



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ»

Σύγκριση τεχνικών για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από χολοπαγκρεατική εκτροπή για τη θεραπεία της νοσογόνου παχυσαρκίας, με τη χορήγηση επισκληριδίου αναλγησίας με τοπικό αναισθητικό (λεβοβοπιβακαΐνη) και οπιοειδές (μορφίνη).

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ Α. ΖΩΤΟΥ

Αναισθησιολόγος

ΠΑΤΡΑ, 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Φώτης Καλφαρέντζος, Καθηγητής Χειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών, Επιβλέπων Καθηγητής
2. Φωτεινή Φλίγκου, Επίκουρος Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
3. Γεώργιος Σκρουμπής, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Φώτης Καλφαρέντζος, Καθηγητής Χειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών, Επιβλέπων Καθηγητής
2. Φωτεινή Φλίγκου, Επίκουρος Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
3. Γεώργιος Σκρουμπής, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
4. Μιχάλης Σταυρόπουλος, Καθηγητής Χειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
5. Δημήτριος Κούκουρας, Καθηγητής Χειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
6. Κωνσταντίνος Παναγόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
7. Ιωάννης Κεχαγιάς, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών

Στους γονείς μου και στον σύζυγό μου, Χρήστο

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης θα ήταν αδύνατη χωρίς την ουσιαστική συμβολή καθηγητών και συναδέλφων, στους οποίους θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη. Συγκεκριμένα:

Στον Καθηγητή Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Πατρών κ. Κρίτωνα Φίλο, έναν εξαιρετικό άνθρωπο και επιστήμονα χωρίς τη βοήθεια του οποίου η παρούσα διατριβή θα ήταν αδύνατον να πραγματοποιηθεί. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για το σχεδιασμό της μελέτης, τις χρήσιμες συμβουλές του, τη βοήθειά του στην ανάλυση των δεδομένων, στην πραγματοποίηση των επιστημονικών δημοσιεύσεων, καθώς και στη συγγραφή της παρούσας διατριβής.

Στον Καθηγητή Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Πατρών κ. Φώτη Καλφαρέντζο με τον οποίο είχα μια άψογη συνεργασία κατά την πραγματοποίηση της συλλογής περιστατικών. Ήταν μια επίπονη προσπάθεια που απαιτούσε χρόνο και άριστη συνεργασία με το τμήμα χειρουργικής και τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την κατανόηση και την βοήθειά του. Τον ευχαριστώ επίσης για την αμέριστη βοήθειά του στην πραγματοποίηση των επιστημονικών δημοσιεύσεων.

Στην Επίκουρο Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας κ. Φωτεινή Φλίγκου και τον Επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής κ. Γεώργιο Σκρουμπή για τη βοήθειά τους στην πραγματοποίηση των επιστημονικών δημοσιεύσεων και

τις πολύτιμες και ουσιώδεις επισημάνσεις τους στην παρουσίαση αυτής της εργασίας.

Τον Καθηγητή Χειρουργικής κ. Μιχάλη Σταυρόπουλο, τον Καθηγητή Χειρουργικής κ. Δημήτριο Κούκουρα, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής κ. Κωνσταντίνο Παναγόπουλο και τον Επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής κ. Ιωάννη Κεχαγιά, μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, για τη συμμετοχή και τις πολύτιμες διορθώσεις στην τελική διαμόρφωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Στους συναδέλφους αναισθησιολόγους Αθηνά Σιαμπαλιώτη, Πένυ Τάγαρη και Λεωνίδα Παρίδη για την πολύτιμη βοήθειά τους και την άριστη συνεργασία τους κατά την συλλογή των δεδομένων της παρούσας μελέτης.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ, επίσης, στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του αναισθησιολογικού τμήματος του Π.Γ.Ν. Πάτρας, για τη βοήθεια και την ανοχή τους κατά τη φάση των χειρουργικών επεμβάσεων των ασθενών και συλλογής των δεδομένων.

Ζώτου Αναστασία

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει δημοσιευτεί στα εξής διεθνή περιοδικά και έχει παρουσιαστεί στα εξής διεθνή και ελληνικά συνέδρια:

1. Πλήρεις δημοσιεύσεις:

- 1.1 **Zotou A.**, Siampalioti A., Tagari P., Paridis L., Kalfarentzos F., Filos K.S.: Does Epidural Morphine Loading in Addition to Thoracic Epidural Analgesia Benefit the Postoperative Management of Morbidly Obese Patients Undergoing Open Bariatric Surgery? A Pilot Study. **Obesity Surgery 2014**, accepted for publication
(DOI:10.1007/s11695-014-1305-z)

2. Περιλήψεις ανακοινώσεων σε διεθνή συνέδρια δημοσιευμένες σε διεθνή περιοδικά:

- 2.1 **Zotou A.**, Filos K.S., Siampalioti A., Georgiou P., Monantera G., Paridis L. «Postoperative epidural analgesia in patients undergoing weight loss surgery: Does the addition of morphine to low (0.1%) or high dose (0.2%) levo-bupivacaine improve ambulation and bowel function?» **European Journal of Anaesthesia** June 2011, Volume 28,p 203.

3. Παρουσιάσεις σε Διεθνή Συνέδρια:

- 3.1 **Zotou A.**, Filos K.S., Siampalioti A., Georgiou P., Monantera G., Paridis L. «Postoperative epidural analgesia in patients undergoing weight loss surgery: Does the addition of morphine to low (0.1%) or high dose (0.2%) levo-bupivacaine improve ambulation and bowel function?» **Euroanaesthesia 2011**, Amsterdam, June 11-14.

4. Παρουσιάσεις σε Ελληνικά Συνέδρια :

- 4.1 **Ζώτου Α.**, Σιαμπαλιώτη Α., Γεωργίου Π., Μονάντερα Γ., Τάγαρη Π., Παρίδης Λ., Φίλος Σ. Κ. « Μετεγχειρητική επισκληρίδιος αναλγησία σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο απώλειας βάρους : Η προσθήκη μορφίνης σε μικρές (0,1%) ή μεγάλες δόσεις (0,2%) λεβοβουπιβακαΐνης, βελτιώνει την κινητοποίηση και τη λειτουργία του εντέρου ;» **19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογία, Αλεξανδρούπολη, 11-15 Μαΐου, 2011.**

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Παχυσαρκία.....	19
1.1 Ορισμός.....	19
1.2 Επιδημιολογία της παχυσαρκίας.....	21
1.2.1 Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στις ΗΠΑ.....	22
1.2.2 Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ευρώπη.....	22
1.2.3 Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ελλάδα.....	23
2. Αιτιολογία-παθογένεια της παχυσαρκίας.....	25
2.1 Γενετική προδιάθεση.....	25
2.2 Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες.....	25
2.3 Τρόπος ζωής: Διαιτητικοί παράγοντες/Φυσική δραστηριότητα....	25
2.4 Νοσήματα – Φάρμακα.....	26
2.5 Ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου.....	26
3. Ταξινόμηση της παχυσαρκίας.....	27
4. Συστηματικές επιπτώσεις της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας....	29
4.1 Επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα.....	29
4.1.1 Παχυσαρκία και πνευμονική λειτουργία.....	29
4.1.2 Παχυσαρκία και ανώτερος αεραγωγός.....	33
4.2 Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	36
4.2.1 Αιμοδυναμικές – Λειτουργικές μεταβολές.....	36
4.2.2 Καρδιαγγειακές παθήσεις.....	37
4.2.3 Καρδιαγγειακές παθήσεις και θνησιμότητα στη νοσογόνο παχυσαρκία.....	40
4.3 Μεταβολικά νοσήματα.....	40
4.3.1 Παθοφυσιολογία.....	40
4.3.2 Σακχαρώδης διαβήτης.....	41
4.3.3 Δυσλιπιδαιμία.....	41
4.3.4 Μεταβολικό σύνδρομο.....	41
4.4 Επιπτώσεις στο γαστρεντερικό σύστημα.....	42
4.4.1 Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.....	42
4.4.2 Λιπώδης διήθηση του ήπατος – Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.....	43

4.5	Επιπτώσεις στο ουρογεννητικό σύστημα.....	43
4.6	Επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό.....	43
4.7	Επιπτώσεις στο αιμοποιητικό.....	44
4.8	Επίπτωση της παχυσαρκίας στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.....	44
5.	Θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.....	45
5.1	Συντηρητική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.....	45
5.1.1	Τροποποίηση της συμπεριφοράς.....	45
5.1.2	Διαιτητικές αλλαγές.....	45
5.1.3	Άσκηση.....	46
5.1.4	Φαρμακευτική αγωγή.....	46
5.2	Χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.....	47
5.2.1	Είδη χειρουργικών επεμβάσεων.....	47
5.2.2	Αποτελέσματα της χειρουργικής της παχυσαρκίας.....	53
5.2.3	Θνησιμότητα των χειρουργικών επεμβάσεων της παχυσαρκίας.....	54
5.2.4	Νοσηρότητα των χειρουργικών επεμβάσεων της παχυσαρκίας.....	54
6.	Προεγχειρητική αναισθησιολογική εκτίμηση των ασθενών με κλινικά σοβαρή παχυσαρκία.....	57
6.1	Εκτίμηση του καρδιαγγειακού συστήματος.....	57
6.2	Εκτίμηση του αναπνευστικού συστήματος.....	58
6.3	Εκτίμηση θρομβοεμβολικής νόσου.....	59
7.	Διεγχειρητική αναισθησιολογική αντιμετώπιση των ασθενών με κλινικά σοβαρή παχυσαρκία.....	61
7.1	Προνάρκωση.....	61
7.2	Τοποθέτηση του ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι.....	61
7.3	Monitoring.....	62
7.4	Προοξυγόνωση.....	63
7.5	Διαχείριση του αεραγωγού.....	64
7.6	Εισαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας – Φαρμακολογική προσέγγιση.....	64
7.7	Μηχανικός αερισμός.....	65
8.	Πόνος.....	67
8.1	Ορισμός.....	67
8.2	Ταξινόμηση του πόνου βάσει της διάρκειάς του : Οξύς – Χρόνιος πόνος.....	67

8.3 Ταξινόμηση του πόνου βάσει της παθοφυσιολογίας :	
Αλγαισθητικός – Νευροπαθητικός – Ψυχογενής.....	68
9. Οξύς μετεγχειρητικός πόνος.....	69
9.1 Ορισμός.....	69
9.2 Παθοφυσιολογία του οξέως μετεγχειρητικού πόνου.....	69
10. Συστηματικές επιπτώσεις του οξέος μετεγχειρητικού πόνου.....	75
10.1 Νευροενδοκρινικές – φλεγμονώδεις αντιδράσεις.....	75
10.2 Επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα.....	75
10.3 Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	76
10.4 Επιπτώσεις στο γαστρεντερικό σύστημα.....	76
10.5 Επιπτώσεις στον μηχανισμό πήξης.....	77
10.6 Επιπτώσεις στον ανοσολογικό μηχανισμό.....	77
11. Μέθοδοι αξιολόγησης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου.....	79
11.1 Οπτική Αναλογική Κλίμακα.....	79
11.2 Αριθμητική κλίμακα βαθμονόμησης.....	80
11.3 Λεκτική περιγραφική κλίμακα.....	80
12. Μέθοδοι αντιμετώπισης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου.....	81
12.1 Συστηματική χορήγηση αναλγητικών	81
12.2 Περιοχική χορήγηση αναλγητικών:επισκληριδίως, ενδοραχιαίως.....	83
12.3 Συνδυασμένη, ισοζυγισμένη αναλγησία.....	84
12.4 Προληπτική αναλγησία (pre-emptive analgesia)	85
13. Επισκληρίδια αναλγησία.....	87
13.1 Ιστορική αναδρομή.....	87
13.2 Ανατομία του επισκληρίδιου χώρου.....	89
13.3 Φυσιολογία της επισκληρίδιας αναλγησίας.....	91
13.4 Πλεονεκτήματα επισκληρίδιας αναλγησίας.....	92
13.5 Μειονεκτήματα επισκληρίδιας αναλγησίας.....	96
13.6 Φάρμακα που χορηγούνται για επισκληρίδια αναλγησία.....	98
14. Μορφίνη.....	99
14.1 Φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.....	99
14.1.1 Τρόπος δράσης της μορφίνης – υποδοχείς οπιοειδών....	102
14.1.2 Κύριες δράσεις της μορφίνης.....	103
14.2 Μηχανισμός δράσης της μορφίνης επισκληριδίως.....	106
15. Τοπικά αναισθητικά	109
15.1 Τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου.....	113
15.1.1 Λιδοκαΐνη.....	113

15.1.2 Βουπιβακαΐνη.....	113
15.1.3 Ροπιβακαΐνη.....	115
15.2 Λεβοβουπιβακαΐνη.....	116
15.2.1 Φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.....	117
15.2.2 Μηχανισμός δράσης μετά από επισκληρίδια έγχυση...	120
16. Μετεγχειρητική αναλγησία σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία μετά από χειρουργείο απώλειας βάρους - Νεότερα δεδομένα.....	123
17. Μετεγχειρητική αναισθησιολογική παρακολούθηση των ασθενών με κλινικά σοβαρή παχυσαρκία.....	129
17.1 Μετεγχειρητικές επιπτώσεις μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων στο αναπνευστικό σύστημα ασθενών με κλινικά σοβαρή παχυσαρκία.....	129
17.1.1 Μετεγχειρητική υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος.....	130
17.2 Μετεγχειρητική κινητοποίηση του εντέρου μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.	131

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή - Σκοπός της μελέτης.....	139
2. Υλικό και Μέθοδολογία.....	143
2.1 Ασθενείς.....	143
2.2 Πρωτόκολλο της μελέτης	144
2.3 Ομάδες του πρωτοκόλλου της μελέτης.....	151
2.4 Συλλογή των δεδομένων.....	153
2.5 Διαδικασία Τυχαιοποίησης και εξασφάλισης τυφλής μεθόδου.....	154
2.6 Στοιχεία στατιστικής.....	154
2.6.1 Εισαγωγή στην Περιγραφική στατιστική.....	155
2.6.2 Εισαγωγή στην στατιστική συμπερασματολογία.....	158
2.6.3 Ανάλυση Ποσοτικών μεταβλητών.....	160
2.7 Στατιστική ανάλυση παρούσας μελέτης.....	164
3. Αποτελέσματα.....	165
3.1 Σχεδιάγραμμα μελέτης και δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών..	165
3.2 Μετεγχειρητικός πόνος.....	165

3.3 Κατανάλωση μορφίνης και λεβοβουπιβακαΐνης.....	168
3.4 Μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία – Σπироμέτρηση και αέρια αίματος.....	173
3.5 Μετεγχειρητική λειτουργία του Γαστρεντερικού Συστήματος (ΓΕΣ)...	173
3.6 Μετεγχειρητική κινητοποίηση ασθενών.....	177
3.7 Μετεγχειρητικές Αιμοδυναμικές Παράμετροι.....	179
3.8 Επιπλοκές Θωρακικής Επισκληριδίου Αναλγησίας – Παρενέργειες φαρμάκων.....	180
4. Συζήτηση.....	181
4.1 Αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου.....	181
4.2 Μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία.....	184
4.3 Ασφάλεια μετεγχειρητικής αναλγησίας σε ασθενείς με Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου.....	186
4.4 Επαναλειτουργία του εντέρου και κινητοποίηση των ασθενών.....	187
4.5 Μετεγχειρητικές Αιμοδυναμικές Παράμετροι.....	190
4.6 Παρενέργειες φαρμάκων ή της Θωρακικής Επισκληριδίου Αναλγησίας.....	191
4.7 Περιορισμοί της μελέτης.....	192
5. Συμπεράσματα.....	193
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	195
SUMMARY.....	197
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	199

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία, δηλαδή η αύξηση του λιπώδους ιστού του σώματος, είναι μια πολυπαραγοντική, χρόνια νόσος που συνδέεται με γενετικά, μεταβολικά, και περιβαλλοντικά αίτια και συνοδεύεται από πολλές παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης ¹. Η ραγδαία αύξηση, όμως, του επιπολασμού της παχυσαρκίας και των συνοδών της προβλημάτων και η συνειδητοποίηση ότι το κόστος αυτού του προβλήματος σε ανθρώπινες ζωές και ιατροφαρμακευτικές δαπάνες γινόταν σημαντικά υψηλό, έκανε τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1985 να δεχθεί την παχυσαρκία ως νόσο και το 1997 να την αποδεχθεί ως μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, που παίρνει διαστάσεις πανδημίας ¹⁻⁷. Πράγματι, μόνο στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι το 65% του πληθυσμού είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, περισσότεροι από 300.000 θάνατοι το χρόνο αποδίδονται στην παχυσαρκία και περισσότερα από 100 δις δολάρια το χρόνο ξοδεύονται ως ιατροφαρμακευτικές δαπάνες για την αντιμετώπιση νοσημάτων που συνοδεύουν την παχυσαρκία ^{7,8}.

1.1 Ορισμός της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία ορίζεται ως η νόσος που χαρακτηρίζεται από αύξηση του λιπώδους ιστού του σώματος ⁷. Προέρχεται από τη λατινική λέξη *obesus* που σημαίνει «παχαίνω τρώγοντας» ⁹. Η περιεκτικότητα του σώματος σε λιπώδη ιστό διαφέρει μεταξύ των ατόμων και εξαρτάται από περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες, από το φύλο και από το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας ^{2,5}. Στις δυτικές αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες κοινωνίες η περιεκτικότητα σε λίπος του σώματος ενός ενήλικα κυμαίνεται μεταξύ 20% -30% στις γυναίκες, 15%-28% στους άνδρες, ενώ σε επαγγελματίες αθλητές κυμαίνεται μεταξύ 7%-12% ⁹.

Ακριβείς μετρήσεις της περιεκτικότητας του σώματος σε λιπώδη ιστό απαιτούν εξειδικευμένες τεχνικές με τη χρήση αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας, που δεν είναι εύκολο να εφαρμόζονται στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Αποτέλεσμα αυτού, είναι η παχυσαρκία να εκτιμάται με βάση το υπερβάλλον βάρος και όχι το υπερβάλλον λίπος ^{4,8-11}. Ο πιο ευρέως διαδεδομένος τρόπος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της παχυσαρκίας είναι ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index-BMI), ενώ ένας άλλος τρόπος είναι ο υπολογισμός του ποσοστού αύξησης του ολικού βάρους σε σχέση με το ιδανικό βάρος σώματος ^{4,8-12}.

1.1.1 Ορισμός της παχυσαρκίας με βάση το BMI.

Το 1997 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας πρότεινε το BMI ως καταλληλότερη μέθοδο εκτίμησης της παχυσαρκίας. Είναι ο δείκτης που προτάθηκε το 1832 από τον μαθηματικό Adolphe Quetelet¹³ και έκτοτε χρησιμοποιείται ευρέως στις κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες. Υπολογίζεται ως εξής^{6;8}:

$$BMI = \frac{\text{Total Body Weight (kg)}}{\text{Height}^2 (m^2)}$$

Τα όρια του BMI που θεωρούνται φυσιολογικά, καθώς και αυτά που καθορίζουν τις ομάδες των υπέρβαρων και των παχυσάρκων βασίστηκαν σε επιδημιολογικές μελέτες και δεδομένα από τις Αμερικανικές ασφαλιστικές εταιρίες. Κάθε όριο BMI μεταξύ των ομάδων συνοδεύεται από σαφή αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας, ενώ οι τιμές του BMI που θεωρούνται φυσιολογικές εμφανίζουν τα χαμηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας^{1;9}.

Η ταξινόμηση της παχυσαρκίας με βάση το BMI και η σχέση κάθε επιπέδου με τον κίνδυνο εμφάνισης συνοδών νοσημάτων φαίνεται στον **πίνακα 1**^{4;6;8;9;11;14}.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	BMI (kg/m ²)	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΥΝΟΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ
Φυσιολογικό	18,5 - 24,9	Μέσος όρος
Υπέρβαρος	25 – 29,9	Αυξημένος
Παχυσαρκία : Ομάδα I	30 – 34,9	Υψηλός
Κλινικά σοβαρή παχυσαρκία : Ομάδα II	35 – 39,9	Πολύ υψηλός
Κλινικά σοβαρή παχυσαρκία : Ομάδα III	40 – 49,9	Εξαιρετικά υψηλός
Super παχυσαρκία : Ομάδα IV	≥ 50	Υπερβολικά υψηλός

Πίνακας 1 : Ταξινόμηση της παχυσαρκίας με βάση το BMI και συσχέτιση με τον κίνδυνο νοσηρότητας. Τροποποιημένο κατά Cheah και συν.: Anesthesia, 2005⁴.

Αν και το BMI είναι απλός και πρακτικός δείκτης για την εκτίμηση της παχυσαρκίας, υποπίπτει σε κάποιους περιορισμούς. Δεν λαμβάνει υπόψιν το φύλο, την κατανομή του λίπους και δεν διαφοροποιεί το υπερβάλλον λίπος από την υπερβάλλουσα μυϊκή μάζα, με αποτέλεσμα ένας γυμνασμένος ασθενής να κινδυνεύει να χαρακτηριστεί υπέρβαρος ή ακόμα και παχύσαρκος, παρόλο που η περιεκτικότητα του σώματός του σε λίπος μπορεί να είναι μικρότερη από το μέσο όρο^{9;15}.

1.1.2 Ορισμός της παχυσαρκίας με βάση τη σχέση του ολικού βάρους σώματος με το ιδανικό βάρος σώματος.

Ένας άλλος τρόπος εκτίμησης της παχυσαρκίας είναι ο υπολογισμός του ποσοστού του ολικού βάρους σώματος (Total Body Weight – TBW) που υπερβαίνει το ιδανικό βάρος σώματος (Ideal Body Weight – IBW)¹⁰. Το IBW είναι το βάρος που, σύμφωνα με τα δεδομένα των ασφαλιστικών εταιριών, εμφανίζει τη μικρότερη θνησιμότητα, για δεδομένο ύψος και φύλο⁹. Ο ακριβής υπολογισμός του IBW γίνεται με βάση τη σχέση του Devine^{12;16}:

$$1) \text{ IBW (Άνδρες) } = 49.9 \text{ kg} + 0.89 \times [\text{Υψος (cm)} - 152,4]$$

$$2) \text{ IBW (Γυναίκες) } = 45.4 \text{ kg} + 0.89 \times [\text{Υψος (cm)} - 152,4]$$

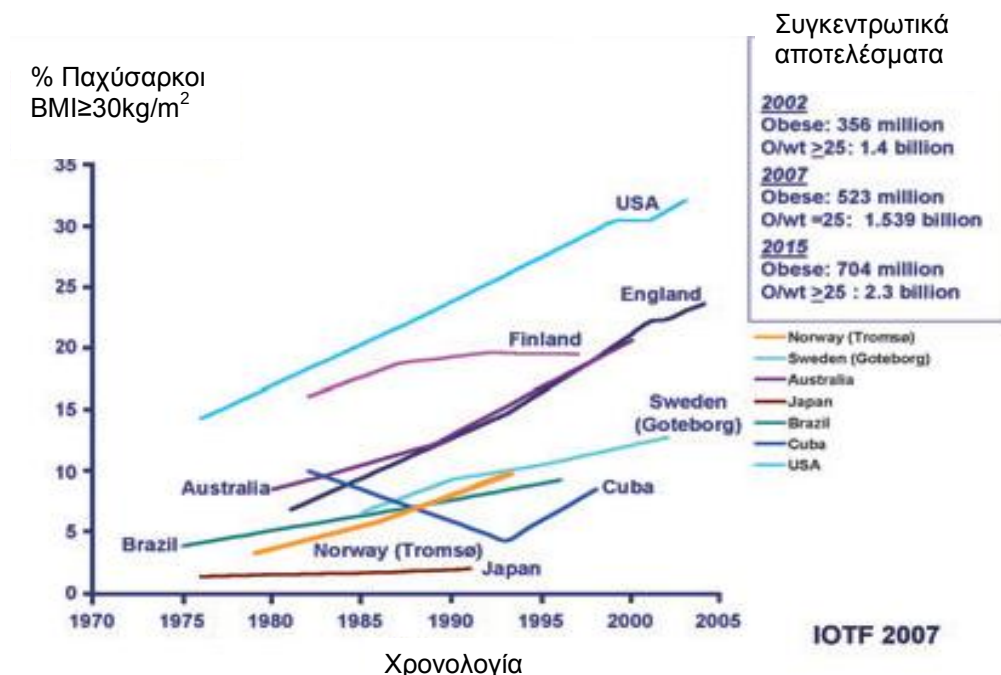
Ένας άλλος πιο εύκολος και πρακτικός τρόπος υπολογισμού του IBW είναι με την εφαρμογή της σχέσης του Broca όπου : $\text{IBW} = \text{Ύψος} - \chi$, όπου $\chi = 100$, για τους άνδρες και $\chi = 105$ για τις γυναίκες⁹.

Το φυσιολογικό βάρος σώματος κυμαίνεται σε τιμές μεταξύ $\pm 10\%$ από το IBW, ενώ παχύσαρκος θεωρείται ο ασθενής του οποίου το TBW υπερβαίνει το 120% του IBW^{10;12}.

1.2 Επιδημιολογία της παχυσαρκίας

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και της διεθνούς ομάδας μελέτης της παχυσαρκίας (International Obesity Task Force- IOTF) υπολογίζεται ότι υπάρχουν περισσότεροι από 500 εκατομμύρια παχύσαρκοι παγκοσμίως, ενώ η τάση του επιπολασμού είναι αυξητική¹. Υπολογίζεται ότι το 2015 θα υπάρχουν 704 εκατομμύρια παχύσαρκοι και 2,3 δισεκατομμύρια υπέρβαροι παγκοσμίως, όπως φαίνεται και στο **σχεδιάγραμμα 1**¹. Ο παγκόσμιος επιπολασμός

της παχυσαρκίας, παρουσιάζει ευρεία διακυμανση που κυμαίνεται από 3%-5% στην Κίνα και στην Ιαπωνία¹⁷ και φτάνει το 75% στη Σαμόα¹⁸.



Σχεδιάγραμμα 1: Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ως ποσοστό του πληθυσμού κάθε χώρας και η αυξητική του τάση, σύμφωνα με δεδομένα της International Obesity Task Force (IOTF) το 2007. O/wt= υπέρβαροι .Τροποποιημένο κατά James και συν.: J. of Internal Medicine, 2008¹.

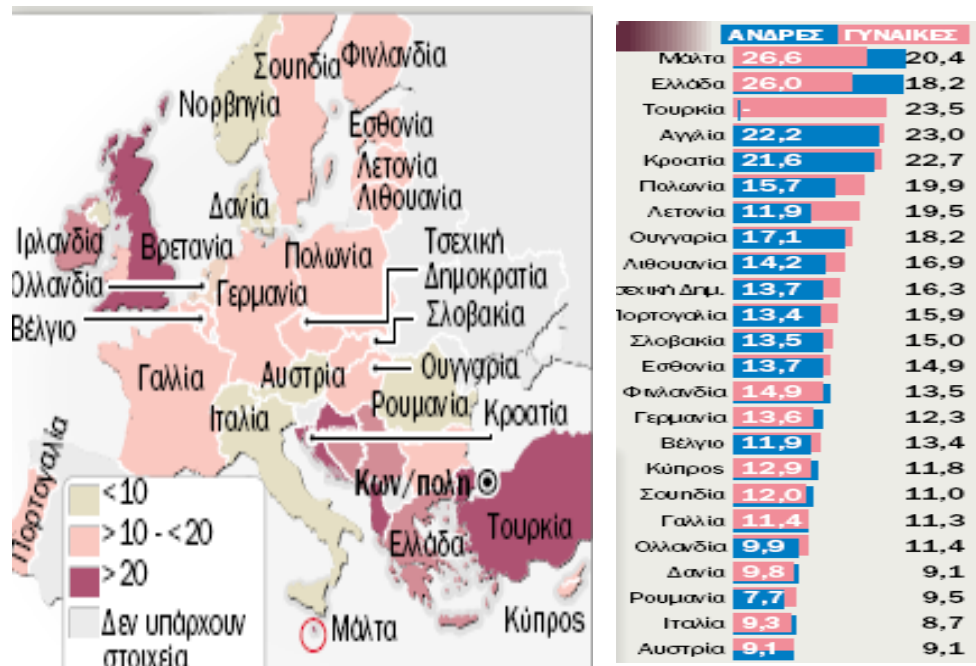
1.2.1 Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στις Η.Π.Α.

Με βάση πρόσφατα στοιχεία του 2006 από τη βάση δεδομένων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 30% του πληθυσμού των ΗΠΑ ήταν παχύσαρκοι, ενώ το 66% ήταν υπέρβαροι, γεγονός που την τοποθετεί στις χώρες με τον μεγαλύτερο πληθυσμό παχύσαρκων ατόμων (βλ. **σχεδιάγραμμα 1**)⁵. Παράλληλα, ο επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας στις ΗΠΑ αυξάνεται με ταχύτατους ρυθμούς¹⁹. Το 60%-85% των παχύσαρκων παιδιών θα εξελιχθούν σε παχύσαρκους ενήλικες⁴.

1.2.2 Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ευρώπη

Σύμφωνα με τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ευρώπη παρουσιάζει ευρεία διακύμανση μεταξύ των κρατών και κυμαίνεται από 9-26%. Η Μάλτα, η Ελλάδα, η Τουρκία, η

Αγγλία και η Κροατία καταγράφουν τα υψηλότερα ποσοστά σε παχύσαρκους ενήλικες και παιδιά, ενώ η Ρουμανία, η Δανία, η Ιταλία και η Αυστρία τα μικρότερα, όπως φαίνεται και στην **εικόνα 1** ^{1:20}.



Εικόνα 1 : Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ευρώπη ανά χώρα και ανά φύλο, σύμφωνα με δεδομένα του 2006 του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Στην κατάταξη φαίνεται η Ελλάδα να είναι δεύτερη κατά σειρά χώρα στον επιπολασμό της παχυσαρκίας στην Ευρώπη.

1.2.3 Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ελλάδα

Τα δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της παχυσαρκίας στην Ελλάδα προέρχονται από μια επιδημιολογική μελέτη των Καπάνταη και συν. του έτους 2006, σε ένα δείγμα 17.341 ανδρών και γυναικών, που έδειξε ότι ο συνολικός επιπολασμός της παχυσαρκίας είναι 22,5% (26% στους άνδρες και 18,2% στις γυναίκες) (βλ. **εικόνα 1**). Παράλληλα, ο συνολικός επιπολασμός των υπέρβαρων ανέρχεται στο 35,2% (41,1% στους άνδρες και 29,9% στις γυναίκες) ²¹.

2. Αιτιολογία – Παθογένεια της παχυσαρκίας

2.1 Γενετική προδιάθεση

Οι μελέτες σχετικά με τη γενετική προδιάθεση της παχυσαρκίας ξεκίνησαν όταν παρατηρήθηκε ότι τα παιδιά παχύσαρκων γονέων είχαν 70% κίνδυνο να γίνουν παχύσαρκα σε αντίθεση με τα παιδιά γονέων με φυσιολογικό βάρος που ο αντίστοιχος κίνδυνος ήταν 20%. Επίσης τα υιοθετημένα παιδιά ακολουθούσαν το πρότυπο του βάρους των φυσικών τους γονέων και όχι των θετών, γεγονός που υποστηρίζει ισχυρά την ύπαρξη της γενετικής προδιάθεσης στην παχυσαρκία ⁹.

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί περισσότερα από 40 γονίδια και 200 χρωμοσωμικές περιοχές που ρυθμίζουν τον μεταβολικό ρυθμό, την κατανομή του λίπους, τις διατροφικές συνήθειες κ.α.^{5;7;22}. Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων αυτών έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη παχυσαρκίας όταν βρεθούν σε κοινωνικο-οικονομικό περιβάλλον που ευνοεί την ανάπτυξή της ²². Μεταλλάξεις, όμως, αυτών των γονιδίων είναι υπεύθυνες μόνο για το 5% των παχύσαρκων ατόμων, γεγονός που υποδηλώνει ότι ένα πολύ μικρό ποσοστό της παχυσαρκίας οφείλεται σε αμιγώς γενετικές μεταλλάξεις ^{5;9}.

2.2 Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες

Στις αναπτυσσόμενες χώρες η παχυσαρκία είναι πιο συχνή στις υψηλότερες κοινωνικο-οικονομικές τάξεις, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες οι παχύσαρκοι είναι περισσότεροι στις ομάδες χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου ^{23;24}. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, γυναίκες των υψηλότερων κοινωνικο-οικονομικών τάξεων είχαν 10% κίνδυνο να γίνουν παχύσαρκες, σε αντίθεση με αυτές των χαμηλότερων τάξεων που ο αντίστοιχος κίνδυνος ήταν 25% ^{9;25}.

2.3 Τρόπος ζωής: Διαιτητικοί παράγοντες και Φυσική δραστηριότητα

Η κατανάλωση τροφών υψηλής θερμιδικής και χαμηλής θρεπτικής αξίας προκαλούν θετικό ενεργειακό ισοζύγιο και συνεπώς παχυσαρκία ²⁴. Συγκεκριμένα η κατανάλωση μεγάλων γευμάτων, πλούσιων σε λίπος σε συνδυασμό με την κατανάλωση αναψυκτικών πλούσιων σε ζάχαρη οδηγούν στην ανάπτυξη παχυσαρκίας ^{7;26}, ενώ αντίθετα, δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες οδηγούν σε απώλεια βάρους ²⁷. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας και η αυτοματοποίηση όλων σχεδόν των δραστηριοτήτων του σύγχρονου ανθρώπου, κυρίως της εργασίας και της μεταφοράς του, οδήγησε στη σημαντική μείωση της φυσικής δραστηριότητας ²⁴.

2.4 Νοσήματα – Φάρμακα

Ενδοκρινικές ανωμαλίες όπως αυτές που παρατηρούνται στο σ.Cushing και στον υποθυροειδισμό προδιαθέτουν στην εμφάνιση παχυσαρκίας. Οι νόσοι αυτοί συνήθως διαγιγνώσκονται έγκαιρα και η θεραπεία τους λύνει το πρόβλημα της παχυσαρκίας. Επίσης, η λήψη ορισμένων φαρμάκων, όπως κορτικοστεροειδών, αντικαταθλιπτικών, αντιισταμινικών, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους⁹.

2.5 Ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου

Το ενεργειακό ισοζύγιο καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ της ολικής θερμιδικής πρόσληψης και της κατανάλωσης ενέργειας, και υπόκειται στον έλεγχο μηχανισμών οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την ενεργειακή ομοιόσταση και τη διατήρηση του σωματικού βάρους^{7;9;23;24}. Η παχυσαρκία αναπτύσσεται όταν υπάρχει θετικό ενεργειακό ισοζύγιο για μεγάλο χρονικό διάστημα π.χ. θετικό ενεργειακό ισοζύγιο 30-40kcal/ημέρα για 10 χρόνια οδηγεί σε αύξηση του βάρους κατά 20kg⁹.

Η ολική θερμιδική πρόσληψη είναι το σύνολο της ενέργειας που προσλαμβάνεται σε στερεά και υγρή μορφή και μεταβολίζεται στο σώμα. Το λίπος παρέχει την περισσότερη ενέργεια ανά μονάδα βάρους (9,1 Kcal/g), ενώ οι πρωτεΐνες (4 Kcal/g) και οι υδατάνθρακες (3,7 Kcal/g) παρέχουν λιγότερη. Οι φυτικές ίνες υπόκεινται σε διάσπαση από τα βακτήρια του παχέος εντέρου απελευθερώνοντας λιπαρά οξέα βραχείας αλυσσού που αποδίδουν ενέργεια 1,5 Kcal/g. Η υπερκατανάλωση οινόπνεύματος επίσης μπορεί να συμβάλλει στο θετικό ενεργειακό ισοζύγιο καθώς αποδίδει ενέργεια 7 Kcal/g^{28;29}.

Η κατανάλωση ενέργειας καθορίζεται από 3 παράγοντες : το βασικό μεταβολισμό, την παραγωγή θερμότητας που ακολουθεί την πέψη των τροφών και τέλος τη φυσική δραστηριότητα. Στον υγιή ενήλικα ο βασικός μεταβολισμός είναι υπεύθυνος για το 60% - 70% της ενεργειακής κατανάλωσης, η θερμογένεση που επάγει η τροφή για το 10% και η φυσική δραστηριότητα για το 20%-30%²⁹.

Το κύριο όργανο ελέγχου της ενεργειακής ισορροπίας είναι ο εγκέφαλος³⁰. Η πρόσληψη τροφής ρυθμίζεται στον υποθάλαμο μέσω αλληλεπίδρασης του κέντρου του κορεσμού που βρίσκεται στον μεσοκοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και του κέντρου της σίτισης στον πλάγιο πυρήνα του υποθαλάμου.

3. Ταξινόμηση της παχυσαρκίας

Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας που καθορίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης συνοδών νοσημάτων στα παχύσαρκα άτομα, δεν είναι τόσο το υπερβάλλον λίπος αλλά κυρίως η κατανομή του στο σώμα^{2-5;31-33}. Δύο κυρίως είναι οι τύποι της παχυσαρκίας βάσει της κατανομής του λίπους : η κεντρική και η περιφερική τύπου παχυσαρκία.

Στην κεντρική τύπου παχυσαρκία που απαντάται συχνότερα στους άνδρες, το λίπος κατανέμεται κυρίως στον άνω κορμό και σχετίζεται με αυξημένη εναπόθεση λίπους στην κοιλιά και στα σπλάχνα. Στην περιφερική τύπου παχυσαρκία, που απαντάται συχνότερα στις γυναίκες το λίπος κατανέμεται κυρίως στους γλουτούς και στους μηρούς. Η διαφορά αυτών των δύο τύπων είναι ότι η κοιλιακή κατανομή του λίπους στον κεντρικού τύπου παχυσαρκία, είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη, αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταβολικό σύνδρομο και δυσλιπιδαιμία^{2;5;9;31;32;34} (βλ. **πίνακα 2**¹⁴):

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΦΥΛΟ	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΥΝΟΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	
		ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ	ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ
Περίμετρος μέσης	Άνδρες	≥94 εκ.	≥102 εκ.
	Γυναίκες	≥80 εκ.	≥88 εκ.
Λόγος μέσης/ισχίου	Άνδρες	>0,85	>1,0
	Γυναίκες	>0,75	>0,85

Πίνακας 2 : Η περίμετρος της μέσης και ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς ισχίο στα δύο φύλα και η σχέση τους με τον κίνδυνο εμφάνισης συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας. Τροποποιημένο κατά: Report of WHO Consultation , Geneva, 2000¹⁴.

4. Συστηματικές επιπτώσεις της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας

4.1 Επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα

Η παχυσαρκία μεταβάλλει τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος μέσω της επίδρασής της:

- α) στη λειτουργία των πνευμόνων
- β) στον ανώτερο αεραγωγό

4.1.1 Παχυσαρκία και πνευμονική λειτουργία

Η παχυσαρκία επηρεάζει την πνευμονική λειτουργία μέσω της άμεσης επίδρασής της στο θωρακικό τοίχωμα και στους αναπνευστικούς μύες και εμμέσως με την επίδρασή της στους πνεύμονες ³⁵ (βλ. **πίνακα 3**).

Πίνακας 3 : Επίδραση της παχυσαρκίας στην αναπνευστική λειτουργία

Η παχυσαρκία προκαλεί:
<ul style="list-style-type: none">▪ Περιοριστική πνευμονοπάθεια:<ul style="list-style-type: none">➤ ↓↓↓ ενδοτικότητα πνεύμονα και θωρακικού κλωβού.➤ Το διάφραγμα μετατοπίζεται κεφαλικά➤ ↓↓↓ όγκων αναπνευστικού➤ Η FRC κυμαίνεται κοντά στον όγκο σύγκλεισης : σύμπτωση κυψελίδων → διαταραχή σχέσης αερισμού/αιμάτωσης → υποξαιμία➤ Οι αλλοιώσεις αυτές ενισχύονται από την ύπτια και Tredelenburg θέση▪ Αύξηση του έργου της αναπνοής▪ Αύξηση των μεταβολικών αναγκών<ul style="list-style-type: none">➤ ↑ παραγωγής CO₂ → υπερκαπνία➤ ↑ κατανάλωσης O₂ → ↑ κινδύνου ιστικής υποξίας▪ Αποφρακτική άπνοια ύπνου – Σύνδρομο υποαερισμού

Αναπνευστική ενδοτικότητα και αντιστάσεις

Με την αύξηση του BMI παρατηρείται εκθετική μείωση της αναπνευστικής ενδοτικότητας, η οποία μπορεί να φτάσει και μέχρι το 30% των προβλεπόμενων τιμών ⁹. Οι αιτίες της μείωσης αυτής είναι αφενός η εναπόθεση λίπους στο θωρακικό τοίχωμα, που οδηγεί σε μείωση της ενδοτικότητας του θώρακα, και αφετέρου ο αυξημένος όγκος αίματος στα πνευμονικά αγγεία που μειώνει την ενδοτικότητα του πνευμονικού παρεγχύματος ^{9;36}. Επιπλέον, η παχυσαρκία σε επίπεδα BMI > 30

kg/m² έχει δειχθεί ότι αυξάνει τις ενδοπνευμονικές αντιστάσεις κυρίως στους μικρούς αεραγωγούς διαμέτρου < 2mm³⁷, καθώς και τις πνευμονικές αντιστάσεις κατά 56%^{9;37}. Αποτέλεσμα της μειωμένης ενδοτικότητας και των αυξημένων αντιστάσεων είναι οι ρηχές ταχείες αναπνοές, η αύξηση του έργου αναπνοής και η μείωση της μέγιστης αναπνευστικής χωρητικότητας, φαινόμενα που γίνονται ακόμα πιο έντονα στην ύπτια θέση⁹.

Αναπνευστικοί μύες και έργο της αναπνοής

Οι μύες κοπώνονται όταν η ενέργεια που καταναλώνουν είναι μεγαλύτερη από την ενέργεια που προσφέρεται³⁸. Οι αναπνευστικοί μύες καταναλώνουν πολύ ενέργεια προκειμένου να εκπτύξουν έναν σχετικά ανένδοτο θωρακικό κλωβό, με αποτέλεσμα να καταναλώνουν κατά την ήρεμη αναπνοή πενταπλάσιο ποσοστό από το ολικό οξυγόνο του αίματος (υψηλό VO₂) από το αντίστοιχο των μη παχύσαρκων ασθενών (~3%). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει μείωση των αναπνευστικών ενεργειακών εφεδρειών, καθιστώντας τους παχύσαρκους ασθενείς ευάλωτους σε αναπνευστική ανεπάρκεια όταν οι ενεργειακές απαιτήσεις αυξηθούν, όπως σε τυχόν οξεία αναπνευστική ή συστηματική νόσο³⁸.

