, 1991; 214: 605-13.
- [22] **Rosenberg-Adamsen S., Kehlet H., Dodds C. et al.** Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *Br J Anaesth.*, 1996; 76: 552-9.
- [23] **Parikh S.S., Chung F.** Postoperative delirium in the elderly. *Anaesth Analg.*, 1995; 80: 1223-32.
- [24] **Wahba R.W.M.** Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth.*, 1991;38: 384-400.
- [25] **Watters J.M., Clansey S.M., Moulton S.B. et al.** Impaired recovery of strength in old patients after abdominal surgery. *Ann Surg.*, 1993; 218: 380-93.



- [26] **Ballantyne J.C., Carr D.B., de Ferrari S. et al.** The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized controlled trials. *Anesth Analg.*, 1998; 86: 598-612.
- [27] **Mangano D.T.** Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology*, 1990; 72: 153-84.
- [28] **Badner N.H., Knill R.L., Brown J.E. et al.** Myocardial infarction after non cardiac surgery. *Anesthesiology*, 1998; 88: 572-8.
- [29] **Deitch E.A.** Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg.*, 1989; 124: 699-701.
- [30] **Clarke R.M.** Evidence for both luminal and systemic factors in the control of rat intestinal epithelial replacement. *Clin Sci Mol Med.*, 1976; 50: 139.
- [31] **Christensen T., Kehlet H.** Postoperative fatigue. *World J Surg.*, 1993; 17: 220-5. Medline abstract.
- [32] **Carli F., Klubien K., De Angelis R. et al.** An intensive versus graded perioperative management program for recovery after colorectal surgery: preliminary results on quality of life. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 1998; 23: 11.
- [33] **Garcia-Miguel F.J., Serrano-Aguilar P.J., López-Bastida J.** Preoperative assessment. *Lancet*, 2003; 362: 1749-57.
- [34] **Carr D.B., Goudas L.C.** Acute pain. *Lancet*, 1999; 353: 2051-8.
- [35] **Robinson B.J., Uhrich T.D., Ebert T.J.** A review of recovery from sevoflurane anaesthesia: comparisons with isoflurane and propofol including meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 1999; 43: 185-190.
- [36] **Dexter F., Tinker J.H.** Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge. *Anesthesiology*, 1995; 83: 77-82.
- [37] **Tramer M., Moore A., McQuay H.** Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth.*, 1997; 78: 247-255.

- [38] **Sneyd J.R., Carr A., Byrom W.D. et al.** A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol.*, 1998; 15: 433-445.
- [39] **Divatia J.V., Vaidya J.S., Badwe R.A. et al.** Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesthesiology*, 1996; 85: 1055-62.
- [40] **Tramer M., Moore A., McQuay H.** Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth.*, 1996; 76: 186-193.
- [41] **Hartung J.** Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than with alternative anesthetics. *Anesth Analg.*, 1996; 83: 114-116.
- [42] **Wilmore D.W.** From Cuthbertson to fast track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg.*, 2002; 236: 643-648.
- [43] **Sessler D.I.** Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med.*, 1997; 336: 1730-37.
- [44] **Greif R., Akca O., Horn E.P. et al.** Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical wound infection. *N Engl J Med* 342 (2000), pp. 161-167.
- [45] **Kehlet H.** Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. In: Cousins M.J. and Bridenbaugh P.O., editors. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. Philadelphia: Lippincott, 1998. p. 129-175.
- [46] **Rodgers A., Walker N., Schug S. et al.** Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from an overview of randomized trials. *BMJ*, 2000; 321: 1493-1504.
- [47] **Kehlet H., Holte K.** Effects of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth.*, 2001; 87: 62-72.
- [48] **Park Y.W., Thomson J.S., Lee K.K.** Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomised controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg.*, 2001; 234: 560-569.

- [49] **Norris E.J., Beattie C., Perler B.A. et al.** Double masked randomised trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*, 2001; 95: 1054-1067.
- [50] **Rigg J.R., Jamrozik K., Myles P.S. et al.** Epidural anaesthesia analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*, 2002; 359: 1276-1282.
- [51] **Holte K., Kehlet H.** Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiological effects in clinical implications. *J Am Coll Surg.*, 2002; 195: 694-711.
- [52] **Auerbach A.D., Goldman L.** Beta-blockers and reduction of cardiac events in non-cardiac surgery. *JAMA*, 2002; 287: 1435-1444.
- [53] **Hart D.W., Wolf S.E., Chinkes D.L. et al.** Beta blockade and growth hormone after burn. *Ann Surg.*, 2002; 236: 450-457.
- [54] **Wray C.J., Mammen J.M.V., Hasselgren P.O.** Catabolic response to stress and potential benefits of nutrition support. *Nutrition*, 2002; 18: 971-977.
- [55] **Ljungqvist O., Nygren J. Thorell A.** Insulin resistance and elective surgery. *Surgery*, 2000; 128: 757-760.
- [56] **Kehlet H.** Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage? *World J Surg.*, 1999; 23: 801-807.
- [57] **Gupta A., Watson D.I.** Effect of laparoscopy on immune function. *Br J Surg.*, 2001; 88: 1296-1304.
- [58] **Grantcharov T.P., Rosenberg J.** Vertical compared with transverse incisions in abdominal surgery. *Eur J Surg.*, 2001; 167: 260-267.
- [59] **Moiniche S., Kehlet H., Dahl J.B.** A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*, 2002; 96: 725-741.
- [60] **Walder B., Schafer M., Henzi I. et al.** Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systemic review. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2001; 45: 795-804.

- [61] **Austrup M.L., Korean G.** Analgesic agents for the postoperative period. Opioids. *Surg Clin N Am.*, 1999; 79: 253-273.
- [62] **Power I., Barratt S.** Analgesic agents for the postoperative period. Nonopioids. *Surg Clin N Am.*, 1999; 79: 275-295.
- [63] **Romsing M., Moiniche S., Dahl J.B.** Rectal and parenteral paracetamol and paracetamol in combination with NSAIDs for postoperative analgesia. *Br J Anaesth.*, 2002; 88: 215-226.
- [64] **Hyllested M., Jones S., Pederson J.L. et al.** Comparative effects of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth*, 2002; 88: 199-214.
- [65] **Collins S.L., Moore R.A., McQuay H.J. et al.** Single dose oral ibuprofen and diclofenac in post-operative pain: a quantitative systematic review. *Eur J Pain*, 1998; 2; 285-291.
- [66] **Barden J., Edwards J.E., McQuay H.J. et al.** Single dose rofecoxib for acute postoperative pain in adults: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol.*, 2002; 2: 4.
- [67] **Mc Crory C.R., Lindahl S.G.** Cyclooxygenase inhibition for postoperative analgesia. *Anesth Analg.*, 2002; 95: 169-176.
- [68] **Barton S.F., Langeland F.F., Snabes M.C. et al.** Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynaecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology*, 2002; 97: 306-314.
- [69] **Moiniche S., Romsing J., Dahl J.B. et al.** Non steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of operative bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.*, 2003; 96: 68-77.
- [70] **Stolz R.R., Harris S.I., Kuss M.E. et al.** Upper GI-mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *Am J Gastroenterol.*, 2002; 87: 65-71.
- [71] **Noveck R.J., Laurent A., M Kuss M. et al.** Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals. *Clin Drug Invest.* 2001; 21: 465-476.

- [72] **Jorgensen H, Wetterslev J, Møiniche S, et al.** Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2000; 4: CD001893.
- [73] **Holte K., Kehlet H.** Postoperative ileus. Progress towards effective management. *Drugs*, 2002; 62: 2603-2615.
- [74] **Wheatley R.G., Schug S.A., Watson D.** Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth.*, 2001; 87: 47-61.
- [75] **Rygnestad T., Borchgrevink P.C., Eide E.** Postoperative epidural infusion of morphine and bupivacaine is safe on surgical wards. Organisation of the treatment, effects and side-effects in consecutive patients. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 1997; 41: 868-876.
- [76] **Møiniche S., Mikkelsen S., Wetterslev J. et al.** A qualitative systematic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain after abdominal operations. *Br J Anaesth.*, 1998; 81: 377-383.
- [77] **Rowlingson J.C.** How can local anesthetic in the wound not help? *Anesth Analg.* 2001; 92: 3-4.
- [78] **Møiniche S., Jorgensen H., Wetterslev J. et al.** Local anesthetic infiltration for postoperative pain relief after laparoscopy: a qualitative and quantitative systematic review of intraperitoneal, port site infiltration and mesosalpinx block. *Anesth Analg.*, 2000; 90: 899-912.
- [79] **Rawal N., Allvin R., Axelsson K. et al.** Patient-controlled regional analgesia (PCA) at home. Controlled comparison between bupivacaine and ropivacaine brachial plexus analgesia. *Anesthesiology*, 2002; 96: 1290-1296.
- [80] **Ilfeld B.M., Morey T.E., Kayser Ennekig F.** Continuous infraclavicular brachial plexus block for postoperative pain control at home: a randomized, double blinded, placebo-controlled study. *Anaesthesiol.*, 2002; 96: 798-803.
- [81] **Carrol D., Tramer M., McQuay H. et al.** Randomization is important in studies with pain outcomes: systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation in acute postoperative pain. *Br J Anaesth.*, 1996; 77: 798-803.

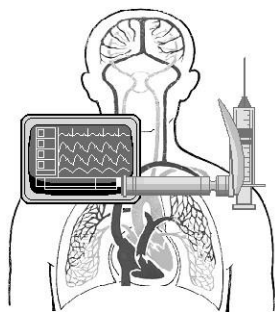
- [82] **Kalso E., Smith L., McQuay H.J. et al.** No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour - lessons learned from IA morphine. *Pain*, 2002; 98: 269-275.
- [83] **Dahl J.B., Jeppesen I.S., Jorgensen H. et al.** Intra- and post-operative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section in spinal anesthesia. A qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 1991; 91: 1919-1927.
- [84] **Armand S., A Langlade A., Boutros A. et al.** Meta-analysis of the efficacy of extradural clonidine to relieve postoperative pain: an impossible task. *Br J Anaesth.*, 1998; 81: 126-134.
- [85] **Lauretti G.R., Hood D.D., Eisenach J.C. et al.** A multi-center study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology*, 1998; 89: 913-918.
- [86] **Schmid R.L., Sandler A.N., Katz J.** Use and efficacy of low dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*, 1992; 82: 111-125.
- [87] **Weinbroum A.A., Gorodetzky A., Nirkin A. et al.** Dextromethorphan for the reduction of immediate and late postoperative pain and morphine consumption in orthopedic surgery oncology patients: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Cancer*, 2002; 95: 1164-1170.
- [88] **Dirks J., Fredensborg B., Christensen D. et al.** A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology*, 2002; 97: 560-564.
- [89] **Fassoulaki A., Patris K., Sarantopoulos C. et al.** The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg.*, 2002; 95: 985-991.
- [90] **Woolf C.J., Max M.B.** Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology*, 2001; 95: 241-249.
- [91] **Kehlet H., Werner M., Perkins F.** Balanced analgesia: What are its advantages in postoperative pain? *Drugs*, 1999; 58: 793-797.
- [92] **Jin F., Chung F.** Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth.*, 2001; 13: 524-539.