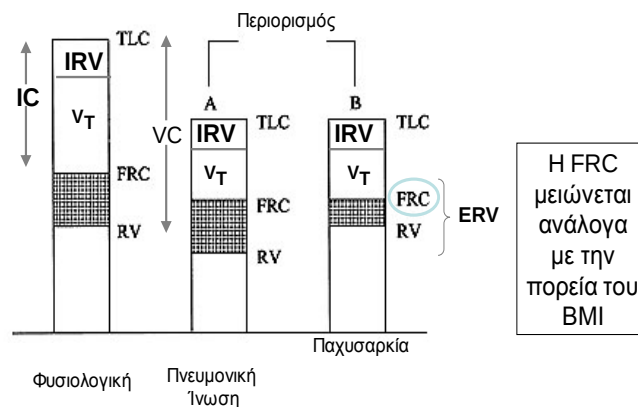
Ο συνδυασμός των αυξημένων μεταβολικών αναγκών των αναπνευστικών μυών και της μειωμένης ενδοτικότητας του θώρακα και του πνεύμονα οδηγούν σε αύξηση του έργου της αναπνοής κατά 30%⁹.

Αναπνευστικοί όγκοι

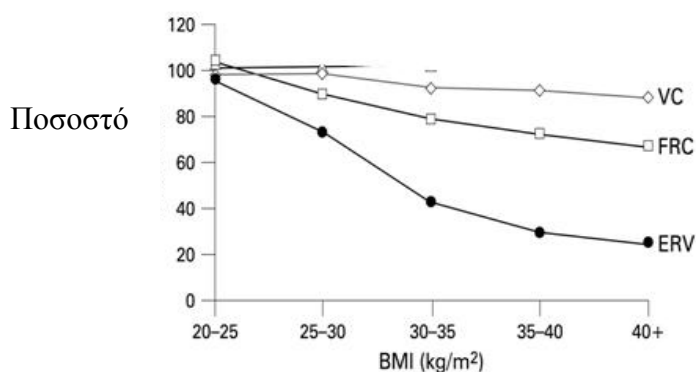
Η κύρια αναπνευστική ανωμαλία που παρατηρείται σπυρομετρικά αλλά και λειτουργικά στους παχύσαρκους ασθενείς είναι η περιοριστική πνευμονοπάθεια, όπως φαίνεται και στο **σχεδιάγραμμα 2**³⁹.

Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την περιοριστική πνευμονοπάθεια των παχύσαρκων ασθενών είναι ο περιορισμός της σύσπασης του διαφράγματος λόγω της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, η μειωμένη ενδοτικότητα του θώρακα και των πνευμόνων και η μειωμένη δύναμη των αναπνευστικών μυων³⁹. Όλα αυτά οδηγούν σε μείωση καταρχήν του εκπνεόμενου υπολειπόμενου όγκου (ERV), και συνεπώς μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC), της ζωτικής χωρητικότητας (VC) και της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC).

Η χωρητικότητα σύγκλεισης (CC) παραμένει ανεπηρέαστη και ο υπολειπόμενος όγκος (RV) παραμένει φυσιολογικός ή αυξάνει^{9;39;40}. Η μείωση των αναπνευστικών όγκων είναι ανάλογη της αύξησης του BMI όπως φαίνεται και από το **σχεδιάγραμμα 3**.



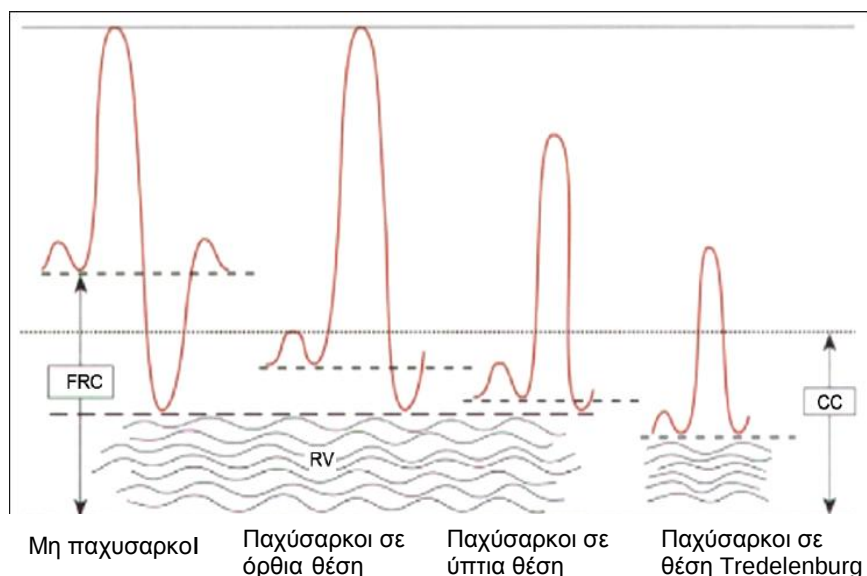
Σχεδιάγραμμα 2: Σπυρομετρικές αλλοιώσεις και παθολογικές καταστάσεις περιοριστικής πνευμονοπάθειας. Τροποποιημένο κατά Biring MS και συν. : Am. J. Med. Sci., 1999.³⁹



Σχεδιάγραμμα 3: Η επίπτωση της παχυσαρκίας στους αναπνευστικούς όγκους όπου φαίνεται ότι η μείωση του εκπνευστικού υπολειπόμενου όγκου (ERV), της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) και της ζωτικής χωρητικότητας (VC) είναι ανάλογη της αύξησης του BMI. Τροποποιημένο κατά Sin DD και συν.: Thorax, 2008⁴⁰.

Η μείωση της FRC σε έναν παχύσαρκο ασθενή σε όρθια θέση μπορεί να είναι τόσο μεγάλη ώστε να υπερβεί τη CC, οδηγώντας σε πρώιμη σύγκλειση των μικρών

αεραγωγών, σε διαταραχή αερισμού αιμάτωσης, αύξηση της αρτηριο-φλεβικής πρόσμειξης (shunt) και υποξαιμία. Σε ύπτια και Trendelenburg θέση το φαινόμενο αυτό γίνεται πιο έντονο (βλ. **σχεδιάγραμμα 4**), ενώ με την εισαγωγή στην αναισθησία η FRC μειώνεται κατά 50% στους παχύσαρκους ασθενείς σε σύγκριση με μείωση 20% στους μη παχύσαρκους, αυξάνοντας το shunt κατά 10-25% και 2-5 % αντίστοιχα^{9,41}.



Σχεδιάγραμμα 4: Επίδραση της παχυσαρκίας και της θέσης στην FRC και η σχέση της με τη CC (FRC: υπολειπόμενη ζωτική χωρητικότητα, RV:υπολειπόμενος όγκος, CC: χωρητικότητα σύγκλεισης). Προσαρμοσμένο κατά Rao DP και συν. : Ind. J. Anaesth., 2010⁴¹.

Κατανάλωση οξυγόνου - Παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα

Η κατανάλωση O_2 και η παραγωγή CO_2 είναι αυξημένα στους παχύσαρκους ασθενείς, ως αποτέλεσμα των αυξημένων μεταβολικών αναγκών του υπερβάλλοντος λίπους, γεγονός που προκαλεί υποξαιμία και υπερκαπνία αντίστοιχα^{9,38}. Αντίθετα ο βασικός μεταβολισμός παραμένει συνήθως σε φυσιολογικά όρια σε σχέση με την επιφάνεια σώματος⁹.

Οι νέοι παχύσαρκοι ασθενείς διατηρούν φυσιολογική απάντηση του αναπνευστικού τους κέντρου στην υποξία και στην υπερκαπνία, απαντώντας στη μεν πρώτη με υπεραερισμό, στη δε δεύτερη με μείωση των αναπνοών.⁹ Με την αύξηση της ηλικίας, όμως, μειώνεται η ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου στο CO_2 ,

συνεπώς το PaCO₂ αυξάνει και το PaO₂ μειώνεται περαιτέρω⁴². Η χρόνια υποξαιμία μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδιά^{9,43}.

4.1.2 Παχυσαρκία και ανώτερος αεραγωγός

Η εναπόθεση λιπώδους ιστού στον ανώτερο αεραγωγό, οδηγεί σε ένα πολύ συχνό πρόβλημα που συναντάται ιδιαίτερα σε παχύσαρκους ασθενείς και είναι η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (Obstructive Sleep Apnea -OSA). Αντίθετα το σύνδρομο υποαερισμού (Obstructive Hypoventilation Syndrome - OHS), αποτελεί μια πιο σοβαρή κατάσταση που έχει κοινά στοιχεία και έως ένα βαθμό σχετίζεται με την OSA, αλλά είναι περισσότερο κεντρικής αιτιολογίας.

Αποφρακτική άπνοια / υπόπνοια ύπνου (OSA)

Ως OSA ορίζεται η πλήρης παύση της ροής αέρα κατά την αναπνοή που διαρκεί τουλάχιστον 10sec παρά τη διατήρηση της αναπνευστικής προσπάθειας, και συμβαίνει τουλάχιστον 5 φορές την ώρα στον ύπνο. Συνοδεύεται από μείωση του κορεσμού οξυγόνου του αίματος (SatO₂) τουλάχιστον 4%⁹. Ως αποφρακτική υπόπνοια ορίζεται η κατά 50% μείωση της ροής αέρα, που διαρκεί τουλάχιστον 10sec, συμβαίνει τουλάχιστον 15 φορές την ώρα ύπνου, και συνοδεύεται με μείωση του SatO₂ τουλάχιστον 4%⁴⁴. Η κατάσταση της σοβαρότητας της OSA γίνεται με βάση τον δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας (AHI), ο οποίος προέρχεται από τον ολικό αριθμό επεισοδίων άπνοιας ή υπόπνοιας διαιρεμένο με την ολική διάρκεια του ύπνου. Το φυσιολογικό κατώτερο όριο του AHI δεν έχει καθοριστεί. Τα περισσότερα κέντρα που διενεργούν μελέτες ύπνου χρησιμοποιούν την τιμή AHI 5 επεισόδια /ώρα ως φυσιολογικό όριο και θεωρούν ήπια την OSA όταν ο AHI είναι 5-15, μετρίου βαθμού όταν ο AHI είναι 15-30 και, τέλος, σοβαρού βαθμού όταν είναι >30 επεισόδια /ώρα αντίστοιχα⁴⁴.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι το αρσενικό φύλο, η μέση ηλικία (>50chr.), η εμμηνόπαυση, η παχυσαρκία (BMI>35 kg/m²), το Mallampati score III, IV και η περίμετρος λαιμού >40 cm^{3,9,44}. Όσον αφορά στο Mallampati score, είναι μια μέθοδος πρόβλεψης του δύσκολου αεραγωγού που βασίζεται στα ορατά σημεία του φάρυγγα, όταν ο ασθενής ανοίγει το στόμα, όσο περισσότερο μπορεί, και προβάλλει τη γλώσσα προς τα έξω και κάτω. Αρχικά, οι Mallampati και συν.⁴⁵ επινόησαν μια ταξινόμηση τριών κατηγοριών (τάξεις I, II, III) και αργότερα οι Samsoon και Young⁴⁶ πρόσθεσαν μια τέταρτη κατηγορία (τάξη IV) (βλ. **πίνακα 4**) :

ΤΑΞΗ	ΟΡΑΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΥΓΓΑ
I	Παρίσθμιες καμάρες, μαλθακή υπερώα, όλη η σταφυλή
II	Παρίσθμιες καμάρες, μαλθακή υπερώα
III	Μαλθακή υπερώα
IV	Μη ορατή μαλθακή υπερώα

Πίνακας 4 : Ταξινόμηση κατά Mallampati, τροποποιημένη κατά Samssoon και Young, για την πρόγνωση δύσκολης διασωλήνωσης.

Στη σοβαρού βαθμού παχυσαρκία με $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ η συχνότητα της OSA κυμαίνεται από 40% έως 90% ⁴⁷, ενώ στον γενικό πληθυσμό η συχνότητα της OSA υπολογίζεται στο 4% στους άντρες και στο 2% στις γυναίκες ^{48;49}. Επίσης σε ασθενείς με $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ η συχνότητα μετρίου και σοβαρού βαθμού OSA με $AHI > 15$ κυμαίνεται από 42-55% για τους άνδρες και από 16-24% για τις γυναίκες, ενώ στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 11,4% και στο 4,7% αντίστοιχα ^{43;44}.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, τα περισσότερα από τα οποία αναπτύσσονται και εξελίσσονται με την αύξηση του βάρους, της ηλικίας και τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση ⁴⁴. Κατά τη διάρκεια της ημέρας οι ασθενείς παρουσιάζουν υπνηλία, κόπωση, αδυναμία συγκέντρωσης, πρωινό πονοκέφαλο λόγω της αγγειοδιαστολής των αγγείων του εγκεφάλου από την κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα, μέχρι και κατάθλιψη. Στη διάρκεια της νύχτας παρουσιάζουν διακεκομμένο ύπνο, αϋπνία και έντονο ροχαλητό το οποίο αυξάνει καθώς ο αεραγωγός συγκλείνει, μετά υπάρχει σιγή και ακολουθεί gasping, καθώς ξυπνούν και ο αεραγωγός αποκαθίσταται, μέχρι να αρχίσει πάλι ο φαύλος κύκλος ⁴⁴. Οι συνεχιζόμενες προσπάθειες αναπνοής ενάντια σε κλειστό αεραγωγό, οι μεγάλες αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις, έως και 120 mmHg, που αναπτύσσονται, τα επεισόδια υποξαιμίας και υπερκαπνίας κατά τα απνοϊκά επεισόδια και η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την αιφνίδια αφύπνιση μετά από απνοϊκό επεισόδιο, μπορεί να οδηγήσουν σε πολυκυτταραιμία, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, συστηματική και πνευμονική αγγειοσύσπαση, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική καρδιά, ισχαιμική καρδιοπάθεια και αρρυθμίες ^{9;44}.

Η διάγνωση της OSA, γίνεται με βάση καταρχήν την κλινική εικόνα και το ιστορικό του ασθενούς και ακολούθως με τη διενέργεια μελέτης ύπνου, σε ειδικά κέντρα, όπου κατά τη διάρκεια του ύπνου του ασθενούς παρακολουθούνται και καταγράφονται το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), το ηλεκτροκαρδιογράφημα

(ΗΚΓ), οι οφθαλμικές κινήσεις, το εκνεόμενο CO₂ με καπνογράφο, η αρτηριακή πίεση, η οξυγόνωση με παλμικό οξύμετρο, ηλεκτρομυογράφημα των φαρυγγικών μυών και η ροή αέρα στον στοματοφάρυγγα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τον δείκτη AHI ^{44;48}.

Θεραπεία εκλογής για την ήπια μορφή OSA θεωρείται η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και κυρίως η απώλεια βάρους, ενώ για την μέτρια και σοβαρή OSA συστήνεται η εφαρμογή θετικής πίεσης στους αεραγωγούς με τη μορφή BiPAP ή CPAP ⁴⁷. Η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί τη δεύτερη γραμμή θεραπείας και η επιτυχία της συνίσταται σε μείωση κατά 50% του AHI ή σε AHI < 20 επεισόδια /ώρα ⁵⁰.

Η OSA αποτελεί σοβαρό πρόβλημα των παχύσαρκων ασθενών, και συχνά διαφεύγει της διάγνωσης και συνεπώς της θεραπείας σε περισσότερους από το 70% των παχύσαρκων ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργείο απώλειας βάρους, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα ^{43;51;52}. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά στο καρδιαγγειακό, οι ασθενείς αυτοί έχουν διπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών και δεκαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης κατά την περιεγχειρητική περίοδο, ως αποτέλεσμα της υποξαιμίας και της υπερκαπνίας ⁴³. Όσον αφορά στο αναπνευστικό σύστημα οι παχύσαρκοι ασθενείς με OSA έχουν αυξημένη δυσκολία αερισμού με μάσκα και δύσκολης διασωλήνωσης, καθώς και αυξημένη συχνότητα επεισοδίων υποξαιμίας και υποαερισμού άμεσα μετεγχειρητικά που απαιτούν επαναδιασωλήνωση ^{51;53-55}. Επιπρόσθετα, η χορήγηση φαρμάκων που καταστέλλουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, όπως τα οπιοειδή, οι βενζοδιαζεπίνες, η προποφόλη και η πεντοθάλη, μειώνουν τον τόνο των φαρυγγικών μυών, γεγονός που καθιστά τους παχύσαρκους ασθενείς ευάλωτους σε σύγκλειση και απόφραξη του αεραγωγού. Παράλληλα, τα φάρμακα αυτά μειώνουν την απάντηση του αναπνευστικού κέντρου στην υποξαιμία και στην υπερκαπνία που προκαλείται από την απόφραξη του αεραγωγού, με αποτέλεσμα να αυξάνουν τον κίνδυνο παρατεταμένων απνοϊκών επεισοδίων, ακόμα και μία εβδομάδα μετά το χειρουργείο ^{51;56}.

Σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας (OHS)

Το 90% των παχύσαρκων ασθενών με χρόνια OSA, μπορούν να παρουσιάσουν το σύνδρομο υποαερισμού (OHS) ή όπως ιστορικά λεγόταν, το σύνδρομο Pickwick. Η ονομασία αυτή δόθηκε το 1956, καθώς οι ασθενείς με OHS έμοιαζαν με τον “Joe”, έναν χαρακτήρα του βιβλίου του Ch. Dicken’s “The Pickwick Papers” ^{57;58}, ο οποίος ήταν παχύσαρκος, κατανάλωνε μεγάλες ποσότητες φαγητού και διαρκώς κοιμόταν κατά τη διάρκεια της ημέρας

Το σύνδρομο OHS ανευρίσκεται στο 5-10% των παχύσαρκων ασθενών και χαρακτηρίζεται από έντονη υποξαιμία, υπερκαπνία και πολυκυτταραιμία, ενώ στη σοβαρή του μορφή συνοδεύεται και από πνευμονική υπέρταση, διάταση και ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, μεγαλοκαρδία, και υπερογκαιμία⁹. Συνοδεύεται από αυξημένη θνησιμότητα που φτάνει στο 23% στους 18 μήνες και στο 46% στα επτά χρόνια από την έναρξή του, εφόσον παραμείνει χωρίς θεραπεία⁵⁸. Οι ασθενείς με OHS έχουν συνήθως σοβαρή κλινικά παχυσαρκία με τιμές BMI > 50 kg/m² και έχουν πιο έντονη περιοριστική πνευμονοπάθεια. Ο υποαερισμός είναι κεντρικής αιτιολογίας και οφείλεται στην προοδευτική απευαισθητοποίηση του αναπνευστικού κέντρου στην υπερκαπνία από την χρόνια αποφρακτική άπνοια του ύπνου. Το αναπνευστικό κέντρο των ασθενών αυτών στηρίζεται πλέον στο υποξικό έναυσμα για αναπνοή και μπορούν να γίνουν απνοϊκοί αν τους χορηγηθούν υψηλά μίγματα O₂, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν μετά την αποσωλήνωση από γενική αναισθησία^{9;43;48;56}.

4.2 Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

4.2.1 Αιμοδυναμικές - Λειτουργικές μεταβολές.

Η παχυσαρκία οδηγεί σε αιμοδυναμικές και λειτουργικές μεταβολές του καρδιαγγειακού συστήματος, καθώς το υπερβάλλον λίπος προκαλεί μια κατάσταση υπερδυναμικής κυκλοφορίας. Οι αιτίες της υπερδυναμικής κυκλοφορίας είναι ο αυξημένος ολικός όγκος αίματος και η αυξημένη καρδιακή παροχή που απαιτούνται για να αντιροπήσουν τις μεταβολικές ανάγκες και την κατανάλωση O₂ του αυξημένου λιπώδους ιστού^{9;59-61}.

Ο ολικός όγκος αίματος είναι αυξημένος στους παχύσαρκους, αλλά αναλογικά με το βάρος τους είναι μικρότερος από ότι στους μη παχύσαρκους (50 ml/kg σε σύγκριση με 75 ml/kg)^{9;60}. Το μεγαλύτερο μέρος κατανέμεται στο λιπώδη ιστό, όπου η αιματική ροή κυμαίνεται μεταξύ 2 με 3 ml/100g ιστού στην ηρεμία^{5;9;59;62}. Η αύξηση του ολικού όγκου αίματος αυξάνει το προφόρτιο της καρδιάς. Παράλληλα, η καρδιακή παροχή αυξάνει αναλογικά με την αύξηση του βάρους κατά 20 ml/kg με 30 ml/kg υπερβάλλοντος λίπους και επιτυγχάνεται κυρίως με αύξηση του όγκου παλμού^{59;61;63}.

Σε παχύσαρκους ασθενείς που η κατάσταση του αυξημένου όγκου παλμού και του αυξημένου προφόρτιου της αριστεράς κοιλίας παρατείνεται για ≥ 10 χρόνια^{59;63}, επέρχεται διάταση της αριστεράς κοιλίας (LV), η οποία αυξάνει το stress του κοιλιακού τοιχώματος κατά τη συστολή, δηλαδή αυξάνει την ενδοτοιχωματική τάση που αναπτύσσεται κατά τη συστολή της LV⁶². Αντιρροπιστικά, αναπτύσσεται μια

έκκεντρου τύπου υπερτροφία του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, ώστε να διατηρηθεί σε φυσιολογικά επίπεδα το stress του κοιλιακού τοιχώματος. Η διάταση της αριστερής κοιλίας και η έκκεντρη υπερτροφία του μυοκαρδίου τελικά οδηγούν στην μειωμένη ενδοτικότητα, στις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης και τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας^{5;34;59;61;64}. Όταν η έκκεντρη υπερτροφία του μυοκαρδίου δεν είναι επαρκής ώστε να αντιροπήσει την προοδευτικά αυξανόμενη διάταση της αριστεράς κοιλίας και να μειώσει το stress του κοιλιακού τοιχώματος, επέρχεται και συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και συνεπώς αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια^{9;59;61;63}.

Παράλληλα, ο αυξημένος ολικός όγκος αίματος έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του όγκου αίματος και στην πνευμονική κυκλοφορία, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων, πνευμονική υπέρταση και ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας^{5;34;59;61}. Η αλληλουχία των μηχανισμών που οδηγούν στη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου φαίνονται στο **σχεδιάγραμμα 5**.

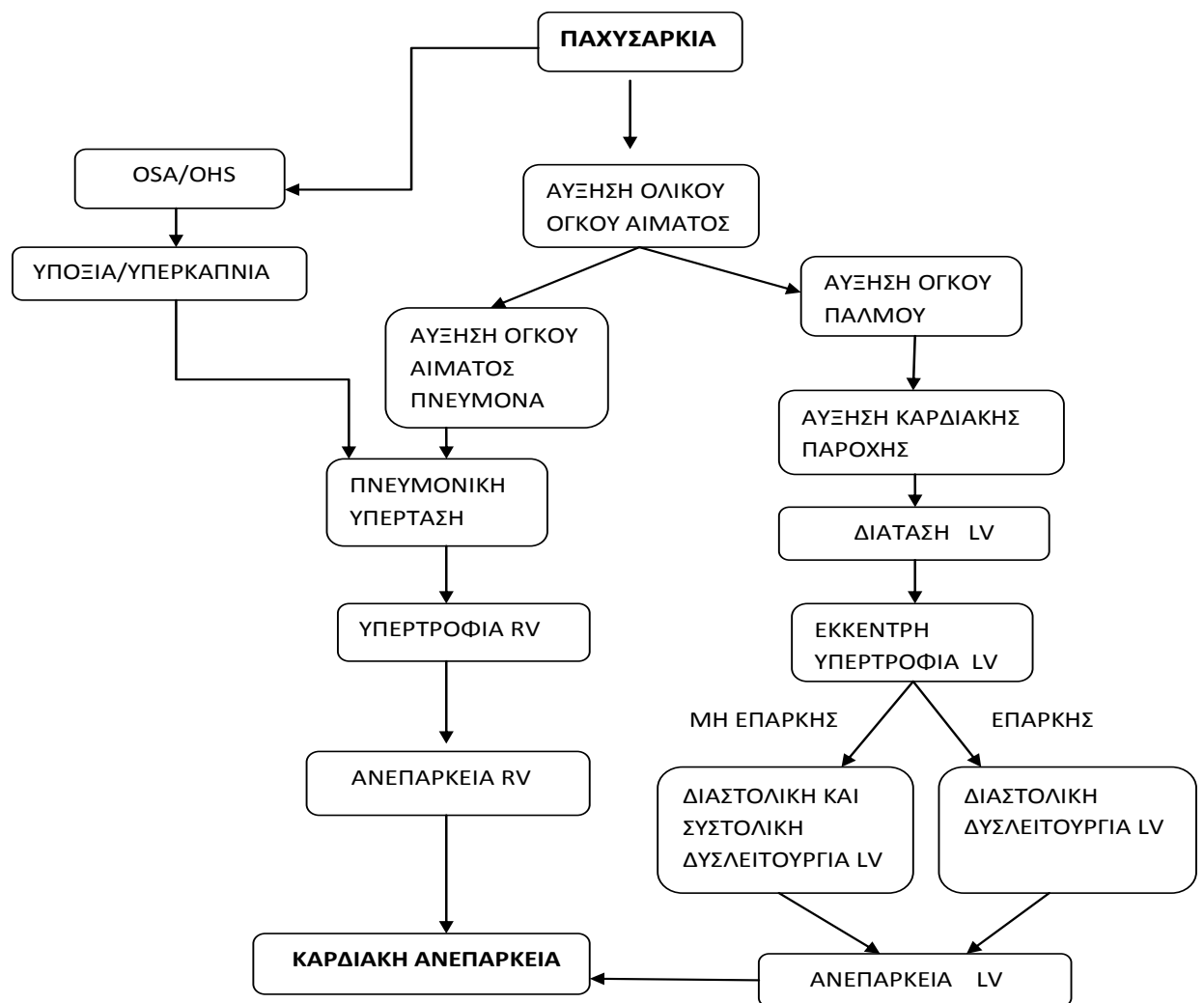
4.2.2 Καρδιαγγειακές παθήσεις

Αρτηριακή Υπέρταση

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης, όπως αποδείχθηκε από τη μελέτη Framingham, μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που μελετά τους παράγοντες κινδύνου για την υπέρταση και τα λοιπά καρδιαγγειακά νοσήματα⁶⁵. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι για κάθε 10% αύξησης του σωματικού βάρους, η συστολική πίεση αυξάνει κατά 6,5mmHg⁶⁵.

Η επίπτωση της υπέρτασης είναι 15% σε άντρες και γυναίκες με BMI<25 kg/m², ενώ αυξάνει στο 42% στους άντρες και στο 38% στις γυναίκες με BMI>30 kg/m²⁵. Τα αίτια ανάπτυξης υπέρτασης στους παχύσαρκους περιλαμβάνουν τη γενετική προδιάθεση, την αύξηση του ολικού όγκου αίματος, την υπερινσουλιναίμια, την αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και τη διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Αρτηριακή υπέρταση παρατηρείται στο 50% των παχυσάρκων με αντίσταση στην ινσουλίνη. Η υπερινσουλιναίμια που αναπτύσσεται λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη, προκαλεί αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου,υπερογκαιμία, αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και διέγερση του συμπαθητικού συστήματος^{66;67}.



Σχεδιάγραμμα 5 : Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στη λειτουργία της καρδιάς : Τροποποιημένο κατά Adams J.P: BJA, 2000 ⁹.

Η αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών στην παχυσαρκία φαίνεται να οφείλεται, εκτός από την άμεση διέγερση από την υπερινσουλιναιμία, και στην άμεση διέγερση από τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, μιας ισχυρής ανορεξιογόνου ορμόνης που παράγεται στον λιπώδη ιστό ⁶⁶.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ενεργοποιείται, εκτός από το συμπαθητικό σύστημα, και από την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση μετατοπίζει κεφαλικά το διάφραγμα προκαλώντας αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης, μείωση της φλεβικής επιστροφής, μείωση της καρδιακής παροχής και ως εκ τούτου της αιμάτωσης του νεφρού, με αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης ρενίνης ^{68;69}. Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης προκαλεί γενικευμένη αγγειοσύσπαση και αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Η παχυσαρκία, και ιδιαίτερα η κοιλιακή της μορφή, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας, κυρίως αν συνυπάρχουν αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση ^{5;31;70}. Οι Madala και συν., έδειξαν ότι ασθενείς με BMI > 40 kg/m² εμφάνισαν το πρώτο μη διατοχωματικό έμφραγμα μυοκαρδίου 12 χρόνια νωρίτερα από ότι οι ασθενείς φυσιολογικού βάρους με τα ίδια συνοδά προβλήματα ⁷¹. Εντούτοις, > 40% των παχύσαρκων ασθενών με συμπτωματολογία στηθάγχης, δεν έχουν ισχαιμική καρδιοπάθεια, και η στηθάγχη είναι κυρίως αποτέλεσμα της μειωμένης παροχής και της αυξημένης κατανάλωσης οξυγόνου, λόγω της υπερτροφίας του μυοκαρδίου ⁹.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η παχυσαρκία, επίσης, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας ⁵. Οι Kenchaiah και συν., ανέδειξαν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης τόσο συστολικής όσο και διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας ⁷². Πιο συγκεκριμένα, κάθε αύξηση του BMI κατά μία μονάδα, συνοδεύεται από αύξηση του κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 5% για τους άνδρες και κατά 7% για τις γυναίκες αντίστοιχα ^{4;5;72}.

Αρρυθμίες-Κολπική μαρμαρυγή

Η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής (σχετικός κίνδυνος 1,52 για τους άνδρες και 1,46 για τις γυναίκες) ⁷³. Αυτό πιθανά σχετίζεται και με τον διπλάσιο έως πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης

αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με τους μη παχύσαρκους ⁷⁴.

Ένα μεγάλο ποσοστό παχύσαρκων παρουσιάζει παράταση του QT και του QTc. Ειδικότερα το 8% παρουσιάζει QTc > 0,44 sec, ενώ το 2% έχει QTc > 0,46sec, γεγονός που βρέθηκε ότι σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα σε κατά τα άλλα «υγιείς» παχύσαρκους ασθενείς. Αυτό πιθανά οφείλεται στην ανισορροπία μεταξύ του αυξημένου συμπαθητικού και του μειωμένου παρασυμπαθητικού τόνου που παρατηρείται στους παχύσαρκους ⁵.

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμική καρδιοπάθεια και η λιπώδης εκφύλιση του συστήματος αγωγιμότητας είναι επίσης δυνητικά αρρυθμιογόνες αιτίες ^{5;9;34}.

4.2.3 Καρδιαγγειακές παθήσεις και θνησιμότητα στη νοσογόνο παχυσαρκία

Η παχυσαρκία με BMI > 35 kg/m² σχετίζεται με διπλάσια έως τριπλάσια θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα συγκριτικά με άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους ⁷⁵. Είναι σημαντικό να επισημανθεί, ότι η εκτίμηση της παχυσαρκίας με βάση το BMI είναι κακός προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ αντίθετα, η περίμετρος της μέσης ή ο λόγος μέση προς ισχίο, αποτελούν καλύτερους προγνωστικούς δείκτες ^{9;31}. Μια σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι αύξηση κατά 1 cm της περιφέρειας της μέσης αυξάνει κατά 2% τον σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάματος ³¹.

4.3 Μεταβολικά νοσήματα

4.3.1 Παθοφυσιολογία

Ο λιπώδης ιστός έχει δύο κύριες λειτουργίες: 1) αποθηκεύει και απελευθερώνει λιπαρά οξέα, ουσίες δηλαδή υψηλής ενεργειακής αξίας, και 2) λειτουργεί ως ενδοκρινικό όργανο, εκκρίνοντας ορμόνες και πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την μεταβολική ομοιόσταση και τη φλεγμονώδη διεργασία. Η δεύτερη λειτουργία του ως μεταβολικού οργάνου, διεκπεραιώνεται μέσω της δράσης των κατεχολαμινών, των γλυκοκορτικοειδών και της β-αδρενεργικής διέγερσης ^{2;32;76}. Ειδικότερα, το σπλαχνικό λίπος θεωρείται σημαντική πηγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNFa και η ιντερλευκίνη IL-6, αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η αδιπονεκτίνη, καθώς και άλλων μεταβολικά ενεργών

πρωτεϊνών όπως η λεπτίνη και η ρεισιστίνη. Η αύξηση του TNFα και της IL-6, προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα τη μειωμένη πρόσληψη του σακχάρου από τα κύτταρα. Η ρεισιστίνη και η λεπτίνη αυξάνουν την έκκριση και δράση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, αυξάνοντας την αντίσταση στη ινσουλίνη, ενώ η αδιπονεκτίνη αναστέλλει τη δράση του TNFα⁷⁶. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία, υπεργλυκαιμία και με τον καιρό σε σακχαρώδη διαβήτη, βλάβη στο ενδοθήλιο των αγγείων και αθηρωμάτωση^{2,4}.

Η αδιπονεκτίνη επίσης, έχει σημαντικό ρόλο στην μείωση των τριγλυκεριδίων, των LDL λιποπρωτεϊνών, και στην μείωση του σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας. Τα μειωμένα επίπεδά της στους παχύσαρκους ασθενείς συμβάλλουν στη δυσλιπιδαιμία και στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών παθήσεων⁴.

4.3.2 Σακχαρώδης διαβήτης

Η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (ΣΔ II). Η επίπτωση του ΣΔ II στους παχύσαρκους ασθενείς ανέρχεται στο 30%, ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ II σε παχύσαρκους με BMI>30 kg/m² ανέρχεται στο 50% και το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 90% όταν το BMI>40 kg/m²⁷⁷. Απαιτείται αυστηρός έλεγχος των επιπέδων σακχάρου, καθώς η υπεργλυκαιμία προδιαθέτει σε αύξηση του κινδύνου φλεγμονής, ιδιαίτερα μετά από χειρουργείο, και σε αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικού εμφράγματος⁹.

4.3.3 Δυσλιπιδαιμία

Η δυσλιπιδαιμία της παχυσαρκίας χαρακτηρίζεται από υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, αύξηση των LDL και μείωση των HDL λιποπρωτεϊνών^{78;79}. Ανευρίσκεται στο 40-50% των ασθενών με BMI>30 kg/m², και συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης και καρδιαγγειακών νοσημάτων^{79;80}.

4.3.4 Μεταβολικό σύνδρομο

Ως μεταβολικό σύνδρομο ορίζεται μια ομάδα μεταβολικών και κλινικών ανωμαλιών που αποτελείται από: κοιλιακή παχυσαρκία, υπερτριγλυκεριδαιμία, μείωση των HDL λιποπρωτεϊνών, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναιμία και υπέρταση^{2;32}. Για τη διάγνωσή του απαιτούνται τουλάχιστον 3 από τα 5 κριτήρια του **πίνακα 5**⁸¹.

Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου κυμαίνεται από 25,1% - 27%, και αυξάνει με την ηλικία. Το μεταβολικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, ανάπτυξης ΣΔ II, με σύνδρομο πολυκυστικών

ωοθηκών, με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, χολολιθίαση, ανικανότητα και με ορισμένους τύπους καρκίνου ^{2;32}.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΤΡΗΣΙΜΗ ΤΙΜΗ
Κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος μέσης)	>102cm στους άνδρες >88cm στις γυναίκες
Τριγλυκερίδια	>150 mg/dl
HDL λιποπρωτεΐνη	<40 mg/dl στους άνδρες <50 mg/dl στις γυναίκες
Αρτηριακή πίεση	≥ 130/85 mmHg
Γλυκόζη νηστείας	≥ 110mg/dl

Πίνακας 5 : Κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Τροποποιημένο κατά το Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult : JAMA, 2001 ⁸¹.

4.4 Επίπτωση της παχυσαρκίας στο Γαστρεντερικό σύστημα

4.4.1 Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Η επίπτωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης στους παχύσαρκους κυμαίνεται από 39%-61%, ενώ στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 8%-26%, γεγονός που δείχνει την ισχυρή συσχέτιση των δύο παθήσεων. Αιτία είναι η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση η οποία οδηγεί σε αυξημένη κλίση γαστρο-οισοφαγικής πίεσης και στην λειτουργική ανεπάρκεια του φυσιολογικού κατά τα άλλα κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα ⁸². Η προκαλούμενη οισοφαγίτιδα θεωρείται ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη οισοφάγου Barrett και την αυξημένη επίπτωση καρκίνου του οισοφάγου ⁸³.

Επίσης, οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν αυξημένο υπολειπόμενο γαστρικό όγκο >25ml μετά από νηστεία, με μειωμένο pH<2,5, τιμές που σε συνδυασμό με την λειτουργική ανεπάρκεια του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πνευμονίας από εισρόφηση κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Ο αυξημένος υπολειπόμενος γαστρικός όγκος είναι αποτέλεσμα του κατά 75% μεγαλύτερου όγκου γαστρικών υγρών που παράγουν οι παχύσαρκοι ασθενείς ^{9;82}. Το

όξινο pH είναι αποτέλεσμα της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, η οποία προκαλεί διάταση του άντρου, αύξηση έκκρισης της γαστρίνης και συνεπώς αυξημένη έκκριση οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου^{9;82;83}.

4.4.2 Λιπώδης διήθηση του ήπατος -Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

Λιπώδης εκφύλιση του ήπατος ορίζεται ως η άθροιση 5%-10% λίπους στο ήπαρ, και ανευρίσκεται στο 90% των παχύσαρκων ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργείο γαστρικής παράκαμψης⁸⁴. Η νόσος σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και θεωρείται ότι οφείλεται στην εναπόθεση γλυκαγόνου στο ήπαρ, το οποίο μεταβολίζεται σε λίπος, που με τη σειρά του μεταβολίζεται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα⁸⁵.

4.5 Επίπτωση της παχυσαρκίας στο ουρογεννητικό σύστημα

Η παχυσαρκία σχετίζεται με αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής (RBF), αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), και αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου^{86;87}. Η αύξηση της RBF είναι αποτέλεσμα, εν μέρει, της υπερδυναμικής κυκλοφορίας και του αυξημένου ολικού όγκου αίματος που παρουσιάζονται στην παχυσαρκία. Παράλληλα, η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση που μεταδίδεται και στους νεφρούς, προκαλεί διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος, γεγονός που αυξάνει τόσο την RBF όσο τον GFR⁸⁷. Τέλος, η αυξημένη επαναρρόφηση του νατρίου διαμεσολαβείται από τη διέγερση του συμπαθητικού, μέσω δράσης του σε α1 υποδοχείς, και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης⁸⁶.

4.6 Επίπτωση της παχυσαρκίας στο ανοσοποιητικό σύστημα

Το υψηλό ποσοστό λοιμώξεων και η καθυστερημένη επούλωση τραύματος που παρατηρείται σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, καθώς και η φτωχή απάντησή τους στα εμβόλια, υποδηλώνουν τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος^{7;88}. Το λίπος αποτελεί βασική πηγή παραγωγής προ φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως τον TNFα και την IL6, οι οποίες εκτός από το ρόλο τους στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου, συμβάλλουν και στην ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονώδους διεργασίας. Το γεγονός αυτό πιθανά ευθύνεται για την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, των ουδετεροφίλων, των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων, που συχνά ανευρίσκονται σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία⁸⁸. Παρά τον αυξημένο αριθμό

τους όμως, παρατηρείται μειωμένη δραστηριότητα τουλάχιστον των λεμφοκυττάρων και των natural killer cells ⁴.

4.7 Επίπτωση της παχυσαρκίας στο αιμοποιητικό σύστημα

Σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία παρατηρείται αύξηση της πηκτικότητας και μειωμένη ινωδογονόλυση. Στην υπερπηκτική κατάσταση συντελούν τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, των παραγόντων πήξης VII και VIII καθώς η αύξηση του παράγοντα von Willebrand, που συμβάλλει στην αυξημένη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Η μειωμένη ινωδογονόλυση οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, ο οποίος παράγεται στο ενδοθήλιο των αγγείων, στα ηπατοκύτταρα, στα αιμοπετάλια και στα λιποκύτταρα ^{4;89}.

4.8 Επίπτωση της παχυσαρκίας στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Η σημαντικότερη επίδραση της παχυσαρκίας στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) αφορά την ανάπτυξη ιδιοπαθούς ενδοκράνιας υπέρτασης. Αιτία είναι η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση και η κεφαλική μετατόπιση του διαφράγματος, που προκαλούν αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης, αύξηση της πίεσης στην άνω κοίλη φλέβα και παρεμπόδιση της φλεβικής παροχέτευσης του εγκεφάλου. Παρουσιάζεται κυρίως σε παχύσαρκες γυναίκες και χαρακτηρίζεται από έντονη κεφαλαλγία, ιδιαίτερα το πρωί, αμφοτερόπλευρες εμβοές και ελλείματα οπτικών πεδίων έως πλήρη τύφλωση ⁹⁰.

5. Θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

5.1 Συντηρητική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Κύριος στόχος της συντηρητικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας δεν είναι τόσο η επίτευξη του ιδανικού σωματικού βάρους, αλλά μια μέτρια απώλεια βάρους της τάξης του 5-10% του συνολικού βάρους ^{4;91;91}. Προκειμένου να είναι αποτελεσματική η συντηρητική θεραπεία της παχυσαρκίας, απαιτείται συνδυασμός μεθόδων, όπως η τροποποίηση της συμπεριφοράς, η δίαιτα, η άσκηση και η φαρμακοθεραπεία ⁹¹.

5.1.1 Τροποποίηση της συμπεριφοράς

Η τροποποίηση της συμπεριφοράς βασίζεται στην εφαρμογή ειδικών προγραμμάτων που περιλαμβάνουν την καταγραφή από τον ασθενή της προσλαμβανόμενης τροφής και της φυσικής δραστηριότητάς του, την αποφυγή ερεθισμάτων που αυξάνουν την πρόσληψη τροφής, την οριοθέτηση ρεαλιστικών στόχων απώλειας βάρους και τη συμμετοχή σε ομάδες ψυχολογικής υποστήριξης και ελέγχου του άγχους. Έχειδειχθεί ότι η χρήση των παραπάνω τεχνικών είναι αποτελεσματική για μια σταδιακή και μετρίου βαθμού απώλεια βάρους (0,5-1kg την εβδομάδα). Η απώλεια βάρους διατηρείται στο 66% των ασθενών για 52 εβδομάδες κατά μέσο όρο ⁹². Ωστόσο, το 50% των ασθενών υποτροπιάζουν και επανακτούν το αρχικό τους βάρος σε 3-5 χρόνια ^{92;93}.