- [93] **Walker S.M., Goudas L.C., Cousins M.J. et al.** Combination spinal analgesic chemotherapy: a systematic review. *Anesth Analg.*, 2002; 95: 674-715.
- [94] **Holte K., Sharrock N.E., Kehlet H.** Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth.*, 2002; 89: 622-632.
- [95] **Holte K., Kehlet H.** Compensatory fluid administration for preoperative dehydration: does it improve outcome? *Acta Anaesth Scand.*, 2002; 46: 1089-1093.
- [96] **Lobo D.N., Bostock K.A., Neal K.R. et al.** Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 359: 1812-1818.
- [97] **Esehart L.H.J., Morin A.M., Brothner U. et al.** Prochlorperazine and 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists alone or in combination, for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2000; 44: 4-23.
- [98] **Tramer M.R.** A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of anti-emetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2001; 45: 4-13.
- [99] **Tramer M.R.** A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2001; 45: 14-19.
- [100] **Lewis S.J., Egger M., Sylvester P.A. et al.** Early enteral feeding versus “nil by mouth” after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ*, 2001; 323: 773-776.
- [101] **Taguchi A., Sharma N., Salem R.M. et al.** Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med.*, 2001; 345: 935-940.
- [102] **Rubin G.J., Hotopf M.** Systematic review and meta-analysis of interventions for postoperative fatigue. *Br J Surg.*, 2002; 89: 971-984.
- [103] **Hall G.M., Salmon P.** Physiological and psychological influences on post-operative fatigue. *Anesth Analg.*, 2002; 95: 1446-1450.
- [104] **Majeed A.W., Brown S., Williams N. et al.** Variations in medical attitudes to postoperative recovery period. *BMJ*, 1995; 311: 296.

- [105] **Bisgaard T., Klarskov B., Rosenberg J et al.** Factors determining convalescence after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg.*, 2001; 136: 917-921.
- [106] **Bisgaard T., Klarskov B., Kehlet H.** Recovery after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*, 2002; 132: 822-825.
- [107] **Kehlet H., Jakobsen D.H.** Accelerated surgical stay. In: Colwel J., Goldberg M., Carmel J., editors. *Fecal and urinary diversions*. St Louis: Mosby; 2004. p. 419-427.
- [108] **Miller R.D.** The place of research and the role of academic anesthesiologists in anesthetic departments. *Best Pract Res Clin Anesthesiol.*, 2002; 16: 353-370.
- [109] **Dahl J.B., Kehlet H.** Perioperative medicine-a new sub-specialty or a multi-disciplinary strategy to improve perioperative management and outcome? *Acta Anesthesiol Scand.*, 2002; 46: 121-122.
- [110] **Scholz J., Woolf C.J.** Can we conquer pain? *Nature Neuroscience* 2002; 5 Suppl.: 1062-1067.
- [111] **Dolin S. J., Cashman J.N., Bland J.M.** Effectiveness of acute postoperative pain management. Evidence for published data. *Br J Anaesth.*, 2002; 89: 409-423.
- [112] **Werner M.U., Soholm L., Rotboll-Nielsen P. et al.** Does an acute pain service improve postoperative outcome? *Anesth Analg.*, 2002; 95: 1361-1372.



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### Σχεδιασμός μελέτης;

#### 5.1. Υπόθεση και σκοπός

Η χειρουργική επέμβαση κινητοποιεί στον οργανισμό αντιδραστικά το ορμονικό, το νευρικό και το ανοσοποιητικό σύστημα ταυτόχρονα. Η κινητοποίηση του ορμονικού συστήματος εκδηλώνεται με: α) αυξημένη έκκριση καταβολικών ορμονών και β) μειωμένη έκκριση και αποτελεσματικότητα αναβολικών ορμονών. Συνέπεια αυτών είναι η απώλεια μυϊκής μάζας και η αυξημένη καταβολή. Η ενεργοποίηση του νευρικού συστήματος προκαλεί: α) πόνο, β) αύξηση του καρδιακού έργου οφειλόμενη σε διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, γ) αλλοίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και δ) ειλεό, ναυτία, έμετο. Τέλος, η φλεγμονώδης αντίδραση στη χειρουργική επέμβαση κινητοποιεί τον ανοσολογικό καταρράκτη της φλεγμονής που α) μεταβάλλει τον πηκτικό μηχανισμό ευνοώντας την αύξηση της πηκτικότητας και την θρόμβωση, β) προκαλεί υπερθερμία, γ) οδηγεί σε καταβολή και ανοσοκαταστολή.

Τα προαναφερθέντα συνιστούν την «αντίδραση του οργανισμού στη χειρουργική επέμβαση». Η αντίδραση όμως αυτή θέτει τον ασθενή σε κίνδυνο, ειδικά εάν η λειτουργία των οργάνων του είναι ήδη διαταραγμένη πριν την χειρουργική επέμβαση [1-5]. Οι παράγοντες που αλληλεπιδρούν και προσδιορίζουν την περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα [6], δηλαδή την έκβαση των ασθενών, γενικά κατάτάσσονται σε τρεις κύριες κατηγορίες:

- Συνοδός νοσηρότης του ασθενούς
- Παράγοντες που αφορούν τη χειρουργική επέμβαση
- Παράγοντες που αφορούν την αναισθησία

Μελέτες αναφέρουν ότι η γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς τη χρονική στιγμή που προσέρχεται στο νοσοκομείο, έχει τη μεγαλύτερη βαρύτητα στην πρόγνωση της περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας [6, 7]. Επιπλέον, με την αύξηση του μέσου όρου ζωής (15% του πληθυσμού είναι >65 ετών) πολλαπλασιάζεται ο αριθμός των υπερηλίκων με αυξημένη νοσηρότητα που προσέρχονται για μείζονες επεμβάσεις [8]. Οι μελέτες έχουν αποδείξει ότι σε αυτές τις περιπτώσεις και ειδικά όταν είναι επείγουσες, ο κίνδυνος θανάτου αυξάνει έως και 10%[25-27].

Οι πρόσφατες επιστημονικές πρόοδοι οδήγησαν στην «ελάχιστη επεμβατική» χειρουργική, η οποία συμβάλλει αφενός στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου και αφετέρου στη βελτιωμένη «έκβαση» του ασθενούς. Ο μηχανισμός με τον οποίο συμβαίνει αυτό είναι η μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης, χωρίς όμως να επηρεάζεται η ενδοκρινική μεταβολική απάντηση στο stress [9, 10]. Ακόμη, έχει μελετηθεί, ότι η εντόπιση της χειρουργικής τομής είναι ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει τον πόνο και την μετεγχειρητική λειτουργία των οργάνων [11]. Για παράδειγμα, ασθενείς που υποβάλλονται σε οριζόντιες κοιλιακές τομές σε αντίθεση με αυτούς που υποβάλλονται σε κάθετες, έχουν συμμετοχή λιγότερων νευροτομιών και άρα παρουσιάζουν λιγότερο πόνο και αναπνευστική δυσλειτουργία μετεγχειρητικά.

Σήμερα, το ποσοστό της άμεσης περιεγχειρητικής νοσηρότητας και της θνητότητας που οφείλεται στην αναισθησία είναι ελάχιστο (λιγότεροι από 1 θάνατος ανά 200.000 αναισθησίες) [12, 7]. Αυτό οφείλεται στην καλύτερη προεγχειρητική προετοιμασία και στη διεγχειρητική αντιμετώπιση του αρρώστου, η οποία αποδίδεται στην εξέλιξη της τεχνολογίας που μας έδωσε ασφαλέστερα φάρμακα καθώς και τη δυνατότητα μέτρησης και καταγραφής πολλών ζωτικών παραμέτρων [18]. Παράλληλα, αναπτύχθηκαν και μετεγχειρητικές τεχνικές αντιμετώπισης του πόνου [13, 14, 15].

Παρόλα αυτά, πολύ λίγα γνωρίζουμε για την επίπτωση της «αναισθησίας» στην μακροχρόνια έκβαση των ασθενών.[16-20, 25] Αυτό συμβαίνει διότι είναι δύσκολο να συσχετισθεί η αναισθησία και οι διεγχειρητικοί αναισθησιολογικοί χειρισμοί με την έκβαση των ασθενών [12]. Ωστόσο, χάρη σε μελέτες που γίνονται καθημερινά, καθιερώθηκε η χρήση των β-αδρενεργικών αποκλειστών στην περιεγχειρητική περίοδο σαν ρουτίνα σε ασθενείς με αυξημένο καρδιολογικό κίνδυνο [21]. Πρόσφατες κλινικές μελέτες δείχνουν επίσης ότι οι στατίνες, μέσω πλειοτροπικών επιδράσεων, σταθεροποιούν τις αθηρωματικές πλάκες των στεφανιαίων αγγείων με αποτέλεσμα λιγότερες καρδιαγγειακές επιπλοκές κατά την περιεγχειρητική περίοδο [22].

Ένας άλλος παράγοντας που εισήχθη σχετικώς πρόσφατα στο επιστημονικό πεδίο έρευνας σχετικά με τη διεγχειρητική αναισθησιολογική διαχείριση, και που πιθανολογείται να επιβαρύνει την έκβαση των ασθενών, είναι το βάθος αναισθησίας. Το 2005, μία πρωτοποριακή μελέτη από τον Monketal προσπάθησε να ταυτοποιήσει νέες μεταβλητές όπως τη διάρκεια μεγάλου βάθους αναισθησίας, την οποία όρισε με χαμηλές τιμές Bispectral Index (<45), και τη διάρκεια διεγχειρητικής υπότασης, ως πιθανούς παράγοντες κινδύνου για μακροχρόνια μετεγχειρητική θνησιμότητα (ένα χρόνο) [23].

Οι ερευνητές ανέφεραν ότι ο σχετικός κίνδυνος θνησιμότητας για τον χρόνο βαθιάς αναισθησίας (XBA, ορίστηκε ο αθροιστικός χρόνος σε μία επέμβαση που οι τιμές του BIS ήταν <45) και για την διεγχειρητική υπόταση ήταν 1.244/h και 1.036/min αντίστοιχα. Μία άλλη μελέτη ανέφερε σχετικό κίνδυνο που αφορούσε τιμές BIS<45 1.244/h, αλλά δεν μπορούσαν με βεβαιότητα να πουν εάν αυτό αποτελούσε αίτιο ή απλή σύμπτωση [23]. Επιπρόσθετα, δεδομένα από την B-Aware μελέτη έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού και θανάτου ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με διεγχειρητικές τιμές BIS<40 για πάνω από 5min[24]. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα ευρήματα αυτά πυροδότησαν μεγάλη συζήτηση και κριτική στην διεθνή επιστημονική κοινότητα.

Είναι προφανές ότι ο ρόλος του βάθους αναισθησίας και η μεγάλη διάρκειά του κάθε άλλο παρά διευκρινισμένος είναι. Επιπρόσθετα η συσχέτιση μεγάλου βάθους αναισθησίας και διεγχειρητικής υπότασης αποτελεί ένα ακόμη πεδίο έρευνας. Όλα τα ανωτέρω χρειάζονται μελέτες ικανού χρονικού διαστήματος οι οποίες θα αποκλείουν άλλους παράγοντες νοσηρότητας και θνητότητας.

Με βάση λοιπόν τα παραπάνω, σκοπός της μελέτης είναι:

*να ερευνηθεί την επίδραση της συγκεκριμένης μεταβλητής «βάθος αναισθησίας» στην έκβαση των ασθενών, σε συνδυασμό με δημογραφικές, προεγχειρητικές, κλινικές και χειρουργικές μεταβλητές\*.*

Η μελέτη μας ελέγχει την ακόλουθη υπόθεση (H<sub>0</sub>):

*Ασθενείς οι οποίοι διεγχειρητικά παραμένουν σε μεγάλο βάθος αναισθησίας για χρονικό διάστημα πέραν του συνήθους\*, δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα.*

---

\* Όλες οι ποιοτικές μεταβλητές («βάθος αναισθησίας», πέραν του συνήθους, κλπ) ορίζονται και ποσοτικοποιούνται στη συνέχεια (βλ. 5.2. Υλικό και μέθοδοι).

## 5.2. Υλικό και μέθοδοι

### 5.2.1. Πλαίσιο μελέτης

Στον ακολουθο πίνακα δίνονται πληροφορίες για το είδος και τους όρους διεξαγωγής της έρευνας.