5.1.2. Διαιτητικές αλλαγές

Οι διαιτητικές οδηγίες από διαιτολόγο, έχουν ως σκοπό την επιμόρφωση των παχύσαρκων ασθενών για υγιεινή διατροφή και στοχεύουν στην αύξηση πρόσληψης πρωτεϊνών, σύνθετων υδατανθράκων και φυτικών ινών και στη μείωση πρόσληψης κορεσμένων υδατανθράκων και λίπους ^{91;94}. Η σύνθεση που πρέπει να έχει η ιδανική δίαιτα για μακροχρόνιο έλεγχο του βάρους δεν είναι γνωστή ^{95;96}. Δίαιτες πολύ χαμηλού θερμιδικού φορτίου <800kcal/ημέρα, με την πάροδο του χρόνου παύουν να είναι αποτελεσματικές και επανακτάται το απωλεσθέν βάρος ^{97;98}. Αντίθετα, δίαιτες που μειώνουν το θερμιδικό φορτίο κατά 500-1000kcal/ημέρα επιτυγχάνουν προοδευτική απώλεια βάρους 450-900gr την εβδομάδα ⁴.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν πολλές μελέτες σχετικά με τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα των διαιτητικών αλλαγών στην απώλεια του βάρους, λιγότερα κλινικά δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τη διατήρηση αυτής της απώλειας μακροπρόθεσμα. Σύμφωνα με ένα άρθρο ανασκόπησης ⁹⁷, οι περισσότερες δίαιτες

οδηγούν σε απώλεια του 8%-10% του αρχικού σωματικού βάρους σε διάστημα 6 μηνών, όμως μόνο το 20% των ασθενών διατηρούν αυτή την απώλεια για διάστημα άνω των 3 ετών ⁹⁷.

5.1.3 Άσκηση

Η αύξηση της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας είναι απαραίτητο στοιχείο της απώλειας και κυρίως της διατήρησης του σωματικού βάρους, μέσω αύξησης του βασικού μεταβολισμού ⁹¹. Η άσκηση, όμως, όταν χρησιμοποιείται ως μοναδικός τρόπος αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, δεν είναι πολύ αποτελεσματική καθώς οδηγεί σε μείωση του BMI μόνο κατά 2%-3% ⁹¹.

5.1.4 Φαρμακευτική αγωγή

Η χρήση φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας πρέπει να συνδυάζεται και με τις υπόλοιπες συντηρητικές μεθόδους, καθώς σύμφωνα με μελέτες όταν η φαρμακευτική θεραπεία συνδυαστεί με μια μετρίως υποθερμιδική διαίτα των 1200-1500 kcal/24h, με καθημερινή άσκηση των 30 λεπτών και παρακολούθηση προγραμμάτων τροποποίησης συμπεριφοράς αυξάνει την απώλεια βάρους κατά 3-5 kg σε διάρκεια ενός έτους ^{97;99}.

Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, ένδειξη για τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής έχουν ασθενείς με BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ ή ασθενείς με BMI $\geq 27\text{kg/m}^2$ και συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας^{4;6}. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται, για τη θεραπεία της παχυσαρκίας ανήκουν σε δύο κατηγορίες :

- 1) Φάρμακα που μειώνουν την όρεξη, με αντιπροσώπους την φεντερμίνη και τη σιβουτραμίνη. Τα φάρμακα αυτά δρουν μέσω αναστολής επαναπρόσληψης και συνεπώς αύξησης ανορεξιογόνων νευροδιαβιβαστών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), όπως της νορεπινεφρίνης, της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης.
- 2) Φάρμακα που μειώνουν την απορρόφηση λίπους, αναστέλλοντας την παγκρεατική λιπάση, με μοναδικό αντιπρόσωπο την ορλιστάτη.

Πλέον, το μοναδικό εγκεκριμένο φάρμακο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι η ορλιστάτη, ένας αναστολέας της παγκρεατικής λιπάσης που μειώνει την απορρόφηση λίπους από το λεπτό έντερο και αυξάνει την αποβολή του στα κόπρανα ¹⁰⁰. Μειώνει την απορρόφηση λίπους και το σπλαχνικό λίπος κατά 30% ⁴, και η μέση απώλεια βάρους μετά από 1 χρόνο χορήγησης ορλιστάτης είναι περίπου το 9% του ολικού βάρους σώματος ⁸. Επίσης, μειώνει τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τα επίπεδα ινσουλίνης και την αρτηριακή πίεση ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους ⁴. Οι σημαντικότερες παρενέργειες του φαρμάκου είναι η διάρροια, η

στεατόρροια, ο μετεωρισμός, η αποβολή δύσσοσμων αερίων και η μείωση της απορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών A,D,E και K, τις οποίες ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει ως διατροφικό συμπλήρωμα ^{4;8;100}.

5.2 Χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Η ραγδαία αύξηση της επίπτωσης της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας συνοδεύεται και από σημαντική αύξηση του αριθμού των χειρουργικών επεμβάσεων για την αντιμετώπισή της. Υπολογίζεται ότι μόνο στις ΗΠΑ οι χειρουργικές επεμβάσεις για την απώλεια βάρους που διενεργήθηκαν το 2008 ήταν 200.000 ^{3;101}.

Οι ενδείξεις για τη χειρουργική αντιμετώπιση της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας, όπως είχαν αρχικά καθοριστεί το 1992 από το National Institute of Health (NIH) των ΗΠΑ ¹⁰² και όπως εν συνεχεία αναθεωρήθηκαν το 2005 από το European Association for Endoscopic Surgery (EAES) ¹⁰³ είναι οι εξής:

- 1) BMI $\geq 40\text{kg/m}^2$ ^{102;103}
- 2) BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ σε ασθενείς με συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας, όπως αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, μυοκαρδιοπάθεια απότοκος της παχυσαρκίας κ.α ^{102;103}
- 3) BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ σε ασθενείς που η συντηρητική θεραπεία έχει αποτύχει να διατηρήσει την απώλεια βάρους για περισσότερο από 6-12 μήνες ¹⁰³.
- 4) Ασθενείς με μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη II και BMI 30- 35kg/m² ¹⁰³.

Οι αντενδείξεις της χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας είναι οι σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις που αυξάνουν τον περιεγχειρητικό κίνδυνο σε μη αποδεκτά επίπεδα, όπως η ασταθής στηθάγχη, η τελικού σταδίου καρδιακή και αναπνευστική ανεπάρκεια, η ηπατική ανεπάρκεια, η κακοήθεια, καθώς και οι διαταραχές νοητικών και ψυχικών λειτουργιών, όπως μείζονα ψυχοπαθολογία, η εξάρτηση από το αλκοόλ και ψυχοτρόπες ουσίες και η νοητική υστέρηση ^{91;104-106}.

5.2.1 Είδη χειρουργικών επεμβάσεων

Οι χειρουργικές επεμβάσεις που διενεργούνται για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας χωρίζονται σε 2 ομάδες ^{4;107}:

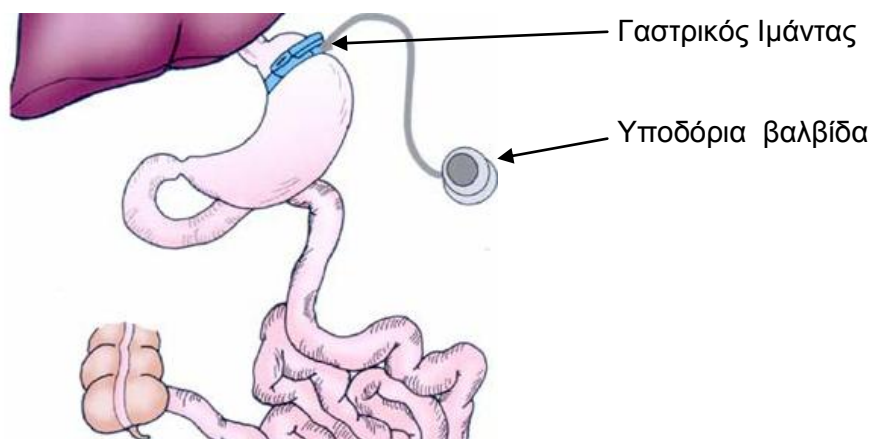
1) Περιοριστικές επεμβάσεις που στοχεύουν στην μείωση της χωρητικότητας του στομάχου, προκαλώντας πρώιμο αίσθημα κορεσμού και μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής. Η κυριότερη επέμβαση της κατηγορίας αυτής είναι ο ρυθμιζόμενος γαστρικός ιμάντας (Adjustable Gastric Banding – AGB).

2) Δυσαπορροφητικές επεμβάσεις που στοχεύουν σε συνδυασμό μείωσης της χωρητικότητας του στομάχου, στην πρόκληση ανορεξίας και στη δυσαπορρόφηση λίπους και συμπλόκων υδατανθράκων, παρακάμπτοντας ένα

τμήμα του λεπτού εντέρου ¹⁰⁸. Οι κυριότερες επεμβάσεις της ομάδας αυτής είναι η γαστρική παράκαμψη με σχηματισμό Roux-en-Y έλικας (Roux-en-Y Gastric By-pass), η χολοπαγκρεατική εκτροπή κατά Scopinaro (Biliary pancreatic diversion – BPD), η χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη κατά Hess (Biliary pancreatic diversion Duodenal Switch) και η χολοπαγκρεατική εκτροπή με Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη κατά Καλφαρέντζος (Biliary pancreatic diversion Roux-en-Y Gastric By-pass – BPD-RYGBP) .

5.2.1.1. Περιοριστικές επεμβάσεις

Ο ρυθμιζόμενος γαστρικός ιμάντας είναι τεχνικά η πιο απλή επέμβαση για την κλινικά σοβαρή παχυσαρκία. Κατά την τεχνική αυτή, τοποθετείται λαπαροσκοπικά ένας δακτύλιος σιλικόνης στο ανώτερο τμήμα του στομάχου, 1-2cm κάτω από την γαστροοισοφαγική συμβολή, δημιουργώντας έτσι έναν γαστρικό θύλακο χωρητικότητας 15ml. Ο δακτύλιος συνδέεται με μια βαλβίδα που τοποθετείται υποδόρια στο κοιλιακό τοίχωμα και μέσω της οποίας μπορεί να αυξομειώνεται το στόμιο του δακτυλίου με την έγχυση ή την αφαίρεση φυσιολογικού ορού ¹⁰¹ (βλ.εικόνα 2).

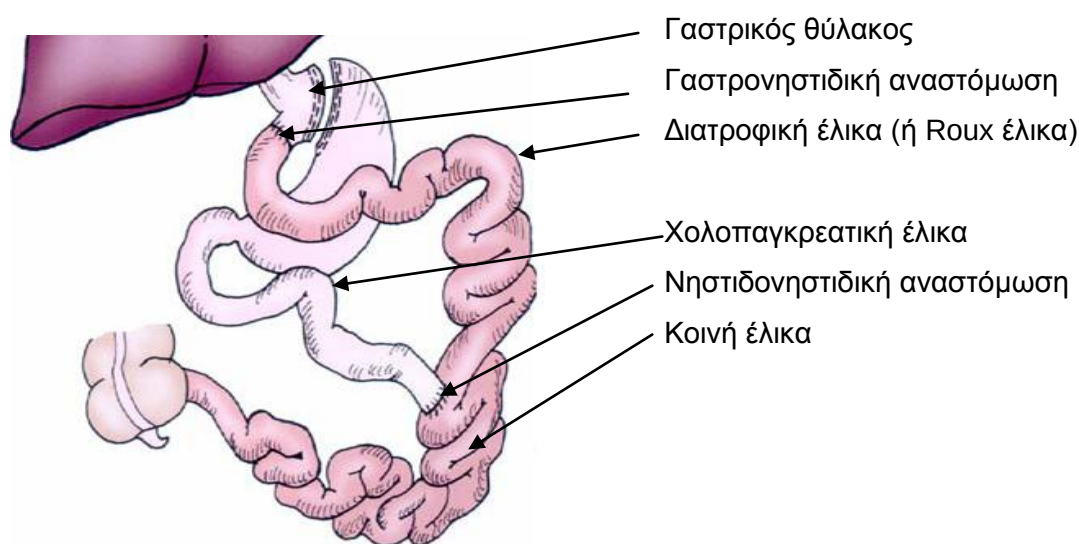


Εικόνα 2: Ρυθμιζόμενος γαστρικός ιμάντας. Τροποποιημένο κατά Alverdy και συν : J.Gastrointest.Surg., 2009 ¹⁰¹.

5.2.1.2. Δυσασποροφητικές επεμβάσεις

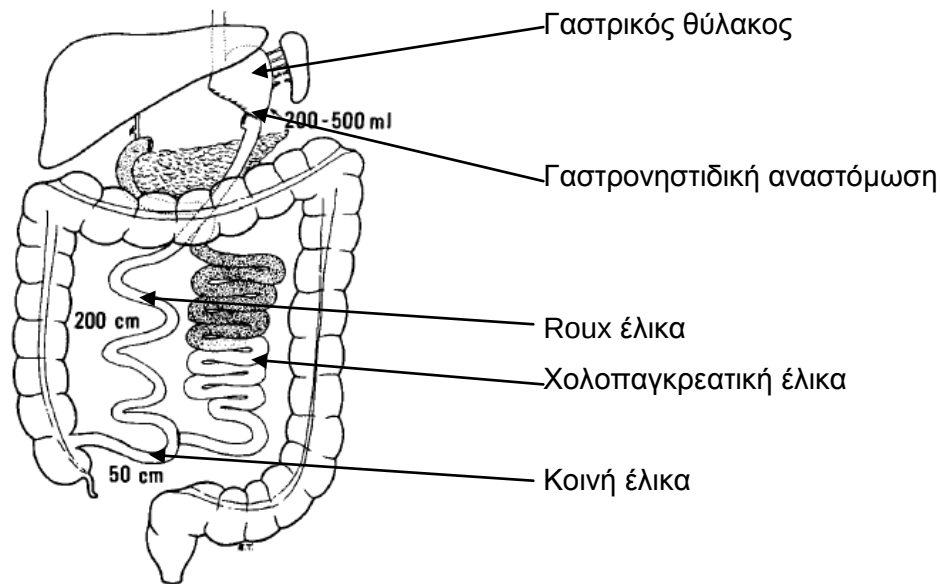
Η γαστρική παράκαμψη με σχηματισμό Roux-en-Y έλικας (Roux-en-Y Gastric By-pass – RYGB) θεωρείται η χειρουργική μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας και αποτελεί το 85% του συνόλου

των επεμβάσεων για μείωση του βάρους που χρησιμοποιούνται στις ΗΠΑ ¹⁰¹. Έχει μια ιστορία 30 ετών, στη διάρκεια των οποίων έχουν γίνει αρκετές τροποποιήσεις. Συνδυάζει τα θετικά αποτελέσματα των περιοριστικών και των δυσαπορροφητικών επεμβάσεων. Το στομάχι διατέμνεται σχηματίζοντας γαστρικό θύλακο χωρητικότητας 15-20ml. Παράλληλα το λεπτό έντερο τέμνεται στα 60-80cm περιφερικά του συνδέσμου του Treitz και το απώτερο άκρο αναστομώνεται με τον γαστρικό θύλακο (γαστρονησιδική αναστόμωση) με στόμιο 1-1,2cm, σχηματίζοντας τη Roux έλικα ή αλλιώς διατροφική έλικα. Το εγγύς άκρο του λεπτού εντέρου αναστομώνεται στη Roux έλικα (νησιδονησιδική αναστόμωση) στα 75-150cm από την γαστρονησιδική αναστόμωση, σχηματίζοντας την χολοπαγκρεατική έλικα. Η τροφή αφού περάσει από τον γαστρικό θύλακο στη διατροφική έλικα, ενώνεται με τη χολή και τα παγκρεατικά υγρά της χολοπαγκρεατικής έλικας και καταλήγει στην κοινή έλικα ¹⁰¹ (βλ. **εικόνα 3**)



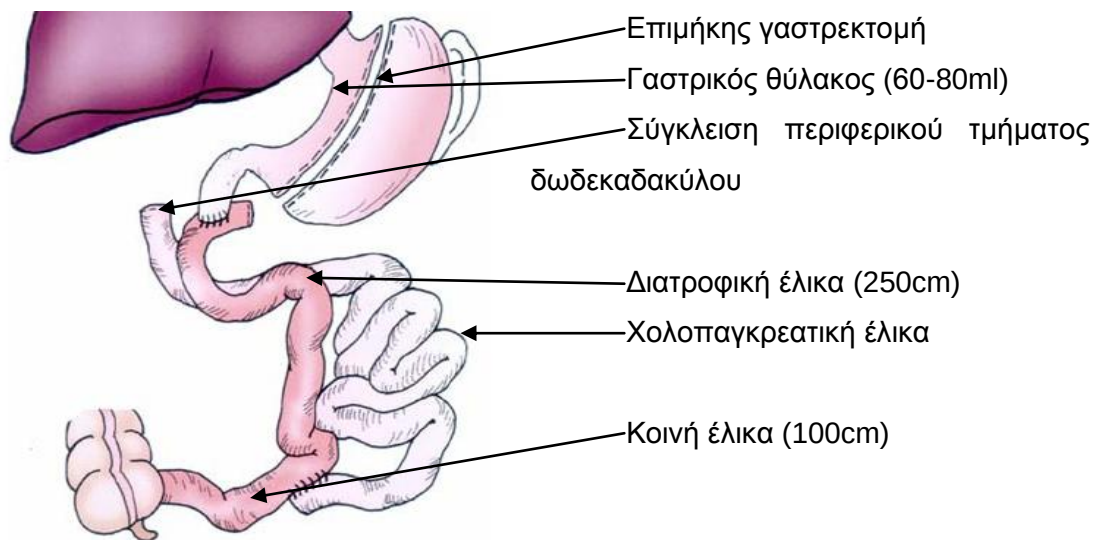
Εικόνα 3 : Γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en Y. Τροποποιημένο κατά Alverdy και συν: J.Gastrointest.Surg., 2009 ¹⁰¹.

Η χολοπαγκρεατική εκτροπή αναπτύχθηκε το 1979 από τον Nicola Scopinaro και αποτελείται από μια οριζόντια μερική γαστρεκτομή που καταλείπει γαστρικό θύλακο χωρητικότητας 200-500ml, σύγκλειση του δωδεκαδακτύλου, μια γαστρονησιδική αναστόμωση με έλικα Roux μήκους 200cm και μια κοινή έλικα με αναστόμωση της χολοπαγκρεατικής έλικας στα 50cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα ¹⁰⁹ (βλ. **εικόνα 4**).



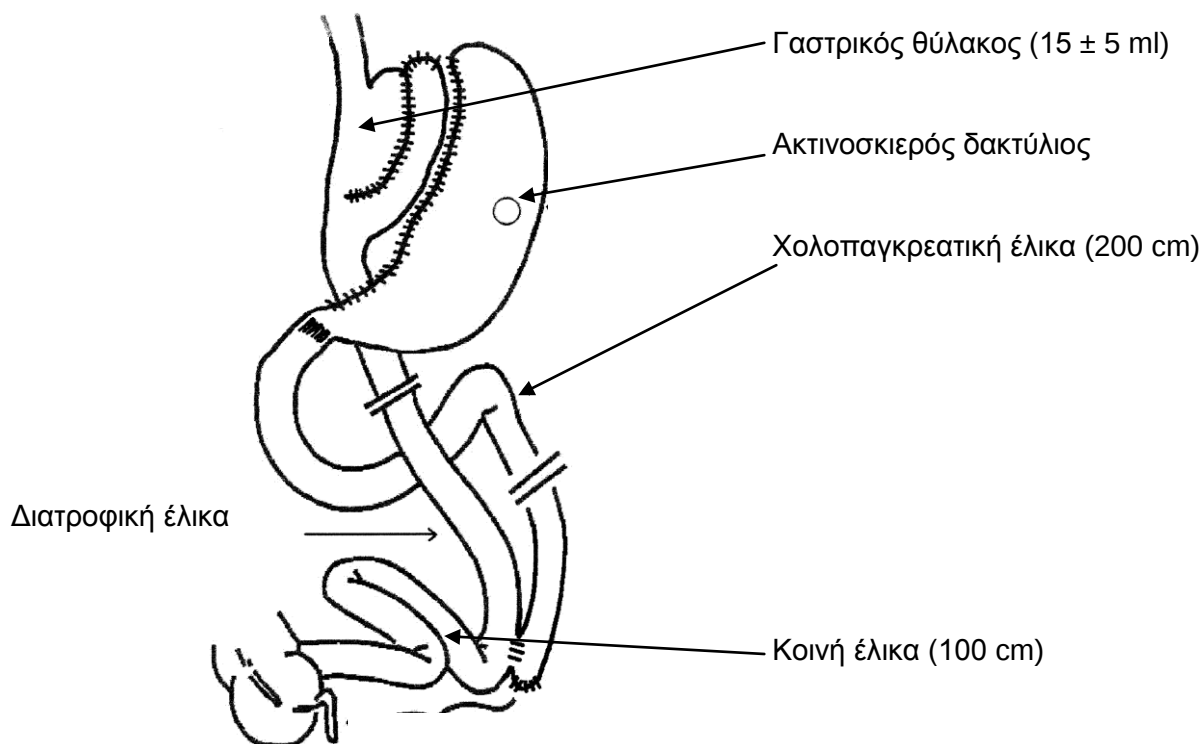
Εικόνα 4 : Χολοπαγκρεατική εκτροπή κατά Scopinaro. Τροποποιημένο κατά Scopinaro και συν, : World J. Surgery, 1998 ¹⁰⁹.

Η χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (Biliary Pancreatic Diversion Duodenal Switch) περιγράφηκε αρχικά από τον Hess, και αποτελεί τροποποίηση της χολοπαγκρεατικής εκτροπής κατά Scopinaro ¹¹⁰. Αρχικά γίνεται μια επιμήκης γαστρεκτομή, που αφήνει μόνο το 10% του στομάχου με χωρητικότητα 60-80 ml, ο δωδεκαδάκτυλος διατέμνεται περιφερικά του πυλωρού και συγκλείνεται το περιφερικό του τμήμα. Ο ειλεός επίσης διατέμνεται στα 250 cm εγγυς της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και το περιφερικό του άκρο αναστομώνεται με το τμήμα του διατέμνοντος δωδεκαδακτύλου κοντά στον πυλωρό (διατροφική έλικα), ενώ το εγγυς άκρο αναστομώνεται στον ειλεό στα 100cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα (χολοπαγκρεατική έλικα), αφήνοντας έτσι μια κοινή έλικα των 100cm για την ανάμειξη της τροφής με τα χολο-παγκρεατικά ένζυμα ¹⁰¹ (βλ. **εικόνα 5**).



Εικόνα 5 : Χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη. Τροποποιημένο κατά Alverdy και συν: J.Gastrointest.Surg., 2009 ¹⁰¹.

Η χολοπαγκρεατική εκτροπή με Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη κατά Καλφαρέντζος, αποτελεί επίσης μια τροποποίηση της χολοπαγκρεατικής εκτροπής ¹¹¹. Σύμφωνα με την τεχνική αυτή, το λεπτό έντερο διατέμνεται στα 200cm περιφερικά του συνδέσμου του Treitz, σχηματίζοντας εγγυς την χολοπαγκρεατική έλικα (200cm), η οποία στη συνέχεια αναστομώνεται πλάγιο-πλάγια στα 100cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα, σχηματίζοντας έτσι την κοινή έλικα των 100cm. Εν συνεχεία κινητοποιείται η γαστρο-οισοφαγική συμβολή και το στομάχι διατέμνεται καθέτως, σχηματίζοντας θύλακο των 15 ± 5 ml, ενώ το υπόλοιπο στομάχι παραμένει στη θέση του. Ακολουθώντας το περιφερικό τμήμα από τη διατομή του λεπτού εντέρου (Roux έλικα ή διατροφική έλικα), κινητοποιείται μέσω του εγκάρσιου μεσόκολου και αναστομώνεται τελικοπλάγια με τον γαστρικό θύλακο, σχηματίζοντας ένα εσωτερικό στόμιο μεγέθους 1,5cm. Στο τέλος του χειρουργείου το εξωτερικό τοίχωμα του στομάχου που έχει παρακαμθεί ενώνεται με το κοιλιακό τοίχωμα και ένας ακτινοσκοπικός δακτύλιος από σιλικόνη τοποθετείται γύρω από την ένωση αυτή, προκειμένου να καθοδηγήσει το ενδοσκόπιο αν στο μέλλον παρουσιαστεί ανάγκη διερεύνησης του τμήματος αυτού του στομάχου (βλ. **εικόνα 6**). Επίσης, το χειρουργείο αυτό συνδυάζεται πάντα με χολοκυστεκτομή και σκωληκοειδεκτομή προκειμένου να μην υπάρχει σύγχυση στο μέλλον από τυχόν κωλικοειδή άλγη λόγω της δυσσαπορρόφησης των λιπών, με φλεγμονή ή πάθηση της χοληδόχου κύστης ή της σκωληκοειδούς απόφουσης.



Εικόνα 6 : Χολοπαγκρεατική εκτροπή με Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη. Τροποποιημένο κατά Καλφαρέντζος και συν : J. Gastrointest.Surgery, 2004 ¹¹¹.

Οι δυσασπορροφητικές επεμβάσεις επιτυγχάνουν την απώλεια βάρους μέσω τριών κυρίως μηχανισμών : α) αίσθημα πρώιμου κορεσμού, β) αλλαγές στην έκκριση ορμονών που αυξάνουν την ανορεξία, και γ) μερική απορρόφηση λίπους και συμπλόκων υδατανθράκων ¹¹¹⁻¹¹³. Η ανορεξία επάγεται λόγω μείωσης των επιπέδων γκρελίνης, μιας ορεξιογόνου ορμόνης που εκκρίνεται από το θόλο του στομάχου με την πρόσληψη τροφής, και που στην περίπτωση των δυσασπορροφητικών επεμβάσεων τα επίπεδά της διατηρούνται χαμηλά, καθώς η τροφή δεν περνά από το θόλο του στομάχου. Επίσης, η ανορεξία προκαλείται και από την αύξηση ορμονών όπως η GLP-1, το πεπτίδιο YY και η οξυμοντουλίνη που παράγονται από τα L κύτταρα του τελικού ειλεού παρουσία απέπτου τροφής και προκαλούν ανορεξία ^{4;114;115}. Τέλος, η μερική δυσασπορρόφηση λίπους και συμπλόκων υδατανθράκων επιτυγχάνεται με την ένωση της χολής, των παγκρεατικών υγρών και της τροφής μόνο στην κοινή έλικα, στο τελικό τμήμα του ειλεού, με αποτέλεσμα να μειώνεται η απορρόφηση αυτών των συστατικών κατά 70%-80% ^{104;111;116;117}.

5.2.2 Αποτελέσματα της χειρουργικής της παχυσαρκίας

Τα αποτελέσματα της χειρουργικής αντιμετώπισης της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας έχουν αναδειχθεί από πολλές μελέτες και εστιάζονται στην απώλεια βάρους και στην βελτίωση ή ακόμα και στη θεραπεία πολλών συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας.

Η μέση απώλεια βάρους στα 10 χρόνια μετεγχειρητικά, για όλους τους τύπους επεμβάσεων, είναι της τάξης του 60% (κυμαίνεται από 54%-67%) του υπερβάλλοντος βάρους σώματος (excess body weight – EBW) που είναι η διαφορά του ιδανικού βάρους σώματος (ideal body weight-IBW) από το ολικό βάρος του ασθενούς (total body weight – TBW) προεγχειρητικά ¹¹⁸ (βλ. **σχεδιάγραμμα 6**). Η μέγιστη απώλεια βάρους παρατηρείται ανάλογα με τον τύπο του χειρουργείου στους 12-18 μήνες μετεγχειρητικά και κυμαίνεται στο 50%-80% του υπερβάλλοντος βάρους ¹¹⁹. Καμία από τις συντηρητικές μεθόδους αντιμετώπισης της παχυσαρκίας δεν επιτυγχάνει τα ίδια αποτελέσματα απώλειας βάρους και διατήρησης αυτής της απώλειας για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα ¹¹⁸.



Σχεδιάγραμμα 6 : Η μέση απώλεια βάρους για όλους τους τύπους των εγχειρήσεων στα 10 χρόνια μετεγχειρητικά. EWL (excess weight lost) = το υπερβάλλον βάρος που χάνεται. Τροποποιημένο κατά O'Brien PE.: Obes Surg , 2006 ¹¹⁸.

Η βελτίωση των συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας μετά από τη χειρουργική αντιμετώπισή της έχει επίσης αξιολογηθεί σε πολλές μελέτες. Ο ΣΔ II βελτιώνεται στο 85% και θεραπεύεται πλήρως στο 75% των παχύσαρκων ασθενών ^{103;105;120-122}. Η πιθανότητα για πλήρη ίαση από τον ΣΔ II είναι αντιστρόφως ανάλογη της διάρκειάς του. Το γεγονός αυτό καθιερώνει τη χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ως μια ενδοκρινολογική θεραπευτική παρέμβαση για τον ΣΔ II, καθώς με τις συντηρητικές μεθόδους απώλειας βάρους παρατηρείται μεν μια μέτρια βελτίωση του ΣΔ II, αλλά η νόσος υποτροπιάζει στο 100% των ασθενών στα 5 χρόνια ^{103;105;107;123}. Τα αποτελέσματα όσον αφορά στη βελτίωση της υπερλιπιδαιμίας είναι εξίσου εντυπωσιακά, καθώς παρατηρείται βελτίωση στο 70% των ασθενών ^{107;122-124}. Η αρτηριακή υπέρταση θεραπεύεται πλήρως στο 60% των ασθενών και παρουσιάζει σημαντική βελτίωση στο 18% ^{121;122}. Το σύνδρομο άπνοιας/υπόπνοιας στον ύπνο (OSAHS) θεραπεύεται πλήρως σε ποσοστό 85,7% ¹²². Επίσης βελτιώνεται ή υποστρέφει πλήρως η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, βελτιώνεται η αναπνευστική λειτουργία, υποστρέφει η καρδιομυοπάθεια της παχυσαρκίας, ομαλοποιείται η γενετήσια λειτουργία και η ορμονική ομοιόσταση, υποχωρούν η ενδοκράνιος υπέρταση, η οισοφαγίτιδα, η εκφυλιστική οστεοαρθροπάθεια και μειώνονται πολλές μορφές καρκίνου σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό ¹²³⁻¹²⁵.

5.2.3 Θνησιμότητα των χειρουργικών επεμβάσεων της παχυσαρκίας

Σύμφωνα με πρόσφατες μετα-αναλύσεις τα ποσοστά της περιεγχειρητικής θνησιμότητας, δηλαδή της θνησιμότητας σε διάστημα ≤ 30 ημερών από το χειρουργείο, ήταν 0,28% για το σύνολο των επεμβάσεων, και πιο ειδικά, 0,06% για τον γαστρικό δακτύλιο, 0,44% μετά από ανοικτή γαστρική παράκαμψη, 0,16% μετά από λαπαροσκοπική γαστρική παράκαμψη, 0,76% % μετά από ανοικτή χολοπαγκρεατική εκτροπή, 1,11% μετά από λαπαροσκοπική χολοπαγκρεατική εκτροπή και 0,96% μετά από αναθεώρηση χειρουργείου ^{122;126}. Όσον αφορά στην θνησιμότητα για το διάστημα μετά την 30^η μετεγχειρητική ημέρα μέχρι και 2 χρόνια μετά το χειρουργείο (όψιμη θνησιμότητα) είναι της τάξης του 0,35% για το σύνολο των επεμβάσεων, ενώ τα υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται μετά από ανοικτή γαστρική παράκαμψη (0,69%) και χολοπαγκρεατική εκτροπή (1,7%), καθώς και μετά από λαπαροσκοπική αναθεώρηση χειρουργείου (1,8%) ¹²⁶. Κυριότερες αιτίες θανάτου, αποτελούν η πνευμονική εμβολή και οι διαφυγές από τις αναστομώσεις ^{104;122;127}.

5.2.4 Νοσηρότητα των χειρουργικών επεμβάσεων της παχυσαρκίας

Οι αιτίες της νοσηρότητας μετά από χειρουργεία απώλειας βάρους σχετίζονται με άμεσες, δηλαδή εντός 30 ημερών από το χειρουργείο ή απώτερες (>30 ημέρες) επιπλοκές που μπορεί να είναι μεταβολικές ή μη. Σύμφωνα με μελέτες των Καλφαρέντζος και συν., η συχνότητα της πρώιμης και όψιμης νοσηρότητας κυμαίνεται από 1,5%-11% και από 24,6%-27% αντίστοιχα ^{111;116}

Οι συχνότερες πρώιμες μη μεταβολικές επιπλοκές αφορούν κυρίως το αναπνευστικό σύστημα και περιλαμβάνουν την πνευμονική εμβολή (1%-2%) ¹²⁸, την πνευμονία (1,5%-3%), την ατελεκτασία του πνεύμονα (1,5%-3%), και επιπλοκές από την περιοχή του χειρουργείου όπως η μετεγχειρητική αιμορραγία (1,54%-3,1%), η διαφυγή από την αναστόμωση (1,5% -5%) και η διαπύση του τραύματος (1,5%-8%) ^{4;111;116}. Όσον αφορά τις όψιμες μη μεταβολικές επιπλοκές η συχνότερη είναι η μετεγχειρητική κοιλιοκήλη στα ανοικτά χειρουργεία με συχνότητα που κυμαίνεται από 5%-27%, και ακολουθούν η απόφραξη του λεπτού εντέρου (4%-6,2%) και η δημιουργία γαστροεντερικής επικοινωνίας (3,8%) ^{4;111;116}.

Οι μεταβολικές επιπλοκές λόγω ανεπαρκούς λήψης, απώλειας ή μειωμένης απορρόφησης μικροθρεπτικών συστατικών παρατηρούνται συχνά όψιμα μετά από περιοριστικές και δυσαπορροφητικές επεμβάσεις, με μεγαλύτερη συχνότητα στις δυσαπορροφητικές επεμβάσεις και κυρίως στην χολοπαγκρεατική εκτροπή ^{4;105;111;116;122;129;130}. Από τις δυσαπορροφητικές επεμβάσεις, στη γαστρική παράκαμψη αναμένεται έλλειψη σιδήρου (20%) , φερριτίνης (14%-25%), φυλλικού οξέος(1%-35%) και βιταμίνης B₁₂ (20%-70%), ενώ στην χολοπαγκρεατική εκτροπή που προεξάρχει το στοιχείο της ανεπαρκούς απορρόφησης λιπών και συμπλόκων υδατανθράκων, αναμένεται επιπρόσθετα έλλειψη ασβεστίου (2-10%), υποπρωτεϊναιμία (3%-9,2%) και έλλειψη των λιποδιαλυτών βιταμινών Α, D, E και Κ (2%-10%), τις οποίες ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει ως διατροφικό συμπλήρωμα δια βίου ^{105;112;116;122}.

6. Προεγχειρητική αναισθησιολογική εκτίμηση ασθενών με κλινικά σοβαρή παχυσαρκία

Σύμφωνα με τις συστάσεις για την καλύτερη περιεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργείο απώλειας βάρους, προτείνεται η προεγχειρητική αναισθησιολογική εκτίμηση από τον υπεύθυνο αναισθησιολόγο να γίνεται τουλάχιστον μια μέρα πριν και αν είναι δυνατό εντός ενός μήνα από το προγραμματισμένο χειρουργείο^{53;54}.

6.1 Εκτίμηση του καρδιαγγειακού συστήματος

Η συχνότητα των επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργείο απώλειας βάρους κυμαίνονται από 1%-5%¹⁰⁷. Οι παχύσαρκοι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται βάσει του ιστορικού τους και της φυσικής εξέτασης ως προς την παρουσία και το βαθμό σοβαρότητας αρτηριακής υπέρτασης, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, σημεία δεξιάς ή και αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, πνευμονικής υπέρτασης, και αρρυθμιών. Σημεία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας όπως οι διατεταμένες σφαγίτιδες, οι πρόσθετοι καρδιακοί τόνοι S3 ή S4, οι υγροί πνευμονικοί ήχοι, η ηπατομεγαλία και τα περιφερικά οιδήματα μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωριστούν στους παχύσαρκους ασθενείς⁸.

Παράλληλα πρέπει να αξιολογείται η λειτουργική ικανότητα του ασθενούς με βάση τα μεταβολικά ισοδύναμα (metabolic equivalents of task - MET's), που ποσοτικοποιούν το εκτιμώμενο ποσό ενέργειας που απαιτείται στα διάφορα επίπεδα δραστηριότητας (βλ. **πίνακα 6**).

Metabolic equivalents of task (MET's)	Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας
1	Τρώει, ντύνεται, βλέπει τηλεόραση
2 - 4	Περπατάει 100m σε επίπεδο έδαφος, κατεβαίνει σκάλες
5 - 9	Ανεβαίνει ≥ 1 ορόφους με τις σκάλες, ήπιο βάδην
≥ 10	Κολυμπάει, τρέχει

Πίνακας 6 : Εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς με βάση τα μεταβολικά ισοδύναμα, ανάλογα με το επίπεδο της δραστηριότητάς του, χωρίς συμπτωματολογία από το καρδιαγγειακό σύστημα. Τροποποιημένο κατά Jette M. και συν. : Clin. Cardiology, 1990¹³¹.

Ασθενείς με λειτουργική ικανότητα <4 MET's, εμφάνισαν επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα σε ποσοστό 16,7%, έναντι αυτών με λειτουργική ικανότητα > 4 MET's που εμφάνισαν επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σε ποσοστό 2,8% ¹³². Πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς λόγω της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, παρά την ύπαρξη σημαντικής καρδιαγγειακής νόσου ⁸.

Όλοι οι παχύσαρκοι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), καθώς σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη αλλοιώσεις στο ΗΚΓ ανευρέθησαν στο 62% των παχύσαρκων ασθενών ¹³³. Το ΗΚΓ μπορεί να αναδείξει σημεία υπερτροφίας της αριστερής ή της δεξιάς κοιλίας, ισχαιμικές αλλοιώσεις από παλαιό έμφραγμα, παρατεταμένο QTc διάστημα ή αρρυθμίες. ^{8;133}. Επί παρουσίας ιστορικού ή συμπτωματολογίας από το καρδιαγγειακό σύστημα, λειτουργικής ικανότητας <4MET's ή ενός μη φυσιολογικού ΗΚΓ θα πρέπει να συνίσταται περαιτέρω καρδιολογικός έλεγχος με υπέρηχο καρδιάς ή stress echo από εξειδικευμένο καρδιολόγο ¹³³.

6.2 Εκτίμηση του αναπνευστικού συστήματος

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με το αναπνευστικό σύστημα συμβαίνουν με συχνότητα 4%-7% ¹⁰⁷. Η εκτίμηση του αναπνευστικού συστήματος θα πρέπει να προσανατολίζεται στην αξιολόγηση του βαθμού περιοριστικής πνευμονοπάθειας, στην παρουσία τυχόν αποφρακτικής πνευμονοπάθειας στους καπνιστές, στην ύπαρξη OSA και στην εκτίμηση του αεραγωγού.

Προεγχειρητική σπιρομέτρηση δεν είναι αναγκαίο να γίνεται σε όλους τους ασθενείς, παρά μόνο σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής νόσου, χρήσης καπνού ή με κλινικά σοβαρή νοσογόνο παχυσαρκία, που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών μετεγχειρητικά ^{54;133}. Ακτινογραφία θώρακος και λήψη αερίων αίματος προεγχειρητικά θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς, καθώς οι μερικές πιέσεις του O₂ και του CO₂ θα χρησιμοποιηθούν ως τιμές αναφοράς για την αξιολόγηση της ανάγκης για μετεγχειρητική χορήγηση οξυγόνου και της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό ⁸. Το κάπνισμα θα πρέπει να κόβεται τουλάχιστον έξι εβδομάδες πριν το προγραμματισμένο χειρουργείο ⁵³.

Ιδιαίτερη έμφαση στο ιστορικό του ασθενούς θα πρέπει να δίδεται για την ανάδειξη συμπτωμάτων άπνοιας στον ύπνο, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο δυσκολίας αερισμού με μάσκα, δύσκολης διασωλήνωσης και μετεγχειρητικών επιπλοκών από το αναπνευστικό ^{53;54}. Ασθενείς με μεγάλη περίμετρο λαιμού >40 cm, με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, με έντονο ροχαλητό κατά τη διάρκεια του ύπνου,

υπνηλία και κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας, θα πρέπει να υποβάλλονται σε μελέτη ύπνου. Αν η μελέτη ύπνου αναδείξει μέτρια ή σοβαρή OSA (AHI>15), θα πρέπει να συστήνεται προεγχειρητικά η χρήση CPAP, η οποία πρέπει να συνεχίζεται και στην περιεγχειρητική περίοδο ^{53;54}.

Ο αεραγωγός θα πρέπει να εκτιμάται διεξοδικά. Πρόσφατες αναφορές της American Society of Anesthesiologists (ASA) δείχνουν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς εμπλέκονταν στο 37% των επιπλοκών που είχαν σχέση με τον αεραγωγό κατά την εισαγωγή στην αναισθησία και στο 58% των αντίστοιχων επιπλοκών κατά την αποσωλήνωση ¹³⁴. Οι επιπλοκές αυτές αφορούν δυσκολία ή αδυναμία αερισμού με μάσκα ή διασωλήνωσης. Προγνωστικοί δείκτες δυσκολίας αερισμού με μάσκα είναι το BMI, το ιστορικό OSA και η μεγάλη ηλικία ^{9;135}. Όσον αφορά στη δυσκολία διασωλήνωσης οι σημαντικότεροι προγνωστικοί δείκτες είναι το Mallampati III, IV και η μεγάλη περίμετρος του λαιμού, καθώς η πιθανότητα δύσκολης διασωλήνωσης είναι περίπου 5% όταν η περίμετρος του λαιμού είναι 40 cm και αυξάνει στο 35% όταν η περίμετρος του λαιμού είναι 60 cm ¹³⁶. Αντίθετα, το βάρος του σώματος και το BMI δεν αποτελούν παράγοντες κινδύνου. δύσκολης διασωλήνωσης ^{137,138,136}. Παράλληλα θα πρέπει να εκτιμώνται προεγχειρητικά το άνοιγμα του στόματος, το μέγεθος της γλώσσας η θυρεοπυκνωτική και στερνοπυκνωτική απόσταση και η κινητικότητα του αυχένα παράγοντες που συμβάλλουν στον δύσκολο αεραγωγό ¹³⁶.

6.3 Εκτίμηση θρομβοεμβολικής νόσου

Οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και αιφνίδιου θανάτου από πνευμονική εμβολή, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την προεγχειρητική προφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, η οποία χορηγείται υποδορίως σε δόση 40IU κάθε 12 ώρες. Η δόση αυτή μειώνει τη συχνότητα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης μετεγχειρητικά, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο περιεγχειρητικής αιμορραγίας ¹³⁹.

7. Διεγχειρητική αναισθησιολογική αντιμετώπιση των ασθενών με κλινικά σοβαρή παχυσαρκία

7.1 Προνάρκωση

Για την αντιμετώπιση του προεγχειρητικού άγχους μπορούν να χορηγηθούν βεζονδιαζεπίνες από το στόμα, καθώς προκαλούν αγχώλυση, χωρίς ιδιαίτερη επίδραση στην καταστολή του αναπνευστικού συστήματος ⁸. Επίσης, η χορήγηση μικρών δόσεων (1-2mg) μιδαζολάμης ενδοφλέβια άμεσα προεγχειρητικά έχει καλά αγχολυτικά αποτελέσματα, ενώ αντίθετα η χορήγηση βενζοδιαζεπινών ενδομυϊκά ή υποδορίως θα πρέπει να αποφεύγεται σε παχύσαρκους ασθενείς εξαιτίας της μη αξιόπιστης απορρόφησής τους ⁹. Γενικά όμως, τα κατασταλτικά καλό είναι να αποφεύγονται, ιδιαίτερα σε παχύσαρκους ασθενείς με OSA ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καθώς είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε απόφραξη του αεραγωγού και καταστολή του αναπνευστικού κέντρου ^{8;9;140;141}.