**Πίνακας 1.** [Ταυτότητα μελέτης]

<b>Στοιχείο</b>	<b>Παρατηρήσεις</b>
Τύπος μελέτης	Κλινική, προοπτική, παρατηρησιακή (prospective observational study)
Ομάδα παρατήρησης	Ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις Γενικής Χειρουργικής και Ουρολογίας με διάρκεια μεγαλύτερη των 120 λεπτών με καθόλου μεγάλο βάθος αναισθησίας (BIS<40)
Ομάδα ελέγχου	Οι ίδιες επεμβάσεις με μεγάλο βάθος αναισθησίας
Περιβάλλον	Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο της Ελληνικής Επικράτειας (Π.Γ.Ν. Λάρισας)
Συνεργασία	Παν/μιακή Αναισθησιολογική, Χειρουργική και Ουρολογική Κλινική
Θεσμικό Περιβάλλον	Όροι Ελσίνκι (GoodMedicalPractice)
Πλαίσιο	ΕΟΦ
Έγκριση [1]	Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Έγκριση [2]	Επιστημονικού Συμβούλιου Παν. Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας
Ειδικοί όροι	Κανονισμός Εκπόνησης Διδακτορικών Διατριβών Τμήματος Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας του Παν/μίου Θεσσαλίας
Επίβλεψη–Ανάδραση	Όπως προβλέπεται από τον παραπάνω κανονισμό. Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή. Ανά έτος υποβολή αναφοράς προόδου. Δημοσιοποίηση αποτελεσμάτων–συμπερασμάτων.
Χρηματοδότηση	Όχι
Έγγραφη σγκατάθεση	Ναι

### *5.2.2. Κόστος μελέτης – διαθεσιμότητα πόρων*

Ο εγκατεστημένος και αναλώσιμος εξοπλισμός και τα φάρμακα ήταν διαθέσιμα στο Νοσοκομείο διεξαγωγής της μελέτης. Οι αναισθητικές τεχνικές αποτελούσαν καθημερινές επιλογές στην αναισθησιολογική αντιμετώπιση των ασθενών. Η μελέτη δεν επιβάρυνε τον προϋπολογισμό του Νοσοκομείου, ούτε χρηματοδοτήθηκε από τρίτες πηγές.

### *5.2.3. Κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού*

Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν έπρεπε να είναι άνω των 18 ετών, να είναι πνευματικά υγιείς και να έχουν υπογράψει έγγραφη συγκατάθεση. Στην μελέτη συμμετείχαν ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν για μείζονα επέμβαση κοιλίας, επέμβαση άνω των δύο ωρών (Γενική Χειρουργική και Ουρολογία). Αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς ήταν ανίκανοι να ακολουθήσουν οδηγίες, είχαν ιστορικό ψυχιατρικής νόσου ή συναισθηματική αστάθεια καθώς και όσοι έκαναν χρήση ουσιών, διότι οι ανωτέρω καταστάσεις θα μπορούσαν να επηρεάσουν το κεντρικό νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα να υπάρχουν ασαφείς ενδείξεις για τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Επίσης από την μελέτη αποκλείστηκαν οι έγκυοι γυναίκες. Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα για κάθε ασθενή εισάγονταν σε ασφαλή ηλεκτρονική βάση δεδομένων.

Μεταβλητές που καταγράφονταν αφορούσαν ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο, χρήση αλκοόλ και καπνού, δείκτη μάζας σώματος, καθώς και φυσική κατάσταση. Για την αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης του ασθενούς χρησιμοποιήθηκαν τρεις δείκτες: η λειτουργική κλίμακα NYHA (New York Heart Association) [20], ο δείκτης ASA (American Society of Anesthesiologists), και ο δείκτης Charlson Comorbidity Index [7], με σκοπό να καθοριστεί η συνοδός νοσηρότητα του ασθενούς με την εισαγωγή του στο νοσοκομείο. Όλα τα δεδομένα συλλέχθηκαν από ειδικούς ιατρούς και επανεξετάστηκαν για την αξιοπιστία και την πληρότητά τους μετά την συλλογή τους. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την ίδια και σταθερή αναισθησία και γενικότερα την ίδια περιεγχειρητική φροντίδα.

### *5.2.4. Αναισθησιολογική διαχείριση των ασθενών*

Στην χειρουργική αίθουσα η συνεχής παρακολούθηση του ασθενούς περιελάμβανε ηλεκτροκαρδιογράφημα πέντε απαγωγών, κορεσμό, συνεχή μέτρηση αρτηριακής πίεσης

μέσω ενός καθετήρα στην κερκιδική αρτηρία, τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής ενώ για την καταγραφή του βάθους αναισθησίας χρησιμοποιήθηκε ένα Bispectral Index monitor (A1050 BIS Monitor; Aspect Medical Systems, τώρα μέρος της Covidien) και ο αντίστοιχος αισθητήρας.

Η βασική αναισθησιολογική διαχείριση των ασθενών (εισαγωγή στην αναισθησία, διατήρηση αναισθησίας και διαχείριση του πόνου) σχεδιάστηκε έτσι ώστε να είναι κοινή για όλους τους ασθενείς. Πρίν την εισαγωγή στην αναισθησία τοποθετείτο ένας επισκληρίδιος καθετήρας, χαμηλά θωρακικά, Θ9-Θ12, (είχε προηγηθεί διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής του ασθενούς κατόπιν συνενόησης με τους θεράποντες ιατρούς ώστε αυτό να είναι εφικτό) και χρησιμοποιείτο για την διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία. Μέσω του επισκληρίδιου καθετήρα οι ασθενείς ελάμβαναν φόρτιση με διάλυμα ροπιβακαίνης 3.75mg/ml και φεντανύλης 2mcg/ml σε δόση 0.5-1.5ml/δερμοτόμιο αναλόγως με την ηλικία του ασθενούς και το είδος της επέμβασης. Συμπληρωματικές επαναληπτικές δόσεις του ανωτέρω διαλύματος (1/3 της αρχικής δόσης φόρτισης) χορηγήθηκαν στους ασθενείς κατά την διάρκεια της επέμβασης όποτε κρινόταν από τον αναισθησιολόγο αναγκαίο. Η εισαγωγή στην αναισθησία γινόταν με 100mcg φεντανύλης, 1-2mg μιδαζολάμης και 1.5-2mg/kg προποφόλης. Το cisatracurium χρησιμοποιήθηκε για την διευκόλυνση της διασωλήνωσης και την διατήρηση του νευρομυϊκού απο- κλεισμού. Η διατήρηση της αναισθησίας πραγματοποιήθηκε με πτητικό αναισθητικό και συγκεκριμένα σεβοφλουράνιο σε συγκέντρωση τέτοια που να εξασφαλίζει MAC (minimum alveolar concentration) 1,1 ή 1,2.

Τα δεδομένα από την συσκευή παρακολούθησης BIS μεταφέρονταν αυτόματα σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων για κάθε ασθενή. Από αυτή την βάση, τα δεδομένα αφού εξετάζονταν ενδελεχώς για τεχνικά λάθη (artifacts) τα οποία διορθώνονταν, μεταφέρονταν στην κεντρική συνολική βάση δεδομένων. Τα περιεγχειρητικά δεδομένα τα οποία αφορούσαν το είδος του χειρουργείου και την διάρκειά του, τα αναισθησιολογικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένου και του συνολικού ποσού του διαλύματος τοπικού αναισθητικού), οι αιμοδυναμικές μεταβλητές, τα υγρά και η χορήγηση παραγώγων αίματος, η διούρηση καταγράφονταν σε συγκεκριμένο στανταρισμένο πρωτόκολλο και μετά μεταφέρονταν στην κεντρική βάση δεδομένων.

Δεν δόθηκε καμία οδηγία διόρθωσης της αναισθησίας με βάση τον δείκτη βάθους αναισθησίας. Η όλη μελέτη σχεδιάστηκε με βάση την συνήθη διαχείριση των ασθενών

που υποβάλλονται σε τέτοιες μείζονες επεμβάσεις κοιλίας χωρίς την καταγραφή του βάθους αναισθησίας.

Στην αίθουσα ανάνηψης συνδέθηκε στον επισκληρίδιο καθετήρα, προγραμματιζόμενη αντλία συνεχούς έγχυσης η οποία χορηγούσε μίγμα ροπιβακαίνης 1mg/ml και φεντανύλης 2mcg/ml για ελεγχόμενη από τον ασθενή επισκληρίδιο αναλγησία, ακολουθώντας τον παρακάτω προγραμματισμό: συνεχής έγχυση 7ml/h, εφάπαξ δόση 3ml, και χρόνος αδράνειας 30min. Το μετεγχειρητικό αναλγητικό πρωτόκολο περιελάμβανε ενδοφλέβια χορήγηση παρακεταμόλης 600mg κάθε 6 ώρες και ενδοφλέβια παρεκοξίμνη 40mg δύο φορές ημερησίως.

#### 5.2.5. Ορισμός ορίων μεταβλητών (cut-off points)

Το όριο στην μεταβλητή DHT επιλέχθηκε να είναι <40, διότι αυτό έχει χρησιμοποιηθεί ως όριο και σε άλλες κλινικές μελέτες [24] και είναι το όριο χαμηλότερης τιμής που δίνει η εταιρεία κατασκευής του BIS.

Με βάση τον συνολικό διεγχειρητικό χρόνο μεγάλου βάθους αναισθησίας, DHT (Deep Hypnotic Time), οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: α) ασθενείς με DHT= 0 και β) και ασθενείς με DHT>0. Ως υπόταση ορίστηκε η τιμή της MAPI<60mmHg ή MAPI<70mmHg εάν η MAPI είχε πτώση πάνω από 30% της βασικής μέτρησης[25]. Το άθροισμα των χαμηλών τιμών καταγράφηκε ως συνολικός χρόνος υπότασης THT(Total Hypotension Time), και οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τον THT: (1) THT≤10min και (2) THT>10min για όλη την επέμβαση, διότι σύντομα διαστήματα χαμηλής πίεσης είναι κοινά σε όλες σχεδόν τις επεμβάσεις [26].

Στον σχεδιασμό της μελέτης, ως επιπλοκές ορίστηκαν κάθε κατάσταση που απαιτούσε άμεση ιατρική παρέμβαση ή αγωγή. Ο ορισμός αυτός δεν εξαντλείται στις μείζονες επιπλοκές μόνο, αλλά περιλαμβάνει και τις ελάσσονες μορφές νοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τον χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο ή να αυξήσουν το κόστος νοσηλείας. Με βάση αυτό τον ορισμό, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν παρουσίασαν επιπλοκές ή όχι.

Στην ανάλυση των δεδομένων το φύλο θεωρήθηκε ποιοτικό χαρακτηριστικό. Το όριο για την μεταβλητή ηλικία τέθηκε στα 65 έτη, διότι είναι η ηλικία συνταξιοδότησης για τις περισσότερες δυτικές κοινωνίες και η νοσηρότητα-θνητότητα αυξάνουν σε ηλικίες



>65 [6,27]. Όσον αφορά την συννοσηρότητα του ασθενούς, επιλέχθηκε το Charlson score, διότι θεωρείται ανώτερο σε σχέση με άλλους δείκτες όπως το ASA physical status [6,7]. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα αν είχαν Charlson comorbidity score  $\leq 2$  ή  $>2$ .

Παρομοίως οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση την διάρκεια της επέμβασης, χρησιμοποιώντας ως όριο της μεταβλητής τα 180min (standard διάρκεια επέμβασης  $\leq 180$ min έναντι μεγάλης διάρκειας  $>180$ min).

Αναδρομική μελέτη-ανασκόπηση δεδομένων ασθενών που υποβλήθηκαν σε μείζονες επεμβάσεις στο νοσοκομείο μας έδειξε ότι ασθενείς με ελάχιστες επιπλοκές μετεγχειρητικά για αυτό το είδος επεμβάσεων παρέμειναν στο νοσοκομείο το μέγιστο για 9 ημέρες. Οι 9 ημέρες ορίστηκαν λοιπόν ως όριο για την μεταβλητή που αφορούσε την παραμονή στο νοσοκομείο και να τοποθετηθούν οι ασθενείς σε δύο ομάδες. Τέλος οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τη χρήση ή όχι αλκοόλ και καπνού.