Για την προφύλαξη από την εισρόφηση και τη χημική πνευμονίτιδα μπορούν να χορηγηθούν ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων (σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη), αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη), μετοκλοπραμίδη ή αντιόξινα με σκοπό να μειωθεί ο όγκος και η οξύτητα των γαστρικών υγρών και να αυξηθεί ο τόνος του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα ^{8;9}.

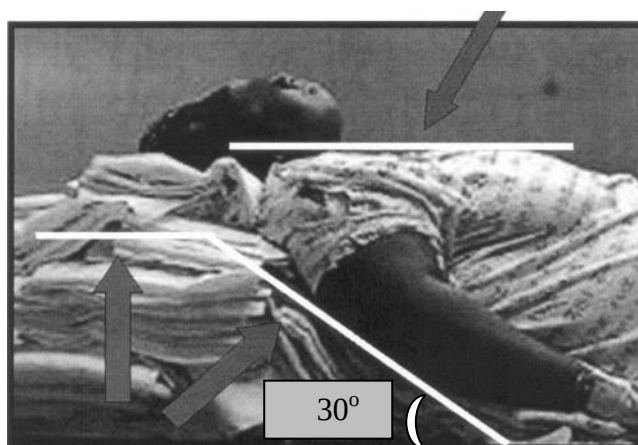
7.2 Τοποθέτηση του ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι

Ο παχύσαρκος ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται με ιδιαίτερη προσοχή στο χειρουργικό τραπέζι, το οποίο είναι πιο πλατύ και ειδικά σχεδιασμένο να αντέχει βάρος μέχρι ~450kg ⁸.

Οι παχύσαρκοι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργείο απώλειας βάρους δεν πρέπει να τοποθετούνται σε ύπτια θέση καθώς στη θέση αυτή η μεγάλη ενδοκοιλιακή πίεση περιορίζει περισσότερο την κίνηση του διαφράγματος, με αποτέλεσμα να μειώνεται κατά πολύ η FRC, η αναπνευστική ενδοτικότητα, οι αναπνευστικοί όγκοι, ενώ αυξάνεται η αρτηριο-φλεβική πρόσμειξη (shunt) και η υποξαιμία. Παράλληλα, αυξάνεται η φλεβική επιστροφή στην καρδιά, με αποτέλεσμα να αυξάνει η πίεση στην πνευμονική αρτηρία, η καρδιακή παροχή και η αρτηριακή πίεση ¹⁴². Σύμφωνα με πρόσφατες μετα-αναλύσεις, συστήνεται η τοποθέτηση του παχύσαρκου ασθενούς σε 30° αντί-Tredelenburg θέση, καθώς με τη θέση αυτή απομακρύνεται η ενδοκοιλιακή πίεση από το διάφραγμα και έτσι μειώνονται οι επιδράσεις της στο αναπνευστικό και στο καρδιαγγειακό σύστημα ^{53;54}. Πρόσθετα πλεονεκτήματα της θέσης αυτής είναι η προφύλαξη από εισρόφηση κατά την

εισαγωγή στην αναισθησία και η αύξηση του χρόνου μέχρι ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης να μειωθεί στο $\text{SatO}_2 = 92\%$ κατά την περίοδο άπνοιας του ασθενούς (safe apnea time) ^{53;54}, δίνοντας περισσότερο χρόνο για τη διασφάλιση του αεραγωγού¹⁴³.

Πριν την εισαγωγή στην αναισθησία το κεφάλι και ο άνω κορμός των ασθενών θα πρέπει να τοποθετούνται έτσι ώστε ο έξω ακουστικό πόρος να ευθυγραμμίζεται με το στέρνο (βλ. **εικόνα 7**). Η θέση αυτή (Head Elevated Laryngoscopy Position - HELP) καθιστά ευκολότερο τον αερισμό με μάσκα, βελτιώνει τις συνθήκες λαρυγγοσκόπησης και αυξάνει τα ποσοστά επιτυχούς διασωλήνωσης ^{136;142}



Εικόνα 7 : Η θέση HELP (Head Elevated Laryngoscopy Position) σε συνδυασμό με την τοποθέτηση του ασθενούς σε 30° αντί- Trendelenburg θέση. Τροποποιημένο κατά Brodsky και συν: Anesth Analg, 2002¹⁴².

7.3 Monitoring

Το βασικό monitoring, όπως καθιερώθηκε από την ASA το 1993, εφαρμόζεται και στους παχύσαρκους ασθενείς και περιλαμβάνει το ηλεκτροκαρδιογράφημα, την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, την παλμική οξυμετρία, τον καπνογράφο και τη μέτρηση της θερμοκρασίας. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με μη επεμβατική μέθοδο για να είναι ακριβής θα πρέπει να χρησιμοποιείται αναλόγου μεγέθους περιχειρίδα, ώστε το μήκος της να είναι τουλάχιστον το 80% της περιφέρειας του άκρου και το πλάτος της τουλάχιστον 40% της ίδιας περιφέρειας. Η επεμβατική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με τοποθέτηση αρτηριακού καθετήρα είναι προτιμότερη και θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με κλινικά σοβαρή

νοσογόνο παχυσαρκία και σε ασθενείς με καρδιοαναπνευστικά προβλήματα για τη συνεχή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και τη λήψη αερίων αίματος ^{8;9}.

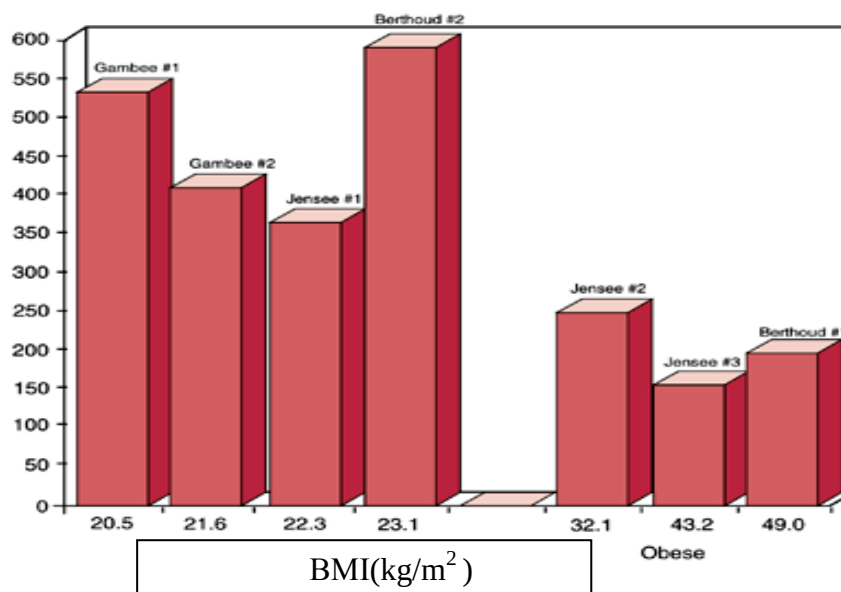
Η τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας πρέπει να γίνεται βάσει των συνοδών παθήσεων ⁸. Απαραίτητη είναι επίσης η καταγραφή της ωριαίας διούρησης, προκειμένου να υπολογίζεται το ισοζύγιο υγρών, η παρακολούθηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού με νευροδιεγέρτη και η παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας με τη χρήση του διφασματικού δείκτη (bispectral index - BIS). Το BIS αποτελεί μια παράμετρο της ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας που ποσοτικοποιεί το βάθος αναισθησίας του εγκεφάλου, και έτσι προκύπτει ένας αριθμός από το 0 έως το 100, με την τιμή 100 να αντιστοιχεί στην πλήρη εγρήγορση. Τιμές <55 θεωρούνται κριτήριο επαρκούς βάθους αναισθησίας, ενώ τιμές >70 παρατηρούνται συνήθως κατά την αφύπνιση. Σε τιμές μεταξύ 67-79, το 50% των ασθενών δεν απαντούν σε ακουστικά ερεθίσματα αν και μπορεί να διατηρούν συνείδηση ^{144;145}. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της χρήσης του BIS είναι το γεγονός ότι η χορήγηση των αναισθητικών φαρμάκων βάσει των τιμών του BIS για το βάθος αναισθησίας οδηγεί σε ταχύτερη ανάνηψη και αποσωλήνωση ¹⁴⁶.

7.4 Προοξυγόνωση

Σκοπός της προοξυγόνωσης είναι η εκτόπιση του αζώτου και η αύξηση των αποθηκών O₂ στους πνεύμονες, στοιχείο απαραίτητο για την παράταση της περιόδου της άπνοιας που ακολουθεί την εισαγωγή στην αναισθησία. Στους παχύσαρκους ασθενείς συστήνεται η προοξυγόνωση να γίνεται σε θέση 30° αντί-Tredelenburg με το κεφάλι σε θέση HELP (βλ. **εικόνα 7**), με την εισπνοή 100% οξυγόνου σε υψηλές ροές 10 L/min, μέσω μάσκας που εφαρμόζει καλά, για 3-5min ¹⁴⁷. Σύμφωνα με τη μελέτη των Jense και συν., η προοξυγόνωση με την εισπνοή 100% O₂ μέσω μάσκας αυξάνει την περίοδο της άπνοιας μέχρι το SpO₂ να μειωθεί στο 90%, στα 364sec στον ασθενή με φυσιολογικό βάρος, ενώ στον παχύσαρκο ασθενή ο χρόνος αυτός γίνεται μόλις 163sec ¹⁴⁸. Το **σχεδιάγραμμα 7** δείχνει τη σημαντική μείωση της διάρκειας αποκορεσμού του αρτηριακού αίματος μέχρι το SatO₂ ~90%, με την αύξηση του BMI ¹⁴⁸⁻¹⁵¹.

Εναλλακτικά, συστήνεται η προοξυγόνωση να γίνεται με μάσκα CPAP με την εφαρμόγηση PEEP +10 cmH₂O διάρκειας 5min, καθώς έχει δειχθεί ότι η τεχνική αυτή, μειώνει τις ατελεκτασίες και αυξάνει την περίοδο της μη υποξικής άπνοιας, σε σχέση με την εισπνοή 100% οξυγόνου με μάσκα ^{53;152;153}.

Διάρκεια
αποκορεσμού
Αρτηριακού
αίματος (sec)



Σχεδιάγραμμα 7 : Η διάρκεια αποκορεσμού του αρτηριακού αίματος (SatO₂ ~90%) σε διάφορες τιμές BMI ¹⁴⁸⁻¹⁵¹.

7.5 Διαχείριση αεραγωγού

Δεδομένης της υψηλής ενδοκοιλιακής πίεσης και της υψηλής συχνότητας γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης συνιστάται η ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία με τη εφαρμογή πίεσης του κρικοειδούς χόνδρου (μηχανισμός Sellick) και η αποφυγή του αερισμού με μάσκα ⁵⁴.

Όσον αφορά στη διασωλήνωση των παχύσαρκων ασθενών πολλές μελέτες αναφέρουν αυξημένα ποσοστά δύσκολης διασωλήνωσης και αερισμού που κυμαίνονται από 1%-15,5% και 8,3%-10% αντίστοιχα ¹³⁶. Βασική αιτία της μεγάλης διακύμανσης, ειδικά στα ποσοστά της δύσκολης διασωλήνωσης είναι η διαφορετικές θέσεις στις οποίες διασωληνώθηκαν οι ασθενείς. Οι μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η διασωλήνωση του παχύσαρκου ασθενούς στη θέση HELP βελτιώνει τις συνθήκες λαρυγγοσκόπησης και αυξάνει τα ποσοστά επιτυχούς διασωλήνωσης ^{136;142}. Εναλλακτικές τεχνικές διασωλήνωσης με ινοπτικό βρογχοσκόπιο σε ξύπνιο ασθενή ακολουθούνται όταν υπάρχει υποψία αδύνατης διασωλήνωσης ^{3;9;53;53}.

7.6 Εισαγωγή και Διατήρηση της αναισθησίας-Φαρμακολογική προσέγγιση.

Οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που συνοδεύουν την παχυσαρκία επηρεάζουν την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση των περισσότερων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη γενική αναισθησία. Οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν μικρότερο ποσοστό ολικού ύδατος, μεγαλύτερο ποσοστό λιπώδους ιστού,

αυξημένο όγκο αίματος, αυξημένη καρδιακή παροχή, ενώ η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος παρουσιάζει διακυμάνσεις λόγω αφενός αύξησης της α₁ όξινης γλυκοπρωτεΐνης που αυξάνει τη σύνδεση των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες, και αφετέρου αύξησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων, λιποπρωτεϊνών και χοληστερόλης που μειώνουν τη σύνδεση. Το αποτέλεσμα είναι να παρατηρούνται μεταβολές στην κατανομή των φαρμάκων. Επιπρόσθετα, η ηπατική κάθαρση είναι συχνά αυξημένη σε παχύσαρκους ασθενείς, παρά την παρουσία μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, ενώ η αυξημένη νεφρική αιματική ροή και η αυξημένη νεφρική κάθαρση (GFR) μεταβάλλουν κατά πολύ την απέκκριση των φαρμάκων ^{12;16}.

Τα φάρμακα με υψηλή λιποδιαλυτότητα παρουσιάζουν σημαντική αύξηση του όγκου κατανομής τους (Vd) στους παχύσαρκους ασθενείς γι'αυτό και η δόση εφόδου είναι αυξημένη και υπολογίζεται με βάση το ολικό βάρος σώματος (Total Body Weight – TBW). Η απέκκρισή τους όμως καθυστερεί και έτσι οι δόσεις συντήρησης υπολογίζονται με βάση το ιδανικό βάρος σώματος (Ideal Body Weight – IBW). Οι δόσεις των φαρμάκων με μέτρια λιποδιαλυτότητα ή των υδατοδιαλυτών υπολογίζονται με βάση το IBW ^{8;53}.

Όσον αφορά στα πτητικά αναισθητικά, το δεσφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο και το ισοφλουράνιο αποτελούν τα πτητικά εκλογής για τους παχύσαρκους ασθενείς λόγω του ελάχιστου μεταβολισμού τους, με το δεσφλουράνιο να υπερέχει λόγω της καλύτερης αιμοδυναμικής σταθερότητας που παρέχει ⁸. Το πρωτοξείδιο του αζώτου, παρά την ταχεία αποβολή του και τις αναλγητικές του ιδιότητες, αποφεύγεται στους παχύσαρκους ασθενείς, καθώς η χρήση του περιορίζει τη χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων οξυγόνου ⁹.

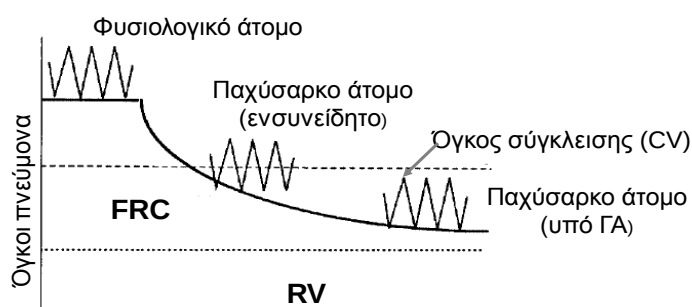
7.7 Μηχανικός αερισμός

Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και τον νευρομυϊκό αποκλεισμό του παχύσαρκου ασθενούς παρατηρείται περαιτέρω σημαντική μείωση της πνευμονικής ενδοτικότητας και της FRC, η οποία γίνεται μικρότερη από CC, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μικροατελεκτασιών, αύξηση της αρτηριοφλεβώδους επικοινωνίας (shunt) και επακόλουθη υποξαιμία (βλ. **σχεδιάγραμμα 8**) ².

Προκειμένου να ανοίξουν οι ατελεκτατικές περιοχές του πνεύμονα που σχηματίζονται σχεδόν άμεσα με την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού με θετικές πιέσεις στους παχύσαρκους ασθενείς και για να βελτιωθεί η οξυγόνωσή τους, απαιτείται η εφαρμογή συνεχόμενης πίεσης στους αεραγωγούς ($\geq 40\text{cmH}_2\text{O}$) διάρκειας 8-10sec (τεχνική που αποκαλείται ως «recruitment» ή στρατολόγηση),

ακολουθούμενη από την εφαρμογή μηχανικού αερισμού με εφαρμογή συνεχούς αρκετά υψηλής θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (Positive End-Expiratory Pressure – PEEP) στους αεραγωγούς της τάξης των 10 cmH₂O^{53;154-156}.

Με την τεχνική αυτή μειώνονται οι ατελεκτατικές περιοχές, αυξάνει η ενδοτικότητα του πνεύμονα και βελτιώνεται η οξυγόνωση, χωρίς να επηρεάζεται σημαντικά το αιμοδυναμικό προφίλ του ασθενούς^{53;155;156}.



Σχεδιάγραμμα 8: Επίδραση της γενικής αναισθησίας στους όγκους του πνεύμονα και στην λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) και η σχέση της με τον όγκο σύγκλεισης (CC). Τροποποιημένο κατά Adams και συν : BJA, 2000⁹.

Ο αερισμός του παχύσαρκου ασθενούς θα πρέπει να γίνεται με αναπνεόμενους όγκους 6-10 ml/kg του IBW και με την εφαρμογή PEEP 8-15 cmH₂O, έτσι ώστε η μέγιστη πίεση των αεραγωγών να μην υπερβαίνει τα 30cmH₂O, προς αποφυγή υπερδιάτασης και βαροτραύματος του πνεύμονα^{2;53;157}.

8. ΠΟΝΟΣ

Ο πόνος αποτελεί τον πιο σημαντικό μηχανισμό άμυνας του οργανισμού και το πιο πρώιμο στοιχείο της φύσης που σχετίζεται με τη νοσηρότητα ¹⁵⁸. Παρά το γεγονός ότι είναι μια εμπειρία που έχουν βιώσει όλοι οι άνθρωποι, είναι δύσκολο να οριστεί με σαφήνεια, καθώς στην αντίληψή του και στον τρόπο που ο οργανισμός αντιδρά στον πόνο, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει η προσωπικότητα του ατόμου και οι προηγούμενες εμπειρίες του ¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

8.1 Ορισμός του πόνου

Ο τελικός ορισμός δόθηκε για πρώτη φορά το 1979 από τη Διεθνή Οργάνωση Μελέτης και Καταπολέμησης του Πόνου (International Association for the Study of Pain – IASP) ως «μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη ή περιγράφεται με τους όρους μιας τέτοιας βλάβης» ^{162;163}. Από τον ορισμό προκύπτει ότι ο πόνος αποτελείται από δύο συνιστώσες, την αισθητική και τη συναισθηματική. Το αισθητικό στοιχείο του πόνου σχετίζεται με την έκταση της ιστικής βλάβης και είναι περισσότερο αντικειμενικό, ενώ η συναισθηματική συνιστώσα σχετίζεται περισσότερο με την ψυχολογία και την προσωπικότητα του ατόμου και είναι υποκειμενική ¹⁶⁴. Η δυναμική σχέση μεταξύ των δύο συνιστωσών καθορίζει την αντίδραση του ασθενή ^{165;166}.

Το 1994 η IASP πρότεινε επιπρόσθετα, την ταξινόμηση του πόνου ανάλογα με τη διάρκειά του σε οξύ ή χρόνιο, και ανάλογα με την παθοφυσιολογία του σε αλγαισθητικό, νευροπαθητικό και ψυχογενή πόνο.

8.2 Ταξινόμηση του πόνου βάσει της διάρκειάς του : Οξύς-Χρόνιος Πόνος

Ο οξύς πόνος είναι η φυσιολογική και αναμενόμενη απάντηση του οργανισμού σε ένα ή περισσότερα βλαπτικά ερεθίσματα, χημικά, θερμικά ή μηχανικά. Οφείλεται σε φυσιολογική διέγερση των υποδοχέων του πόνου (αλγοϋποδοχείς) που προκαλείται από αναστρέψιμη ιστική βλάβη λόγω χειρουργικής επέμβασης, τραύματος ή οξείας νόσου του δέρματος, των εν τω βάθει ιστών ή των σπλάχνων ¹⁵⁹. Όσον αφορά τη διάρκειά του υπάρχει διχογνωμία μεταξύ των μελετών, αλλά παραδοσιακά οξύς θεωρείται ο πόνος που διαρκεί λιγότερο από 3-6 μήνες από την έναρξή του ¹⁶⁷. Θεωρείται σύμπτωμα νόσου και από βιολογική άποψη αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό καθώς απομακρύνει τον οργανισμό από κάποιο βλαπτικό ερέθισμα, προειδοποιεί για την ύπαρξή του και προσανατολίζει τον θεράποντα στη διάγνωση της ιστικής βλάβης ¹⁵⁹.

Χρόνιος είναι ο πόνος που εξακολουθεί να υφίσταται και μετά τον αναμενόμενο χρόνο αποδρομής της ιστικής βλάβης που τον προκάλεσε και διαρκεί για περισσότερο από 3-6 μήνες από την αρχική προσβολή¹⁶⁷. Οφείλεται σε ανώμαλη διέγερση του νευρικού συστήματος, ακόμα και από χαμηλής έντασης ερεθίσματα και η έντασή του συνήθως αυξάνει σταδιακά¹⁶⁸.

8.3 Ταξινόμηση του πόνου βάσει της παθοφυσιολογίας : Αλγαισθητικός – Νευροπαθητικός - Ψυχογενής

Αλγαισθητικός είναι ο πόνος που προκαλείται από την ενεργοποίηση αισθητικών υποδοχέων, ικανών να κωδικοποιούν, να μεταφέρουν, και να τροποποιούν βλαπτικά ερεθίσματα (χημικά, θερμικά, μηχανικά), τα οποία προκαλούν πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη¹⁶². Είναι μια φυσιολογική απάντηση του νευρικού συστήματος στο επώδυνο ερέθισμα και συνδέεται με βλάβη των περιφερικών ιστών. Ανάλογα με τους ιστούς που βλάπτονται, ο αλγαισθητικός πόνος διακρίνεται σε σπλαχνικό και σωματικό. Ο σπλαχνικός πόνος είναι βύθιος, αμβλύς με ασαφή ή διάχυτη εντόπιση, εξαιτίας της ευρείας κατανομής των σπλαχνοαισθητικών ινών κατά μήκος 2-3 νευροτομιών στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού (NM). Οι αλγοϋποδοχείς των σπλάχνων είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στη διάταση, στην ισχαιμία και στην φλεγμονή. Ο επιφανειακός σωματικός πόνος οφείλεται στην διέγερση των αλγοϋποδοχέων του δέρματος και είναι οξύς και καλά εντοπισμένος¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

Νευροπαθητικός είναι ο πόνος που προκύπτει ως άμεση συνέπεια οργανικής βλάβης ή νόσου του σωματοαισθητικού συστήματος, σύμφωνα με τον αναθεωρημένο ορισμό από την IASP το 2008¹⁶². Ανάλογα με την περιοχή της βλάβης του σωματοαισθητικού συστήματος, ο νευροπαθητικός πόνος διακρίνεται σε κεντρικής αιτιολογίας (εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός), με χαρακτηριστικά παραδείγματα τον πόνο μετά από κάκωση της σπονδυλικής στήλης, μετά από εγκεφαλικό ή στη σκλήρυνση κατά πλάκας και σε περιφερικής αιτιολογίας όπως είναι η διαβητική νευροπάθεια, η μεθερπητική νευραλγία, νευροπάθειες που σχετίζονται με τον ιο HIV κ.α^{162;172-175}.

Ψυχογενής ή σωματόμορφος είναι ο πόνος που προκαλείται, εντείνεται ή παρατείνεται από αποκλειστικά ψυχολογικά αίτια και η παθοφυσιολογία του είναι ασύμφωνη με την ανατομία του νευρικού συστήματος. Η διάγνωσή του γίνεται αφού έχει αποκλειστεί ο αλγαισθητικός ή νευροπαθητικός πόνος. Οι ασθενείς που βιώνουν τον ψυχογενή πόνο παρουσιάζουν παράλληλα σημεία υστερίας, κατάθλιψης και υποχονδρίας (νευρωτική τριάδα)¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

9. Οξύς Μετεγχειρητικός Πόνος

9.1 Ορισμός του οξέος μετεγχειρητικού πόνου

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος όπως ορίστηκε από την ASA, είναι ένας «οξύς, αλγαισθητικός πόνος που αναπτύσσεται στον χειρουργικό ασθενή, είτε λόγω προϋπάρχουσας νόσου είτε ως απάντηση σε ιστική βλάβη ή διάταση των σπλάχνων μετά από χειρουργική επέμβαση (σε συνδυασμό με παροχετεύσεις, ρινογαστρικούς σωλήνες ή επιπλοκές) ή σε συνδυασμό και των δύο»^{179;180}. Χαρακτηρίζεται από πρόσφατη έναρξη, βραχεία διάρκεια (ημέρες μέχρι εβδομάδες) και η έντασή του είναι μεγαλύτερη τις πρώτες 24-72 ώρες, ενώ στη συνέχεια μειώνεται καθώς επουλώνεται η βλάβη¹⁸¹.

Η ένταση και η διάρκεια του οξέος μετεγχειρητικού πόνου καθορίζεται από πλήθος παραγόντων, σημαντικότεροι από τους οποίους είναι : το ψυχολογικό προφίλ, οι προηγούμενες εμπειρίες του ασθενούς, το μορφωτικό επίπεδο και η προεγχειρητική ψυχολογική υποστήριξη και ενημέρωσή του σχετικά με την επέμβαση^{159;181-184}, η περιεγχειρητική αναισθησιολογική αντιμετώπιση κυρίως με τεχνικές προκαταρκτικής αναλγησίας¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ και η περιοχή του χειρουργείου σε συνδυασμό με την έκταση της τομής^{182;184;189}. Συγκεκριμένα, όσον αφορά στην περιοχή του χειρουργείου η ένταση του μετεγχειρητικού πόνου μειώνεται κατά την εξής σειρά : θώρακας, άνω κοιλία, κάτω κοιλία, περιφερικά άκρα, τράχηλος και εξωθωρακικές επεμβάσεις^{189;190}. Η διάρκεια επίσης του μετεγχειρητικού πόνου βαίνει μειούμενη επίσης κατά την ίδια σειρά με μέση διάρκεια μετρίου ή έντονου πόνου 8 ημέρες για τις θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, 4 ημέρες για τις επεμβάσεις της άνω κοιλίας, 2 ημέρες για τις επεμβάσεις της κάτω κοιλίας και 1-2 ημέρες για τις υπόλοιπες επεμβάσεις^{189;190}.

9.2 Παθοφυσιολογία του οξέος μετεγχειρητικού πόνου

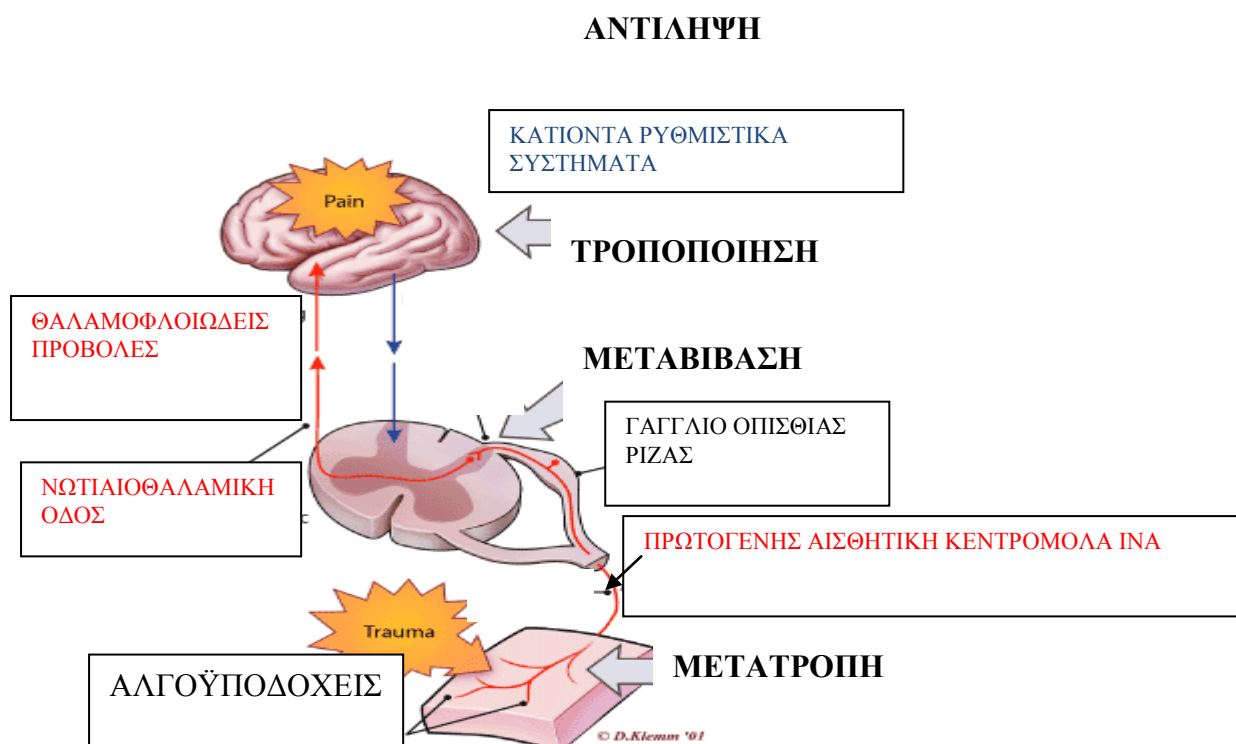
Μεταξύ της ιστικής βλάβης που προκαλείται από την χειρουργική επέμβαση ή από την προϋπάρχουσα νόσο και της αντίληψης του πόνου στον εγκέφαλο, μεσολαβούν πληθώρα νευροορμονικών μηχανισμών οι οποίοι συλλογικά ονομάζονται αλγαισθησία (nociception). Η αλγαισθησία περιλαμβάνει 4 φυσιολογικές λειτουργίες^{159;171;187;190-195}.

1) Την μετατροπή (transduction) : είναι ο τρόπος με τον οποίο τα βλαπτικά ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτική δραστηριότητα στις αισθητικές απολήξεις των νευρών, όπου εντοπίζονται οι υποδοχείς του πόνου (αλγοϋποδοχείς- nociceptors).

2) Τη μεταβίβαση (transmission) : είναι η μετάδοση της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας διαμέσου του αισθητικού νευρικού συστήματος, το οποίο περιλαμβάνει τρία στοιχεία : 1) τις πρωτογενείς αισθητικές κεντρομόλες ίνες που εκτείνονται από τις αισθητικές απολήξεις των νεύρων μέχρι τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού (NM), 2) τη νωτιαιοθαλαμική οδό, η οποία εκτείνεται από τα οπίσθια κέρατα του NM μέχρι το θάλαμο. Καθώς πλησιάζει στον θάλαμο διαιρείται σε πλάγια νωτιαιοθαλαμική οδό, που συνδέεται με τον σωματοαισθητικό φλοιό όπου εντοπίζεται το σημείο του πόνου, και σε μέση νωτιαιοθαλαμική οδό η οποία καταλήγει στο μέσο θάλαμο, στον δικτυωτό σχηματισμό, στη φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό και στον υποθάλαμο και οδηγεί στη συναισθηματική αντίδραση στο βλαπτικό ερέθισμα. 3) τις θαλαμοφλοιώδεις προβολές

3) Την τροποποίηση (modulation) : είναι η διαδικασία κατά την οποία η μεταβίβαση των αισθητικών πληροφοριών στο φλοιό, τροποποιείται δηλαδή ενεργοποιείται ή αναστέλλεται.

4) Η αντίληψη (perception) : είναι η τελική διαδικασία που λαμβάνει χώρα στον εγκέφαλο με την οποία αντιλαμβανόμαστε , εντοπίζουμε και αντιδρούμε συναισθηματικά στον πόνο. Η αλγαισθητική οδός φαίνεται στην **εικόνα 8**:



Εικόνα 8 : Η αλγαισθητική οδός. Τροποποιημένο κατά Gottschalk και συν : Am. Fam. Physician, 2001¹⁸⁵.

Μετατροπή

Το χειρουργικό τραύμα προκαλεί ιστική βλάβη η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση ισταμίνης, μεσολαβητών φλεγμονής (βραδυκινίνη, ουσία Π και προσταγλανδίνες) και νευροδιαβιβαστών (σεροτονίνη). Οι ουσίες αυτές καθώς και η άμεση επίδραση του τραύματος στις αισθητικές νευρικές απολήξεις, ενεργοποιούν τους αλγοϋποδοχείς, που βρίσκονται στις νευρικές απολήξεις των Αδ και C ινών, οι οποίες αποτελούν τους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώνες ¹⁹⁶. Οι Αδ ίνες είναι μεγάλες, εμμύελες, και ο ερεθισμός τους προκαλεί τον λεγόμενο «πρώτο» πόνο, ο οποίος είναι οξύς, μικρής διάρκειας και καλά εντοπισμένος. Οι C ίνες είναι λεπτές, αμύελες και προκαλούν τον λεγόμενο «δεύτερο» πόνο, ο οποίος είναι λιγότερο εντοπισμένος, αμβλύς και διαρκεί περισσότερο ¹⁹². Ο σπλαχνικός πόνος μεταφέρεται κυρίως με τις C ίνες σε ποσοστό >90%.

Μεταβίβαση

Οι διεγερμένοι αλγοϋποδοχείς στέλνουν ώσεις διαμέσου των πρωτογενών κεντρομόλων αισθητικών νευρώνων (Αδ και C ινών) και των γαγγλίων των οπίσθιων ριζών, στα οπίσθια κέρατα του ΝΜ (στιβάδες κατά Rexed I-IV). Στο σημείο αυτό απελευθερώνονται διάφοροι νευροδιαβιβαστές, όπως η ουσία Π, η γλουταμίνη, η ασπαρτάτη, εγκεφαλίνες και ενδορφίνες οι οποίοι σε συνδυασμό με πολύπλοκα ρυθμιστικά συστήματα, τα οποία τροποποιούν (αυξάνουν ή αναστέλλουν) την αλγαισθησία, καθορίζουν την περαιτέρω μεταβίβαση της αλγαισθητικής πληροφορίας στην νωτιαιοθαλαμική οδό και στις θαλαμοφλοιώδεις προβολές ^{159;193;196}. Επίσης, από το σημείο των οπίσθιων κερμάτων του ΝΜ, ένα μέρος των ώσεων μεταφέρεται σε κοιλιακούς και πλαγιοκοιλιακούς πυρήνες του ΝΜ με αποτέλεσμα να παράγονται τμηματικά νωτιαία αντανakλαστικά που αυξάνουν τον τόνο των σκελετικών μυών και του ΣΝΣ, γεγονός που οδηγεί στην ελάττωση της κινητικότητας του γαστρεντερικού, της νεφρικής αιματικής ροής και της παραγωγής ούρων, ενώ παράλληλα αυξάνουν την αντίληψη του πόνου ^{186;197;198}.

Τροποποίηση

Η τροποποίηση της αλγαισθησίας επιτελείται σε όλα τα επίπεδα της αλγαισθητικής οδού:

1) Περιφερική τροποποίηση: Στην περιοχή της ιστικής βλάβης οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές ενεργοποιούν και αλγοϋποδοχείς παρακείμενων αισθητικών ινών, αυξάνοντας τα ερεθίσματα που φτάνουν στον ΝΜ. Παράλληλα αυξάνουν και την δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), με

αποτέλεσμα η αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών να ευαισθητοποιεί περαιτέρω τους αλγοϋποδοχείς^{171;191}.

2) Τροποποίηση στο επίπεδο του NM: Επιτυγχάνεται μέσω κυρίως τριών μηχανισμών: α) την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από τις κεντρομόλες αισθητικές ίνες στα οπίσθια κέρατα του NM β) από την ανάπτυξη τμηματικών νωτιαίων αντανакλαστικών γ) από την κεντρική ευαισθητοποίηση^{171;172;193;196}

Μετά από την είσοδο του ερεθίσματος στις οπίσθιες ρίζες του NM οι κεντρομόλες αισθητικές ίνες απελευθερώνουν πλήθος νευροδιαβιβαστών που δρουν είτε εντείνοντας είτε αναστέλλοντας τη μεταβίβαση της αλγαισθησίας. Συγκεκριμένα η ουσία Π που απελευθερώνεται από τις C ίνες, η γλουταμίνη, η ασπαρτάτη, το πεπτιδίο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene-related peptide), και το νευροπεπτιδίο Υ, αυξάνουν την αλγαισθησία και συνεπώς εντείνουν τον πόνο. Αντίθετα, το γ-αμινο-βουτυρικό οξύ (GABA), η γλυκίνη η σεροτονίνη, οι εγκεφαλίνες, η β ενδορφίνη, η ακετυλοχολίνη, η νοραδρεναλίνη και η αδενοσίνη δρουν ανασταλτικά στην αλγαισθησία^{196;199}. Οι σημαντικότεροι υποδοχείς οι οποίοι διεγείρονται και ασκούν τη δράση μερικών νευροδιαβιβαστών είναι οι NMDA υποδοχείς και οι υποδοχείς των οπιοειδών μ, δ και κ, γεγονός ιδιαίτερης σημασίας για τον έλεγχο του πόνου στο επίπεδο του NM.

Όσον αφορά στο μηχανισμό ανάπτυξης της κεντρικής ευαισθητοποίησης, η αλυσίδα των γεγονότων ξεκινά από την περιφέρεια όπου, η συνεχιζόμενη απελευθέρωση φλεγμονωδών διαβιβαστών στην περιοχή της ιστικής βλάβης, ευαισθητοποιεί τους ενεργούς αλγοϋποδοχείς και ενεργοποιεί τους αδρανείς. Το αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής είναι η μείωση του ουδού ενεργοποίησης και η αύξηση της συχνότητας εκπόλωσης του πρωτογενή κεντρομόλου νευρώνα¹⁵⁹. Ακολούθως η κατάσταση αυτή επιτρέπει σε ερεθίσματα που σε κανονικές συνθήκες δεν είναι αλγογόνα, να ενεργοποιούν τους αλγοϋποδοχείς και έτσι να αυξάνεται η διεγερσιμότητα των κεντρομόλων αισθητικών ινών και των αλγαισθητικών ερεθισμάτων που φτάνουν στον NM²⁰⁰. Η υπερδιέγερση αυτή ονομάζεται κεντρική ευαισθητοποίηση ή «κούρδισμα» (wind up). Καθώς η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται συμβαίνουν πλέον μόνιμες αλλαγές στους δευτερογενείς νευρώνες με αποτέλεσμα να μεταβιβάζουν στον εγκέφαλο ένα ερέθισμα ως αλγογόνο, ενώ δεν είναι (αλλοδυνία) ή να αυξάνουν της ένταση ενός υποαλγογόνου ερεθίσματος (υπεραλγησία). Και οι δύο αυτές καταστάσεις αυξάνουν τον μετεγχειρητικό πόνο και την πιθανότητα να μετατραπεί σε χρόνιο πόνο^{172;185;187;200;201}.

3) Κατιόντα ρυθμιστικά συστήματα: Πρόκειται για νευρικές οδούς που προέρχονται από το εγκεφαλικό στέλεχος, τον δικτυωτό σχηματισμό και τη φαία ουσία γύρω από τις κοιλίες και τον υδραγωγό, οι οποίες μειώνουν την αντίληψη του

πόνου, ελαττώνοντας τη μεταβίβαση των αλγογόνων ερεθισμάτων, και δρουν στο επίπεδο των οπίσθιων κεράτων του ΝΜ. Οι κύριοι νευροδιαβιβαστές των νευρικών αυτών οδών είναι τα ενδογενή οπιοειδή (β-ενδορφίνες και εγκεφαλίνες), η σεροτονίνη και η νοραδρεναλίνη, οι οποίοι όταν απελευθερώνονται στις τελικές απολήξεις των κατιόντων ρυθμιστικών νευρικών οδών στα οπίσθια κέρατα, υπερπολώνουν τις Αδ και C ίνες, με αποτέλεσμα το εκπολωτικό ρεύμα που έχει δημιουργηθεί από το βλαπτικό ερέθισμα να μην μεταβιβάζεται στον μετασυναπτικό νευρώνα^{202;203}.

Αντίληψη

Η τελική διαδικασία της αντίληψης του πόνου λαμβάνει χώρα στον εγκέφαλο, σε διάφορες περιοχές ανάλογα με την εντόπιση της ιστικής βλάβης και το βλαπτικό ερέθισμα²⁰⁴. Συγκεκριμένα, η προσλαμβάνουσα πληροφορία συνδυάζεται με συναισθηματικά στοιχεία (φόβος, άγχος), βάση της ψυχολογίας του ατόμου καθώς και με προηγούμενες εμπειρίες πόνου, για να δημιουργηθεί η τελική υποκειμενική εμπειρία που ο κάθε άνθρωπος ξεχωριστά αντιλαμβάνεται ως πόνο^{187;200;205;206}.

10. Συστηματικές επιπτώσεις του οξέος μετεγχειρητικού πόνου

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος προκαλεί ένα πλήθος νευροενδοκρινικών, και φλεγμονωδών αντιδράσεων στον οργανισμό, επηρεάζοντας δυσμενώς τη λειτουργία των διαφόρων συστημάτων και αυξάνοντας τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα ²⁰⁷. Το σύνολο των αντιδράσεων που προκαλεί ο οξύς πόνος ονομάζεται χειρουργικό stress ²⁰⁸

10.1 Νευροενδοκρινικές – φλεγμονώδεις αντιδράσεις

Η μεταβίβαση των αλγαισθητικών ερεθισμάτων στο ΚΝΣ οδηγεί στην ανάπτυξη νευροενδοκρινικής απάντησης, η οποία διαμεσολαβείται μέσω του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-φλοιός επινεφριδίων ¹⁸⁶. Συγκεκριμένα ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος αυξάνει τις καταβολικές ορμόνες όπως τις κατεχολαμίνες, την κορτιζόλη, την αγγιοτενσίνη II, την αντιδιουρητική ορμόνη, την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη, την αυξητική ορμόνη και τη γλυκαγόνη, ενώ παράλληλα μειώνει τις αναβολικές ορμόνες όπως την ινσουλίνη και την τεστοστερόνη ^{207;209;210}. Η αδρεναλίνη, η κορτιζόλη και η γλουκαγόνη προκαλούν υπεργλυκαιμία, αυξάνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη γλυκονεογένεση. Προκειμένου να βρεθεί το υπόστρωμα για την αυξημένη γλυκονεογένεση, οι ορμόνες αυτές προκαλούν λιπόλυση και καταβολισμό των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και δημιουργείται αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Παράλληλα, η αλδοστερόνη, η κορτιζόλη και η αντιδιουρητική ορμόνη προκαλούν αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και νερού, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του εξωαγγειακού υγρού, τόσο στη συστηματική όσο και στην πνευμονική κυκλοφορία ^{210;211}.