### 5.3. Συλλογή δεδομένων και στατιστική ανάλυση

Τα περιεγχειρητικά δεδομένα, όπως το είδος της επέμβασης και η διάρκεια αυτής, αναισθητικά φάρμακα που χορηγήθηκαν, αιμοδυναμικές μεταβλητές, υγρά, μεταγγίσεις, διούρηση καταγράφονταν σε ένα ειδικά σχεδιασμένο φύλλο συλλογής δεδομένων. Οι τιμές BIS μεταφέρονταν αυτόματα σε μία ατομική ηλεκτρονική βάση δεδομένων και από εκεί στην κύρια βάση δεδομένων. Οι καταγραφές αξιολογούνταν συνεχώς, έτσι ώστε να διορθώνονται artifacts ή ψηλές τιμές BIS λόγω μυϊκής δραστηριότητας.

Οι ασθενείς αξιολογούνταν καθημερινά μετεγχειρητικά έως την έξοδό τους από το νοσοκομείο ή το θάνατο. Τα μετεγχειρητικά δεδομένα καταγράφονταν σε ειδικά σχεδιασμένο φύλλο συλλογής δεδομένων, το οποίο περιελάμβανε αξιολόγηση του πόνου με την οπτική αναλογική κλίμακα, ανάγκες σε επιπλέον αναλγησία, καταστολή του ασθενούς (κλίμακα Ramsey), ναυτία- έμετο, κνησμό, κινητοποίηση, πρόσληψη υγρών ή τροφής, αφαίρεση του επισκληρίδιου καθετήρα της κεντρικής γραμμής και των παροχετεύσεων, χορηγούμενα φάρμακα, διαταραχές ύπνου και επιπλοκές. Οι ασθενείς αξιολογούνταν με λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση, ανασκόπηση κλινικών καταγραφών και συνάντηση με τους θεράποντες ιατρούς.

Αφού συγκεντρώθηκαν στα ειδικά διαμορφωμένα έντυπα, τα δεδομένα καταχωρήθηκαν σε φύλλο του Excel για τη μαθηματική τους επεξεργασία. Στις κάθετες

στήλες καταχωρήθηκαν τα στοιχεία ως εξής: αύξων αριθμός ασθενούς, κλινική, ονοματεπώνυμο, ηλικία, φύλο, βαθμός παχυσαρκίας (BMI), μορφωτικό επίπεδο και οικογενειακή κατάσταση (π.χ. ανύπαντρος). Οι επόμενες δεκαέξι στήλες αφορούσαν το ιστορικό του ασθενούς, δηλαδή αν είχε καρδιακή νόσο, διαβήτη, πνευμονοπάθεια ή ηπατοπάθεια ή άλλη συνοδό νόσο, το σκορ που συγκέντρωνε με βάση το ιστορικό του (NYHA score), το σκορ που συγκέντρωνε βάσει της Αμερικάνικης Εταιρίας Αναισθησιολόγων (ASA score), και τέλος το Charlson Comorbidity Score (CCS), διότι είναι ο πιο αξιόπιστος διεθνώς δείκτης για τη μέτρηση της συνοδού νοσηρότητας. Επίσης, καταγραφόταν και το αν ο ασθενής κάπνιζε ή κατανάλωνε αλκοόλ, και την αντίστοιχη ποσότητα ημερησίως.

Στη συνέχεια, στις επόμενες πέντε στήλες ακολουθούσαν τα διεγχειρητικά δεδομένα με μετρήσεις της πίεσης που αργότερα θα χρησιμοποιούνταν ως βάση (baseline) με αντίστοιχες μετρήσεις της συστολικής, διαστολικής και μέσης πίεσης, και κατόπιν καταγραφόταν ο αιματοκρίτης και η αιμοσφαιρίνη προεγχειρητικά. Στις επόμενες 11 στήλες καταγράφονταν λεπτομερώς η διάρκεια του χειρουργείου σε λεπτά, τα φάρμακα που πήρε διεγχειρητικά ο κάθε ασθενής και σε τι ποσότητες, είτε αυτά χορηγούνταν ενδοφλεβίως (φάρμακα ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία, μυοχαλαρωτικά, οπιοειδή ή άλλου είδους αναλγητικά) είτε χορηγούνταν επισκληριδίως (ροπιβακαΐνη ή χιροκαΐνη στο Θ9-Θ12) καθώς και τα πτητικά αναισθητικά και οι συγκεντρώσεις στις οποίες αυτά χορηγήθηκαν.

Οι επόμενες εννέα στήλες περιείχαν στοιχεία που αφορούσαν στο είδος των υγρών που έπαιρνε ο ασθενής (κρυσταλλοειδή, κολλοειδή, αίμα, πλάσμα) και σε τι ποσότητες, η τυχόν αγγειοσύσπαση που πήρε για τη διόρθωση της υπότασης, οι ποσότητες των ούρων που έδινε διεγχειρητικά, και τέλος, τα πεντάλεπτα κατά τα οποία ο ασθενής παρουσίαζε βαθιά αναισθησία (BIS INDEX <40). Επίσης, καταγράφονταν και τα δίλεπτα όπου η μέση πίεση ήταν κάτω των ορίων που είχαν τεθεί, και άρα ο ασθενής έκανε υπόταση. Στις στήλες που ακολουθούσαν περιγράφονταν τα μετεγχειρητικά δεδομένα με τις πρώτες πέντε στήλες να μετρούν τη πιθανή ναυτία ή έμετο, το πιθανό κινητικό μπλοκ λόγω μετεγχειρητικής επισκληριδίου αναλγησίας, τον κνησμό, καθώς και την πιθανή καταστολή που μπορεί να εμφάνιζε ο ασθενής (κλίμακα καταστολής Ramsey).

Οι επόμενες δώδεκα στήλες περιέγραφαν τυχόν ειλεό που εμφάνιζε ο ασθενής μετεγχειρητικά (η αξιολόγηση της κινητικότητας του εντέρου γινόταν από τον θεράποντα χειρουργό), το χρονικό διάστημα που παρέμενε ο ασθενής νήστης ή κλινήρης, αν έπαιρνε

υγρά από το στόμα ή ενδοφλέβια, τότε σιτιζόταν κανονικά ή αν έπαιρνε παρεντερική διατροφή, τότε καθόταν σε καρέκλα και τότε γινόταν πλήρης κινητοποίηση. Επίσης, καταγράφονταν η ημέρα κατά την οποία αφαιρούνταν καθετήρες από τον ασθενή, όπως ο επισκληρίδιος, ο κεντρικός φλεβικός, το Levin, τυχόν παροχετεύσεις, ο ουροκαθετήρας και η περιφερική φλέβα (ημέρα εξόδου του ασθενούς).

Οι τελευταίες έντεκα στήλες περιείχαν το είδος των επιπλοκών που έκανε ο ασθενής, δηλαδή καρδιολογικές (π.χ. στηθαγχικά ενοχλήματα), πνευμονικές (π.χ. λοίμωξη αναπνευστικού με βάση την ακτινογραφία θώρακος), επιπλοκές που σχετίζονταν με το χειρουργικό τραύμα (π.χ. διαπύση, διάσπαση, μη ικανοποιητική σύγκλιση) ή άλλου είδους επιπλοκές (υποξαιμία με βάση τα αέρια αίματος, υπέρταση ή υπόταση βάση των μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης, υψηλό πυρετό αδικαιολόγητο από την ως τότε πορεία, κλπ.), αλλά και το άθροισμα των επιπλοκών που παρουσίαζε ο εκάστοτε ασθενής. Επίσης, υπήρχαν στήλες για τυχόν μεταγγίσεις αίματος ή πλάσματος στην κλινική, για διαταραχές ύπνου, για διακομιδή στη ΜΕΘ, για τυχόν θάνατο και τέλος στήλη για τον συνολικό χρόνο νοσηλείας από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα.

Συνοπτικά, στο ειδικά σχεδιασμένο φύλλο συλλογής δεδομένων υπήρχαν εβδομήντα έξι στηλών συνολικά, οι οποίες με βάση τις απαιτήσεις της έρευνας περιέγραφαν την κατάσταση του ασθενούς από τα δημογραφικά του στοιχεία μέχρι και την έξοδό του από το νοσοκομείο. Η στατιστική ανάλυση έγινε με την χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS έκδοση 17.0 (SPSS Inc., Chicago IL). Για τους σκοπούς της ανάλυσης οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή (ηλικία, φύλο, χρήση καπνού, διάρκεια επέμβασης, επιπλοκές και χρόνο νοσηλείας) χρησιμοποιώντας όρια μεταβλητών όπως αυτά πειγράφηκαν ανωτέρω. Δύο μεταβλητές (επιπλοκές και χρόνος νοσηλείας) ορίστηκαν ως εξαρτώμενες μεταβλητές. Ποιοτικές μεταβλητές συγκρίθηκαν ανάμεσα στις ομάδες με το Pearson's chi square ή με το Fisher's exact test.

Η πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για να αναλύσει όλες τις μεταβλητές μαζί και να καθοριστεί ο ειδικός κίνδυνος που κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή συνεισέφερε στην εξαρτημένη μεταβλητή. Σε περίπτωση εξέτασης μιας εξαρτημένης μεταβλητής, ο μη προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος από κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή θα μπορούσε να αποδοθεί σε κάποια άλλη ανεξάρτητη μεταβλητή, εφόσον υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Γι αυτό όλες οι μεταβλητές (διάρκεια επέμβασης, υπόταση, Charlson comorbidity score, ηλικία και DHT) αναλύθηκαν ταυτόχρονα χρησιμοποιώντας την λογιστική παλινδρόμηση με σκοπό να βελτιωθεί η ακρίβεια της

πρόβλεψης για την εξαρτημένη μεταβλητή. Το test καλής εφαρμογής του Hosmer-Lemeshow χρησιμοποιήθηκε για να προσδιορίσει πόσο καλά το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης ταίριασε με τα δεδομένα. Επιπροσθέτως διαγνωστικά συγγραμικότητας (Eigenvalues and Condition Indexes, calculated in SPSS) χρησιμοποιήθηκαν σε μια προσπάθεια να προσδιορίσουν εάν η συγγραμικότητα μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών αποτελούσε πρόβλημα για τα μοντέλα της παλινδρόμησης. Οι παρατηρούμενες συσχετίσεις εκφράζονται σαν αναλογία πιθανοτήτων με διάστημα αξιοπιστίας το 95%. Ένα αποτέλεσμα θεωρούνταν στατιστικά σημαντικό όταν η πιθανότητα λάθους ήταν  $<0,05\%$  ( $p < 0,05\%$ ).

#### 5.4. Βιβλιογραφία

- [1] **Kehlet H., Dohl J B.** Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*, 2003; 362: 1921-1928.
- [2] **Kehlet H., Wilmore D.W.** Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.*, 2002; 183: 630-644.
- [3] **Rodgers A., Walker N., Schug S. et al.** Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from an overview of randomized trials. *BMJ*, 2000; 321: 1493-1504.
- [4] **Kehlet H., Holte K.** Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth.*, 2001; 87: 560-569.
- [5] **Rigg J.R., Jamrozik K., Myles P.S. et al.** Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomized trial. *Lancet*, 2002; 359: 1276-1282.
- [6] **Monk T., Saini V., Weldon B., et al.** Anesthetic management and one-year mortality after non-cardiac surgery. *Anesth Analg.*, 2005; 100: 4-10.
- [7] **Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies development and validation. *J Chron Dis.*, 1987; 40: 373-83.
- [8] **Jin F. and Chung F.** Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth.*, 2001; 87: 608-24.
- [9] **Kehlet H.** Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage? *World J Surg.*, 1999; 23: 801-807.
- [10] **Gupta A. and Watson D.I.** Effect of laparoscopy on immune function. *Br J Surg.*, 2001; 88: 1296-1304.
- [11] **Kessler S., Kinkel S., Kafer W. et al.** Influence of operation duration on perioperative morbidity in revision total hip arthroplasty. *Acta Orthop Belg.*, 2003; 69: 328-33.
- [12] **Cohen N.H.** Anesthetic depth is not (yet) a predictor of mortality! *Anesth Analg.*, 2005; 100: 1-3.