10.2 Επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος μέσω των νωτιαίων τμηματικών αντανεκλαστικών, αυξάνει τον τόνο των σκελετικών μυών του θώρακα, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ενδοτικότητα του θωρακικού τοιχώματος και συνεπώς να παρατηρείται μείωση της IC, της VC και της FRC. Οι μεταβολές αυτές παραμένουν μέχρι και 1 εβδομάδα μετεγχειρητικά, ενώ ειδικότερα η μείωση της FRC φτάνει στο ναδίρ στις 24-48 ώρες μετεγχειρητικά και επανέρχεται μετά από 1 εβδομάδα ²⁰⁷. Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε διαταραχή της σχέσης αερισμού αιμάτωσης, ατελεκτασίες και υποξαιμία, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση του κατά λεπτόν αερισμού με αύξηση των αναπνοών. Η παρατεταμένη ταχύπνοια αυξάνει το έργο της αναπνοής και μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Η παραπάνω κατάσταση επιδεινώνεται περισσότερο από την εμφάνιση

παραλυτικού ειλεού και την κοιλιακή διάταση που τον συνοδεύει, καθώς δυσχεραίνει η έκπτυξη του διαφράγματος. Ο ασθενής που πονά έχει ρηχή αναπνοή, αναποτελεσματικό βήχα και κατακράτηση των εκκρίσεων, γεγονός που τον καθιστά ευάλωτο σε αναπνευστικές λοιμώξεις^{186;207;210}. Οι ασθενείς που επιβαρύνονται περισσότερο από τις επιδράσεις του πόνου στο αναπνευστικό είναι οι ηλικιωμένοι, οι παχύσαρκοι, οι καπνιστές, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα αναπνευστική νόσο, καθώς και αυτοί που υποβάλλονται σε χειρουργεία θώρακα και άνω κοιλίας^{207;210;212}.

10.3 Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

Οι καρδιαγγειακές επιπτώσεις του πόνου οφείλονται στις νευροενδοκρινικές μεταβολές που προκαλεί και ειδικότερα στην απελευθέρωση κατεχολαμινών, αλδοστερόνης και κορτιζόλης από τα επινεφρίδια, αντιδιουρητικής ορμόνης από τον υποθάλαμο και στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγιοτενσίνης. Συγκεκριμένα, η αύξηση της αγγιοτενσίνης II προκαλεί γενικευμένη αγγειοσύσπαση, ενώ η αύξηση των κατεχολαμινών αυξάνει την καρδιακή συχνότητα, την συσπαστικότητα του μυοκαρδίου και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR). Αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών είναι η εμφάνιση υπέρτασης, ταχυκαρδίας, αρρυθμιών και η αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Η κατάσταση αυτή σε συνδυασμό με την μειωμένη προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο εξαιτίας της αγγειοσυστολής των στεφανιαίων αγγείων, προδιαθέτει στην εμφάνιση ισχαιμίας του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο^{207;210;212}.

10.4 Επιπτώσεις στο γαστρεντερικό σύστημα

Η αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας και των κατεχολαμινών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ συγκεκριμένα μετά από χειρουργεία στην κοιλιά πυροδοτούνται αντανεκλαστικά οι συμπαθητικές προγαγγλιακές ίνες Θ5-Ο1, οι οποίες αναστέλλουν την κινητικότητα του εντέρου^{197;198;207;213}. Το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση παραλυτικού ειλεού και διάτασης των κοιλιακών σπλάχνων, γεγονός που επηρεάζει δυσμενώς την αναπνευστική λειτουργία, αυξάνει τη συχνότητα μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου και καθυστερεί την έναρξη εντερικής διατροφής^{186;197;198;207;210;213}. Ο παραλυτικός ειλέος παρατηρείται σε >90% των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα και αποτελεί από τις κυριότερες αιτίες καθυστερημένης εξόδου από το νοσοκομείο, γεγονός που αυξάνει τα έξοδα του νοσηλευτικού ιδρύματος κατά 1.500\$ ανά ασθενή ή 750 εκ. \$ ανά έτος^{207;214}. Μετά από χειρουργεία στην κοιλιά η

κινητικότητα του στομάχου και του λεπτού εντέρου επανέρχεται εντός 24 ωρών, ενώ το παχύ έντερο κινητοποιείται σε 48-72 ώρες^{197;198;207;213}.

10.5 Επιπτώσεις στο μηχανισμό πήξης

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος δημιουργεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, καθώς αυξάνει τα επίπεδα των παραγόντων της πήξης, αναστέλλει την ινωδογονόλυση, αυξάνει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και τη γλοιότητα του αίματος^{207;215}.

10.6 Επιπτώσεις στον ανοσολογικό μηχανισμό

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος καταστέλλει τόσο την κυτταρική όσο και τη χυμική ανοσία και προκαλεί λευκοκυττάρωση με λεμφοπενία, καταστολή του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, μείωση της δραστηριότητας των Τ λεμφοκυττάρων και μείωση της χημειοταξίας των ουδετεροφίλων, με μηχανισμούς που δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένοι^{186;207;210}. Οι μεταβολές αυτές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού ξεκινούν μέσα σε 15 λεπτά από την έναρξη του χειρουργείου και μπορούν να διαρκέσουν 3-11 ημέρες²⁰⁷.

11. Μέθοδοι αξιολόγησης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου

Η αντίληψη του πόνου αποτελεί μια πολυπαραγοντική διαδικασία στην οποία υπεισέρχονται αισθητικοί και συναισθηματικοί παράγοντες, και συνεπώς αποτελεί μια άκρως υποκειμενική εμπειρία. Αυτός είναι ο λόγος που δεν υπάρχει δυνατότητα αντικειμενικής μέτρησης του πόνου και οποιαδήποτε προσπάθεια εκτίμησης γίνεται με έμμεσες μεθόδους που βασίζονται στην περιγραφή από τον ασθενή ^{216;217}

Οι μέθοδοι αυτοί διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες ²¹⁶⁻²¹⁸ :

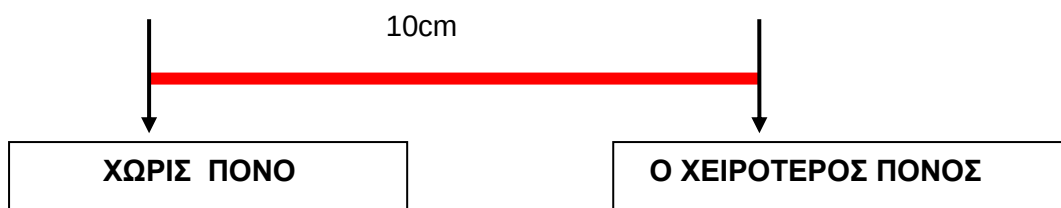
1) Τις πολυδιάστατες κλίμακες, οι περισσότερες από τις οποίες είναι με μορφή ερωτηματολογίου και αξιολογούν εκτός από την ένταση του πόνου, την εντόπισή του, το χαρακτήρα του, τη χρονική του κατανομή καθώς και τα συναισθήματα και την ψυχολογία του ασθενούς. Η πολυδιάστατη κλίμακα που χρησιμοποιείται περισσότερο είναι το ερωτηματολόγιο του McGill (McGill Pain Questionnaire – MPQ), το οποίο έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες και αποτελείται από 78 ερωτήσεις ²¹⁹ . Απαιτεί 5-20 λεπτά να συμπληρωθεί, γεγονός που το καθιστά μη πρακτικό στη χρήση του κατά την μετεγχειρητική περίοδο ²¹⁶.

2) Τις μονοδιάστατες κλίμακες του πόνου, οι οποίες αξιολογούν εύκολα και γρήγορα την ένταση του πόνου, με κυριότερες την οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale - VAS), την αριθμητική κλίμακα βαθμονόμησης (Numerical Rating Scale – NRS), την λεκτική περιγραφική κλίμακα (Verbal Rating Scale – VRS).

Για την καλύτερη εκτίμηση θα πρέπει ο μετεγχειρητικός πόνος να εκτιμάται σε τακτά χρονικά διαστήματα τόσο κατά τη διάρκεια της ηρεμίας του ασθενούς (αυτόματος πόνος), όσο και κατά την κίνηση, τον βήχα ή τη βαθιά εισπνοή (εν δυνάμει πόνος), καθώς μελέτες δείχνουν ότι ο εν δυνάμει πόνος μπορεί να είναι 95%-226% ισχυρότερος από τον αυτόματο πόνο ²¹⁸.

11.1 Οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale - VAS)

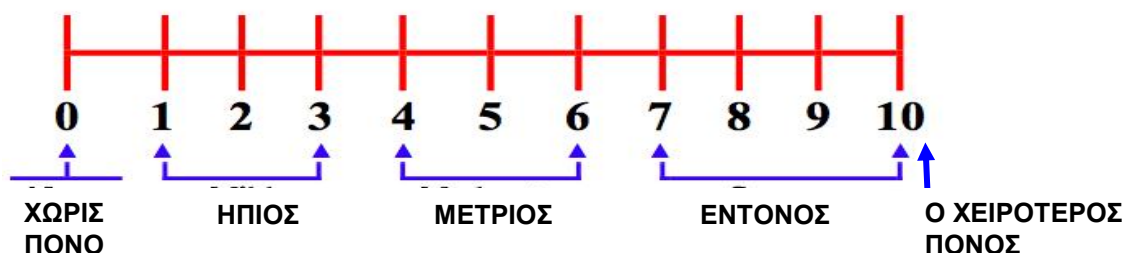
Στην κλίμακα αυτή χρησιμοποιείται μια γραμμή μήκους 10 cm ή 100mm, με το ένα άκρο της να παριστά την κατάσταση «χωρίς πόνο» και το άλλο άκρο της την κατάσταση «ο χειρότερος πόνος- αβάσταχτος» (βλ. **εικόνα 9**). Ο ασθενής σημειώνει πάνω στη γραμμή ένα σημείο που κατά αυτόν αντιπροσωπεύει την ένταση του πόνου του. Εν συνεχεία, μετράται η απόσταση από το άκρο που παριστά την κατάσταση «χωρίς πόνο» μέχρι το σημείο που έχει βάλει ο ασθενής και το νούμερο της απόστασης αυτής αποτελεί την εκτίμηση του πόνου. Τα πλεονεκτήματα της κλίμακας VAS είναι η ευκολία στη χρήση της και στην κατανόησή της από τον ασθενή και η χρήση της δεν περιορίζεται από την μη κατανόηση της γλώσσας. ^{216;218;220}



Εικόνα 9 : Οπτική αναλογική κλίμακα.

11.2 Αριθμητική κλίμακα βαθμονόμησης (Numerical Rating Scale – NRS)

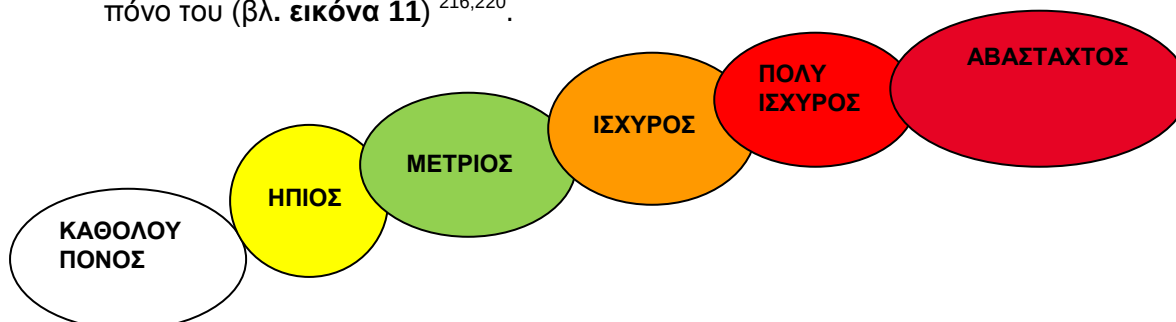
Πρόκειται για μέθοδο αξιολόγησης του οξέος πόνου παρόμοιο με την κλίμακα VAS, με τη διαφορά ότι η κλίμακα των 10cm (ή 100mm) στην προκειμένη περίπτωση είναι αριθμημένη, με το “0” να αντιστοιχεί στην κατάσταση “χωρίς πόνο” και το “10” στην κατάσταση “ο χειρότερος πόνος” (βλ. **εικόνα 10**). Ο ασθενής μπορεί να σημειώσει ή απλά να αναφέρει τον αριθμό μεταξύ του 0 και του 10 που αντιπροσωπεύει την ένταση του πόνου του ^{216;220}.



Εικόνα 10 : Αριθμητική κλίμακα βαθμονόμησης

11.3 Λεκτική περιγραφική κλίμακα (Verbal Rating Scale – VRS)

Στην κλίμακα αυτή χρησιμοποιούνται συγκεκριμένες λέξεις προκειμένου να περιγραφεί η ένταση ή τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του πόνου και η βαθμολόγηση γίνεται με απλή επιλογή από τον ασθενή της λέξης που περιγράφει καλύτερα τον πόνο του (βλ. **εικόνα 11**) ^{216;220}.



Εικόνα 11 : Λεκτική περιγραφική κλίμακα

12. Μέθοδοι αντιμετώπισης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου

Σήμερα, ο αναισθησιολόγος έχει στη φαρέτρα του πολλά αναλγητικά φάρμακα, διάφορες τεχνικές χορήγησή τους καθώς και μη φαρμακολογικές τεχνικές για την αποτελεσματικότερη μετεγχειρητική αναλγησία. Εντούτοις, παρά την πληθώρα φαρμάκων και τεχνικών αναλγησίας και παρά την ύπαρξη κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου^{179;180}, εξακολουθεί και σήμερα να υποθεραπεύεται, αφού σύμφωνα με μελέτες, το 80% των μετεγχειρητικών ασθενών βιώνουν πόνο κατά την μετεγχειρητική περίοδο και στο 86% αυτών των ασθενών ο πόνος αξιολογείται από μέτριος, σοβαρός έως αβάσταχτος^{161;221}. Μερικοί από τους λόγους που οδηγούν στην υποθεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου είναι η υποεκτίμησή του, ο φόβος των παρενεργειών των αναλγητικών φαρμάκων, ιδιαίτερα των οπιοειδών, και η έλλειψη οργανωμένων μονάδων αντιμετώπισης του οξέος πόνου^{161;190;194}.

Οι κυριότερες μέθοδοι μετεγχειρητικής αναλγησίας είναι οι εξής^{190;194;222}:

- 1) Συστηματική χορήγηση αναλγητικών: ενδομυϊκά (IM), ενδοφλέβια (IV), ή ενδοφλέβια αναλγησία ελεγχόμενη από τον ασθενή (Patient Controlled Analgesia-PCA)
- 2) Περιοχική χορήγηση αναλγητικών : επισκληριδίως, ενδορραχιαίως
- 3) Συνδυασμένη, ισοζυγισμένη αναλγησία.
- 4) Προληπτική αναλγησία (pre-emptive analgesia)

12.1 Συστηματική χορήγηση αναλγητικών

Η ενδομυϊκή (IM) χορήγηση φαρμάκων αποτελεί μια απλή μέθοδο αναλγησίας που δεν απαιτεί ιδιαίτερη εκπαίδευση και πολύπλοκες συσκευές. Ωστόσο ο πόνος που προκαλείται στο σημείο της έγχυσης και κυρίως το γεγονός ότι η απορρόφηση και τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα παρουσιάζουν ευρεία και απρόβλεπτη διακύμανση, περιορίζει τη χρήση της^{190;223}. Η απορρόφηση του ενδομυϊκά χορηγούμενου φαρμάκου εξαρτάται από τη λιποφιλία του και από την αιματική ροή των μυών της περιοχής που γίνεται η έγχυση, ενώ ακόμα και μικρές μεταβολές της τάξης του 10% - 20% της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα αντιπροσωπεύουν ένα φάσμα δράσεων από την καταστολή και την πλήρη αναλγησία, μέχρι τη μη αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου^{223;224}.

Η ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση αναλγητικών μπορεί να γίνει είτε με τη μορφή άπαξ δόσεων είτε σε συνεχή έγχυση. Με την ΕΦ χορήγηση παρακάμπτεται το πρόβλημα της απρόβλεπτης απορρόφησης, καθώς το αναλγητικό εισέρχεται

απευθείας στην κυκλοφορία, ενώ η ευρεία διακύμανση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα που παρατηρείται με την IM χορήγηση, περιορίζεται με τη ΕΦ χορήγηση είτε συχνών μικρών άπαξ δόσεων είτε με τη συνεχή έγχυση, η οποία διατηρεί σταθερά τα επίπεδα του αναλγητικού στο αίμα ¹⁹⁰. Επίσης, το αναλγητικό έχει ταχεία έναρξη, αλλά μικρή διάρκεια δράσης λόγω ανακατανομής του από τα πλούσια σε αιμάτωση όργανα (εγκέφαλος, καρδιά, ήπαρ, νεφροί) σε λιγότερο αιματούμενα όργανα (μύες, λίπος). Το πρόβλημα αυτό υπερπηδείται μετά από τη χορήγηση πολλών μικρών άπαξ δόσεων ή με τη συνεχή χορήγηση.

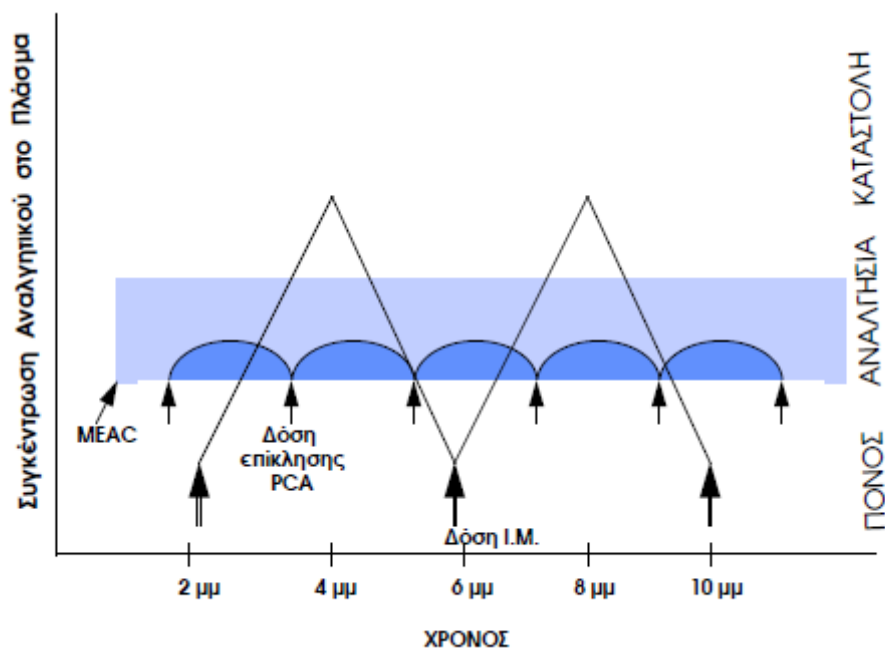
Η ιδέα της ελεγχόμενης από τον ασθενή αναλγησίας (Patient Controlled Analgesia - PCA) που επιτρέπει μια εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση του πόνου, εμφανίστηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1960, ενώ η πρώτη μελέτη με την κλινική της εφαρμογή δημοσιεύτηκε το 1971 από το Sechzer, στην οποία οι ασθενείς καθοδηγούνταν μετεγχειρητικά να πιέσουν ένα χειριστήριο όταν ένιωθαν πόνο ²²⁵. Έκτοτε πολλές μελέτες που ακολούθησαν ανέδειξαν τα οφέλη της μεθόδου, κάνοντάς την PCA την πλέον δημοφιλή μέθοδο μετεγχειρητικής αναλγησίας, ιδιαίτερα με την εφεύρεση νέων πιο εξελιγμένων συσκευών χορήγησής της. Οι σύγχρονες συσκευές PCA μπορούν να προγραμματισθούν από τον ιατρό να χορηγούν αρχικά μια δόση εφόδου (loading dose) που επιτρέπει να αυξηθούν γρήγορα τα επίπεδα του αναλγητικού στο πλάσμα πάνω από την ελάχιστη δραστική αναλγητική συγκέντρωση (Minimum Efficient Analgesic Concentration – MEAC) και να τιτλοποιηθεί γρήγορα η απαιτούμενη δόση για τον συγκεκριμένο ασθενή ¹⁹⁰. Επίσης χορηγούν δόσεις κατ'επίκληση του ασθενούς (bolus doses) όταν αυτός αρχίζει να πονά. Η συγκέντρωση του αναλγητικού σε κάθε δόση είναι προκαθορισμένη από τον ιατρό, ενώ μεταξύ των άπαξ δόσεων υπάρχει ένα χρονικό διάστημα αδράνειας (lockout interval), προκαθορισμένο επίσης από τον ιατρό, με βάση την φαρμακοκινητική του εκάστοτε αναλγητικού. Κατά τη διάρκεια του διαστήματος αδράνειας, η συσκευή δεν χορηγεί bolus δόσεις, ακόμα και αν ο ασθενής πατήσει το ειδικό κομβίο, αποφεύγοντας έτσι την υπερδοσολογία σε ανυπόμονους ασθενείς. Τελος, υπάρχει η δυνατότητα συνεχούς έγχυσης αναλγητικού (background infusion), χωρίς την παρέμβαση του ασθενούς, προκειμένου να διατηρούνται σταθερές συγκεντρώσεις του αναλγητικού στο πλάσμα, κυρίως κατά τις ώρες που ο ασθενής κοιμάται ^{190;226}.

Σε σύγκριση με τις προηγούμενες μεθόδους συστηματικής αναλγησίας, η PCA παρέχει αποτελεσματικότερη αναλγησία με λιγότερη χορήγηση φαρμάκου, σταθερές συγκεντρώσεις αναλγητικού στο πλάσμα εντός των αναλγητικών ορίων (βλ. **σχεδιάγραμμα 9**), ταχύτερη κινητοποίηση, λιγότερες παρενέργειες (αναπνευστική καταστολή και υπνηλία) από υπερδοσολογία, δεν απαιτεί τη διαρκή απασχόληση ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει την ικανοποίηση

και μειώνει το φόβο του ασθενούς, καθώς του δίνεται η δυνατότητα να ελέγχει ο ίδιος τον πόνο του, μέσα σε ασφαλή όρια^{223;226-228}. Οι περιορισμοί στη χρήση της μεθόδου προέρχονται από το γεγονός ότι θα πρέπει ο ασθενής να μπορεί να κατανοήσει και να καθοδηγηθεί στον τρόπο λειτουργίας της συσκευής, γεγονός που ίσως είναι δύσκολο σε παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικιωμένους ή άτομα με νοητική υστέρηση ή ψυχιατρικό πρόβλημα^{223;226}. Η PCA πλέον, δεν χρησιμοποιείται μόνο ενδοφλεβίως αλλά και υποδορίως και επισκληριδίως (PCEA)²²⁶.

12.2 Περιοχική χορήγηση αναλγητικών: ενδορραχιαίως - επισκληριδίως

Η τεχνική της ενδορραχιαίας αναλγησίας περιγράφηκε πρώτα από τον August Bier το 1898, ο οποίος χρησιμοποίησε την κοκαΐνη ως αναλγητικό, και έκτοτε παρατηρήθηκε ευρεία διακύμανση στη δημοτικότητά της. Η αποδοχή της ως αναλγητική μέθοδο αυξήθηκε με την εφεύρεση καλύτερων βελόνων παρακέντησης, την εισαγωγή νέων τοπικών αναισθητικών, με μεγάλης διάρκειας αναλγητικό αποτέλεσμα και λιγότερες παρενέργειες, καθώς και με τη διαπίστωση της ισχυρής αναλγησίας που προκαλούν τα οπιοειδή, όταν χορηγούνται υπαραχνοειδώς²²⁹. Η ενδορραχιαία αναλγησία θεωρείται πιο εύκολη τεχνικά από την επισκληριδίδια, έχει ταχύτερη έναρξη δράσης και μικρότερο κίνδυνο τοξικότητας λόγω των μικρότερων συγκεντρώσεων των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται^{230;231}. Προκειμένου όμως να επιτευχθεί μεγαλύτερης διάρκειας αναλγησίας, απαιτείται η τοποθέτηση καθετήρα στον υπαραχνοειδή χώρο, μέσω του οποίου γίνεται διαλείπουσα ή συνεχής έγχυση αναλγητικού. Η συχνή αναφορά, όμως, νευρολογικών επιπλοκών και ιδιαίτερα πρόκλησης συνδρόμου ιππουρίδας (οσφυαλγία, απώλεια αισθητικότητας στο περίνεο, δυσλειτουργία σφιγκτήρων και αδυναμία κάτω άκρων) με τη χρήση ενδορραχιαίων καθετήρων, απαγόρευσε τη ραχιαία αναλγησία με ενδορραχιαίους καθετήρες στις ΗΠΑ, ενώ στην Ευρώπη έχει περιοριστεί η χρήση της^{231;232}. Αντίθετα, αυξάνει η δημοτικότητα της εφαρμογής συνδυασμένης ραχιαίας-επισκληριδίου αναλγησίας^{230;233} και περισσότερο της επισκληριδίου αναλγησίας με συνεχή έγχυση αναλγητικού (Continuous Epidural Analgesia- CEA) ή επισκληριδίου αναλγησίας ελεγχόμενης από τον ασθενή (PCEA), η οποία αναλύεται διεξοδικά κατωτέρω.



Σχεδιάγραμμα 9 : Σύγκριση της μετεγχειρητικής αναλγησίας με τη χρήση ενδομυϊκής (IM) χορήγησης αναλγητικού και ελεγχόμενης από τον ασθενή ενδοφλέβιας αναλγησίας (PCA) : Η γαλάζια περιοχή αντιπροσωπεύει το φάσμα των αναλγητικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα με κατώτερο όριο την MEAC (ελάχιστη αναλγητική συγκέντρωση). Όπως φαίνεται στο σχήμα με την IM χορήγηση υπάρχουν συχνές περίοδοι, όπου η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη από το αναλγητικό φάσμα προκαλώντας καταστολή ή πόνο αντίστοιχα. Αντίθετα με την PCA, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου (μπλε περιοχή) είναι σταθερά μέσα στο αναλγητικό φάσμα. Τροποποιημένο κατά Grass και συν : Anesth. Analg., 2005 ²²⁶.

12.3 Συνδυασμένη, ισοζυγισμένη αναλγησία

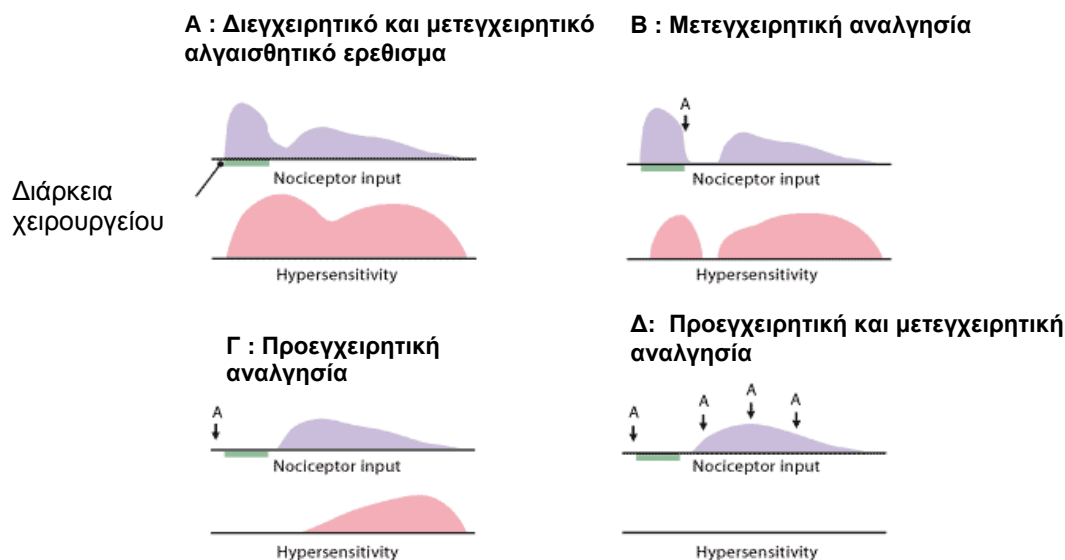
Ο πόνος είναι ένα πολύπλοκο, πολυπαραγοντικό φαινόμενο σε ότι αφορά την παθοφυσιολογία του και συνεπώς απαιτεί ανάλογη θεραπευτική προσέγγιση. Η έννοια της συνδυασμένης, ισοζυγισμένης αναλγησίας (multimodal or balanced analgesia), στηρίζεται στο συνδυασμό διαφόρων αναλγητικών που δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών καθώς και διαφορετικών μεθόδων αναλγησίας¹⁹⁰. Οι συνδυασμοί αυτοί συνοδεύονται από αθροιστική ή συνεργική αναλγητική δράση και μπορούν να προσφέρουν πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου, με μικρότερες δόσεις και συνεπώς λιγότερες ανεπιθύμητες δράσεις των αναλγητικών φαρμάκων, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, γεγονός που επισημαίνεται έντονα στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2004 για την περιεγχειρητική διαχείριση του οξέος πόνου

της ASA^{180;186;234-237}. Η συνδυασμένη αναλγησία οδηγεί σε ταχύτερη κινητοποίηση του ασθενούς, ταχύτερη κινητοποίηση του εντέρου και συνεπώς πρώιμη έναρξη εντερικής σίτισης, μείωση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και της διάρκειας νοσηλείας^{186;234;235}. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που πραγματεύονται διάφορους συνδυασμούς αναλγητικών φαρμάκων και τεχνικών χορήγησής τους. Οι μετα-αναλύσεις αυτών των μελετών δείχνουν ότι η συστηματική χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ) σε συνδυασμό με οπιοειδή, καθώς επίσης και η διήθηση του τραύματος με τοπικό αναισθητικό ή η εφαρμογή περιοχικής αναλγησίας σε συνδυασμό με συστηματική χορήγηση ΜΣΑΦ ή οπιοειδών, έχουν άριστα αναλγητικά αποτελέσματα^{234;236}.

12.4 Προληπτική αναλγησία (Preemptive analgesia)

Η ιδέα της προληπτικής αναλγησίας αναπτύχθηκε πρώτα από τον Crile στα τέλη του προηγούμενου αιώνα²⁰¹ αλλά οι πρώτες πειραματικές μελέτες δημοσιεύτηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1980, όπου έδειξαν ότι η χορήγηση οπιοειδών ή τοπικού αναισθητικού υπαραχνοειδώς πριν την εφαρμογή του αλγογόνου ερεθίσματος, είχε ως αποτέλεσμα την μείωση του χειρουργικού stress²³⁸⁻²⁴⁰. Έκτοτε η ιδέα αυτή, εξελίχθηκε παράλληλα με τη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του πόνου, όποτε και έγινε γνωστό ότι η κεντρική ευαισθητοποίηση (wind up) που αναπτύσσεται μετά την ιστική βλάβη π.χ χειρουργική τομή, οδηγεί σε αύξηση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου. Συνεπώς, οι αρχικές αυτές μελέτες οδήγησαν στην υπόθεση ότι η κεντρική ευαισθητοποίηση και συνεπώς η υπεραλγησία, μπορεί να προληφθούν με την εφαρμογή αναλγησίας πριν την χειρουργική τομή, οδηγώντας σε μείωση του μετεγχειρητικού πόνου^{201;241;242}. Στις κλινικές μελέτες που ακολούθησαν χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι ορισμοί της προληπτικής αναλγησίας, με δημοφιλέστερο τον εξής : «προληπτική αναλγησία είναι αυτή που προλαμβάνει την κεντρική ευαισθητοποίηση που προκαλείται τόσο από το χειρουργικό τραύμα όσο και από την φλεγμονώδη απάντηση που ακολουθεί»²⁰¹. Σύμφωνα με τον ορισμό αυτόν η προληπτική αναλγησία πρέπει να αρχίσει πριν το χειρουργείο αλλά και να επεκταθεί η χορήγησή της έως και την πρώτη μετεγχειρητική μέρα, τουλάχιστον, όπου η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού εξακολουθεί να υφίσταται και μπορεί να οδηγήσει στην κεντρική ευαισθητοποίηση (βλ. **σχεδιάγραμμα 10**)^{201;241}. Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητά της, ο μετεγχειρητικός πόνος μειώνεται κυρίως όταν εφαρμοσθεί προεγχειρητικά επισκληρίδιος αναλγησία, με την διήθηση του τραύματος με τοπικό αναισθητικό και τη συστηματική χορήγηση ΜΣΑΦ^{243;244}²⁴². Επιπρόσθετα, οι Filos et al.. έδειξαν ότι η

νιμοδιπίνη, ένας αναστολέας ασβεστίου που δρα στο ΚΝΣ, όταν χορηγηθεί σε συνεχή στάγδην ενδοφλέβια έγχυση περιεγχειρητικά και μέχρι και 24 ώρες μετεγχειρητικά, έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του μετεγχειρητικού πόνου ^{242;245}.

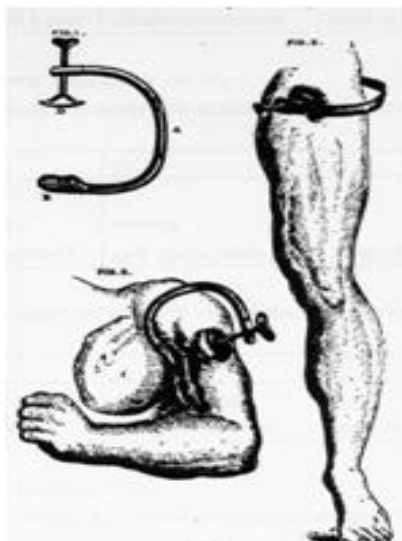


Σχεδιάγραμμα 10: Η προληπτική αναλγησία, αν αρχίσει προεγχειρητικά και συνεχιστεί και μετεγχειρητικά είναι περισσότερο αποτελεσματική στην μείωση της κεντρικής ευαισθητοποίησης. Το σχεδιάγραμμα δείχνει την ένταση του αλγαισθητικού ερεθίσματος και την κεντρική ευαισθητοποίηση όταν Α: δεν γίνει καμία θεραπευτική παρέμβαση. Β: η αναλγησία περιορίζεται στην μετεγχειρητική περίοδο Γ: η αναλγησία εφαρμόζεται μόνο προεγχειρητικά Δ: η αναλγησία ξεκινά προεγχειρητικά και συνεχίζεται και μετεγχειρητικά (προληπτική αναλγησία), όπου φαίνεται ότι η κεντρική ευαισθητοποίηση έχει εξαλειφθεί. $A \downarrow$ = αναλγητική παρέμβαση. Τροποποιημένο κατά Woolf et al : Anesth. Analg.,1993 ²⁴⁶.

13. Επισκληρίδια αναλγησία

13.1 Ιστορική αναδρομή

Η επισκληρίδια (ΕΑ) και η ενδοραχιαία αναλγησία συνιστούν την περιοχική αναλγησία. Παρά το γεγονός ότι η ΕΑ πρωτοεφαρμόστηκε το 1940 από τον T. Gordh, η ιδέα της περιοχικής αναλγησίας για την διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων, ξεκίνησε από την εποχή του Μεσαίωνα όπου ο στρατιωτικός ιατρός Ambroise Pare (1510-1591) το 1564 στη Γαλλία εφάρμοσε έναν μηχανισμό συμπίεσης νεύρων για την πρόκληση περιοχικής αναλγησίας, τον οποίο αργότερα το 1784 ο χειρουργός James Moore (1763-1834) τροποποίησε και εισήγαγε στην χειρουργική πρακτική (βλ. **εικόνα 12**)²⁴⁷.



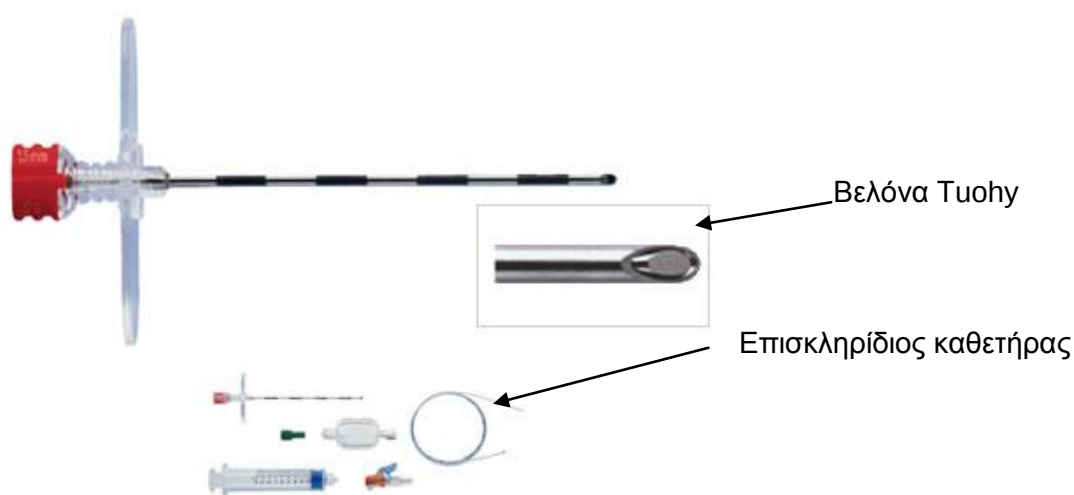
Εικόνα 12 : Συσκευή συμπίεσης νεύρων κατά τον Άγγλο χειρουργό James Moore (1763-1834) με σκοπό την πρόκληση τοπικής αναλγησίας μέσω πίεσης των νεύρων. Τροποποιημένο κατά Thomas K.B.:Med.History, 1958²⁴⁷.

Η περιοχική αναλγησία, όμως, με την μορφή που σήμερα γνωρίζουμε άργησε περισσότερο να εξελιχθεί καθώς απαιτούσε τρία βασικά στοιχεία για την εφαρμογή της, τα οποία αναλύθηκαν στα τέλη του 19^{ου} αιώνα : το τοπικό αναλγητικό φάρμακο, τη σύριγγα και τη βελόνα για την έγχυσή του.

Η απαρχή της ανακάλυψης των τοπικών αναλγητικών έγινε με την ανακάλυψη των αναισθητικών και αναλγητικών ιδιοτήτων της κοκαΐνης, που θεωρείται το πρώτο τοπικό αναισθητικό (ΤΑ). Η κοκαΐνη είναι ένα φυσικό αλκαλοειδές που περιέχεται στα φύλλα του φυτού *Ερυθρόξυλο της κόκα*. Οι ιδιότητες του να προκαλεί ευεξία, έξαψη, ευφορία και αυξημένη ενεργητικότητα, ήταν γνωστές από τις φυλές των Ίνκας^{248;249}. Τον 16^ο αιώνα με την εγκατάσταση των Ισπανών κατακτητών

στη Νότια Αμερική, οι ευεργετικές ιδιότητες του φυτού έγιναν γνωστές και στην Ευρώπη ²⁴⁸⁻²⁵⁰. Έκτοτε άνοιξε ο δρόμος για την έρευνα σχετικά με τις θεραπευτικές ιδιότητες της ουσίας αυτής, μέχρι που το 1892 όπου ο C. L. Schleich παρουσίασε την πρώτη περιοχική αναισθησία με διάλυμα κοκαΐνης 0,1%-0,2%, που επέτρεπε τη διενέργεια επεμβάσεων χωρίς χλωροφόρμιο, καθιερώνοντας πλέον την περιοχική αναισθησία ως εναλλακτική της γενικής αναισθησίας ^{249;251}.

Η μεγάλη επανάσταση στην εφαρμογή της επισκληριδίου αναισθησίας έγινε το 1944 με την εφεύρεση της βελόνας Tuohy από το Edward Tuohy, οποίος αντικατέστησε το αιχμηρό άκρο των βελόνων που χρησιμοποιούνταν μέχρι τότε, με κυρτό άκρο το οποίο σχεδίασε ο συνάδελφός του Ralph Huber. Παράλληλα, τοποθέτησε έναν μεταλλικό στυλεό μέσα στη βελόνα, προκειμένου να μειώσει την πιθανότητα απόφραξης της από βύσμα δέρματος ή άλλου ιστού κατά την εισαγωγή της (βλ.εικόνα 13).



Εικόνα 13 : Πλήρες σετ επισκληριδίου αναισθησίας, όπου φαίνονται η βελόνα Tuohy και ο επισκληρίδιος καθετήρας. Η βελόνα Tuohy έχει διάμετρο που κυμαίνεται από 16-18 Gauge και μήκος 7,5-8cm, ενώ για ειδικές περιπτώσεις όπως οι παχύσαρκοι ασθενείς υπάρχουν βελόνες μεγαλύτερου μήκους. Το άκρο της βελόνας είναι κεκλιμένο ώστε να διαχωρίζει τον ωχρό σύνδεσμο και να απωθεί τη σκληρά μήνιγγα χωρίς να την τέμνει ²⁴⁹. Οι επισκληρίδιοι καθετήρες είναι κατασκευασμένοι από νάυλον, πολυουρεθάνιο, τεφλόν ή σιλικόνη, είναι λεπτοί, ακτινοσκοπικοί και δύσκολα τσακίζουν ²⁵².

13.2 Ανατομία της σπονδυλικής στήλης, του νωτιαίου μυελού και του επισκληρίδιου χώρου

Η σπονδυλική στήλη (ΣΣ) αποτελείται από 33-34 σπονδύλους που κατανέμονται σε πέντε μοίρες : αυχενική (7 σπόνδυλοι: A₁-A₇), θωρακική (12 σπόνδυλοι :Θ₁-Θ₁₂), οσφυϊκή (5 σπόνδυλοι: O₁-O₅), ιερή (5 σπόνδυλοι: I₁-I₅) και κοκκυγική (4-5 σπόνδυλοι : S₁-S₄₋₅). Στηρίζεται από 5 συνδέσμους, οι οποίοι μαζί με τους μύες διατηρούν το σχήμα της : ο πρόσθιος και οπίσθιος επιμήκης σύνδεσμος, ο επακάνθιος, ο μεσακάνθιος και ο ωχρός σύνδεσμος^{253;254} (βλ. **εικόνα 14**).