- [13] **Austrup M.L., Korean G.** Analgesic agents for the postoperative period. Opioids. *Surg Clin N Am.*, 1999; 79: 253-273.
- [14] **Power I. and Barrett S.** Analgesic agents for the postoperative period. Non-opioids. *Surg Clin N Am.* 1999; 79: 275-295.
- [15] **Wheatley R.G., Schug S.A., Watson D.** Safety and efficiency of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth.*, 2001; 87: 47-61.
- [16] **Fleisher L.A., Anderson G.F.** Perioperative risk: How can we study the influence of provider characteristics? *Anesthesiology*, 2002; 96: 1039-41.
- [17] **Arbous M.S., Grobbee D.E., van Kleef J.W. et al.** Mortality associated with anaesthesia: A qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia* 2001; 56: 1141-53.
- [18] **Buhre W., Rossaint R.** Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet*, 2003; 362: 1839-46.
- [19] **Reich D.L., Bennett-Guerrero E., Bodian C.A., et al.** Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in non-cardiac surgery of long duration. *Anesth Analg.*, 2002; 95: 273-7.
- [20] **Nortcliffe S.A., Buggy D.J.** Implications of anaesthesia for infection and wound healing. *Int Anesthesiol Clin.*, 1992; 41: 201-20.
- [21] **Auerbach A.D., Goldman L.** Beta-blockers and reduction of cardiac events in non-cardiac surgery. *JAMA*, 2002; 287: 1276-1282.
- [22] **Schouten O., Poldermans D.** Statins in the prevention of perioperative cardiovascular complications. *Curr Opin Anaesthesiol.*, 2005; 18: 51-55.
- [23] **Lindholm M.L., Träff S., Granath F. et al.** Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth. Analg.*, 2009; 108 (2): 508–512.
- [24] **Leslie K., P. S. Myles P.S., Forbes A. et al.** The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the Baware trial. *Anesth Analg.*, 2010; 110 (3): 816–822.
- [25] **Bijker J.B., van Klei W.A., Kappen T.H. et al.** Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a

retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*, 2007; 107 (2): 213–220.

- [26] **Reich D.L., Hossain S., Krol M. et al.** Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 2005; 101 (3): 622–628.
- [27] **Gibson S. J., Farrell M.** A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clinical Journal of Pain*, 2004; 20 (4): 227–239.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 6.1. Προεγχειρητικά στοιχεία των ασθενών

Σε αυτή τη διετούς περιόδου μελέτη καταχωρήθηκαν 248 ασθενείς στη σειρά (120 γυναίκες, 128 άνδρες). Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα συνοψίζονται στους πίνακες 1 και 2. 67 ασθενείς έκαναν χρήση καπνού και 87 αλκοόλ. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $63.8 \pm 11.2$  έτη. 170 ασθενείς ήταν υπό φαρμακευτική αγωγή και 174 από αυτούς έπασχαν από καρδιολογικά προβλήματα. 32 ασθενείς ήταν διαβητικοί, ενώ Charlson Comorbidity Score > 2 (δηλ. από μέτρια έως σοβαρή συνοδό νοσηρότητα) είχαν 125.

**Πίνακας 2.** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών

<i>Δημογραφικά Στοιχεία</i>	<i>Τιμή</i>
Ηλικία	63,2 (τυπ. απόκλιση 11,2)
Φύλο (Α/Θ)	120/128
Δείκτης Μάζας Σώματος	25.7 (3.6)
Χρήση οινοπνευματωδών	87
Χρήση καπνού	67
<i>Ιατρικό Ιστορικό</i>	
Προηγούμενη αναισθησία	127
Φαρμακευτική αγωγή	170
Υπέρταση	117
Στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου	20
Άλλα καρδιακά νοσήματα	37
Νεφροπάθεια	7
Πνευμονοπάθεια	13
Εγκεφαλικό επεισόδιο	2
Ινσουλινεξαρτώμενος διαβήτης	32
Σκορ NYHA >2	55
ASA score >2	80
Συννοσηρότητα (Charlson) >2	123



## 6.2. Διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά δεδομένα των ασθενών

Η διάρκεια του χειρουργείου ήταν  $232 \pm 55.3$  λεπτά και η διάρκεια του χρόνου νοσηλείας  $10.8 \pm 7.3$  ημέρες. Η συνολική διάρκεια της υπότασης ήταν  $23.5 \pm 32.8$  λεπτά ενώ ο χρόνος που η τιμή BIS (Bispectral index) έπεσε κάτω από 40 (φαρμακευτικό ή άλλου είδους κόμα) ήταν κατά μέσο όρο  $28.7 \pm 4.14$  λεπτά. Οι ασθενείς μπορεί να είχαν περισσότερες από μία επιπλοκές κατά τη διάρκεια του χρόνου νοσηλείας.

**Πίνακας 3. Διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά δεδομένα**

Κατηγορία δεδομένων	Τιμή
Διάρκεια μεγάλου βάθους αναισθησίας (DHT)	28,7 λεπτά (τυπ. απόκλιση 4,14)
Διάρκεια χειρουργείου	232 (55,3) λεπτά
Διάρκεια υπότασης	23.5 (32.8) λεπτά
Διεγχειρητική χορήγηση ροπιβακαΐνης	78 (30.5) mg
Μεταγίσεις ερυθροκυττάρων	1,67 (0,765) μονάδες
Διάρκεια νοσηλείας	10,8 (7,3) ημέρες
Επισκληρίδιος μετεγχειρητική αναλγησία	2,83 (0,95) ημέρες
Διαταραχές ύπνου	103
Ναυτία	1,2 (0,8) ημέρες
Έμετος	0,9 (0,7) ημέρες
Κλινήρης ή απλό κάθισμα	1,9 (2,1) ημέρες
Ακινητοποίηση	2,2 (1,3) ημέρες
Νηστεία	2,2 (2,0) ημέρες
Υγρά δια στόματος	1,9 (1,3) ημέρες
Παρεντερική διατροφή	1,8 (3,1) ημέρες
Πνευμονικές επιπλοκές (αριθμός ασθενών)	57
Καρδιαγγειακές επιπλοκές (αριθμός ασθενών)	32
Γαστρεντερικές επιπλοκές (αριθμός ασθενών)	51
Επιπλοκές τραύματος (αριθμός ασθενών)	25
Άλλες επιπλοκές (αριθμός ασθενών)	23
Μεταφορά σε ΜΕΘ (αριθμός ασθενών)	4
Θάνατος (αριθμός ασθενών)	2

### 6.3. Στατιστική ανάλυση

Ο Στατιστικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του προγράμματος SPSS (statistical package for social sciences), έκδοση 17 στατιστικού λογισμικού πακέτου (SPSS inc., Chicago, IL). Για τους σκοπούς της ανάλυσης οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανά κατηγορία (-ανεξάρτητη μεταβλητή όπως ηλικία, φύλο, κάπνισμα, διάρκεια χειρουργείου κτλ όπως περιγράφεται παραπάνω). Οι μεταβλητές «επιπλοκές» και «χρόνος νοσηλείας» ορίστηκαν ως οι εξηρημένες μεταβλητές δηλ. ότι είναι αποτέλεσμα άλλων παραγόντων (π.χ. ηλικίας). Οι ποιοτικές μεταβλητές συγκρίθηκαν μεταξύ τους χρησιμοποιώντας το  $\chi^2$  (chi-square) ή το Fisher's exact test.

Η πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση (Multivariate Logistic Regression) χρησιμοποιήθηκε μετά για να προσαρμόσει τον όποιο σχετικό κίνδυνο που είχε αποδοθεί σε μία ανεξάρτητη μεταβλητή ο οποίος όμως μπορεί να προερχότανε από άλλη μεταβλητή λόγω αλληλεπίδρασης (π.χ. αιτία του καρκίνου πνεύμονα είναι ο καπνός ή τα κίτρινα δάκτυλα των καπνιστών; Υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στον καρκίνο του πνεύμονα και τα κίτρινα δάκτυλα). Επίσης χρησιμοποιήθηκε το τεστ Hosmer-Lemeshow για το αν το μοντέλο μας (MLR) αποδίδει καλά τα δεδομένα, καθώς και διαγνωστικά συγγραμικότητας (Eigen values and condition indexes), ώστε να διαπιστωθεί αν η συγγραμικότητα των ανεξάρτητων μεταβλητών ήταν προβληματική για το μοντέλο. Οι παρατηρούμενες συσχετίσεις εκφράστηκαν ως σταθμισμένη αναλογία πιθανοτήτων (Odds ratio) με διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval) 95%. Ένα αποτέλεσμα θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό όταν  $P < 0.05$ .

Πέντε μεταβλητές (ηλικία, διάρκεια επέμβασης, διάρκεια υπότασης, διάρκεια μεγάλου βάθους αναισθησίας και το Charlson Comorbidity score) έδειξαν σημαντική συσχέτιση (σημαντικά στατιστική διαφορά) με τον παράγοντα «επιπλοκές» όταν χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test (πίνακας 4).

**Πίνακας 4.** Σημαντικότητα συσχετισμών βάσει του Fisher's exact test.

Κατηγορία δεδομένων	Επιπλοκές	Διάρκεια νοσηλείας
Διάρκεια χειρουργείου	0.013	0.539
DHT	0.011	0.157
Υπόταση	0.000	0.000
Συννοσηρότητα Charlson	0.024	0.410
Ηλικία	0.040	0.408
Φύλο	0.542	0.835
Χρήση οιοπνευματωδών	0.990	0.383
Χρήση καπνού	0.645	0.640
Μορφωτικό επίπεδο	0.462	0.213
Σκορ NYHA	0.458	0.438
Σκορ ASA (φυσική κατάσταση)	0.086	0.827
Επιπλοκές		0.000

Listed numbers indicate *P* values for each association. Associations are statistically significant when  $p < 0.05$ .

Από όλες τις μεταβλητές, μόνο η υπόταση και οι επιπλοκές έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά και συνδέθηκαν με τη «διάρκεια νοσηλείας». Αντίθετα η σωματική κατάσταση μετρούμενη με το ASA (American Society of Anesthesiologists), η κατάταξη των καρδιολογικών προβλημάτων σύμφωνα με την NYHA (New York Heart Association) και το φύλο δεν έδειξαν σημαντική συσχέτιση με τις επιπλοκές. Παρόμοια οι μεταβλητές όπως «επίπεδο μόρφωσης», «χρήση αλκοόλ» και η «χρήση καπνού» δεν έδειξαν κανένα σημαντικό αποτέλεσμα σε συσχέτιση με τις «επιπλοκές» ή τη «διάρκεια νοσηλείας». Κατόπιν χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της πολλαπλής ευθύγραμμης λογιστικής παλινδρόμησης (multiple linear logistic regression). Οι πέντε μεταβλητές που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά συσχετισμένες με τον παράγοντα «επιπλοκές» αναλύθηκαν περισσότερο χρησιμοποιώντας δύο μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης. Αυτή επιλέχθηκε για να αποδώσει κάθε σχετικό κίνδυνο που η κάθε μεταβλητή θα μπορούσε ξεχωριστά να συνεισφέρει στις επιπλοκές και στον παρατεταμένο χρόνο νοσηλείας όταν όλες οι μεταβλητές εξετάζονταν μαζί ταυτόχρονα

Σε μονοπαραγοντική εκτίμηση του σχετικού κινδύνου, αυτός θα μπορούσε να αποδοθεί σε μια μεταβλητή που πιθανά θα ήταν σε μεγάλη συσχέτιση με την πραγματική

μεταβλητή που προκαλεί τον κίνδυνο. Έτσι όλοι οι παράγοντες όπως διάρκεια χειρουργείου, ηλικία, υπόταση, βάθος αναισθησίας κτλ εξετάστηκαν ταυτόχρονα μαζί με αυτή τη μέθοδο ώστε να βελτιωθεί η προγνωστική ακρίβεια.

Στο πρώτο οι επιπλοκές ήταν η εξηρημένη μεταβλητή ενώ στο δεύτερο ο χρόνος νοσηλείας. Και στα δύο μοντέλα χρησιμοποιήθηκε το τεστ Hosmer και Lemeshow για την απόδειξη καλής εφαρμογής των μοντέλων, και έδειξε  $P > 0.05$  (0.805 και 0.384) αντίστοιχα, επιβεβαιώνοντας έτσι ότι οι παρατηρηθείσες και οι αναμενόμενες τιμές ήταν καλά ζυγισμένες (δηλ. ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των τιμών που υπήρχαν και των τιμών που προέβλεπε το μοντέλο) και άρα ότι υπήρχε καλή αντιστοιχία μεταξύ θεωρητικού μοντέλου και των υπάρχουσών τιμών. Όταν εμείς διορθώσαμε την επίδραση κάθε μεταβλητής (παράγοντα) εισάγοντας όλες τις μεταβλητές μαζί στο μοντέλο, τότε η ηλικία και το Charlson Comorbidity score έπαψαν να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ( $P=0.191$  και  $P=0.232$  αντίστοιχα) και έτσι να υποδηλώνουν ότι η μεταβλητότητα της εξηρημένης μεταβλητής «επιπλοκές» μπορούσε να αποδοθεί σε παράγοντες όπως τη διάρκεια του χειρουργείου, την υπόταση και το «βάθος αναισθησίας» ( $Bis < 40$ ) (πίνακας 4).

**Πίνακας 5. Πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση (MLR), με εξαρτημένη μεταβλητή τις «επιπλοκές»**

	Adjusted OR	95% CI for OR	
Hosmer και Lemeshow			0,85
Ηλικία	2,058	0,698–6,068	0,191
Charlson	1,924	0,658–5,631	0,232
DHT	4,170	1,079–16,117	0,038
Υπόταση	4,670	1,744–12,508	0,002
Διάρκεια χειρουργείου	2,946	1,117–7,773	0,029

Η πιθανότητα κάποιος ασθενής που έχει τους παραπάνω παράγοντες βρέθηκε αυξημένη για να πάθει κάποια επιπλοκή, 4.17 φορές παραπάνω (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.079-16.117,  $P=0.038$ ) εφόσον είχε «πέσει σε κόμα» (βαθιά αναισθησία), 2.95 φορές παραπάνω (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.117-7.773,  $P=0.029$ ) εφόσον είχε πολύωρο χειρουργείο και 4.67 φορές (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.744-12.508,  $P=0.002$ ) εφόσον είχε διεγχειρητική υπόταση. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με βαθιά αναισθησία ανέπτυξαν επιπλοκές (56%) συγκρινόμενοι με αυτούς με κανονική αναισθησία (5,2%). Επιπλέον 36% των ασθενών

με οιαδήποτε επιπλοκή έμειναν περισσότερο στο Νοσοκομείο συγκρινόμενοι με αυτούς που δεν είχαν καμία (0.8%).

#### 6.4. Συζήτηση

Το χειρουργικό τραύμα έχει ως επακόλουθα πόνο, ναυτία, έμετο και ειλεό, καταβολισμό οφειλόμενο στο stress, επιβαρυσμένη πνευμονική λειτουργία, αύξηση των αναγκών της καρδιακής λειτουργίας και αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Τα προαναφερόμενα επακόλουθα μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλοκές, παράταση του ενδονοσοκομειακού χρόνου νοσηλείας, μετεγχειρητικό καταβολικό σύνδρομο και καθυστέρηση της ανάρρωσης. Η ανάπτυξη ασφαλών και μικρής διάρκειας δράσης αναισθητικών παραγόντων, η βελτίωση της διαχείρισης του πόνου με πρώιμες παρεμβάσεις πολυπαραγοντικής αναλγησίας και η ελάτωση της αντίδρασης στο stress με την χρήση των τεχνικών περιοχικής αναισθησίας, οι β-αποκλειστές και τα γλυκοκορτικοστεροειδή προσφέρουν σημαντικές πιθανότητες για βελτιωμένη ανάρρωση.

Όταν οι παραπάνω τεχνικές αυτές συνδυάζονται με διαφορετικές στρατηγικές στην περιεγχειρητική αγωγή, τότε μία προφανής βελτίωση της ανάρρωσης και μείωση του ενδονοσοκομειακού χρόνου νοσηλείας μπορεί να επιτευχθεί, ακόμα και στις μείζονες επεμβάσεις. Όμως, το αυξανόμενο ποσοστό των ασθενών τρίτης ηλικίας με δυσλειτουργία πολλών οργάνων, έχει δημιουργήσει ανάγκες για ανάπτυξη στρατηγικών περαιτέρω μείωσης των μετεγχειρητικών επιπλοκών και του κόστους νοσηλείας τους.

Η ειδικότητα της αναισθησιολογίας έχει δεχθεί μεγάλη βελτίωση οφειλόμενη στην ανάπτυξη ασφαλέστερων αναισθητικών παραγόντων, αυξημένη γνώση της φυσιολογίας του πόνου και της διαχείρισής του, ενώ η καλύτερη γνώση της περιεγχειρητικής παθοφυσιολογίας οδήγησε στην εφαρμογή βελτιωμένων τεχνικών περιεγχειρητικής φροντίδας. Με βάση τα προαναφερθέντα και μετρώντας την έκβαση με μέτρο την πλέον αρνητική εκδοχή (του θανάτου) η αναισθησία αναδεικνύεται εξαιρετικά ασφαλής.

Όμως, το ερώτημα που τίθεται με όλο και μεγαλύτερη ένταση είναι εάν υπάρχει επίδραση της αναισθησίας σε άλλου είδους μικρότερης έντασης αρνητική έκβαση, όπως επιπλοκές ή παράταση του χρόνου νοσηλείας. Το πεδίο έρευνας αυτό είναι σχετικά νέο και πολύ δύσκολο να ερευνηθεί καθώς η έκβαση είναι ένα πολυπαραγοντικό πεδίο.

Οι προγνωστικοί δείκτες που συσχετίζονται με την περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα, γενικά μπορεί να ταξινομηθούν σε τρεις βασικές κατηγορίες: α) παράγοντες

που σχετίζονται με την συνοδό νοσηρότητα του ασθενούς, β) παράγοντες που σχετίζονται με την ίδια την χειρουργική επέμβαση και γ) την αναισθησιολογική διαχείριση κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

Ο ρόλος του αναισθησιολόγου κατά κάποιο τρόπο άπτεται και των τριών αυτών κατηγοριών. Αναλυτικότερα: α) πρέπει σε συνεργασία με τους ειδικούς θεράποντες του ασθενούς να φροντίσει ο ασθενής να προσέλθει στην χειρουργική αίθουσα στην βέλτιστη δυνατή κατάσταση για την δεδομένη συνοσηρότητά του β) να εξασφαλίσει τις καλύτερες δυνατές συνθήκες – χειρουργικό πεδίο για την συγκεκριμένη επέμβαση στον συγκεκριμένο ασθενή και γ) η αναισθησιολογική πράξη αυτή καθαυτή, αναισθησία-αναλγησία, να σχεδιαστεί έτσι ώστε ο ασθενής να δεχθεί την ελάχιστη επιβάρυνση από την σύνολη διαδικασία της επέμβασης. Όπως προαναφέρθηκε, η διαχείριση του πόνου, έχει δεχθεί μεγάλη βελτίωση τόσο με τις τεχνικές περιοχικής αναισθησίας αναλγησίας όσο και με την ανάπτυξη νέων ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων φαρμακευτικών παραγόντων. Η γενική αναισθησία όμως καθαυτή εξακολουθεί να παραμένει στην γκρίζα ζώνη της επιστήμης καθώς πολλά είναι άγνωστα όσον αφορά τον μηχανισμό δράσης της στο όργανο στόχο, δηλαδή τον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα ελάχιστα πράγματα να είναι γνωστά για τις επιδράσεις της.

Από τον λεκτικό ορισμό της και μόνο, υπονοείται ότι η γενική ισορροπημένη αναισθησία (general balanced anesthesia) είναι πολυπαραγοντική. Υπό τον τίτλο γενική αναισθησία συνυπάρχουν τρεις καταστάσεις διαφορετικές, ισοζυγισμένες: α) αναλγησία, β) παράλυση και γ) ύπνος, που περιλαμβάνει έλλειψη συνείδησης και διακοπή παραγωγής μνήμης. Υπάρχει όμως παγκόσμιο κενό ορισμού της «συνείδησης», γεγονός που επηρεάζει την δυνατότητα κατανόησης του αναισθησιολογικού ύπνου. Μελέτες όμως που αφορούν τον φυσιολογικό όσο και τον αναισθησιολογικό ύπνο τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους έχουν δώσει επαρκή στοιχεία για το γεγονός ότι ο φυσιολογικός ύπνος και η αναισθησία επηρεάζουν νευροχημικά κυκλώματα-κλειδιά, στο στέλεχος, στον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο, τον θάλαμο και τον φλοιό. Επι σειρά ετών η εκτίμηση του αναισθησιολογικού ύπνου (βάθος αναισθησίας) γινόταν εμπειρικά και έμμεσα από παρατήρηση άλλων σημείων όπως πίεση, ταχυκαρδία, δάκρυα κ.α. Όμως, η εισαγωγή της συσκευής παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας (BIS monitor) το 1996 στην φαρέτρα των συσκευών παρακολούθησης που βρίσκονται στην διάθεση του αναισθησιολόγου, καθώς και η σύσταση της Αμερικάνικης Αναισθησιολογικής Εταιρείας το 2006 για την χρήση του ως καλή πρακτική για την αποφυγή της εγρήγορσης κατά την

διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, άλλαξαν τον τρόπο που αντιμετωπίζουμε την παράμετρο του ύπνου στην γενική αναισθησία.

Ο διφασικός δείκτης (Bispectral Index, BIS) είναι ένας πολλαπλός επεξεργαστής παραμέτρων του ηλεκροεγκεφαλογραφήματος, ειδικά σχεδιασμένος να μετρά τις επιδράσεις των αναισθητικών στον εγκέφαλο που βρίσκεται υπό αναισθητικό ύπνο, καθιστώντας έτσι δυνατή την μέτρηση του βάθους αναισθησίας. Έτσι καθορίζεται μία αδρή κλίμακα, η οποία μας λέει ότι με τιμές του δείκτη μεταξύ 40 και 60 έχουμε επιθυμητό βάθος αναισθησίας, με τιμές μεταξύ 60 και 80 έχουμε καταστολή, τιμές 80 έως 100 αντιστοιχούν σε ξύπνιο ασθενή, ενώ τιμές κάτω των 40 αντιστοιχούν σε πολύ βαθύ ύπνο με άγνωστη εγκεφαλική λειτουργία.

Η παρούσα μελέτη αξιολογεί παράγοντες εκτός της νόσου, οι οποίοι θα μπορούσαν να συσχετισθούν με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα μετεγχειρητικά. Το βάθος αναισθησίας αναδείχθηκε ως ένας νέος παράγοντας, και η επίδρασή του στην έκβαση των ασθενών επαναπροσδιορίζεται σε σχέση με άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, η διάρκεια της επέμβασης και η συννοσηρότητα.