Ο ΝΜ βρίσκεται μέσα στον σπονδυλικό σωλήνα, αποτελεί την συνέχεια του προμήκη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και εκτείνεται από το ινιακό τρήμα περίπου μέχρι τον δεύτερο οσφυϊκό σπόνδυλο, όπου καταλήγει στον μυελικό κώνο του οποίου το τελικό νημάτιο συνεχίζει μέχρι τον κόκκυγα²⁵⁵. Ο ΝΜ εμφανίζει κεντρικά τη φαιά ουσία, η οποία αποτελείται από τα σώματα των νευρικών κυττάρων με τις αποφυάδες τους, και περιφερικά από τη λευκή ουσία η οποία αποτελείται από τις εμμύελες νευρικές ίνες των νευρικών κυττάρων, στις οποίες οφείλεται και η λευκή χροιά. Η φαιά ουσία σε εγκάρσια διατομή εμφανίζει σχήμα «Η», αποτελείται δηλαδή από δύο πλάγιες φαιές μάζες που συνδέονται κεντρικά από μια στενότερη λωρίδα, τον φαιό σύνδεσμο. Κάθε πλάγια φαιά μάζα χωρίζεται στο πρόσθιο κέρασ, που περιέχει τα νευρικά κύτταρα που νευρώνουν τους γραμμωτούς μύες, και το οπίσθιο κέρασ που περιέχει νευρικά κύτταρα που δέχονται ώσεις από κεντρομόλες ίνες που μεταφέρουν αισθητικές πληροφορίες πόνου, θερμοκρασίας, αφής και εν τω βάθει πίεσης. Στη θωρακική και ανώτερη οσφυϊκή μοίρα (Θ₁ – O₂) εμφανίζεται και πλάγιο κέρασ, το οποίο περιέχει τα νευρικά κύτταρα των προγαγγλιακών συμπαθητικών ινών, σχηματίζοντας έτσι την κεντρική μοίρα του ΣΝΣ, τον θωρακοοσφυϊκό πυρήνα. Αντίστοιχα πλάγια κέρατα ανευρίσκονται και στην ιερή μοίρα (I₂-I₄ νευροτόμιο) που χορηγούν τις προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες της νωτιαίας κεντρική μοίρας του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Σε όλο το μήκος και εκατέρωθεν του ΝΜ εκφύονται οι πρόσθιες και οι οπίσθιες νευρικές ρίζες από τα πρόσθια και οπίσθια κέρατα της φαιάς ουσίας, αντίστοιχα, που ενώνονται μεταξύ τους και εξέρχονται από τα μεσοσπονδύλια τρήματα δημιουργώντας σε κάθε πλευρά 31 νωτιαία νεύρα: 8 ζεύγη στην αυχενική μοίρα, 12 στη θωρακική, 5 στην οσφυϊκή και 5 στην ιερή μοίρα. Η πρόσθια ρίζα αποτελείται από δεσμίδες νευρικών ινών που απάγουν τις νευρικές ώσεις από το ΚΝΣ προς τους γραμμωτούς μύες τους οποίους συστέλλουν (κινητικές ίνες). Η οπίσθια ρίζα αποτελείται από δεσμίδες νευρικών ινών που άγουν πληροφορίες προς

το ΚΝΣ, σχετικές με τον πόνο, την αφή, την πίεση και τη θερμοκρασία (αισθητικές ίνες). Η ταξινόμηση των νευρικών ινών φαίνεται στον **πίνακα 7**.

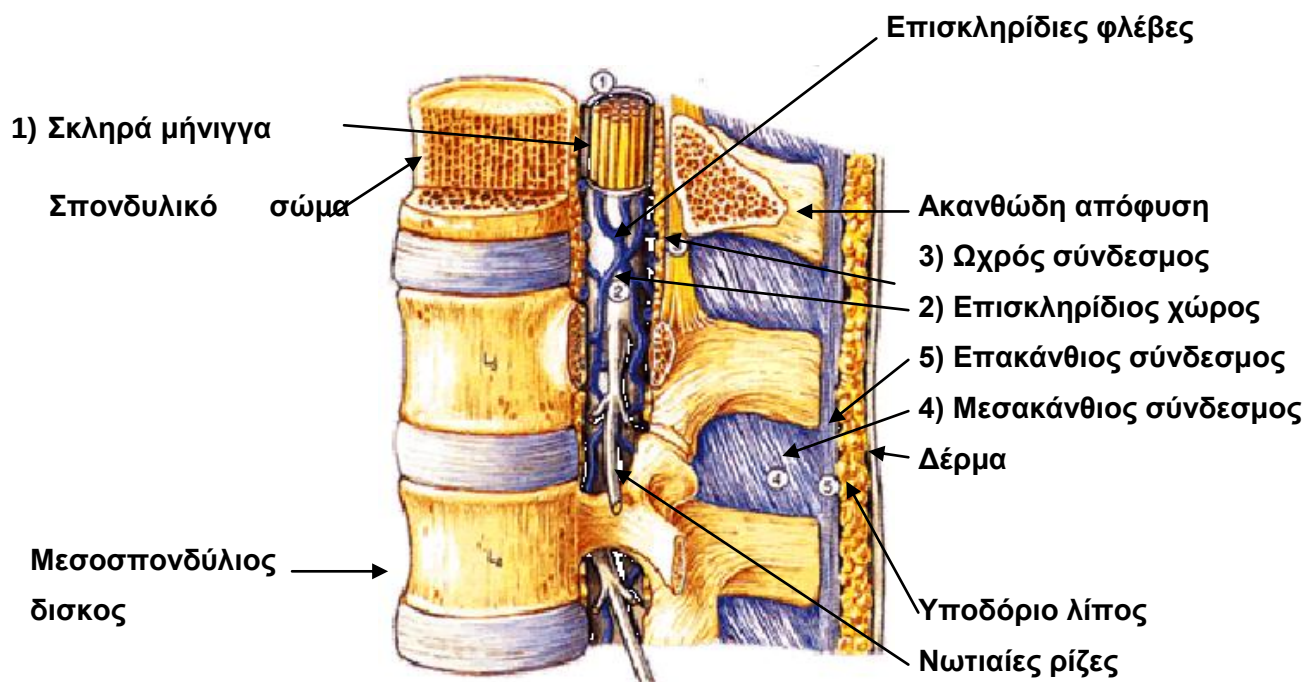
Ο ΝΜ περιβάλλεται από τρεις μήνιγγες, λιπώδη ιστό και φλεβικά πλέγματα. Οι μήνιγγες από μέσα προς τα έξω είναι: α) χοριοειδής, β) αραχνοειδής και γ) σκληρά μήνιγγα. Η χοριοειδής μήνιγγα είναι μια μεμβράνη με υψηλή αγγείωση, που επικαλύπτει στέρεα τον ΝΜ και προβάλλει διαφραγμάτια προς την αραχνοειδή και τη σκληρά μήνιγγα. Η αραχνοειδής μήνιγγα είναι μια λεπτή μεμβράνη, χωρίς αγγείωση, η οποία βρίσκεται σε απόσταση από τη χοριοειδή μήνιγγα σχηματίζοντας τον υπαραχνοειδή χώρο, μέσα στον οποίο περιέχεται το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ), ένα διαυγές, άχρωμο διήθημα του πλάσματος, που παράγεται κυρίως από τα χοριοειδή πλέγματα των κοιλιών του εγκεφάλου ^{256;257}. Τέλος, η σκληρά μήνιγγα, αποτελείται από τυχαία διατεταγμένες ίνες κολλαγόνου και κυρίως κατα μήκος διατεταγμένες ίνες ελαστίνης ²⁵⁸.

ΕΙΔΟΣ	ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	ΜΥΕΛΙΝΗ	ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ	ΤΑΧΥΤΗΤΑ
Αα	Προσαγωγείς ίνες προς μύες	Κίνηση	Ναι	12 – 20 μm	30–120m/sec
Αβ	Απαγωγείς ίνες από δέρμα και αρθρώσεις	Αφή / Πίεση	Ναι	5 – 12 μm	30-70m/sec
Αγ	Προσαγωγείς ίνες προς μυϊκή άτρακτο	Μυϊκός τόνος	Ναι	5 – 12 μm	15-35 m/sec
Αδ	Απαγωγείς αισθητικές ίνες	Πόνος Θερμότητα Αφή	Ναι	1-4 μm	5-25 m/sec
Β	Προγαγγλιακές ίνες του ΑΝΣ	Λειτουργίες του ΑΝΣ	Ναι	1-3 μm	3-15 m/sec
Γ	Απαγωγείς αισθητικές ίνες	Πόνος Θερμότητα Αφή	Όχι	0,4-1,2 μm	0,4–1,2m/sec

Πίνακας 7 : Ταξινόμηση των νευρικών ινών

Η σκληρά μήνιγγα περιβάλλεται από τον επισκληρίδιο χώρο, ο οποίος έχει χωρητικότητα περίπου 130-150 ml και ορίζεται κεφαλικά από το ινιακό τρήμα, ουραία από τον ιεροκοκκυγικό σύνδεσμο που καλύπτει το ιερό σχίσμα, κοιλιακά από τον οπίσθιο επιμήκη σύνδεσμο που καλύπτει την οπίσθια επιφάνεια των σπονδυλικών σωμάτων και ραχιαία από τον ωχρό σύνδεσμο και το περίοστεο του σπονδυλικού τόξου. Περιέχει τις ρίζες των νεύρων, λεμφαγγεία, επισκληρίδιες φλέβες και λίπος,

ενώ δεν περιέχει αρτηρίες, οι οποίες εντοπίζονται κυρίως πολύ κοντά στα πλάγια όρια με τη σκληρά μήνιγγα. Οι επισκληρίδιες φλέβες εντοπίζονται κυρίως πλάγια και κοιλιακά, στερούνται βαλβίδων και σχηματίζουν ένα πλούσιο δίκτυο που ονομάζεται το πλέγμα του Batson²⁵⁹. Στα πλάγια του σπονδυλικού σωλήνα ο επισκληρίδιος χώρος επικοινωνεί με τον παρασπονδυλικό χώρο μέσω των μεσοσπονδύλιων τρημάτων, από όπου εξέρχονται τα αγγεία και τα νωτιαία νεύρα^{260;261}.



Εικόνα 14 : Η τοπογραφία του επισκληρίδιου χώρου με τα περιεχόμενά του (νωτιαίες ρίζες, επισκληρίδιες φλέβες) καθώς και των συνδέσμων που στηρίζουν τη σπονδυλική στήλη.

13.3 Φυσιολογία της επισκληριδίου αναλγησίας

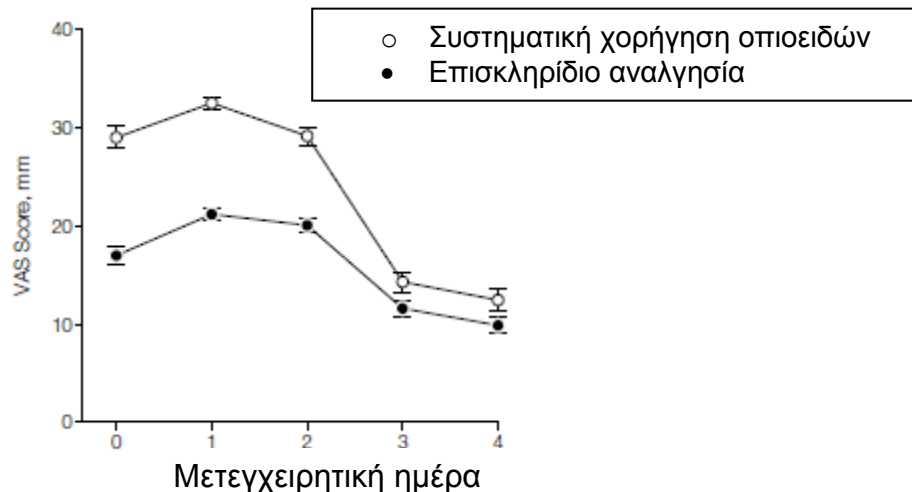
Ο στόχος κατά τη διενέργεια επισκληριδίου αναλγησίας είναι ο νωτιαίος αποκλεισμός των νευρικών ινών Αδ και C που άγουν τον πόνο στον ΝΜ. Αυτό επιτυγχάνεται με την έγχυση ΤΑ στον επισκληρίδιο χώρο, όπου έρχονται σε επαφή με τις οπίσθιες νωτιαίες ρίζες και προκαλούν παροδική αναστολή της αγωγιμότητας των κεντρομόλων ώσεων. Καθώς όμως τα ΤΑ στον επισκληρίδιο χώρο έρχονται σε επαφή και με τις πρόσθιες ρίζες και τα μεικτά νωτιαία νεύρα μπορούν να προκαλέσουν, εκτός από αισθητικό, και συμπαθητικό και κινητικό αποκλεισμό, ανάλογα με τη δόση, τη συγκέντρωση και τον όγκο που εγχύεται. Πιο συγκεκριμένα αρχικά παρατηρείται αποκλεισμός των προγαγγλιακών συμπαθητικών ινών τύπου Β,

ακολουθώντας των ινών αγωγιμότητας του πόνου Αδ και C και τελευταία διακόπτεται η αγωγιμότητα των ινών του μυϊκού τόνου (Αγ), της αφής και της πίεσης (Αβ) και της κίνησης (Αα). Η παρατήρηση αυτή, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι μικρότερης διαμέτρου ίνες όπως οι προγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες τύπου Β έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στο τοπικό αναισθητικό από ότι οι μεγαλύτερης διαμέτρου αισθητικές (Αδ, Αγ, Αβ, C) και κινητικές ίνες Αα ^{231;242;262}. Επιπρόσθετα, ο συμπαθητικός αποκλεισμός, ο οποίος εκτιμάται με την παρατήρηση της αγγειοδιαστολής και τη μέτρηση υψηλότερης θερμοκρασίας του δέρματος στις αποκλεισμένες περιοχές, εκτείνεται κατά δύο νευροτόμια πάνω από τον αισθητικό αποκλεισμό, ο οποίος εκτιμάται με την απώλεια της αίσθηση του νυγμού της βελόνας ^{231;263}. Τέλος, ο κινητικός αποκλεισμός εκτιμάται με την κλίμακα Bromage, στη οποία ο κινητικός αποκλεισμός εκτιμάται από την ικανότητα του ασθενούς να κινήσει τα κάτω άκρα του. Συγκεκριμένα, η κλίμακα βαθμονομεί τέσσερα επίπεδα αποκλεισμού : I) την απουσία αποκλεισμού (0% βαθμός αποκλεισμού), εφόσον υπάρχει η ικανότητα πλήρους κάμψης των γονάτων και του άκρου πόδα, II) τον μερικό αποκλεισμό (33% βαθμός αποκλεισμού), όταν υπάρχει μειωμένη ικανότητα κάμψης των γονάτων, III) τον σχεδόν πλήρη αποκλεισμό (66% βαθμός αποκλεισμού) όταν υπάρχει αδυναμία κάμψης των γονάτων και IV) τον πλήρη αποκλεισμό (100% βαθμός αποκλεισμού) όταν υπάρχει αδυναμία κίνησης του γόνατος και του άκρου πόδα ²³¹.

13.4 Πλεονεκτήματα της επισκληριδίου αναλγησίας

13.4.1 Αναλγησία

Η πλειοψηφία των μελετών και των μετα-αναλύσεων καταδεικνύει την υπεροχή της επισκληριδίου αναλγησίας (ΕΑ) έναντι των υπολοίπων τεχνικών αντιμετώπισης του μετεγχειρητικού πόνου και κυρίως έναντι της ενδοφλέβιας αναλγησίας ελεγχόμενης από τον ασθενή (PCA). Συγκεκριμένα, ο Wu και συν., σε μια μετα-ανάλυση 50 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (RCT's) συνέκρινε την ΕΑ με την PCA αναλγησία με οπιοειδή. Το συμπέρασμα ήταν ότι η ΕΑ παρείχε στατιστικά και κλινικά σημαντική βελτίωση του μετεγχειρητικού πόνου, τόσο στην ηρεμία (αυτόματος πόνος) όσο και στο βήχα ή στην κίνηση (εν δυνάμει πόνος), συγκριτικά με την PCA με οπιοειδή, ασχέτως του αναλγητικού σχήματος που χρησιμοποιήθηκε (TA +/- οπιοειδή ή οπιοειδή μόνο), και του τύπου του χειρουργείου (θώρακας, κοιλιακή χώρα) ²⁶⁴. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και με τις, επίσης, μεγάλες μετα-αναλύσεις των Block και συν, και των Werawatganon και συν., όπου η ανάλυση εκατό και εννέα RCT's αντίστοιχα, ανέδειξε επίσης την υπεροχή της ΕΑ στη μείωση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από χειρουργεία θώρακος ή κοιλίας, μέχρι και 96 ώρες μετεγχειρητικά (βλ. **σχεδιάγραμμα 11**) ^{265;266}.



Σχεδιάγραμμα 11 : Σύγκριση της έντασης του πόνου, σύμφωνα με την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS score), ανά μετεγχειρητική ημέρα, με δύο αναλγητικές μεθόδους: επισκληρίδιο αναλγησία και συστηματική χορήγηση οπιοειδών. Φαίνεται η υπεροχή της επισκληρίδιου αναλγησίας στη μείωση του πόνου μέχρι και 4 ημέρες μετεγχειρητικά. Τροποποιημένο κατά Block και συν. : JAMA, 2003 ²⁶⁶.

13.4.2 Καρδιαγγειακό σύστημα

Η ΕΑ έχει, επίσης, σημαντικά πλεονεκτήματα όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μελέτες δείχνουν ότι κυρίως η θωρακική ΕΑ, μέσω του συμπαθητικού αποκλεισμού που επιφέρει, μειώνει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, λόγω μείωσης της καρδιακής συχνότητας και της αγγειοδιαστολής και συνεπώς μείωσης των συστηματικών περιφερικών αντιστάσεων (μεταφόρτιο). Παράλληλα, αυξάνει την προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο, διαστέλλοντας εκλεκτικά τα στενωμένα επικαρδιακά αγγεία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ιδιότητα που διατηρεί ακόμα και σε διέγερση του ΣΝΣ. Το αποτέλεσμα είναι η βελτιστοποίηση της στεφανιαίας αιματικής ροής στις ισχαιμικές περιοχές, της πίεσης διήθησης των στεφανιαίων αγγείων και της ισορροπίας προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο ^{207;215;222;267-269}. Συγκεκριμένα δύο μεγάλες μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η TEA, όταν συνεχίζεται για διάστημα 24 ωρών μετεγχειρητικά, μειώνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικού εμφράγματος, κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως αυτοί που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές και αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις ^{222;270;271}. Καθώς όμως ο κίνδυνος του μετεγχειρητικού εμφράγματος είναι αυξημένος κατά την 3^η και 4^η μετεγχειρητική μέρα, συστήνεται η συνέχιση της ΕΑ μέχρι τουλάχιστον την 4^η μετεγχειρητική ημέρα ²⁰⁷. Παράλληλα, η TEA μειώνει τον κίνδυνο

κολπικής μαρμαρυγής και ταχυαρρυθμιών, κυρίως μετά από χειρουργεία στο θώρακα ^{267;268}. Αντίθετα, οι μετα-αναλύσεις δεν κατόρθωσαν να αναδείξουν ότι η οσφυϊκή επισκληρίδιος αναλγησία συμμερίζεται τα πλεονεκτήματα της TEA όσον αφορά στο καρδιαγγειακό ²⁶⁸. Η μεγαλύτερη μετα-ανάλυση (CORTA) ²⁷² που συμπεριέλαβε 141 μελέτες με σύνολο 9.560 ασθενείς, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του περιεγχειρητικού εμφράγματος μετά από περιοχική αναισθησία και αναλγησία, πιθανότατα γιατί η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών έλαβε οσφυϊκή επισκληρίδιο ή ραχιαία αναλγησία ^{268;272}.

13.4.3 Αναπνευστικό σύστημα

Τα πλεονεκτήματα της ΕΑ στην αναπνευστική λειτουργία και στη μείωση της πνευμονικής νοσηρότητας, είναι καλά τεκμηριωμένα και δικαιολογούνται από την καλύτερη αναλγησία που επιφέρει, η οποία οδηγεί σε αποτελεσματικότερο βήχα και αποβολή των εκκρίσεων, αύξηση της ενδοτικότητας του θωρακικού τοιχώματος, αύξηση του αναπνεόμενου όγκου και της ζωτικής χωρητικότητας, μείωση των ατελεκτασιών, μείωση της αρτηριοφλεβικής παράκαμψης (shunt) και βελτίωση της οξυγόνωσης ^{190;207;222}. Η μετα ανάλυση CORTA, έδειξε ότι η περιοχική αναλγησία, εν γένει, οδηγεί σε μείωση της πνευμονικής εμβολής κατά 55%, της πνευμονίας κατά 39% και της μετεγχειρητικής αναπνευστικής καταστολής κατά 59% ²⁷². Παράλληλα, όπως έδειξε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη σε 915 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα (MASTER TRIAL), η εφαρμογή ΕΑ σε σχέση με τη συστηματική αναλγησία οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της αναπνευστικής καταστολής και της αναπνευστικής ανεπάρκειας (23% vs 30%) ²⁷³. Ειδικότερα, η TEA μετά από χειρουργεία στο θώρακα ή την άνω κοιλία οδηγεί σε μείωση της συχνότητας μετεγχειρητικής πνευμονίας σε σύγκριση με τη συστηματική αναλγησία από το 12% στο 8%. ²⁶⁹.

13.4.4 Γαστρεντερικό σύστημα

Από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της ΕΑ είναι η επίδρασή της στην μείωση της διάρκειας του μετεγχειρητικού ειλεού και στην πρώιμη κινητοποίηση του εντέρου, η οποία επιτυγχάνεται μέσω 4 μηχανισμών :

1) Η ΕΑ και ιδιαίτερα η θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία/αναλγησία (TEA), με τον συμπαθητικό αποκλεισμό που προκαλεί, μειώνει την ανασταλτική επίδραση του συμπαθητικού στην κινητικότητα του εντέρου και στη λειτουργία του εντερικού νευρικού συστήματος ($\Theta_5 - O_1$), ενώ παράλληλα αφήνει ανεπηρέαστη την ευοδωτική για την κινητικότητα του εντέρου νεύρωση από το παρασυμπαθητικό σύστημα (ΠΝΣ), μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου και των πνευλικών νεύρων που

εξορμούνται από την ιερή μοίρα. Το αποτέλεσμα είναι η επικράτηση του ΠΝΣ στη νεύρωση του εντέρου που οδηγεί σε αύξηση των εκκρίσεων, χάλαση των σφιγκτήρων, σύσπαση του εντέρου και σε ταχύτερη κινητοποίησή του, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος ρήξης των αναστομώνσεων^{207;214;215;268;274}. Αντίθετα, η οσφυϊκή επισκληρίδιος αναλγησία δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη δράση στη μείωση του μετεγχειρητικού ειλεού²⁷⁵.

2) Παράλληλα, ο συμπαθητικός αποκλεισμός της ΕΑ, λόγω της γενικευμένης αγγειοδιαστολής που προκαλεί, αυξάνει την αιμάτωση του εντέρου, γεγονός που αυξάνει την κινητικότητα και επιταχύνει την επούλωση των αναστομώνσεων^{268;274;276;277}.

3) Επιπρόσθετα, η συστηματική απορρόφηση των ΤΑ που χορηγούνται επισκληριδίως, ευθύνεται για τη συστηματική αντιφλεγμονώδη δράση που παρατηρείται, γεγονός που συντελεί στην μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης που εν μέρει ευθύνεται για την παράταση του μετεγχειρητικού ειλεού²⁷⁸.

4) Η ΕΑ μειώνοντας αποτελεσματικότερα τον μετεγχειρητικό πόνο, ελαχιστοποιεί την ανάγκη χορήγησης οπιοειδών συστηματικά, τα οποία καθυστερούν την κινητικότητα του εντέρου, σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από ότι τα οπιοειδή που χορηγούνται επισκληριδίως^{207;214;268}.

Προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη θετική επίδραση της ΕΑ στην κινητικότητα του εντέρου θα πρέπει ο νωτιαίος αποκλεισμός να περιλαμβάνει τα $\Theta_5 - O_2$ δερμοτόμια, από όπου εκπορεύεται η συμπαθητική νεύρωση του εντέρου, να χρησιμοποιούνται κυρίως τοπικά αναισθητικά που μπορούν να προκαλέσουν συμπαθητικό αποκλεισμό, και η ΕΑ να συνεχίζεται για 48-72 ώρες μετεγχειρητικά, μέχρι δηλαδή την επάνοδο της κινητικότητας του εντέρου^{207;267;275;276;278;279}.

13.4.5 Μηχανισμός πήξης

Όσον αφορά στον μηχανισμό πήξης, η επισκληρίδιος αναισθησία και αναλγησία μειώνουν την κατάσταση υπερπηκτικότητας που παρατηρείται μετά από τις χειρουργικές επεμβάσεις εξαιτίας της ενεργοποίησης της νευροενδοκρινικής αντίδρασης στο χειρουργικό stress. Συγκεκριμένα, η επισκληρίδιος αναισθησία διεγχειρητικά βελτιώνει την αιματική ροή στα κάτω άκρα, μειώνει τις απώλειες αίματος, ενώ παράλληλα μειώνει την υπερπηκτικότητα και αυξάνει την ινωδογονόλυση μέσω αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, αύξησης της αντιθρομβίνης III και μείωσης της ενεργοποίησης του ιστικού πλασμινογόνου^{207;215;267;268}. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών μετεγχειρητικά, κυρίως της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής, καθώς και η καλύτερη λειτουργία των αγγειακών μοσχευμάτων^{207;215;268}.

13.4.6 Νευρο-ενδοκρινικό σύστημα

Η ΕΑ, επίσης, μειώνει σημαντικά και την νευροενδοκρινική απάντηση στο χειρουργικό stress, η οποία, όπως έχει προαναφερθεί, ενεργοποιείται από την είσοδο των αλγαισθητικών ερεθισμάτων στο ΚΝΣ και συνίσταται κυρίως στην αυξημένη έκκριση καταβολικών ορμονών όπως κορτιζόλης, γλυκαγόνης και κατεχολαμινών, και την μείωση των αναβολικών ορμονών όπως της ινσουλίνης^{207;267;280}.

13.5 Μειονεκτήματα της επισκληριδίου αναλγησίας

Οι επιπλοκές της ΕΑ στο καρδιαγγειακό σύστημα αφορούν κυρίως την εμφάνιση αρτηριακής υπότασης και βραδυκαρδίας. Ο βαθμός της σοβαρότητας αυτών των επιπλοκών εξαρτάται κυρίως από το επίπεδο και το βαθμό του συμπαθητικού αποκλεισμού. Καθώς η συμπαθητική νεύρωση της καρδιάς προέρχεται από τα $\Theta_1 - \Theta_4$ νευροτόμια, ο συμπαθητικό αποκλεισμός άνωθεν του Θ_4 προκαλεί έντονη αρτηριακή υπόταση, λόγω μειωμένης συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και επακόλουθη βραδυκαρδία. Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, χωρίς όμως αύξηση του όγκου παλμού, και αντιρροπιστική αγγειοσύσπαση των αγγείων της κεφαλής και του λαιμού^{281;282}. Αντίθετα, συμπαθητικός αποκλεισμός κάτωθεν του Θ_4 , επηρεάζει την συμπαθητική νεύρωση των αγγείων ($\Theta_5 - \Theta_1$), με αποτέλεσμα γενικευμένη αγγειοδιαστολή, φλεβών και αρτηριών. Η αγγειοδιαστολή των αρτηριών μειώνει τις συστηματικές περιφερικές αντιστάσεις, ενώ η αγγειοδιαστολή του φλεβικού δικτύου οδηγεί σε περιφερική λίμναση του αίματος, μείωση του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας και συνεπώς μείωση της καρδιακής παροχής.

Ο νωτιαίος αποκλεισμός άνωθεν του Θ_7 νευροτομίου, οδηγεί σε παράλυση των μεσοπλευρίων μυών και επηρεάζει αρνητικά τις αναπνευστικές δοκιμασίες που απαιτούν ενεργητική εκπνοή, όπως ο εκπνεόμενος υπολοιπόμενος όγκος (ERV), τη μέγιστη εκπνευστική ροή (Peak Expiratory Flow – PEF), και τον μέγιστο ανά λεπτό αερισμό (MMV).

Επιπρόσθετα, κυρίως μετά από υψηλό νωτιαίο αποκλεισμό, παρατηρείται ναυτία και έμετος σε ποσοστό περίπου 20%. Σχετίζεται κυρίως με την αρτηριακή υπόταση που προκαλείται, καθώς και με τον αυξημένο περισταλτισμό του στομάχου λόγω της αντιρροπιστικής διέγερσης του πνευμονογαστρικού. Προλαμβάνεται με την έγκαιρη αντιμετώπιση της υπότασης με τη χορήγηση υγρών, εφεδρίνης ή φενυλεφρίνης²⁸³.

Η τεχνική της ΕΑ συνοδεύεται από ήπιες και μείζονες επιπλοκές. Η οσφυαλγία εμφανίζεται σε ποσοστό έως 30% μετά από ΕΑ, κυρίως όταν χρησιμοποιούνται βελόνες μεγάλης διαμέτρου²⁸⁴. Συνήθως είναι παροδική και

διαρκεί 10-14 ημέρες και οφείλεται στην εμπέδωση της φυσιολογικής λόρδωσης της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης με αποτέλεσμα να προκαλείται τάση στους θυλάκους των αρθρώσεων, στους συνδέσμους και στους μυς, που οδηγεί σε πόνο.

Η τρώση της σκληράς μήνιγγας μπορεί να συμβεί κατά την είσοδο της βελόνας ή του καθετήρα στον επισκληρίδιο χώρο. Εμφανίζεται με συχνότητα 0,16%-1,3% και γίνεται αντιληπτή από τη ροή ENY διαμέσου της βελόνας. Η κύρια επιπλοκή της είναι η εμφάνιση κεφαλαλγίας μετά από 6-24 ώρες, η οποία εντοπίζεται στην μετωπιαία ή ινιακή χώρα και συχνά επεκτείνεται στον τράχηλο και στους ώμους. Η κεφαλαλγία είναι συνήθως ήπια όσο ο ασθενής παραμένει σε ύπτια θέση, αλλά γίνεται έντονη μέσα σε 15 λεπτά μετά την πρώτη κινητοποίηση²⁸⁵. Η βασική αιτία είναι η απώλεια ENY διαμέσου της τρύπας της μήνιγγας με αποτέλεσμα να χάνεται η πίεση στήριξης του εγκεφάλου και ευαίσθητες στον πόνο δομές ενδοκράνια να βρίσκονται σε τάση, προκαλώντας κεφαλαλγία. Επίσης η μείωση της πίεσης του ENY προκαλεί αγγειοδιαστολή των φλεβών του εγκεφάλου, που επίσης προκαλεί κεφαλαλγία²⁸⁵. Η θεραπεία περιλαμβάνει κλινοστατισμό, ενυδάτωση, χορήγηση αναλγητικών και καφεΐνης ενδοφλεβίως, ενώ σε εμμένουσα κεφαλαλγία μπορεί να γίνει έγχυση 15-20ml αυτόλογου αίματος στον επισκληρίδιο χώρο (blood patch), στο ύψος της προηγηθείσας προσπέλαση, υπό αυστηρά άσηπτες συνθήκες^{285;286}. Στο 72% των περιπτώσεων η κεφαλαλγία λύεται μέσα σε 7 ημέρες, ενώ στο 87% των υπολοίπων περιπτώσεων σε 6 μήνες²⁸⁵.

Ο τραυματισμός αγγείου κατά την τεχνική της ΕΑ συμβαίνει σε ποσοστό 3% - 12%, αλλά τις περισσότερες φορές είναι ασυμπτωματικός. Σπάνια, σε ποσοστό που υπολογίζεται σε 1:150.000 έως 1:190.000 κεντρικών αποκλεισμών, δημιουργείται αιμάτωμα που πιέζει το ΝΜ και η βαρύτητα της επιπλοκής εξαρτάται από τη θέση του και το μέγεθός του^{281;287}. Στη βαρύτερη νευρολογική εικόνα περιλαμβάνονται αισθητικές και κινητικές διαταραχές των κάτω άκρων, διαταραχές ούρησης και αφόδευσης μέχρι και παραπληγία. Κύριος προδιαθεσικός παράγοντας, υπεύθυνος για το 68% των περιπτώσεων, είναι η ύπαρξη διαταραχών του μηχανισμού πήξης²⁸¹. Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο είναι η εργώδης και πολλαπλή προσπέλαση του επισκληρίδιου χώρου, η διάταση του φλεβικού δικτύου λόγω αυξημένης ενδοκοιλιακή πίεσης π.χ εγκυμοσύνη, παχυσαρκία και η λήψη περισσότερων του ενός παραγόντων που προκαλούν αιμορραγική διάθεση π.χ LMWH, ΜΣΑΦ, ασπιρίνη²⁸⁷. Απαιτείται έγκαιρη διάγνωση και άμεση χειρουργική αποσυμπίεση του ΝΜ.

Άλλες νευρολογικές επιπλοκές που δύναται να εμφανιστούν μετά από ΕΑ είναι το σύνδρομο της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας, η άσηπτη μηνιγγίτιδα και ο σχηματισμός επισκληριδίου αποστήματος. Το σύνδρομο της πρόσθιας νωτιαίας

αρτηρίας εμφανίζεται συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με αγγειακές νόσους, οφείλεται σε θρόμβωση ή σπασμό της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας και προκαλεί παροδική ή μόνιμη χαλαρή παράλυση των κάτω άκρων, με καταργημένα αντανάκλαστικά. Το απόστημα και η μηνιγγίτιδα εμφανίζονται συχνότερα σε παρουσία φλεγμονής στο σημείο της παρακέντησης, σε ελλιπή αντισηψία κατά την εφαρμογή και σε ομάδες ασθενών που είναι ανοσοκατεσταλμένοι π.χ καρκινοπαθείς, αλκοολικοί, σακχαροδιαβητικοί ^{281;288}.

13.6 Φάρμακα που χορηγούνται για επισκληρίδια αναλγησία

Οι α_2 αγωνιστές έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία επισκληριδίως, και δρουν μέσω διέγερσης των προ- και μετα- συναπτικών α_2 υποδοχέων που βρίσκονται σε μεγάλη συγκέντρωση στις επιφανειακές στιβάδες των οπίσθιων κέρατων του ΝΜ. Οι α -διεγέρτες ενεργοποιούν το κατιόν νοραδρενεργικό ανασταλτικό σύστημα και αναστέλλουν τη συναπτική μετάδοση στο οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού ^{222;230;289}.

Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων π.χ η κεταμίνη εμποδίζουν τη διέγερση που προκαλούν τα διεγερτικά αμινοξέα (γλουταμίνη) στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, μειώνοντας τη πιθανότητα εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου. Έχει καλύτερα αναλγητικά αποτελέσματα όταν συγχρησιμοποιείται με οπιοειδή και α_2 αγωνιστές, ενώ η κεταμίνη καθ'αυτή έχει και δράση τοπικού αναισθητικού ^{222;230;290}.

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. Ένας άλλος μηχανισμός μπορεί να είναι με την αύξηση της ακετυλοχολίνης στο χολινεργικό σύστημα μετάδοσης και αντίληψης του πόνου ²⁹¹.

Η επινεφρίνη, επίσης, χορηγείται επισκληριδίως κυρίως λόγω των αγγειοδραστικών της ιδιοτήτων. Προκαλεί αγγειοσύσπαση μειώνοντας την απομάκρυνση των τοπικών αναισθητικών και των οπιοειδών από την περιοχή που έχουν εγχυθεί και ταυτόχρονα μειώνοντας και την τοξικότητά τους, επειδή επιβραδύνουν την απορρόφηση στην κυκλοφορία. Το αποτέλεσμα είναι η αυξημένη διάρκεια αναλγησίας με μικρότερες δόσεις φαρμάκων και μικρότερο κίνδυνο τοξικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών ^{230;292;293}.

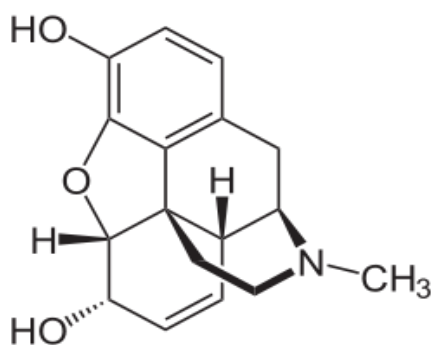
14. Μορφίνη

Η μορφίνη είναι ένα ισχυρό αναλγητικό και θεωρείται το πρότυπο οπιοειδές. Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1804 από τον Γερμανό φαρμακοποιό Friedrich Sertürner, από το όπιο, ένα υγρό που βγαίνει από το περικάρπιο των άγουρων σπόρων του φυτού *Papaver Somniferum*. Στο όπιο η μορφίνη περιέχεται ως φυσικό αλκαλοειδές σε συγκέντρωση 8%-17%. Η ονομασία της δόθηκε από το όνομα του Θεού της ελληνικής μυθολογίας των ονείρων «Μορφέα», υιού του Θεού του Ύπνου

²⁹⁴.

Χημική δομή

Η μορφίνη στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται σε δύο κυρίως μορφές, την υδροχλωρική και τη θειική μορφίνη. Ο χημικός της τύπος είναι $C_{17}H_{19}NO_3$, και το μοριακό της βάρος είναι 303, 78 Dalton. Η στερεοχημική της μορφή φαίνεται στην **εικόνα 15**.



Εικόνα 15: Η στερεοχημική δομή της μορφίνης

14.1 α) Φαρμακοκινητική της μορφίνης

Η φαρμακοκινητική ενός φαρμάκου καθορίζει τη σχέση μεταξύ της δόσης του φαρμάκου και της συγκέντρωσής του στους ιστούς, σε συνάρτηση με το χρόνο από τη χορήγησή του. Με άλλα λόγια, περιγράφει πώς ο οργανισμός επιδρά στο φάρμακο. Η φαρμακοκινητική καθορίζεται από τέσσερις παραμέτρους ²⁹⁵:

- 1) Την απορρόφηση, δηλαδή τη διαδικασία με την οποία ένα φάρμακο εγκαταλείπει το χώρο χορήγησής του και εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος.
- 2) Την κατανομή. Μετά την απορρόφηση ενός φαρμάκου ή την ενδοφλέβια χορήγησή του, κατανέμεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος σε όλο το σώμα, με

τα πλούσια σε αιμάτωση όργανα όπως εγκέφαλος, καρδιά, ήπαρ, νεφροί, ενδοκρινείς αδένες να λαμβάνουν μεγαλύτερο πόσο του φαρμάκου σε σχέση με τα λιγότερο αιματούμενα όργανα όπως οι μύες, το λίπος και τα οστά. Συνεπώς μπορούμε να θεωρήσουμε ότι το σώμα χωρίζεται σε τρία διαμερίσματα, το αίμα της κυκλοφορίας, τα όργανα με πλούσια αιμάτωση και τα όργανα με φτωχή αιμάτωση (μοντέλο 3 διαμερισμάτων). Απλούστερα, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι το αίμα και τα όργανα με πλούσια αιμάτωση αποτελούν ένα ενιαίο κεντρικό διαμέρισμα, οπότε η φαρμακοκινητική των φαρμάκων ακολουθεί το μοντέλο των 2 διαμερισμάτων, όπου μετά τη χορήγηση μιας ενδοφλέβιας δόσης η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα αυξάνει απότομα και ακολούθως αρχικά μειώνεται απότομα, καθώς το φάρμακο κατανέμεται από το κεντρικό διαμέρισμα στους λιγότερο αιματούμενους ιστούς (φάση κατανομής ή φάση α), και έπειτα μειώνεται πιο σταδιακά καθώς το φάρμακο μεταβολίζεται ή απεκκρίνεται (φάση αποβολής ή φάση β). Η κατανομή του φαρμάκου στους ιστούς εξαρτάται από την αιμάτωση των ιστών, από τη σύνδεση του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες και από τη λιποδιαλυτότητά του. Ο όγκος κατανομής ενός φαρμάκου είναι ο όγκος του πλάσματος που απαιτείται για να διαλυθεί η μετρηθείσα συγκέντρωση του φαρμάκου και προσδιορίζεται διαιρώντας τη δόση του φαρμάκου με τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα, δηλαδή $V_d = \text{δόση} / \text{συγκέντρωση}$.

3) Τη βιομετατροπή, δηλαδή το σύνολο των χημικών διαδικασιών, που διενεργούνται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ, και με τις οποίες ο οργανισμός μεταβάλλει ένα φάρμακο προκειμένου να το μετατρέψει σε αδρανή και υδατοδιαλυτά προϊόντα, που μπορούν να απεκκριθούν από τους νεφρούς.

4) Την απέκκριση, δηλαδή την αποβολή των προϊόντων μεταβολισμού ή της μητρικής ουσίας ενός φαρμάκου από τους νεφρούς.

Απορρόφηση της μορφίνης

Η μορφίνη απορροφάται ταχέως και πλήρως μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, με χρόνο ημίσειας απορρόφησης περίπου 7,7 λεπτά (κυμαίνεται από 2-15 λεπτά) και φτάνει τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 20-30 λεπτά. Κατά τη χορήγηση από το στόμα, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 30-90 λεπτών, ενώ μόνο το 40% της χορηγούμενης δόσης φτάνει στο κεντρικό φαρμακοκινητικό διαμέρισμα, λόγω μεταβολισμού της στο εντερικό τοίχωμα και στο ήπαρ^{296;297}.

Κατανομή της μορφίνης

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η μορφίνη κατανέμεται ταχέως στους ιστούς με χρόνο ημίσειας κατανομής (φάση α) 10-20 λεπτά και χρόνο ημίσειας απέκκρισης (φάση β) 2-4 ώρες. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την

αλβουμίνη, σε ποσοστό 35%. Έχει $pK_a=7,9$ δηλαδή σε αυτό το pH οι συγκεντρώσεις της ιονισμένης και μη ιονισμένης μορφής εξισώνονται. Ως εκ τούτου, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση στο φυσιολογικό pH του πλάσματος ($pH=7,4$), μόνο το 23 % του φαρμάκου είναι σε μη ιονισμένη μορφή. Έχει σχετικά μεγάλο όγκο κατανομής 3-5 L/kg και συνδέεται σημαντικά με τους ιστούς ²⁹⁶. Εξαιτίας της μικρότερης διαλυτότητας στο λίπος συγκριτικά με τα άλλα οπιοειδή, η μορφίνη διαπερνά αργά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με αποτέλεσμα βραδεία έναρξη δράσης. Μετά την είσοδό της στην κυκλοφορία, αρχικά κατανέμεται στους ιστούς με πλούσια αιμάτωση. Ο τερματισμός της δράσης της συντελείται διαμέσου ανακατανομής στους ιστούς με μέτρια και πτωχή αιμάτωση (μύες, λίπος) μετά από τη χορήγηση μικρών άπαξ δόσεων και διαμέσου της βιομετατροπής στην περίπτωση συνεχούς στάγδην έγχυσης ^{295;298}.

Βιομετατροπή

Η μορφίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, όπου συζεύγνυται με το γλυκουρονικό οξύ και σχηματίζει δύο κύριους μεταβολίτες: τη μορφίνη-3-γλυκουρονίδιο (M3G) και τη μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο (M6G). Η M3G είναι ο κύριος μεταβολίτης της μορφίνης, αλλά δεν έχει αναλγητική ισχύ. Στην πραγματικότητα, μπορεί να ανταγωνίζεται την αναλγητική δράση της μορφίνης, γεγονός που ίσως εξηγεί την ευρεία διακύμανση τόσο στην αναλγητική δράση και όσο και στην ανοχή στην αναλγησία της μορφίνης ^{296;298}. Ο μεταβολίτης M6G αν και αποτελεί μόνο το 10% των μεταβολιτών της μορφίνης, είναι ιδιαίτερα ισχυρός, έχει παρόμοια διάρκεια δράσης με το γονικό φάρμακο και λιγότερες παρενέργειες.