Η περίοδος παρατήρησης οριοθετήθηκε στον χρόνο νοσηλείας, καθώς θεωρήσαμε ότι επιπρόσθετοι εξωτερικοί παράγοντες θα μπορούσαν να επιδράσουν και να καταστήσουν δύσκολη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων όσον αφορά την νοσηρότητα και την θνητότητα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Υποθέτοντας ότι συγκεκριμένοι προϋπάρχοντες παράγοντες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκβαση, το σημαντικό ερώτημα ήταν *ποιες μεταβλητές θα έπρεπε να επιλεγούν ως προγνωστικοί παράγοντες κακής έκβασης.*

Το ερώτημα αυτό δεν είναι εύκολο να απαντηθεί, καθώς πολλοί αλληλένδετοι παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην κακή έκβαση, και αν νέες μεταβλητές προστεθούν στην ανάλυση ενδέχεται να εξαχθούν πιο ακριβή αποτελέσματα. Θα μπορούσε επίσης να αυξηθεί ο κίνδυνος παραγωγής ψευδών ευρημάτων με την εμπλοκή τόσο πολλών μεταβλητών [1]. Ένας άλλος λόγος για την αποφυγή πλήρους πολυπαραγοντικής ανάλυσης είναι ότι αρκετοί παράγοντες είναι αδύνατον να τροποποιηθούν, και ως εκ τούτου λίγα ή τίποτα μπορεί να γίνει με αυτούς. Στην περίπτωση αυτή η ανάλυση θα προσέφερε πληροφορίες περιορισμένης πρακτικής αξίας, αντί να χρησιμεύσει ως ένα χρήσιμο ερευνητικό εργαλείο τροποποιήσιμων παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση. Για τον λόγο αυτό, παράγοντες όπως η σήψη, η

χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και κλάσμα εξώθησης <15% που καταγράφηκαν δεν συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση.

Αναλύσαμε τα δεδομένα με binary logistic regression επιπρόσθετα στο Fisher's exact test, σε μια προσπάθεια να ελαχιστοποιήσουμε συγχυτικούς παράγοντες. Κατά τον σχεδιασμό της μελέτης αρκετή σκέψη χρειάστηκε για την επιλογή περιορισμένου αριθμού κατάλληλων χρήσιμων μεταβλητών, με γνώμονα την κοινή λογική, την κλινική εμπειρία και την διεθνή βιβλιογραφία. Αφού λάβαμε υπόψιν μας ότι οι παράγοντες που αναφέρονται στην διεθνή βιβλιογραφία έχουν προβληματίσει τους ειδικούς, και δεν είναι ξεκάθαρο ακόμη πως επηρεάζουν την έκβαση και πως η επιρροή τους θα μπορούσε να τροποποιηθεί, επιλέξαμε τις μεταβλητές ηλικία, συννοσηρότητα, DHT (Deep Hypnotic Time, μεγάλο βάθος αναισθησίας), τον χρόνο της υπότασης και την διάρκεια της επέμβασης για συμμετοχή στην τελική ανάλυση.

Χρησιμοποιώντας το Fisher's exact test, τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με αυτά προηγούμενων μελετών τα οποία ταυτοποίησαν την ηλικία, την συννοσηρότητα και την διάρκεια της επέμβασης ως παράγοντες που επηρεάζουν την μετεγχειρητική έκβαση. Όσον αφορά το DHT και τον χρόνο υπότασης, λίγα είναι γνωστά για την σημαντικότητά τους, αλλά τα ευρήματά μας είναι συνεπή με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών που δείχνουν ότι το DHT συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα μέσα σ' ένα έτος.[2, 3] Αντιθέτως οι παράγοντες φύλο, χρήση αλκοόλ και καπνού δεν συσχετίστηκαν με κακή έκβαση, πιθανόν διότι το δείγμα ήταν πολύ μικρό ώστε να ανιχνευθεί η είδρασή τους.

Εν συνεχεία εφαρμόστηκε multiple logistic regression με σκοπό να αναλυθούν όλοι οι σχετιοί παράγοντες ταυτοχρόνως. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η ηλικία και το Charlson score δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντικά, ενώ η διάρκεια της επέμβασης, ο χρόνος υπότασης και το DHT παρέμειναν σημαντικά, υποδεικνύοντας επιπλέον μια στενή σχέση με τις επιπλοκές. Αυτό το αποτέλεσμα είναι σημαντικό, διότι ότι οι ιατροί θα έπρεπε ίσως να δίνουν ιδιαίτερη προσοχή όχι μόνο στην ηλικία και την φυσική κατάσταση του ασθενούς, αλλά και στην αναισθησιολογική καθημερινή πρακτική, συμπεριλαμβανομένων του DHT και της διεγχειρητικής υπότασης. Επιπρόσθετα, προσπάθειες για την οριοθέτηση του χειρουργικού χρόνου θα ήταν ίσως άξια λόγου.

Αφού το πρώτο μέρος της στατιστικής ανάλυσης ολοκληρώθηκε, μια δεύτερη ανάλυση, με τον χρόνο νοσηλείας ως εξαρτημένη μεταβλητή, έδειξε ότι ο χρόνος



υπότασης συνδέεται όχι μόνο με τις επιπλοκές, αλλά και με τον χρόνο νοσηλείας. Αυτό το εύρημα δείχνει ότι η διεγχειρητική υπόταση μπορεί να είναι σημαντική, καθώς συνδέεται με αμφοτέρους τους κινδύνους επιπλοκών και παράτασης του χρόνου νοσηλείας.

Τα συμπεράσματα που εξάγονται από αυτή την μελέτη είναι ότι οι διεγχειρητικοί αναισθησιολογικοί χειρισμοί μπορεί να ενέχονται στην κακή μετεγχειρητική έκβαση των ασθενών. Για τον λόγο αυτό ίσως θα έπρεπε να αναθεωρηθεί ο τρόπος προσέγγισης με στόχο την βελτίωση της έκβασης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για το DHT, διότι είναι ο μόνος εύκολα τροποποιούμενος παράγοντας απ' όσους μελετήθηκαν, ενώ η ηλικία δεν μπορεί να τροποποιηθεί και η φυσική κατάσταση του ασθενούς ή η διάρκεια της επέμβασης δύσκολα αλλάζουν.

Η υπόταση είναι επίσης σημαντική, αλλά παρά την προσοχή των αναισθησιολόγων για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και τις προσπάθειες αποφυγής της υπότασης, ο στόχος αυτός είναι δύσκολο να επιτευχθεί κατά την διάρκεια μείζονων επεμβάσεων. Είναι γνωστό ότι η αναισθησία, η χειρουργική επέμβαση και ο μετεγχειρητικός πόνος είναι ισχυρά αλληλεπιδρώντες παράγοντες, και μπορεί να επηρεάσουν το προφίλ των κυτοκινών (TNF και ιντερλευκίνη). Η φλεγμονώγης αντίδραση παίζει το σημαντικότερο ρόλο στην αποκατάσταση των ιστών και την θεραπευτική διαδικασία του ασθενούς, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, υποάρδρευση ιστών, διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού, και επιπλοκές όπως μόλυνση, ισχαιμία, ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, σήψη ή και θάνατο [4-10].

Έχει αναφερθεί στην διεθνή βιβλιογραφία ότι ο έλεγχος του βάθους αναισθησίας επηρεάζει τα επίπεδα του μετεγχειρητικού πόνου και μειώνει τις μετεγχειρητικές ανάγκες σε αναλγητικά [11,12], αλλά τα συγκεκριμένα ευρήματα αμφισβητήθηκαν από άλλες μελέτες με αντίθετα ευρήματα.[13] Επειδή στις εν λόγω έρευνες χρησιμοποιήθηκαν οπιοειδή για μετεγχειρητική αναλγησία, δεν είναι ξεκάθαρο πως το μεγάλο βάθος αναισθησίας με χαμηλές τιμές BIS θα μπορούσε να επηρεάσει την βαρύτητα της μετεγχειρητικής φλεγμονής, όταν η περιεγχειρητική αναλγησία επιτυγχάνεται με την χρήση αναλγητικών επισκληριδίων. Στην μελέτη μας επιλέξαμε την χαμηλή θωρακική επισκληρίδιο αναλγησία για διεγχειρητικό και μετεγχειρητικό έλεγχο του πόνου, διότι έχει αναδειχθεί ότι ελέγχει την καταβολική αντίδραση στο χειρουργικό ερέθισμα, έστω και αν δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τους δείκτες φλεγμονής ή τον χρόνο νοσηλείας.[14-17].

Αναπνευστική και γαστρεντερική δυσλειτουργία ήταν οι σημαντικότερες επιπλοκές που καταγράφηκαν στην μελέτη μας, ενώ άλλες μελέτες καταγράφουν καρδιολογικά συμβάματα ως το κύριο αίτιο θνητότητας μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [18]. Η διαφορά αυτή που φαίνεται, πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι στις άλλες μελέτες αξιολογούν συγκεκριμένες επεμβάσεις, όπως είναι οι αγγειοχειρουργικές, στην δική μας μελέτη οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ποικίλες κοιλιακές επεμβάσεις.

Επιπρόσθετα, στην μελέτη μας καταγράψαμε όλες τις μείζονες και ελλάσσονες επιπλοκές, ενώ άλλες μελέτες εστιάζουν μόνο στα σοβαρά συμβάματα, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγνοώντας τις ελλάσσονες επιπλοκές. Η γαστρεντερική δυσλειτουργία που καταγράφηκε στην μελέτη μας είναι σε συμφωνία με άλλες μελέτες που δείχνουν ότι το γαστρεντερικό σύστημα είναι εξαιρετικά ευαίσθητο στην υποάρδευση και στην απελευθέρωση κατεχολαμινών και φλεγμονωδών διάμεσων [19,20]. Αν και το χειρουργικό τραύμα στις κοιλιακές επεμβάσεις προφανώς επηρεάζει την λειτουργία του γαστρεντερικού, άλλη μελέτη έδειξε ότι το 32% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτός κοιλίας επεμβάσεις, όπως ολική αρθροπλαστική ισχίου, παρουσίασαν γαστρεντερική δυσλειτουργία μετεγχειρητικά [21]. Με βάση το γεγονός ότι τα αναισθητικά φάρμακα και οι αναισθητικές τεχνικές μπορούν να επηρεάσουν την φλεγμονώδη αντίδραση, τα ευρήματά μας προτείνουν ότι παρατεταμένη επέμβαση, παρατεταμένη διάρκεια μεγάλου βάθους αναισθησίας και διεγχειρητική υπόταση μπορεί να οξύνουν την φλεγμονώδη αντίδραση και να αυξήσουν τον αριθμό των επιπλοκών και ως εκ τούτου να αυξηθεί η νοσηρότητα, να εκτραπεί η έκβαση προς το χειρότερο, οδηγώντας ίσως σε αυξημένη θνησιμότητα εντός ενός ή δύο ετών [2,3].

Στους περιορισμούς της μελέτης περιλαμβάνεται ο σχεδιασμός της, καθότι οι μελέτες παρατήρησης γενικά θεωρούνται λιγότερο ακριβής σε σχέση με τις προοπτικές συγκριτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Επιπλέον είναι πιθανό το δείγμα μας να μην είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού, ούτε αρκετά μεγάλο σε μέγεθος ώστε να αναδείξει σημαντικά αποτελέσματα [1]. Προσπαθήσαμε να εξασφαλίσουμε την τυχαιοποίηση, μη βάζοντας κανένα άλλο κριτήριο επιλογής εκτός των κριτηρίων αποκλεισμού όπως αυτά ανφέρθηκαν ανωτέρω. Θα έπρεπε ίσως να δοθεί έμφαση στο γεγονός ότι οι αναισθησιολογικές και χειρουργικές ομάδες παρέμειναν οι ίδιες σε όλη την μελέτη και όλες οι επεμβάσεις ήταν εκλεκτικές ανοιχτής κοιλίας μεγάλης διάρκειας σε μια προσπάθεια να αποφευχθεί η μεταβλητότητα που σχετίζεται με αναισθησιολογικές και χειρουργικές τεχνικές ή με τις ιδιαίτερες ικανότητες κάθε γιατρού. Τέλος η επιλογή

κατάλληλων ανεξάρτητων μεταβλητών που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην διακύμανση τόσο των επιπλοκών όσο και του χρόνου νοσηλείας, είναι εξαιρετικά σημαντική στην πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση, διότι η εισαγωγή επιπρόσθετων ανεξάρτητων μεταβλητών στην ανάλυση μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα και την ερμηνεία τους. Είναι πιθανόν λοιπόν τα ευρήματά μας να είναι αποτέλεσμα τυχαίας μεταβλητότητας, αλλά άλλες μελέτες καταρρίπτουν ισχυρά αυτήν την υπόθεση.

Συμπερασματικά η μελέτη υποδεικνύει ότι οι επιπλοκές είναι κοινές μετά από εκλεκτικές μείζονες επεμβάσεις κοιλίας, συνδέονται με την υποκείμενη παθολογία, τους χειρουργικούς παράγοντες και επηρεάζονται από την αναισθησιολογική διαχείριση. Μεγάλης διάρκειας χαμηλές τιμές BIS και παρατεταμένη υπόταση κατά την διάρκεια των χειρουργείων σχετίζονται με κακή έκβαση των ασθενών, και μπορεί να καλύπτονται από συγχυτικούς παράγοντες όπως την ηλικία και τη φυσική κατάσταση. Λαμβάνοντας υπόψιν τους περιορισμούς της μελέτης θα λέγαμε ότι χρειάζονται καλά σχεδιασμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που θα αξιολογήσουν καλύτερα την επίδραση του μεγάλου βάθους αναισθησίας και θα καθορίσουν εάν η διατήρηση ενός σωστού βάθους αναισθησίας μπορεί να βελτιώσει την έκβαση.

## 6.5. Βιβλιογραφία

- [1] **Altman D.G.** Practical Statistics for Medical Research, 1<sup>st</sup> ed. London: Chapman & Hall; 1990.
- [2] **Monk T.G., Saini V., Weldon B.C. et al.** Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth. Analg.*, 2005; 100 (1): 4–10
- [3] **Lindholm M.L., Träff S., Granath F. et al.** Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth. Analg.*, 2009; 108 (2): 508–512.
- [4] **Salo M.** Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesth Scand.*, 1992; 36 (3): 201–220.
- [5] **Crozier T.A., Muller J.E., Quittkat D. et al.** Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Brit J Anaesth.*, 1994; 72 (3): 280–285.
- [6] **Kudoh A, Katagai H., Takazawa T. et al.** Plasma proinflammatory cytokine response to surgical stress in elderly patients. *Cytokine*, 2001; 15 (5): 270-273.
- [7] **Carli F.** Perioperative factors influencing surgical morbidity: what the anesthesiologist needs to know. *Can J Anesth.*, 1999; 46; R70-R79.
- [8] **Greisen J., Juhl C.B., Grøfte T. et al.** Acute pain induces insulin resistance in humans. *Anesthesiology*, 2001; 95 (3): 578-584.
- [9] **Thorell A., Efendic S., Gutniak M. et al.** Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *Eur J Surg.*, 1993; 159 (11-12): 593-599.
- [10] **Gurman G. M., Popescu M., Weksler N. et al.** Influence of the cortical electrical activity level during general anaesthesia on the severity of immediate postoperative pain in the morbidly obese. *Acta Anaesth Scand.*, 2003; 47 (7): 804-808.
- [11] **S. W. Henneberg S.W., Rosenborg D., Jensen E.W. et al.** Perioperative depth of anaesthesia may influence postoperative opioid requirements, *Acta Anaesth Scand.*, 2005; 49 (3): 293-296.

- [12] **Soumpasis I., Kanakoudis F., Vretzakis G. et al.** Deep anaesthesia reduces postoperative analgesic requirements after major urological procedures. *Eur J Anaesth.*, 2010; 27 (9): 801-806.
- [13] **Baldini G., Bagry H., Carli F.** Depth of anesthesia with desflurane does not influence the endocrine-metabolic response to pelvic surgery. *Acta Anaesth Scand.* 2008; 52 (1): 99-105.
- [14] **Møiniche S., Hjortsø N.C., Hansen B.L. et al.** The effect of balanced analgesia on early convalescence after major orthopaedic surgery. *Acta Anaesth Scand.*, 1994; 38 (4): 328-335.
- [15] **Kehlet H., Dahl J.B.** Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *The Lancet*, 2003; 362 (9399): 1921–1928.
- [16] **Kehlet H.** Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. In: Cousins M.J., Bridenbaugh P.O., editors. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. Philadelphia: JB Lippincott; 1998. p. 129-175.
- [17] **T. Christensen T., Kehlet H.** Postoperative fatigue. *World J Surg.*, 1993; 17 (2): 220–225.
- [18] **Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M. et al.** Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med.*, 1990; 323 (26): 1781–1788.
- [19] **Mythen M.G., Webb A.R.** Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med.*, 1994; 20 (2): 99-104.
- [20] **Mythen M.G., Webb A.R.** The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Intensive Care Med.*, 1994; 20 (3): 203-209.
- [21] **Bennett-Guerrero E., Welsby I., Dunn T.J. et al.** The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. *Anesth. Analg.*, 1999; 89 (2): 514–519.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η παρούσα διατριβή έλαβε έγκριση από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, τμήμα Ιατρικής και εν συνεχεία εκπονήθηκε στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας με την συμμετοχή της Πανεπιστημιακής αναισθησιολογικής κλινικής καθώς και Πανεπιστημιακών χειρουργικών κλινικών.

Στην μελέτη συμμετείχαν 248 ασθενείς, που τυχαία προσήλθαν στο νοσοκομείο, από την έναρξή της έως την ολοκλήρωσή της και χρειάστηκε να υποβληθούν σε μείζονες επεμβάσεις κοιλίας άνω των δύο ωρών. Από την μελέτη αποκλείστηκαν άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών, έγκυες και άτομα με διαταραχές επικοινωνίας.

Στόχος μας ήταν να γίνει πλήρης καταγραφή των αναισθησιολογικών χειρισμών κατά την διάρκεια των επεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένου και του βάθους αναισθησίας με την χρήση του BIS INDEX, καθώς και ολόκληρη η μετεγχειρητική πορεία των ασθενών αυτών έως την τελική έκβασή τους, (έξοδος από το νοσοκομείο, μεταφορά σε ΜΕΘ ή θάνατος).

Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν καταχωρήθηκαν σε φύλο excel, και εν συνεχεία αναλύθηκαν στατιστικά με τη βοήθεια του προγράμματος SPSS (statistical package for social sciences), έκδοση 17 στατιστικού λογισμικού πακέτου (SPSS inc., Chicago, IL). Δύο μεταβλητές ορίστηκαν ως εξαρτημένες, οι επιπλοκές και ο χρόνος νοσηλείας. Ορίστηκαν τα cut off points και βάση αυτών οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση (Multivariate Logistic Regression) χρησιμοποιήθηκε μετά για να προσαρμόσει τον όποιο σχετικό κίνδυνο που είχε αποδοθεί σε μία ανεξάρτητη μεταβλητή ο οποίος όμως μπορεί να προερχότανε από άλλη μεταβλητή λόγω αλληλεπίδρασης. Επίσης χρησιμοποιήθηκε το τεστ Hosmer-Lemeshow για το αν το μοντέλο μας (MLR) αποδίδει καλά τα δεδομένα, καθώς και διαγνωστικά συγγραμικότητας (Eigen values and condition indexes), ώστε να διαπιστωθεί αν η συγγραμικότητα των ανεξάρτητων μεταβλητών ήταν προβληματική για το μοντέλο. Οι παρατηρούμενες συσχετίσεις εκφράστηκαν ως σταθμισμένη αναλογία πιθανοτήτων (Odds ratio) με διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval) 95%. Ένα αποτέλεσμα θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό όταν  $P < 0.05$ .

Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης έδειξαν ότι η μεταβλητότητα της εξηρημένης μεταβλητής «επιπλοκές» μπορούσε να αποδοθεί σε παράγοντες όπως τη διάρκεια του χειρουργείου, η υπόταση και το «βάθος αναισθησίας» (BIS<40). Η πιθανότητα κάποιος ασθενής που έχει τους παραπάνω παράγοντες βρέθηκε αυξημένη για να πάθει κάποια επιπλοκή, 4.17 φορές παραπάνω (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.079-16.117, P=0.038) εφόσον είχε «πέσει σε κόμα» (βαθιά αναισθησία), 2.95 φορές παραπάνω (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.117-7.773, P=0.029) εφόσον είχε πολύωρο χειρουργείο και 4.67 φορές (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.744-12.508, P=0.002) εφόσον είχε διεγχειρητική υπόταση. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με βαθιά αναισθησία ανέπτυξαν επιπλοκές (56%) συγκρινόμενοι με αυτούς με κανονική αναισθησία (5,2%). Επιπλέον 36% των ασθενών με οιαδήποτε επιπλοκή έμειναν περισσότερο στο Νοσοκομείο συγκρινόμενοι με αυτούς που δεν είχαν καμία (0.8%).

Η αρχική μας υπόθεση ότι το μεγάλο βάθος αναισθησίας (BIS<40) δεν θα είχε καμία επίπτωση στην έκβαση των ασθενών καταρρίφθηκε καθώς τα αποτελέσματά μας έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ μεγάλου βάθους αναισθησίας και επιπλοκών.

Τα αποτελέσματά μας ενισχύουν τα ευρήματα αναδρομικών μελετών που συσχετίζουν το μεγάλο βάθος αναισθησίας με αυξημένα ποσοστά θνητότητας σε βάθος ενός έτους, καθώς φαίνεται ότι στο πρώιμο μετεγχειρητικό στάδιο οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό επιπλοκών.

Στους περιορισμούς της μελέτης περιλαμβάνεται ο σχεδιασμός της, καθότι οι μελέτες παρατήρησης γενικά θεωρούνται λιγότερο ακριβής σε σχέση με τις προοπτικές συγκριτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Επιπλέον είναι πιθανό το δείγμα μας να μην είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού, ούτε αρκετά μεγάλο σε μέγεθος ώστε να αναδείξει σημαντικά αποτελέσματα. Τέλος η επιλογή κατάλληλων ανεξάρτητων μεταβλητών που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην διακύμανση τόσο των επιπλοκών όσο και του χρόνου νοσηλείας, είναι εξαιρετικά σημαντική στην πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση, διότι η εισαγωγή επιπρόσθετων ανεξάρτητων μεταβλητών στην ανάλυση μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα και την ερμηνεία τους. Είναι πιθανόν λοιπόν τα ευρήματά μας να είναι αποτέλεσμα τυχαίας μεταβλητότητας, αλλά άλλες μελέτες καταρρίπτουν ισχυρά αυτήν την υπόθεση.

Συμπερασματικά η μελέτη υποδεικνύει ότι οι επιπλοκές είναι κοινές μετά από εκλεκτικές μείζονες επεμβάσεις κοιλίας, συνδέονται με την υποκείμενη παθολογία, τους χειρουργικούς παράγοντες και επηρεάζονται από την αναισθησιολογική διαχείριση. Μεγάλης διάρκειας χαμηλές τιμές BIS και παρατεταμένη υπόταση κατά την διάρκεια των χειρουργείων σχετίζονται με κακή έκβαση των ασθενών, και μπορεί να καλύπτονται από συγχυτικούς παράγοντες όπως την ηλικία και τη φυσική κατάσταση. Λαμβάνοντας υπόψιν τους περιορισμούς της μελέτης θα λέγαμε ότι χρειάζονται καλά σχεδιασμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που θα αξιολογήσουν καλύτερα την επίδραση του μεγάλου βάθους αναισθησίας και θα καθορίσουν εάν η διατήρηση ενός σωστού βάθους αναισθησίας μπορεί να βελτιώσει την έκβαση.