Απέκκριση

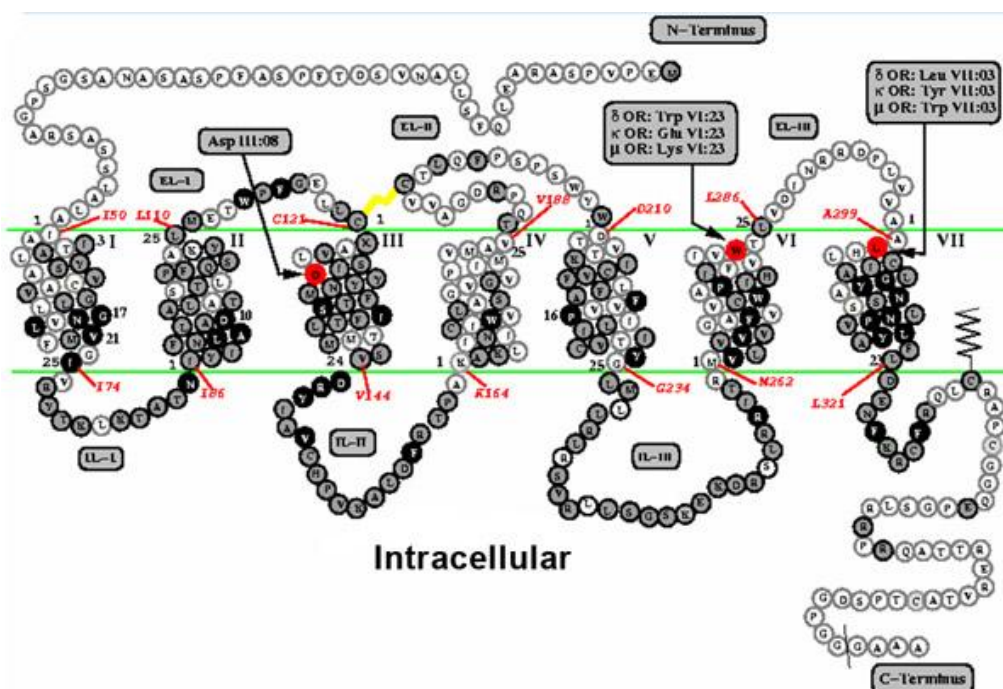
Η μορφίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς κατά 90% συνδεδεμένη με το γλυκουρονικό οξύ και σε ποσοστό <10% αποβάλλεται αναλλοίωτη στα ούρα. Ο ρυθμός κάθαρσης της μορφίνης είναι 15-30 ml/min/kg. Τα τελικά προϊόντα μεταβολισμού της μορφίνης (M3G και M6G) αποβάλλονται κυρίως από τους νεφρούς και σε ποσοστό λιγότερο από 10% από τη χολή ^{296;298}.

14.1 β) Φαρμακοδυναμική της μορφίνης

Με τον όρο φαρμακοδυναμική περιγράφονται όλες οι θεραπευτικές και τοξικές δράσεις ενός φαρμάκου στα διάφορα οργανικά συστήματα. Η έκταση των δράσεων αυτών καθορίζει την αποτελεσματικότητα και την ισχύ του φαρμάκου.

14.1.1 Τρόπος δράσης της μορφίνης - Υποδοχείς οπιοειδών

Η μορφίνη, όπως και όλα τα οπιοειδή, ασκούν τις φαρμακολογικές τους δράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, μέσω της σύνδεσής τους με ειδικούς υποδοχείς, που σχετίζονται με τον πόνο. Πρόκειται για υποδοχείς που ανήκουν στη κατηγορία των G – πρωτεϊνών, στην οποία ανήκει το 80 % των γνωστών κυτταρικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένου των αδρενεργικών, μουςκαρινικών και γ – αμινοβουτυρικών. Υπάρχουν τουλάχιστον 3 βασικοί υποδοχείς οπιοειδών: οι μ- υποδοχείς, με υπότυπους μ_1 , μ_2 , οι κ-υποδοχείς, με υπότυπους κ_1 , κ_2 , κ_3 , και οι δ υποδοχείς με υπότυπους δ_1 και δ_2 . Οι υποδοχείς αυτοί, έχουν πλήρως κωδικοποιηθεί και εμφανίζουν κατά 50 – 70% κοινή αλληλουχία αμινοξέων^{299;300} (βλ. **εικόνα 16**).



Εικόνα 16: Η αλληλουχία των αμινοξέων των υποδοχέων των οπιοειδών. Με γκρι χρώμα απεικονίζονται οι κοινές αλληλουχίες σε όλους τους υπότυπους. Τροποποιημένο κατά Kane και συν., AAPS.J.,2006³⁰⁰

Οι μ – υποδοχείς πήραν την ονομασία τους από την ενεργοποίησή τους από τη μορφίνη, αν και ενεργοποιούνται από όλα σχεδόν τα εξωγενή και ενδογενή οπιοειδή π.χ εγκεφαλίνες, ενδορφίνες, ενδομορφίνες. Θεωρούνται υπεύθυνοι για την ανάπτυξη φυσικής εξάρτησης, μύσης, βραδυκαρδίας, ναυτίας, έμετου και μυϊκής δυσκαμψίας. Διακρίνονται στους υπότυπους μ_1 , οι οποίοι προκαλούν υπερνωτιαία

αναλγησία, βραδυκαρδία και καταστολή, και στους μ_2 , οι οποίοι προκαλούν νωτιαία αναλγησία, αναπνευστική καταστολή, φυσική εξάρτηση και ευφορία³⁰¹. Οι κ-υποδοχείς προκαλούν νωτιαία αναλγησία, αναπνευστική καταστολή, δυσφορία και ψυχομιμητικές εκδηλώσεις. Οι δ – υποδοχείς προκαλούν νωτιαία και υπερνωτιαία αναλγησία και αναπνευστική καταστολή²⁹⁹.

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών από τη μορφίνη αναστέλλει τόσο την προσυναπτική απελευθέρωση των διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (ακετυλοχολίνη, ουσία P), όσο και την μετασυναπτική απάντηση των αλγαισθητικών νευρώνων στους νευροδιαβιβαστές αυτούς³⁰².

Οι υποδοχείς των οπιοειδών ανευρίσκονται στο ΚΝΣ, στα οπίσθια κέρατα του ΝΜ και σε φλεγμαίνοντες ιστούς στην περιφέρεια. Συγκεκριμένα, στο ΚΝΣ ανευρίσκονται στους αμυγδαλικούς πυρήνες, στον μεσεγκεφλικό δικτυωτό σχηματισμό, στη φαιά ουσία περιξ του υδραγωγού του Sylvius (Peri - Aqueductal Grey matter – PAG) και στον προμήκη³⁰³. Στα οπίσθια κέρατα του ΝΜ οι υποδοχείς ανευρίσκονται στην πηκτωματώδη ουσία στις περιοχές κατά Rexed I και II, όπου οι πρωτογενείς αισθητικές ίνες C συνάπτονται με τους αισθητικούς νευρώνες δεύτερης τάξης της νωτιαιοθλαμικής οδού. Στους περιφερικούς ιστούς μειώνουν τη διεγερσιμότητα των αλγοϋποδοχέων και τη μετάδοση του ερεθίσματος στις πρωτογενείς αισθητικές ίνες^{302;303}.

14.1.2 Κύριες δράσεις της μορφίνης

Αναλγησία

Η κύρια δράση της μορφίνης είναι η αναλγησία που προκαλεί μέσω της δράσης της σε υποδοχείς των οπιοειδών, που επηρεάζουν τη μεταβίβαση και την τροποποίηση του αλγαισθητικού ερεθίσματος. Σε υπερνωτιαίο επίπεδο, η αναλγησία προκαλείται από τη διέγερση των μ_1 υποδοχέων κυρίως στην περιοχή PAG και στον προμήκη. Μικροεγχύσεις μορφίνης στις περιοχές αυτές ενεργοποιούν τα κατιόντα ρυθμιστικά συστήματα τα οποία εμποδίζουν ή ελαττώνουν το αλγαισθητικό ερέθισμα πριν φτάσει στο φλοιό ή στο δικτυωτό σχηματισμό^{299;301}. Σε νωτιαίο επίπεδο η μορφίνη δρα προσυναπτικά στους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώνες και μειώνει την απελευθέρωση του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή ουσίας P και παράλληλα υπερπολώνει τους μετασυναπτικούς νευρώνες της νωτιαιοθλαμικής οδού με αποτέλεσμα να μειώνεται η μεταβίβαση του αλγαισθητικού ερεθίσματος. Η νωτιαία αναλγησία οφείλεται κυρίως σε ενεργοποίηση των μ_2 υποδοχέων στα οπίσθια κέρατα του ΝΜ³⁰¹. Τέλος, σε φλεγμαίνοντες ιστούς, η μορφίνη προκαλεί αναλγησία

μειώνοντας τη διεγερσιμότητα των αλγοϋποδοχέων και τη μετάδοση του ερεθίσματος στις πρωτογενείς αισθητικές ίνες³⁰³.

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Η μορφίνη, όπως όλα τα οπιοειδή, προκαλούν μείωση του μεταβολισμού και της κατανάλωσης οξυγόνου στον εγκέφαλο, καθώς επίσης και μείωση της ενδοκράνιας πίεσης, με την προϋπόθεση τη διατήρηση επαρκούς κατά λεπτόν αερισμού και νορμοκαπνίας. Υψηλές δόσεις μορφίνης ελαττώνουν την ηλεκτρική δραστηριότητα, προκαλώντας κύματα υψηλού δυναμικού και χαμηλής συχνότητας στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ)³⁰⁴. Επιδρά επίσης στο ΑΝΣ ελαττώνοντας τον τόνο του συμπαθητικού και αυξάνοντας τον τόνο του παρασυμπαθητικού.

Παράλληλα, καταργεί την ανασταλτική δράση του φλοιού στον πυρήνα Edinger-Westphal, προκαλώντας έτσι μύση με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, με μέγιστο βαθμό μύσης σε δόση 0,5mg/kg³⁰⁵.

Τόσο η συστηματική, όσο και η νωτιαία χορήγηση της μορφίνης προκαλεί κνησμό κεντρικής αιτιολογίας, πιθανότερα μέσω διέγερσης των μ-υποδοχέων στο επίπεδο των ραχιαίων κεράτων του μυελού³⁰⁶. Ο κνησμός αναστρέφεται από ανταγωνιστές οπιοειδών όπως η ναλοξόνη, αλλά για τη θεραπεία του προτιμώνται παράγοντες που διατηρούν την αναλγητική δράση των οπιοειδών όπως η ναλντουφίνη και η βουτορφανόλη^{307;308}, αλλά και φάρμακα όπως τα αντισταμινικά και η ονδασετρόνη³⁰⁹.

Η ναυτία και ο έμετος, είναι επίσης δύο παρενέργειες της χορήγησης μορφίνης που προκαλούνται από τη δράση του φαρμάκου σε υποδοχείς οπιοειδών που βρίσκονται στην χημειοτακτική ζώνη ενεργοποίησης (chemotactic trigger zone – CTZ) στον προμήκη μυελό, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί το κέντρο του εμετού. Η προφύλαξη και η αντιμετώπιση γίνεται με τη χορήγηση φαρμάκων με αντιχολινεργική δράση, με ανταγωνιστές ντοπαμίνης και σεροτονίνης π.χ ονδασετρόνη, καθώς και δεξαμεθαζόνη³¹⁰.

Η μυική ακαμψία του κοιλιακού τοιχώματος και του θωρακικού κλωβού, μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων μορφίνης πιθανολογείται ότι διαμεσολαβείται από τη δράση του φαρμάκου σε κεντρικούς μ-υποδοχείς, ενώ οι υπερνωτιαίοι δ_1 και κ_1 υποδοχείς επιτείνουν το φαινόμενο, με δυνητικά σοβαρές επιπλοκές, όπως μείωση ενδοτικότητας του πνεύμονα, αδυναμία αερισμού, υποξαιμία, υπερκαπνία, αύξηση της κατανάλωσης του οξυγόνου, αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Το φαινόμενο είναι πιο συχνό κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με μεγάλες δόσεις οπιοειδών και αντιμετωπίζεται με τη συγχορήγηση μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού, πεντοθάλης και βενζοδιαζεπινών³¹¹.

Η καταστολή του αντανεκλαστικού του βήχα μετά από υποαναλγητικές δόσεις μορφίνης προκαλείται από τη δράση της σε υποδοχείς στον μονήρη πυρήνα του στελέχους. Η δράση της αυτή δεν αναστρέφεται εύκολα από τη χορήγηση του ανταγωνιστή ναλοξόνη³⁰³.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Η μορφίνη, όπως όλα τα οπιοειδή, όταν χορηγούνται στις συνήθεις δόσεις για αναλγησία ή ως μέρος μια ισοζυγισμένης αναισθησίας, σε έναν νορμοογκαιμικό ασθενή δεν έχουν σημαντικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Εντούτοις, σε αναλγητικές δόσεις η μορφίνη μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή μέσω άμεσης δράσης σε υποδοχείς των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και κεντρικό αποκλεισμό του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με αποτέλεσμα βραδυκαρδία και επίταση της αγγειοδιαστολής. Επιπρόσθετα, η μορφίνη συμβάλλει δοσοεξαρτώμενα, στην απελευθέρωση ισταμίνης από τα κυκλοφορούντα βασεόφιλα και από τα μαστοκύτταρα του δέρματος και των πνευμόνων. Σε μεγάλες δόσεις μορφίνης (1mg/kg) η απελευθέρωση ισταμίνης μειώνει σε σημαντικό βαθμό τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις επιτείνοντας την υπόταση³¹². Αντίθετα, η μορφίνη δεν καταστέλλει τη συστατικότητα του μυοκαρδίου^{295;296;298}.

Αναπνευστικό σύστημα

Η μορφίνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη καταστολή της αναπνοής. Ειδικότερα μειώνεται κυρίως η αναπνευστική συχνότητα και λιγότερο ο αναπνεόμενος όγκος, καθώς μειώνεται η ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου, που εδράζεται στον προμήκη, στην αύξηση του PaCO₂. Η ουδός της άπνοιας, η υψηλότερη δηλαδή τιμή του PaCO₂ που ο ασθενής παραμένει σε άπνοια, αυξάνεται. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση του κατά λεπτόν αερισμού και η αύξηση του τελοεκπνευστικού CO₂. Επίσης, η αναπνευστική απάντηση στην υποξία μειώνεται. Η αναπνευστική καταστολή παρατηρείται συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με άπνοια στον ύπνο, και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η χορήγηση ναλοξόνης αποτελεί τη θεραπεία της αναπνευστικής καταστολής από οπιοειδή^{295;298}.

Γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ)

Η μορφίνη επηρεάζει την κινητικότητα του ΓΕΣ, τη γαστρική και παγκρεατική έκκριση, μέσω διέγερσης μ , κ και δ υποδοχέων που εδράζονται στον εγκέφαλο, στο νωτιαίο μυελό και στις λείες μυϊκές ίνες του εντέρου. Η μορφίνη σε δόσολογία 100γ/kg αυξάνει την ταχύτητα, αλλά δεν επηρεάζει το εύρος και τη διάρκεια των περισταλτικών κινήσεων του οισοφάγου. Παράλληλα, μειώνει τον τόνο του

κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα προδιαθέτοντας σε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ³¹³. Η γαστρική κένωση, επίσης, καθυστερεί, ακόμα και από μικρές δόσεις ενδοραχιαίας (0,4mg) ή επισκληριδίου (4mg) χορήγησης μορφίνης, καθώς μειώνονται οι ρυθμικές συσπάσεις του στομάχου και αυξάνεται ο τόνος του ^{314;315}. Η έκκριση υδροχλωρικού οξέως μειώνεται επίσης. Τέλος, αυξάνει τον τόνο στο λεπτό και παχύ έντερο, αλλά μειώνει τις προωθητικές κινήσεις, με αποτέλεσμα η καθυστερημένη δίοδος των κοπράνων να οδηγεί σε μεγαλύτερη απορρόφηση νερού, με αποτέλεσμα τη δυσκοιλιότητα.

Στο σύστημα των χοληφόρων, η μορφίνη αυξάνει τον τόνο των λείων μυικών ινών τους και τον τόνο του σφιγκτήρα του Oddi και μπορεί να προκαλέσει ακόμα και κωλικό χοληφόρων. Παράλληλα, ο σπασμός του σφιγκτήρα του Oddi μπορεί να οδηγήσει σε παλινδρόμηση της χολής και των παγκρεατικών εκκρίσεων και αύξηση των επιπέδων αμυλάσης και λιπάσης του πλάσματος.

Ουροποιητικό σύστημα

Η μορφίνη προκαλεί αύξηση των συσπάσεων του ουρητήρα και του τόνου του έξω σφιγκτήρα και αναστολή του αντανακλαστικού της αποβολής ούρων, με αποτέλεσμα επίσχεση ούρων ³¹⁶.

Δέρμα

Η μορφίνη, όπως όλα τα οπιοειδή, προκαλεί αγγειοδιαστολή στα αγγεία του δέρματος, με κυριότερη κλινική εκδήλωση την ερυθρότητα που παρατηρείται στο πρόσωπο, στο λαιμό και στο θώρακα (flushing) μετά κυρίως από ταχεία ενδοφλέβια έγχυση ³⁰². Επίσης, προκαλεί με δόσοεξαρτώμενο τρόπο απελευθέρωση ισταμίνης από τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα με αποτέλεσμα την πρόκληση αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, που συνοδεύονται συχνά και από κνησμό ³¹².

14.2 Μηχανισμός δράσης της μορφίνης επισκληριδίως

Όλες οι ουσίες που χορηγούνται επισκληριδίως θα πρέπει να περάσουν κάποια ανατομικά στοιχεία προτού φτάσουν στο στόχο τους, που για τα οπιοειδή είναι τα οπίσθια κέρατα της φαιάς, και κυρίως η στιβάδα II, όπου βρίσκονται οι υποδοχείς οπιοειδών. Συνοπτικά, οι φραγμοί αυτοί είναι οι εξής:

1. Επισκληρίδιος λιπώδης 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.

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 φραγμό³¹⁷.

3. Η αραχνοειδής μήνιγγα: Αποτελεί το 90% της αντίστασης στη διάχυση φαρμακευτικών ουσιών λόγω του ότι 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. Σαν αποτέλεσμα η διαπερατότητα σε ακραία υδρόφοβα ή υδρόφιλα μόρια είναι μικρότερη³¹⁸.

4. Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY): Ο σημαντικότερος παράγοντας που θα καθορίσει τη βιοδιαθεσιμότητα της ουσίας είναι η κάθαρσή της από το ENY, η οποία είναι παρόμοια με αυτή του πλάσματος³¹⁹. 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 π.χ αναπνευστική καταστολή, λόγω κεφαλικής μετακίνησης και δράσης της σε υπερνωτιαία επίπεδα π.χ στο αναπνευστικό κέντρο στον προμήκη³¹⁹.

5. Χοριοειδής μήνιγγα: Είναι τόσο λεπτή που είναι απίθανο να έχει κάποια ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική των χορηγούμενων ουσιών.

Η μορφίνη ως σχετικά υδατοδιαλυτό οπιοειδές, διαπερνά αργά τη σκληρά μήνιγγα με αποτέλεσμα η έναρξη δράσης της μετά από επισκληρίδιο χορήγηση να κυμαίνεται στα 45 – 60 λεπτά³²⁰. Σε 15 λεπτά μετά από την επισκληρίδιο χορήγησή της εμφανίζεται στο ENY και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται στα 90 - 120 λεπτά³²¹. Ωστόσο, έχει παρατεταμένη διάρκεια δράσης που κυμαίνεται από 8 έως 24 ώρες, καθώς δεσμεύεται λιγότερο από το επισκληρίδιο λίπος και δύσκολα διαπερνά τα αγγειακά τοιχώματα προκειμένου να απορροφηθεί από τη συστηματική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται στο ENY^{317;321}. Η μέγιστη συγκέντρωση μορφίνης στο πλάσμα μετά από επισκληρίδιο χορήγηση επιτυγχάνεται στα 15 λεπτά. Ακολούθως η συγκέντρωση μειώνεται και στα 60 λεπτά τα επίπεδα της μορφίνης είναι μικρότερα από αυτά που προκαλούν αναλγησία μετά από συστηματική χορήγηση, παρόλο που η αναλγησία εξακολουθεί και υφίσταται³¹⁹. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι η αναλγησία μετά από επισκληρίδιο χορήγηση μορφίνης επιτυγχάνεται μέσω της άμεσης δράσης της στους υποδοχείς των οπίσθιων κεράτων του ΝΜ και όχι μέσω της συστηματικής απορροφήσής της³²².

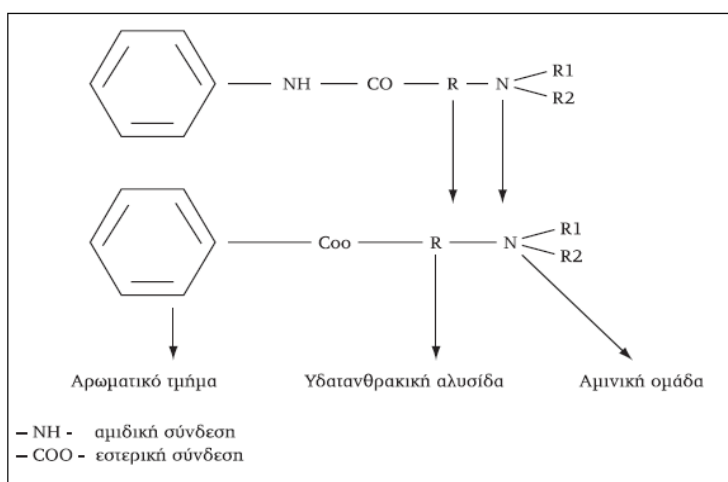
Η συσσώρευση της μορφίνης στο ENY σε συνδυασμό με τον υδρόφιλο χαρακτήρα της, επιτρέπουν την κεφαλική εξάπλωση της και, συνεπώς, τη δράσης

της σε υπερνωτιαία επίπεδα, με αποτέλεσμα αρκετές ανεπιθύμητες δράσεις π.χ κνησμός, ναυτία, έμετος, καταστολή. Σημαντικότερη αυτών είναι η καθυστερημένη αναπνευστική καταστολή που μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και μετά από 24 ώρες, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με OSA³²³.

15. Τοπικά αναισθητικά

Τα τοπικά αναισθητικά (ΤΑ) είναι ουσίες που προκαλούν αναστρέψιμο αποκλεισμό της μετάδοσης των ώσεων κατά μήκος των κεντρικών και περιφερικών νευρικών οδών. Πρόκειται για ασθενείς βάσεις που αποτελούνται από τα εξής στοιχεία ³²⁴ (βλ. **εικόνα 17**):

- Έναν αρωματικό δακτύλιο ο οποίος καθορίζει τη λιποδιαλυτότητα του φαρμάκου και την αναισθητική του δράση.
- Μια ενδιάμεση αλυσίδα που περιλαμβάνει έναν εστερικό ή αμιδικό δεσμό, ο οποίος συμβάλλει στην σταθερότητα του φαρμάκου ως προς την υδρόλυση.
- Μια τελική τριτοταγή αμινοομάδα, η οποία , μπορεί να προσλάβει ένα ιόν H^+ , δίνοντας την ιδιότητα της ασθενούς βάσεις στο μόριο του ΤΑ να βρίσκεται σε ιονισμένη ή μη μορφή. Η ιονισμένη μορφή είναι περισσότερο υδατοδιαλυτή, ενώ η μη ιονισμένη μορφή είναι πιο λιποδιαλυτή.



Εικόνα 17 : Χημική δομή των τοπικών αναισθητικών.

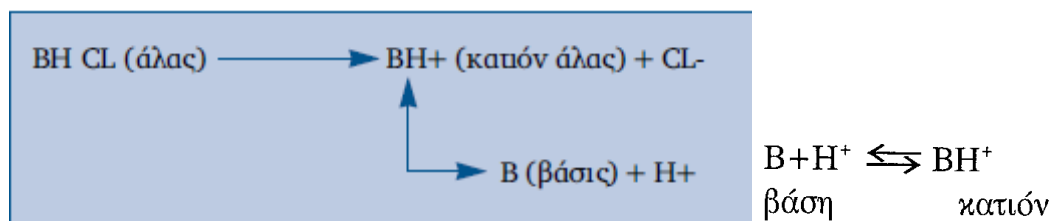
Στην ενδιάμεση αλυσίδα οφείλεται ο διαχωρισμός των ΤΑ σε δύο κατηγορίες : στους εστέρες και στα αμίδια.

Στους εστέρες ανήκουν η κοκαΐνη, η προκαΐνη, η τετρακαΐνη και η χλωροπροκαΐνη. Ο εστερικός δεσμός είναι σχετικά ασταθής και οι εστέρες υδρολύονται εύκολα. Στο πλάσμα διασπώνται από τη ψευδοχολινεστεράση.

Χαρακτηρίζονται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων λόγω των μεταβολιτών τους που είναι παράγωγα του παρα-αμινοβενζοϊκού οξέως ³²⁴.

Στα αμίδια ανήκουν η ξυλοκαΐνη, η βουπιβακαΐνη, η λεβοβουπιβακαΐνη, η ροπιβακαΐνη, η πριλοκαΐνη και η ετιδοκαΐνη. Είναι εξαιρετικά σταθερές ενώσεις, καθώς ο αμιδικός δεσμός έχει αντοχή σε μεταβολές της θερμοκρασίας και του pH . Μεταβολίζονται στο ήπαρ από μικροσωμιακά ένζυμα, κυρίως από το κυτόχρωμα P450. Σπάνια προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις ³²⁴.

Τα ΤΑ παρασκευάζονται συνήθως σε όξινο διάλυμα υδροχλωρικού νατρίου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες βρίσκονται σε ισορροπία μεταξύ της ιονισμένης (υδρόφιλης) και μη ιονισμένης (υδρόφοβης) μορφής (βλ. **εικόνα 18**).



Εικόνα 18 : Τα τοπικά αναισθητικά ως διάλυμα υδροχλωρικού άλατος.

Φυσικοχημικές ιδιότητες των Τοπικών Αναισθητικών ³²⁴

Η **έναρξη δράσης** ενός ΤΑ εξαρτάται από το pKa, δηλαδή από τη σταθερά διάστασής του. Ως σταθερά διάστασης pKa ενός ΤΑ είναι το pH στο οποίο το ΤΑ βρίσκεται κατά 50% στην ιονισμένη του μορφή. Όσο υψηλότερη είναι η τιμή του pKa του ΤΑ τόσο μικρότερη είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου που βρίσκεται στη μη ιονισμένη, λιπόφιλη μορφή, η οποία είναι αυτή που διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη του νευρώνα και εισέρχεται στο εσωτερικό του. Συνεπώς, όσο μικρότερη είναι η τιμή του pKa τόσο ταχύτερη είναι η έναρξη δράσης του ΤΑ.

Η **ισχύς** των ΤΑ καθορίζεται από τη λιποδιαλυτότητά τους. Ο λιπόφιλος χαρακτήρας του μορίου είναι δυνατόν να μεταβληθεί με την τροποποίηση της χημικής του δομής, προσθέτοντας δηλαδή ομάδες αλκυλίων είτε στον αρωματικό δακτύλιο είτε στην αμινική ομάδα. Η λιπόφιλη ιδιότητα των τοπικών αναισθητικών είναι σημαντική, καθώς αυτά δρουν στη μεμβράνη των νευρικών κυττάρων, που είναι πλούσια σε λιπίδια.

Η **διάρκεια δράσης** των ΤΑ καθορίζεται από τη λιποδιαλυτότητά τους και από τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Τα ΤΑ με την υψηλότερη ικανότητα δέσμευσης με τις πρωτεΐνες παραμένουν περισσότερο χρόνο στον υποδοχέα. Τα μόρια των τοπικών αναισθητικών, αφού συνδεθούν με τις πρωτεΐνες, είναι ανενεργά από άποψη φαρμακολογική, άρα μειώνεται η δραστικότητα, η τοξικότητα και ο μεταβολισμός τους. Στο πλάσμα δύο πρωτεΐνες είναι δεσμευτικές: η αλβουμίνη και η α_1 -οξιογλυκοπρωτεΐνη. Η δεύτερη έχει υψηλή συγγένεια με τα τοπικά αναισθητικά, αλλά μικρή δεξαμενή χωρητικότητας, ενώ η πρώτη έχει αντίστροφες ιδιότητες, δηλαδή χαμηλή συγγένεια και υψηλή χωρητικότητα. Έτσι, πρώτα υφίσταται κορεσμός της α_1 -οξιογλυκοπρωτεΐνης και μετά τον πλήρη κορεσμό, η αλβουμίνη εξακολουθεί να δεσμεύει μεγάλες ποσότητες τοπικού αναισθητικού. Το Ρh του πλάσματος παίζει σημαντικό ρόλο. Η μείωση του Ρh συνεπάγεται μείωση της δέσμευσης με τις πρωτεΐνες. Έτσι, σε οξεωτικές καταστάσεις το ελεύθερο ενεργό (δραστικό) φάρμακο είναι μεγαλύτερο και επομένως αυξάνεται η τοξικότητα. Η συγκέντρωση της α_1 -οξιογλυκοπρωτεΐνης αυξάνεται σε περιπτώσεις καρκίνου, τραύματος, χρόνιας φλεγμονής, χρόνιου πόνου, ουραιμίας αλλά και μετεγχειρητικά. Αντίθετα, η πρωτεϊνική σύνδεση μειώνεται στην εγκυμοσύνη, στα νεογνά και σε περιπτώσεις χρήσης αντισυλληπτικού χαπιού.

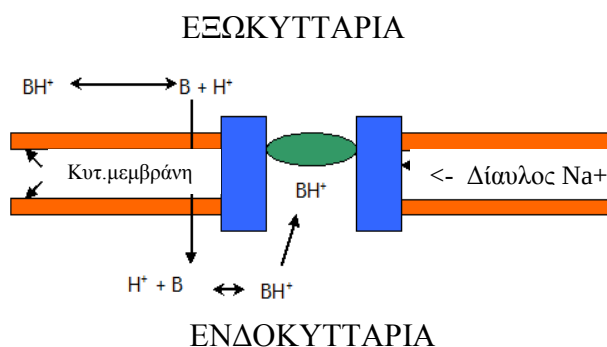
Μηχανισμός δράσης των Τοπικών Αναισθητικών

Τα ΤΑ καταστέλλουν την αρχική φάση της εκπόλωσης του νευρικού κυττάρου με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η δημιουργία του δυναμικού ενεργείας. Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου είναι περίπου -90mV , καθώς στο εσωτερικό των νευρικών κυττάρων υπάρχουν αρνητικά ιόντα (πρωτεΐνες ενωμένες με διάφορες ρίζες) που δεν διέρχονται διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Καθώς η νευρική ώση εξαπλώνεται, προκύπτει είσοδος Na^+ μέσα στο κύτταρο, το δυναμικό της μεμβράνης γίνεται σταδιακά αρνητικότερο σε σχέση με το εσωτερικό του κυττάρου και η εκπόλωση προχωρά ηλεκτρικά σε παρακείμενες περιοχές της μεμβράνης. Η εκροή ιόντων K^+ από το κύτταρο ξεκινά ταυτόχρονα και με βραδύτερο ρυθμό από την εισροή ιόντων Na^+ . Έτσι, στο τέλος της εκπόλωσης, η μεμβράνη γίνεται λιγότερο διαπερατή για τα ιόντα Na^+ και αφού η αντλία Na^+ , που εξαρτάται από το ATP, συνεχίζει να ανταλλάζει ιόντα, η μεμβράνη επιστρέφει σιγά-σιγά στο δυναμικό ηρεμίας. Θεωρείται ότι το δυναμικό ενέργειας προκαλεί αλλαγές δομής στη μεμβράνη (στις λιποπρωτεΐνες) που καταλήγουν σε πραγματικό άνοιγμα των πυλών των διαύλων Na^+ . Δύο είναι οι κύριες θεωρίες σχετικά με τον μηχανισμό δράσης των ΤΑ ³²⁴.

1) Μετά τη χορήγηση του ΤΑ (ως όξινο άλας) κοντά στο νεύρο, τα ρυθμιστικά διαλύματα των ιστών αυξάνουν το pH του, και απελευθερώνεται η μη ιονισμένη, λιποδιαλυτή βάση **B** (βλ. **εικόνα 21**), η οποία μπορεί να διέλθει μέσω της λιπιδικής κυτταρικής μεμβράνης στο κυτταρόπλασμα του νευρικού κυττάρου. Εκεί μέρος του τοπικού αναισθητικού ιονίζεται εκ νέου και η ιονισμένη μορφή του φαρμάκου εισέρχεται στους διαύλους Na^+ , όπου συνδεόμενη με ειδικούς υποδοχείς αναστέλλει παροδικά την ταχεία εισαγωγή Na^+ . Μειώνεται έτσι η συχνότητα και η ταχύτητα εκπόλωσης του νευρικού κυττάρου, έως ότου διακόπτεται η αγωγιμότητα της νευρικής ίνας. Επομένως, η μη ιονισμένη βάση διέρχεται ευκολότερα το περίβλημα της μυελίνης και την κυτταρική μεμβράνη, ενώ η φαρμακολογική δράση ασκείται από το ιονισμένο κατιόν (βλ. **εικόνα 19**).

Η δράση των τοπικών αναισθητικών επηρεάζεται από τη διάμετρο των νευρικών ινών, με μεγαλύτερης διαμέτρου ίνες όπως οι Αα, Αβ και Αγ, να απαιτούν υψηλότερες συγκεντρώσεις τοπικού αναισθητικού για να ανασταλλεί η αγωγιμότητα.

Έτσι, μετά τη χορήγηση ενός τοπικού αναισθητικού διακόπτεται πρώτα η αγωγιμότητα των προγαγγλιακών ινών του αυτονόμου που είναι οι ίνες μικρής διαμέτρου Β, ακολούθως η αγωγιμότητα των ινών του πόνου και της θερμοκρασίας (C και Αδ) και τέλος, με μεγαλύτερες συγκεντρώσεις τοπικού αναισθητικού διακόπτεται η αγωγιμότητα των ινών της κινητικότητας, της αφής, της πίεσης και της ιδιοδεκτικότητας (Αα, Αβ και Αγ)³²⁵⁻³²⁷.



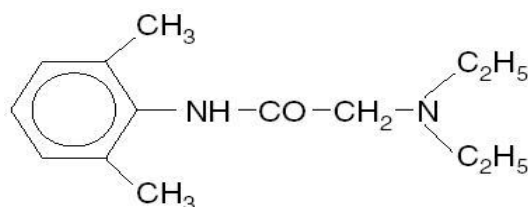
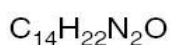
Εικόνα 19 : Μηχανισμός δράσης τοπικών αναισθητικών. BH^+ = τοπικό αναισθητικό ως όξινο άλας, B = μη ιονισμένη βάση.

2. Το τοπικό αναισθητικό μπορεί να προκαλεί διόγκωση και παραμόρφωση των διαύλων Na^+ , με αποτέλεσμα να μεταπίπτει σε ανενεργό μορφή^{324;328}

15.1 Τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου

15.1.1 Λιδοκαΐνη

Η σύνθεση της λιδοκαΐνης από τους Lofgren και Lundqvist το 1943 και στη συνέχεια η χρήση της από τον Gordh το 1948, την κατέστησαν το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται ευρέως έως και σήμερα στην κλινική πράξη και αποτελεί μέτρο σύγκρισης για τα υπόλοιπα τοπικά αναισθητικά. Πρόκειται για αμιδικού τύπου ΤΑ, παράγωγο του διεθυλ-αμινοακετοξικού οξέως (**βλ.εικόνα 20**)^{324;329}.



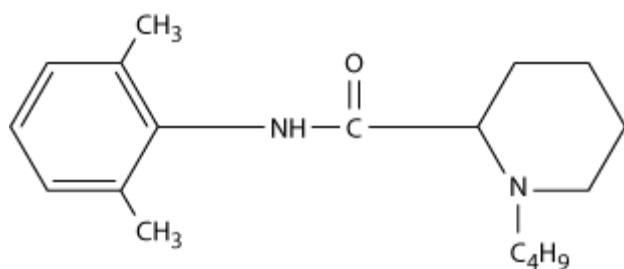
Εικόνα 20 : Η χημική δομή και ο τύπος της λιδοκαΐνης .

Όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές της ιδιότητες, έχει $M.B=234$. Χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη δράσης, καθώς έχει χαμηλό $pK_a=7,7$, και μέση διάρκεια δράσης, καθώς δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες σε ποσοστό 64%. Ο όγκος κατανομής της σε σταθερή κατάσταση είναι $V_{dss}=1L/kg$. Η λιδοκαΐνη είναι το μόνο αμιδικού τύπου ΤΑ που μπορεί να χορηγηθεί ΕΦ σε δόσεις $< 2-2,5mg/kg$. Μετά από ΕΦ χορήγηση, αλλά και μέσω αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος, απορροφάται ταχέως, καθώς στο σημείο έγχυσης προκαλεί αγγειοδιαστολή.

15.1.2 Βουπιβακαΐνη

Ανήκει στην οικογένεια της μεπιβακαΐνης και εισήχθη στην κλινική πράξη το 1963. Έκτοτε, χρησιμοποιείται ευρέως, κυρίως λόγω της παρατεταμένης αναλγησίας που προκαλεί, συγκριτικά με τη λιδοκαΐνη και της τάσης της να προκαλεί εντονότερο αισθητικό παρά κινητικό αποκλεισμό, ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε συγκεντρώσεις

0,125% - 0,5%^{330;331}. Η διαφορά του μορίου της από τη λιδοκαΐνη αφορά την ομάδα που περιέχει το αμιδικό άκρο και είναι η βουτυλ-πιπεριδίνη (βλ. **εικόνα 21**)³²⁴.



Εικόνα 21 : Η χημική δομή της βουπιβακαΐνης.

Η βουπιβακαΐνη έχει M.B = 288. Έχει pKa=8,1 και συνεπώς χαρακτηρίζεται από βραδύτερη έναρξη δράσης, αλλά σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και τετραπλάσια ισχύ σε σύγκριση με τη λιδοκαΐνη. Δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 95% και έχει όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση Vdss=1 L/kg^{324;332}.

Ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση της βουπιβακαΐνης που χορηγείται η μέγιστη συνιστώμενη δόση καθορίζεται από την αθροιστική δόση και είναι 3mg/kg ή 150mg³²⁴.

Η χρήση της βουπιβακαΐνης στην κλινική πράξη άρχισε να αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό το 1979, όταν ο Albright δημοσίευσε στο Anesthesiology μια μελέτη όπου συγκέντρωσε έξι κλινικές αναφορές αιφνίδιων καρδιακών ανακοπών μετά από επισκληρίδια αναισθησία με βουπιβακαΐνη³³³. Αυτή η δημοσίευση αποτέλεσε την αρχή μιας σειράς αναφορών για αιφνίδιες καρδιακές ανακοπές που οδήγησαν στο θάνατο παρά την άμεση καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση με περιστατικά επισκληρίδια αναισθησίας σε επίτοκες στις οποίες χορηγήθηκε βουπιβακαΐνη σε συγκέντρωση 0,75%, καθώς και ενδοφλέβιας περιοχικής αναισθησίας με βουπιβακαΐνη όπου το tourniquet δεν είχε λειτουργήσει σωστά³³⁴. Έτσι, άρχισε να διαμορφώνεται η άποψη ότι η βουπιβακαΐνη μπορεί να προκαλέσει κυκλοφορική κατάρριψη χωρίς την εμφάνιση πρόδρομων σημείων από το ΚΝΣ³³⁵. Οι πειραματικές μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν ότι η εστία της καρδιοτοξικότητας της βουπιβακαΐνης είναι το ερεθισματογωγό σύστημα της καρδιάς^{336;337}. Συγκεκριμένα, όπως και η ξυλοκαΐνη, έτσι και η βουπιβακαΐνη συνδέεται με τους διαύλους Na⁺ στο μυοκάρδιο κυρίως κατά τη διάρκεια της συστολής και αποδεσμεύεται κατά τη διαστολή. Όμως, η βουπιβακαΐνη αποδεσμεύεται πολύ βραδύτερα, σχεδόν σε δεκαπλάσιο χρόνο, “fast in slow out drug”, σε σύγκριση με τη ξυλοκαΐνη “fast in fast out drug”, με αποτέλεσμα ένα σημαντικό ποσοστό των διαύλων Na⁺ να παραμένει

αποκλεισμένο κατά τη διαστολή. Το αποτέλεσμα είναι να ενεργοποιούνται μηχανισμοί επανεισόδου, προκαλώντας κοιλιακή ταχυκαρδία και μαρμαρυγή, ιδιαίτερα ανθεκτικές στη θεραπεία. Ο αποκλεισμός από τη βουπιβακαΐνη είναι αθροιστικός και ισχυρότερος από ότι θα προσδιοριζόταν με βάση την ισχύ της ως τοπικό αναισθητικό³³⁸. Με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας ο αποκλεισμός των διαύλων από τη βουπιβακαΐνη επιτείνεται ³³⁹. Τέλος, η καρδιοτοξικότητα από τη βουπιβακαΐνη, εκτός του ότι αναστρέφεται δύσκολα, επιδεινώνεται από την οξέωση, την υποξαιμία και την υπερκαπνία ^{324;334;339}.

15.1.3 Ροπιβακαΐνη

Η ροπιβακαΐνη, αν και χημικά ήταν γνωστή από το 1950, εισήχθη στην κλινική πράξη μόλις το 1996. Στη χημική της σύνθεση μοιάζει με τη μεπιβακαΐνη και τη βουπιβακαΐνη, με τη διαφορά ότι η μεπιβακαΐνη έχει συνδεδεμένη στην αλυσίδα του άνθρακα την ομάδα του μεθυλίου, η βουπιβακαΐνη την ομάδα του βουτυλίου και η ροπιβακαΐνη την ομάδα του προπυλίου.

Παρασκευάζεται ως διάλυμα του αριστερόστροφου ισομερούς, και έχει παρόμοιες φυσικοχημικές και φαρμακολογικές ιδιότητες με τη βουπιβακαΐνη αλλά με μικρότερη καρδιοτοξικότητα. Έχει M.B=274 Daltons. Η λιποδιαλυτότητα και η ισχύς της είναι μικρότερη από αυτή της βουπιβακαΐνης. Λόγω της μικρότερης λιποδιαλυτότητας, οι μικρές συγκεντρώσεις ροπιβακαΐνης (25-50 μmol/l) καθυστερούν να περάσουν τη μυελίνη που καλύπτει τις κινητικές ίνες Αα, ενώ διαπερνά ταχύτατα τις αισθητικές ίνες Αδ και C, γεγονός που εξηγεί την υψηλή διαφοροποίηση του αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού, που τη χαρακτηρίζει ³³⁴. Η απορρόφησή της μετά από επισκληρίδια χορήγηση είναι διφασική : μια αρχική ταχεία φάση που διαρκεί 14 λεπτά και μια πιο αργή που διαρκεί 4,2 ώρες ³⁴⁰. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 110 λεπτά ^{334;335;338}.

Ο μεταβολισμός της είναι παρόμοιος με τη βουπιβακαΐνη. Υφίσταται οξειδωτική απαλκυλίωση στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450, και ο κύριος μεταβολίτης της είναι η 2-6-πιπεκολοξυλιδίδη. Αποβάλλεται από τα ούρα σε ποσοστό 58% ως 2-6-πιπεκολοξυλιδίδη, σε ποσοστό 33%-41% ως 3-υδροξυ-ροπιβακαΐνη και σε μικρό ποσοστό αναλλοίωτη. Ο ρυθμός νεφρικής κάθαρσης είναι 10 ml/kg/min³⁴¹.

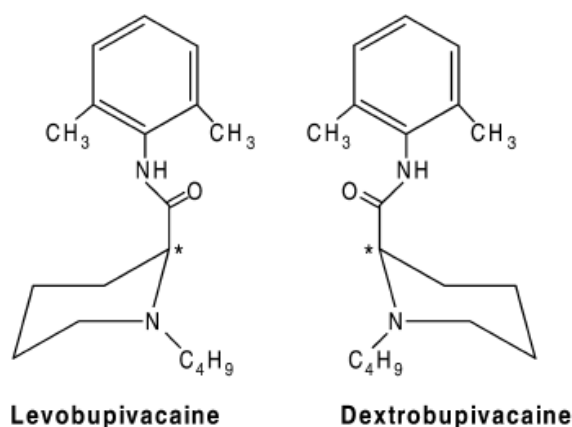
Όσον αφορά στην τοξικότητα και στην κλινική ασφάλεια τα δεδομένα δείχνουν ότι υπερτερεί σε σύγκριση με τη βουπιβακαΐνη ^{334;338}. Συγκεκριμένα, όσον αφορά στην καρδιοτοξικότητα η ροπιβακαΐνη καταστέλλει το μυοκάρδιο και μειώνει το κλάσμα εξώθησης σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τη βουπιβακαΐνη, όπως δείχνουν τα υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα σε εθελοντές ³⁴², καθώς και πειραματικές

μελέτες^{343;344}. Επιπρόσθετα, η ροπιβακαΐνη παρατείνει τα διαστήματα PR και QRS, αλλά σε μικρότερο βαθμό από τη βουπιβακαΐνη, γεγονός που την καθιστά λιγότερο αρρυθμιογενή^{334;338}. Επίσης, σε περίπτωση καρδιακής ανακοπής η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση είναι περισσότερο επιτυχής^{345;346}, με αθροιστικά χαμηλότερες δόσεις αδρεναλίνης σε σύγκριση με τη λεβοβουπιβακαΐνη και τη βουπιβακαΐνη³⁴⁷.

15.2 Λεβοβουπιβακαΐνη

Η υδροχλωρική λεβοβουπιβακαΐνη (Levo-bupivacaine HCL, LB) με την εμπορική ονομασία Chirocaine®, είναι ένα σχετικά νέο, αμιδικού τύπου ΤΑ, η οποία εισήχθη στην κλινική πράξη, όπως και η ροπιβακαΐνη, για να αντισταθμίσει τις τοξικές παρενέργειες της βουπιβακαΐνης. Ουσιαστικά, πρόκειται για το αριστερόστροφο [(S -) – levo] εναντιομερές της ρακεμικής βουπιβακαΐνης, ενός παλαιότερου τοπικού αναισθητικού, που ουσιαστικά είναι ένα ισομοριακό μίγμα του αριστερόστροφου [(S -) – levo] και του δεξιόστροφου [(R +) – dextro] εναντιομερών. Η παρουσία ενός ασύμμετρου, κεντρικού ατόμου άνθρακα στο μόριο της βουπιβακαΐνης, το οποίο λειτουργεί ως ‘καθρέπτης’ έχει ως αποτέλεσμα τη συνύπαρξη και των δύο εναντιομερών μορφών στο μόριό της (βλ. **εικόνα 22**).

In vitro, τα δύο αυτά εναντιομερή εμφανίζουν παρόμοιες ιδιότητες όσον αφορά στο νευρικό αποκλεισμό, αλλά in vivo διαφέρουν σημαντικά κυρίως όσον αφορά στην τοξικότητά τους στο ΚΝΣ και στον καρδιακό μυ³⁴⁸.



Εικόνα 22 : Η μοριακή δομή της λεβοβουπιβακαΐνης και της δεξτροβουπιβακαΐνης. Ο αστερίσκος δείχνει τη θέση του ασύμμετρου ατόμου άνθρακα. Τροποποιημένο κατά McLeod GA., Anesthesia, 2001³⁴⁸.

Χημική δομή της λεβοβουπιβακαΐνης

Η LB σχετίζεται χημικά και φαρμακολογικά με τα αμιδικού τύπου τοπικά αναισθητικά και αποτελείται μόνο από το αριστερόστροφο εναντιομερές της βουπιβακαΐνης. Η χημική της δομή φαίνεται στην **εικόνα 23**, ο μοριακός της τύπος είναι $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$ και έχει μοριακό βάρος 288 Daltons³³⁸.

Είναι εξαιρετικά λιπόφιλη. Το pKa, το Ph δηλαδή όπου η ιονισμένη και η μη ιονισμένη μορφή βρίσκονται σε ισορροπία, είναι 8,1, ίδιο με αυτό της ρακεμικής βουπιβακαΐνης. Το εμπορικό σκεύασμα (Chirocaine®) είναι ένα στείρο, μη πυρετογόνο, άχρωμο διάλυμα με Ph 4,0 – 6,5, που περιέχει υδροχλωρική λεβοβουπιβακαΐνη σε συγκεντρώσεις 2,5mg/ml, 5mg/ml, και 7,5mg/ml, χλωριούχο διάλυμα για ισοτονικότητα και ενέσιμο ύδωρ, ενώ δεν περιέχει συντηρητικά. Είναι ισοβαρές σε σχέση με το ENY, καθώς έχει ειδικό βάρος 1,0005g/ml στους 37°³³⁸.

15.2.1 α) Φαρμακοκινητική της λεβοβουπιβακαΐνης^{324;338;348}

Απορρόφηση

Η συγκέντρωση της LB στο πλάσμα μετά από θεραπευτική χορήγηση εξαρτάται από τη δοσολογία και από την οδό χορήγησης, καθώς η απορρόφησή της από το σημείο έγχυσης επηρεάζεται από την αγγειοβριθεία του ιστού.

Κατανομή

Δεσμεύεται σε ποσοστό > 97% από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως από τη α1-οξυγλυκοπρωτεΐνη και την αλβουμίνη, γεγονός που εξηγεί τη μεγάλη διάρκεια δράσης. Έχει όγκο κατανομής σε κατάσταση ισορροπίας (Vdss) στα 54 L.

Μεταβολισμός

Μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από τα μικροσωματικά ηπατικά ένζυμα, χωρίς να ανιχνεύονται ίχνη αναλλοίωτης LB στα ούρα ή στα κόπρανα. Ο κύριος μεταβολίτης της είναι το 3 – υδροξυ-λεβοβουπιβακαΐνη, που εκκρίνεται στα ούρα ως γλυκουρονικό οξύ και σύμπλοκα θειικού εστέρα.

Απέκκριση / Αποβολή

Αποβάλεται κυρίως από τα ούρα (71%) και η υπόλοιπη από τα κόπρανα, εντός 48 ωρών. Η νεφρική κάθαρση είναι 0,32 l/min, και ο μέσος ημίσειος χρόνος αποβολής της από το πλάσμα είναι 3,3 ώρες.

15.2.1 β) Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της λεβοβουπιβακαΐνης

Η LB εκτός της αναστολής της νευρικής αγωγιμότητας των αισθητικών και κινητικών νευρικών ινών που προκαλεί, παρεμβαίνει, επίσης, και στη μετάδοση των νευρικών ώσεων και σε άλλους ιστούς προκαλώντας έτσι ανεπιθύμητες ενέργειες (τοξικότητα) κυρίως από το ΚΝΣ και το καρδιαγγειακό σύστημα. Επειδή το ΚΝΣ είναι πιο ευαίσθητο στις δράσεις των τοπικών αναισθητικών, τα σημεία και τα συμπτώματα της τοξικότητάς του προηγούνται αυτών του καρδιαγγειακού συστήματος.

Επιδράσεις της λεβοβουπιβακαΐνης στο ΚΝΣ

Η αρχική κλινική εικόνα της τοξικότητας του ΚΝΣ περιλαμβάνει διεγερτικά σημεία και συμπτώματα, τα οποία ακολουθούνται από γενικευμένη καταστολή. Στο στάδιο αυτό της διέγερσης εμφανίζονται αρχικά αιμωδίες της γλώσσας και της περιστοματικής περιοχής, κεφαλαλγία, ζάλη, δυσκολία εστίασης, εμβοές ωτών, τρόμος κυρίως στο πρόσωπο και στα άκρα και τελικά γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί. Με την αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του τοπικού αναισθητικού, το στάδιο της διέγερσης ακολουθείται από το στάδιο της γενικευμένης καταστολής, όπου παρατηρούνται υποαερισμός και αναπνευστική παύλα^{324;338}. Η διέγερση του ΚΝΣ θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα του αποκλεισμού των ανασταλτικών οδών στον εγκεφαλικό φλοιό, γεγονός που επιτρέπει στους διεγερτικούς νευρώνες να λειτουργήσουν απρόσκοπτα. Αύξηση της δόσης του τοπικού αναισθητικού οδηγεί σε αναστολή στην αγωγιμότητα τόσο των ανασταλτικών όσο και των διεγερτικών νευρώνων με αποτέλεσμα τη γενικευμένη καταστολή του ΚΝΣ.

Οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπους εθελοντές δείχνουν τη μειωμένη νευροτοξικότητα της LB σε σχέση κυρίως με τη βουπιβακαΐνη. Μετά τη χορήγηση 40mg ενδοφλεβίως LB, βουπιβακαΐνης ή placebo σε διάρκεια 35 λεπτών, παρατηρήθηκαν μεταβολές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) παρόμοιες με αυτές που συνοδεύουν την καταστολή του ΚΝΣ π.χ όπως μετά τη χορήγηση βαρβιτουρικών ή αλκοόλης. Συγκριτικά όμως με την LB, η βουπιβακαΐνη παρουσίασε στατιστικώς σημαντικότερες μεταβολές στο ΗΕΓ, όσον αφορά στο μέγεθος και στις περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάστηκαν. Επίσης, η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε βουπιβακαΐνη παρουσίασε περισσότερα επεισόδια ζάλης, υπαισθησίας και εμβοών³⁴⁸. Συγκριτικά με τη ροπιβακαΐνη, η LB έχει παρόμοια νευροτοξικότητα όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως σε ίσες συγκεντρώσεις και με τον ίδιο ρυθμό³⁴⁹. Οι νευροτοξικές δόσεις τόσο της ροπιβακαΐνης όσο και της LB είναι 10 – 25% μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της βουπιβακαΐνης³⁵⁰.

Επιδράσεις της λεβοβουπιβακαΐνης στο Καρδιαγγειακό Σύστημα

Μετά την εμφάνιση σημείων τοξικότητας του ΚΝΣ εμφανίζονται σημεία τοξικότητας από το καρδιαγγειακό σύστημα. Τα πρώτα σημεία καρδιοτοξικότητας εμφανίζονται παράλληλα με το στάδιο διέγερσης του ΚΝΣ και την ενεργοποίηση του ΣΝΣ, η οποία καλύπτει την αρχόμενη καταστολή του μυοκαρδίου από τα τοπικά αναισθητικά. Ωστόσο, με την αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του τοπικού αναισθητικού εμφανίζονται αρρυθμίες και έντονη καταστολή του μυοκαρδίου η οποία οδηγεί σε καρδιακή ανακοπή^{324;338;351}.

Η LB, όπως και όλα τα αμιδικού τύπου τοπικά αναισθητικά, προκαλούν δοσοεξαρτώμενη παράταση της καρδιακής αγωγιμότητας, που φαίνεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) με παράταση των διαστημάτων PR και QRS, αύξηση του QTc και κοιλιακές αρρυθμίες. Η δράση τους αυτή εξηγείται από τον αποκλεισμό των διαύλων Na⁺ στη φάση της διαστολής, γεγονός που προδιαθέτει σε αρρυθμίες επανεισόδου, με κυριότερη την κοιλιακή μαρμαρυγή. Επίσης, μειώνουν τον αυτοματισμό και καταστέλλουν τα βηματοδοτικά κέντρα, πιθανώς λόγω δράσης τους στους διαύλους καλίου. Η μυοκαρδιακή καταστολή που προκαλείται, είναι επίσης δοσοεξαρτόμενο φαινόμενο, με πιθανό μηχανισμό τη μετατόπιση ασβεστίου από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, χωρίς όμως η χορήγηση ασβεστίου να αναστρέφει την καταστολή. Στα περιφερικά αγγεία η δράση της LB είναι επίσης δοσοεξαρτώμενη, με τις μικρές συγκεντρώσεις να προκαλούν αγγειοσύσπαση, ενώ η αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα οδηγεί σε αγγειοδιαστολή κι υπόταση^{324;338;351;352}.

Στη μελέτη των Bardsley και συν.³⁵³, όπου χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως LB 0,5% ή βουπιβακαΐνη 0,5% σε 14 υγιείς εθελοντές με ρυθμό 10mg/min έως ότου εμφανισθούν συμπτώματα από το ΚΝΣ ή μέχρι συνολικής δόσης 150mg, φάνηκε ότι η επίδραση της LB ήταν στατιστικώς σημαντικά μικρότερη από αυτή της βουπιβακαΐνης όσον αφορά στον όγκο παλμού (9,7% vs 21,4%, P<0,001), στον δείκτη επιτάχυνσης (6,6% vs 14,6%, P<0,011) και στο κλάσμα εξώθησης (3,9% vs 6,6%, P<0,024). Επίσης, μετά τη χορήγηση και των δύο φαρμάκων αυξήθηκε η συστολική, η διαστολική πίεση και ο καρδιακός ρυθμός, φτάνοντας τη μέγιστη τιμή περίπου 5 λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης και επιστρέφοντας στα προ της έγχυσης επίπεδα στα 30 – 60 λεπτά. Επιπρόσθετα, και τα δύο φάρμακα παρέτειναν το διάστημα PR και το QTc³⁵³. Αντίθετα, σε σύγκριση με τη ροπιβακαΐνη, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του όγκου παλμού, του δείκτη επιτάχυνσης και του κλάσματος εξώθησης³⁴⁹. Μελέτες σε πειραματόζωα (πρόβατα) έδειξαν ότι η μέση θανατηφόρος δόση της LB είναι σχεδόν διπλάσια από αυτή της βουπιβακαΐνης (277mg vs 156mg), και οι κυριότερες αιτίες θανάτου μετά τη

χορήγηση LB ήταν η εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής και ηλεκτρομηχανικού διαχωρισμού, σε δόσεις LB από 250mg έως 350mg³⁴⁸.

Συμπερασματικά, η LB μειώνει την αγωγιμότητα του μυοκαρδίου, μειώνει τον αυτοματισμό και καταστέλει τα βηματοδοτικά κέντρα, έχει αρνητική ινότροπο δράση και προκαλεί κακοήθεις αρρυθμίες. Συγκριτικά, όμως, με τη βουπιβακαΐνη, έχει μικρότερη επίδραση στην μυοκαρδιακή καταστολή και έχει μικρότερη αρρυθμογόνο δράση.

15.2.2 Μηχανισμός δράσης της λεβοβουπιβακαΐνης μετά από επισκληρίδιο έγχυση

Οι κύριες θέσεις δράσης την επισκληριδίως χορηγούμενης LB, αλλά και εν γένει των τοπικών αναισθητικών, είναι οι ρίζες των νωτιαίων νεύρων. Η επισκληρίδια έγχυση τοποθετεί την LB σε κάποια απόσταση από τους νευρικούς ιστούς – στόχους και συνεπώς η διάχυση μέσω ιστών αποτελεί σημαντικό παράγοντα της δράσης της. Γενικώς, η δράση της επιτυγχάνεται μέσω συνδυασμού κυρίως δύο μηχανισμών³⁵⁴.

A) Ο κύριος μηχανισμός περιλαμβάνει τη διάχυση της LB, μέσω της σκληράς μήνιγγας, στον υπαραχνοειδή χώρο. Εκεί, η LB έρχεται σε άμεση επαφή με τα γάγγλια των οπίσθιων ριζών, καθώς και με τις μεμονωμένες πρόσθιες και οπίσθιες ρίζες των νωτιαίων νεύρων. Καθώς, η LB είναι λιποδιαλυτή, όσο παχύτερη είναι η μυελίνη στιβάδα των νευρικών ινών τόσο περισσότερο τοπικό αναισθητικό δεσμεύεται από αυτή. Έτσι οι μεγάλης διαμέτρου εμμύελες ίνες, όπως είναι οι κινητικές ίνες Αα, δεσμεύουν μεγάλο ποσοστό του τοπικού αναισθητικού στη μυελίνη με αποτέλεσμα μικρή ποσότητα του φαρμάκου να φτάνει στην νευρική ίνα προκειμένου να ασκήσει τη φαρμακολογική του δράση. Με άλλα λόγια, επιτυγχάνεται ελάχιστος ή μηδενικός κινητικός αποκλεισμός, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται μικρές συγκεντρώσεις LB. Αντίθετα, οι νευρικές ίνες του πόνου Αδ, που περιβάλλονται από λεπτή μυελίνη στιβάδα, και οι C που δεν περιβάλλονται από μυελίνη, αποκλείονται ευκολότερα ακόμα και από μικρές συγκεντρώσεις τοπικού αναισθητικού. Αυτός ο μηχανισμός είναι η βάση του διαφορικού αποκλεισμού που παρατηρείται μετά τη χορήγηση της LB και άλλων τοπικών αναισθητικών, όπως της βουπιβακαΐνης και της ροπιβακαΐνης, δηλαδή ο αποκλεισμός κυρίως των αισθητικών ινών χωρίς έκπτωση της κινητικότητας^{324;326;328;354}

B) Στον υπαραχνοειδή χώρο επίσης η LB δρα και απευθείας στον νωτιαίο μυελό, οποίος προσλαμβάνει το τοπικό αναισθητικό με δύο μηχανισμούς. Πρώτον, με απλή διάχυση λόγω της διαφοράς συγκέντρωσης μεταξύ του ENY και του νωτιαίου μυελού. Είναι μια αργή διαδικασία που αφορά ένα μικρό μέρος

επιφανειακών στρωμάτων του νωτιαίου μυελού. Δεύτερον, με τις προσεκβολές του υπαραχνοειδούς χώρου, γνωστές ως χώροι του Virchow-Robin, που ακολουθούν τα αγγεία κατά την είσοδό τους από τη χοριοειδή μήνιγγα στον νωτιαίο μυελό. Με αυτό τον μηχανισμό, το τοπικό αναισθητικό έχει πρόσβαση σε βαθύτερα στρώματα του νωτιαίου μυελού ³⁵⁵.

Μετά από την επισκληρίδια χορήγηση, η μέγιστη συγκέντρωση τοπικού αναισθητικού στο ΕΝΥ επιτυγχάνεται σε 10 με 20 λεπτά και είναι αρκετή ώστε να προκαλέσει τον αποκλεισμό των νωτιαίων ριζών και νεύρων. Παράλληλα, στον επισκληρίδιο χώρο, το λίπος δεσμεύει μεγάλο μέρος του τοπικού αναισθητικού, εμποδίζοντας την απορρόφηση του από το πολύ πλούσιο αγγειακό δίκτυο και συνεπώς τη συστηματική του απορρόφηση και τοξικότητα. Ο τερματισμός της δράσης της επισκληριδίου χορηγούμενης LB γίνεται κατά κύριο λόγο από την αγγειακή απορρόφηση από το επισκληρίδιο αγγειακό δίκτυο και δευτερευόντως από τον μεταβολισμό της στο ήπαρ ^{324;354;355}.

16. Μετεγχειρητική αναλγησία σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία μετά από χειρουργείο απώλειας βάρους - Νεότερα δεδομένα.

Σε σχέση με την ραγδαία αύξηση της επίπτωσης της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας παγκοσμίως και τη σημαντική αύξηση του αριθμού των χειρουργικών επεμβάσεων για την αντιμετώπισή της, η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη σε ότι αφορά τη μετεγχειρητική αναλγησία των ασθενών αυτών. Μόλις το 2005 δημοσιεύτηκαν από τον Schumann και συν.⁵⁴, οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη βέλτιστη περιεγχειρητική αναισθησιολογική αντιμετώπιση των ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία που υπόκεινται σε επεμβάσεις απώλειας βάρους, και οι οποίες αναθεωρήθηκαν το 2009⁵³. Σχετικά με τη μετεγχειρητική αναλγησία των ασθενών αυτών συστήνεται η αποφυγή οπιοειδών, ιδιαίτερα σε παχύσαρκους ασθενείς με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (Obstructive Sleep Apnoea-OSA) και η χρήση θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας με τοπικά αναισθητικά καθώς και συνδυασμένων τεχνικών αναλγησίας. Αυτές περιλαμβάνουν τη διήθηση του τραύματος με τοπικά αναισθητικά, τη χορήγηση Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ), α₂-αγωνιστών και ανταγωνιστών NMDA υποδοχέων⁵³.

Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημάνουμε ότι η μετεγχειρητική αναλγησία ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία είναι ιδιαίτερα περίπλοκο ζήτημα, καθώς η ανάγκη για αποτελεσματικότητα και ασφάλεια είναι ιδιαίτερα επιτακτική λόγω του υψηλού ποσοστού μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας που παρουσιάζουν οι ασθενείς. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των Bamgbade και συν.³⁵⁶, για τις μετεγχειρητικές επιπλοκές παχύσαρκων και μη ασθενών που υποβάλλονται σε μη –καρδιακά χειρουργεία, έδειξε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη επίπτωση μυοκαρδιακών εμφραγμάτων, επαναδιασωληνώσεων, καρδιακής ανακοπής, βλάβη περιφερικών νεύρων, μόλυνση της τομής, και κυρίως υψηλότερη θνησιμότητα σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς (2,2% έναντι 1,2%, αντίστοιχα, P=0,034). Τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα των νοσογόνων παχύσαρκων ασθενών αυξάνει επιπλέον και το υψηλό ποσοστό OSA που υπάρχει στους ασθενείς αυτούς που κυμαίνεται σε ποσοστά 40%-90%⁴⁷. Οι Kaw και συν., σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση επισημαίνουν ότι οι ασθενείς με OSA έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικής υποξαιμίας (10,71% έναντι 5,58%, P=0,01) αναπνευστικής ανεπάρκειας (1,96% έναντι 0,7%, P=0,003), καρδιακών συμβαμάτων (3,76% έναντι 1,69%, P=0,007), και μετεγχειρητικής νοσηλείας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (5,09% έναντι 1,57%, P=0,002)³⁵⁷. Συνεπώς, ο στόχος της μετεγχειρητικής αναλγησίας στους παχύσαρκους ασθενείς πρέπει να είναι ο αποτελεσματικός έλεγχος του πόνου τόσο στην ηρεμία όσο και στην κίνηση ή τον

βήχα, ώστε να επιτρέπει την αναπνευστική γυμναστική και την πρώιμη κινητοποίηση των ασθενών, χωρίς όμως να προκαλεί καταστολή του ασθενούς και χωρίς να επιβαρύνεται η καρδιαγγειακή και αναπνευστική λειτουργία καθώς και η επάνοδος της φυσιολογικής λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος.

Οι μέθοδοι αναλγησίας που έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες που πραγματεύονται τη μετεγχειρητική αναλγησία σε νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους, αφορούν κυρίως την ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση οπιοειδών, τη διήθηση της τομής με τοπικό αναισθητικό, τη χορήγηση συνδυασμού μη-οπιοειδών αναλγητικών, την ενδοραχιαία χορήγηση τοπικού αναισθητικού και τέλος τη θωρακική επισκληρίδιο αναλγησία με τη χορήγηση τοπικών αναισθητικών με ή χωρίς οπιοειδή.

Οι περισσότερες μελέτες αφορούν κυρίως την ενδοφλέβια μέσω PCA χορήγηση οπιοειδών, κυρίως μορφίνης³⁵⁸⁻³⁶⁵, αλλά και πεθιδίνης^{359;366} και πιριπραμίδης³⁶⁷. Επιπρόσθετα, μια μελέτη χρησιμοποιεί ενδοφλέβια συνεχή χορήγηση μορφίνης για τη μετεγχειρητική αναλγησία παχυσάρκων ασθενών³⁶⁸. Αν και αρκετές από τις μελέτες αυτές είναι αναδρομικές^{359;360;365} και συνεπώς υπόκεινται στους ανάλογους περιορισμούς στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων τους, το γενικότερο συμπέρασμα είναι ότι η ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών μέσω PCA αποτελεί μια αποδεκτή μέθοδο μετεγχειρητικής αναλγησίας σε παχύσαρκους ασθενείς αν και έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αναπνευστικής καταστολής³⁶¹, ενώ παράλληλα αυξημένη είναι η συχνότητα μετεγχειρητικής ναυτίας, έμετου και κνησμού, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 5% έως και 40%^{360-363;368}. Συγκριτικά με την ενδομυϊκή χορήγηση οπιοειδών, υπερέχει σαφώς όσον αφορά στην αναλγησία³⁶⁶. Σε σχέση με την ΕΑ εμφανίζεται να να είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη χαμηλή θωρακική/ υψηλή οσφυϊκή ΕΑ (Θ11-Ο2), στην αντιμετώπιση του πόνου και στην πρώιμη κινητοποίηση των ασθενών ενώ αντίθετα υστερεί όσον αφορά στην πρώιμη κινητοποίηση του εντέρου³⁶⁰. Αντίθετα, σε σύγκριση με την ΤΕΑ, η ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών υστερεί όσον αφορά στην αναλγησία³⁶³.

Λιγότερες είναι οι μελέτες που χρησιμοποίησαν ενδομυϊκά άπαξ δόσεις οπιοειδών, κυρίως μορφίνη³⁶⁹ και πεθιδίνη³⁶⁶. Ωστόσο, η ενδομυϊκή χορήγηση άπαξ δόσεων οπιοειδών δε συστήνεται ως αποτελεσματική μετεγχειρητική αναλγησία σε παχύσαρκους ασθενείς καθώς, αφενός η απορρόφηση του φαρμάκου είναι αβέβαιη και αφετέρου υστερεί κατα πολύ αναλγητικού αποτελέσματος σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών³⁶⁶. Επίσης, προκαλεί μεγαλύτερη καταστολή των ασθενών και δρα αρνητικά στην πρώιμη κινητοποίησή τους, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση των μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών. Επιπρόσθετα,

παρατηρείται αύξηση των παρενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση οπιοειδών, όπως ναυτίας, έμετου και κνησμού. Κυρίως, όμως, παρατείνει την επάνοδο της γαστρεντερικής κινητικότητας, οδηγώντας σε παράταση της νοσηλείας ³⁶⁹.

Τεχνικές αναλγησίας που συνδυάζουν την ΕΦ PCA χορήγηση οπιοειδών με τη διήθηση της χειρουργικής τομής με τοπικό αναισθητικό έχουν επίσης εξετασθεί σε αρκετές τυχαιοποιημένες και μη μελέτες σε παχύσαρκους ασθενείς. Οι συνδυασμένες τεχνικές αναλγησίας συνδυάζουν τα πλεονεκτήματα της προληπτικής αναλγησίας (preemptive analgesia) στην καταστολή του χειρουργικού stress και στην μείωση της κεντρικής ευαισθητοποίησης (βλ. 10.6 και 13.4), καθώς επίσης και την αποτελεσματική μετεγχειρητική αναλγησία με μειωμένες δόσεις φαρμάκων, και συνεπώς μικρότερο κίνδυνο παρενεργειών.

Αρκετές είναι οι μελέτες που προτείνουν τη διήθηση του υποδορίου στο σημείο που γίνεται η χειρουργική τομή πριν την έναρξη του χειρουργείου και επανάληψη της διήθησης πριν το κλείσιμο της τομής με συνολικά 60-80ml βουπιβακαΐνης 0,25% (αναλόγως της επιφάνειας της τομής) με ή χωρίς επινεφρίνη, και ακολούθως τη χορήγηση ενδοφλεβίως μορφίνης μέσω PCA ^{363;370;371}. Τα αποτελέσματα των μελετών δείχνουν ότι ο συνδυασμός της περιεγχειρητικής διήθησης της χειρουργικής τομής με ΤΑ και της ενδοφλέβιας χορήγησης μορφίνης με PCA σε νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς μετά από γαστρική παράκαμψη, υπερτερεί σε αναλγητικό αποτέλεσμα σε σχέση με τη χορήγηση μόνο ενδοφλέβιας μορφίνης μέσω PCA και από την επισκληρίδιο αναλγησία ³⁶³. Η υπεροχή του αναλγητικού αποτελέσματος διαρκεί έως και 36ώρες μετεγχειρητικά, πολύ περισσότερο δηλαδή από τη διάρκεια δράσης του τοπικού αναισθητικού ^{363;371}. Επιπλέον, μειώνεται η μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης μέσω PCA και συνεπώς οι παρενέργειές της ^{361;364;367}.

Στα πλεονεκτήματα της preemptive analgesia και του συνδυασμού αναλγητικών φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης από αυτόν των οπιοειδών, βασίστηκε και η μελέτη των Feld και συν. ³⁷², σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλονται σε χειρουργεία απώλειας βάρους. Συγκεκριμένα χορήγησαν κετορολάκη, κλονιδίνη, κεταμίνη, ξυλοκαΐνη, μαγνήσιο και μεθυλπρεδνιζολόνη, διεγχειρητικά, και μετεγχειρητικά ΕΦ PCA μορφίνη. Η κετορολάκη ανήκει στην κατηγορία των ΜΣΑΦ και αναστέλλει την φλεγμονώδη απάντηση στο χειρουργικό τραύμα, ενώ παράλληλα βελτιώνει την μετεγχειρητική αναλγησία, μειώνει την μετεγχειρητική καταστολή, τη ναυτία και τον έμετο και σε αντίθεση με τα οπιοειδή δεν παρατείνει τον μετεγχειρητικό ειλέο ³⁷³. Η κεταμίνη ως ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων έχει αναλγητική δράση, ενώ παράλληλα μειώνει τον κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής από τα οπιοειδή, και έχει δράσεις

τοπικού αναισθητικού και αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ³⁷⁴. Η κλονιδίνη, ως α_2 -αγωνιστής, ενισχύει την μετεγχειρητική αναλγησία, ενώ παράλληλα μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της κεταμίνης π.χ διέγερση του συμπαθητικού, εφιάλτες ³⁷⁵. Τέλος, το μαγνήσιο μέσω ανταγωνισμού των NMDA υποδοχέων ^{376;377} η κορτιζόνη ³⁷⁸ και η ξυλοκαΐνη έχειδειχθεί ότι έχουν αναλγητικές ιδιότητες, ενώ η ξυλοκαΐνη επιπλέον βελτιώνει την πρώιμη κινητοποίηση του εντέρου και μειώνει το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο ^{379;380}. Συνεπώς, με τη συνδυασμένη δράση όλων αυτών των φαρμάκων, η μελέτη των Feld και συν., έδειξε ότι μειώνεται η μετεγχειρητική καταστολή των παχυσάρκων ασθενών, ο κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής, ενώ παράλληλα βελτιώνεται η ποιότητα αναλγησίας με μειωμένη κατανάλωση μορφίνης ³⁷².

Μια διαφορετική τεχνική μετεγχειρητικής αναλγησίας σε νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργεία απώλειας βάρους περιγράφεται από μια μελέτη των Μιχαλούδη και συν.³⁸¹. Προτείνουν τη συνεχή ενδορραχιαία χορήγηση βουπιβακαΐνης και φεντανύλης σε συνδυασμό με ΜΣΑΦ ενδοφλεβίως. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονισθεί ότι η συνεχής ενδορραχιαία αναλγησία με την τοποθέτηση καθετήρα στον υπαραχνοειδή χώρο έχει συνδεθεί με την πρόκληση συνδρόμου ιππουρίδας (οσφυαλγία, απώλεια αισθητικότητας στο περίνεο, δυσλειτουργία σφιγκτήρων και αδυναμία κάτω άκρων). Για το λόγο στις ΗΠΑ έχει απαγορευτεί, ενώ στην Ευρώπη έχει περιοριστεί η χρήση της ^{231;232}.

Πλήθος μελετών και μετα-αναλύσεων σε μη παχύσαρκους ασθενείς έχουν αναδείξει την περιοχική και δη τη θωρακική ΕΑ ως τον πιο αποτελεσματικό και ασφαλή τρόπο αναλγησίας μετά από χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα ^{264-266;270}. Όσον αφορά στον υψηλό κινδύνου πληθυσμό των παχύσαρκων ασθενών λίγες είναι οι μελέτες που πραγματεύονται αυτού του είδους την αναλγησία ^{358;360;363;369}.

Η πρώτη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη όπου εφαρμόστηκε η θωρακική επισκληριδίου αναισθησία/αναλγησία (Θ5-Θ6) σε παχύσαρκους ασθενείς ήταν το 1980 των Gelman και συν. ³⁵⁸. Για μετεγχειρητική αναλγησία χορηγούσαν είτε άπαξ δόσεις επισκληριδώς (4 - 7ml) βουπιβακαΐνης 0,5%, είτε άπαξ δόσεις μορφίνη ΕΦ (2mg), όταν το ζητούσε ο ασθενής. Τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν ότι η ΕΑ μείωσε το έργο παλμού της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Stroke Work-LVSW) κατά 12%, τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 10% και την κατανάλωση οξυγόνου (VO₂) κατά 20%, σε σχέση με τη χορήγηση μορφίνης ΕΦ.

Ακολούθησαν οι Rawal και συν., το 1984 σε μια πολύ σημαντική προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονταν σε γαστροπλαστική, όπου συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της θωρακικής ΕΑ (~Θ8) με άπαξ δόσεις μορφίνης (4mg) με την άπαξ IM χορήγηση μορφίνης

(0,1mg/kg) όταν το απαιτούσε ο ασθενής³⁶⁹. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν ότι η ΕΑ με μορφίνη σε σχέση με την ΙΜ χορήγησή της, προσφέρει καλύτερη αναλγησία (VAS score <3 στις 6 ώρες μετεγχειρητικά) με σημαντικά μικρότερη κατανάλωση μορφίνης (9.3 ± 1.2 mg vs 66.1 ± 6.4 mg, στις 36 ώρες μετεγχειρητικά, $P < 0,001$), πρωιμότερη επάνοδο της φυσιολογικής λειτουργίας του εντέρου ($57,0 \pm 3,1$ h vs $75 \pm 3,0$ h, $P < 0,001$), πρωιμότερη κινητοποίηση των ασθενών (23h vs 30h, $P < 0,05$) και ταχύτερη επάνοδο των σπυρομετρικών τιμών σε σχέση με τις προεγχειρητικές. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μορφίνη επισκληριδίως, παρουσίασαν λιγότερες αναπνευστικές επιπλοκές (13% vs 40%), μικρότερα ποσοστά μετεγχειρητικής ναυτίας, έμετου και καταστολής (13% vs 20%) και πρωιμότερη έξοδο από το νοσοκομείο ($7,1 \pm 0,3$ ημέρες vs $9,0 \pm 0,6$ ημέρες, $P < 0,05$).

Αρκετά χρόνια έπειτα, το 2003, ακολούθησε η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη των Schumann και συν., σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρική παράκαμψη. Συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της θωρακικής ΕΑ με συνδυασμό ΤΑ (βουπιβακαΐνη 0,1%) και οπιοειδούς (πεθιδίνη) σε σχέση με ΕΦ PCA μορφίνης μόνης της ή σε συνδυασμό με διήθηση του δέρματος με βουπιβακαΐνη 0,25% (συνδυασμένες τεχνικές αναλγησίας)³⁶³. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι η ΕΑ υπερείχε στην μείωση του μετεγχειρητικού πόνου σε σχέση με την χορήγηση ΕΦ PCA μορφίνης, αλλά όχι συγκριτικά με τις συνδυασμένες τεχνικές αναλγησίας ($P < 0,05$). Εντούτοις, η επισκληριδίως αναλγησία είχε μικρότερα ποσοστά μετεγχειρητικής ναυτίας σε σύγκριση με την ΕΦ PCA μορφίνης μόνης της ή σε συνδυασμό με διήθηση του δέρματος με βουπιβακαΐνη 0,25% (12,8% vs 30,5%, $P < 0,05$).

Την ίδια χρονολογία δημοσιεύτηκε η αναδρομική μελέτη των Chargi και συν., που εξέταζε την αποτελεσματικότητα της επισκληριδίου αναλγησίας σε σχέση με την ΕΦ PCA χορήγηση μορφίνης, σε νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρική παράκαμψη³⁶⁰. Η ΕΑ αποτελούνταν είτε από άπαξ δόσεις μορφίνης σε καθορισμένα διαστήματα (3-4mg μορφίνης κάθε 8 ώρες), είτε από συνδυασμό βουπιβακαΐνης 0,1% και φεντανύλης 3γ/ml με ρυθμό από 6ml/h έως και 20ml/h, προκειμένου να επιτευχθεί επαρκής αναλγησία. Η συγκεκριμένη μελέτη, έδειξε ότι η ΕΑ με άπαξ δόσεις μορφίνης ή με συνεχή έγχυση βουπιβακαΐνης και φεντανύλης προσφέρει ισοαναλγητικά αποτελέσματα με την ΕΦ PCA μορφίνης και επίσης οι δύο τεχνικές αναλγησίας παρουσιάζουν τα ίδια ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χορήγηση οπιοειδών π.χ ναυτίας, έμετου, κνησμού, τα οποία κυμαίνονται από 18% έως και 40%. Επιπρόσθετα, στη μελέτη των Chargi και συν.³⁶⁰, η ΕΑ πρόσφερε εφάμιλλη κινητοποίηση των ασθενών σε σχέση με την ΕΦ PCA μορφίνης (36 ± 14 h vs 38 ± 17 h, $P = 0,48$), ενώ αντίθετα οδήγησε σε

ταχύτερη επαναλειτουργία του εντέρου ($61 \pm 19h$ vs $72 \pm 17h$, $P=0,04$). Τέλος, η μελέτη των Chargi και συν.³⁶⁰, έδειξε ότι οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ΕΑ είχαν τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης φλεγμονής στη χειρουργική τομή, σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβιας μορφίνη. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υπόκεινται σε περιορισμούς, καθώς πρόκειται για ανδρομική μελέτη. Επίσης, η τοποθέτηση του επισκληριδίου καθετήρα ήταν σε χαμηλότερα επίπεδα (Θ11 – Ο2) σε σχέση με άλλες μελέτες σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους^{358;363;369}.

Συμπερασματικά, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους η θωρακική ΕΑ καθώς και συνδυασμένες τεχνικές που περιλαμβάνουν την προφυλακτική δίηθηση του τραύματος με τοπικό αναισθητικό (preemptive analgesia), προσφέρουν πολύ καλά αναλγητικά αποτελέσματα, με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση οπιοειδών. Επίσης, δρουν ευεργετικά στην ταχύτερη ανάκαμψη του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος, οδηγούν σε πρωιμότερη κινητοποίηση των ασθενών και έξοδο από το νοσοκομείο. Όσον αφορά, όμως, τη θωρακική επισκληρίδιο αναλγησία, οι υπάρχουσες μελέτες, σε παχύσαρκους ασθενείς είναι πολύ περιορισμένες για να αναδείξουν το βέλτιστο σχήμα που θα συνδυάζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε όλα τα επίπεδα.

17. Μετεγχειρητική αναισθησιολογική παρακολούθηση των ασθενών με κλινικά σοβαρή παχυσαρκία

17.1 Μετεγχειρητικές επιπτώσεις μειζόνων χειρουργικών επεμβάσεων στο αναπνευστικό σύστημα ασθενών με κλινικά σοβαρή παχυσαρκία.

Η παχυσαρκία καθ' αυτή έχει σημαντικές επιπτώσεις στη φυσιολογική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος και συγκεκριμένα προκαλεί μείωση της ενδοτικότητας και των αναπνεόμενων όγκων και αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων και του έργου της αναπνοής⁹. Οι παχύσαρκοι ασθενείς καταναλώνουν δυσανάλογα υψηλό ποσοστό της ολικής κατανάλωσης οξυγόνου για την αναπνοή τους, γεγονός που τους καθιστά ευάλωτους σε αναπνευστική ανεπάρκεια και αναπνευστικές επιπλοκές ιδιαίτερα όταν είναι κατεσταλμένοι, σε ύπτια θέση ή μετά από χειρουργεία θώρακος ή άνω κοιλίας³⁸². Μελέτες δείχνουν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο για οποιοδήποτε λόγο, κινδυνεύουν από υποαερισμό, υπερκαπνία και συνοδό αναπνευστική οξέωση σε ποσοστό έως και 31%, γεγονός που αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα³⁸³. Ειδικότερα, οι ασθενείς αυτοί μετά από χειρουργείο στην κοιλιακή χώρα, βιώνουν συχνά επεισόδια αποκορεσμού ($\text{SatO}_2 < 4\%$ του προεγχειρητικού) ιδιαίτερα το πρώτο 24ωρο μετεγχειρητικά, σε ποσοστά έως και 44%, ανεξαρτήτως της χορήγησης οξυγονοθεραπείας και κυρίως, ανεξαρτήτως της παρουσίας OSA³⁸⁴. Επιπλέον, οι μετεγχειρητικοί παχύσαρκοι ασθενείς με OSA έχουν αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής κυρίως την 3^η ή 4^η μετεγχειρητική ημέρα, οπότε και αυξάνονται οι φάσεις REM του ύπνου, οι οποίες είναι σημαντικά μειωμένες ή απύσες τις πρώτες 2 μετεγχειρητικές ημέρες, και που χαρακτηρίζονται από απώλεια του μυϊκού τόνου και μείωση του υποξικού αναπνευστικού drive^{51;385}. Επιπρόσθετα, η γενική αναισθησία σε παχύσαρκους ασθενείς οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικών ατελεκτασιών έως και 45%⁸ και οι οποίες επιμένουν έως και 24 ώρες μετά το χειρουργείο, σε αντίθεση με τους μετεγχειρητικούς μη παχύσαρκους ασθενείς, στους οποίους λύνονται εντός λίγων ωρών. Το αποτέλεσμα του υψηλού ποσοστού ατελεκτασιών είναι η αύξηση του ενδοπνευμονικού shunt, η επίταση της υποξαιμίας, η μείωση της FRC και η αύξηση του έργου της αναπνοής³⁸⁶.

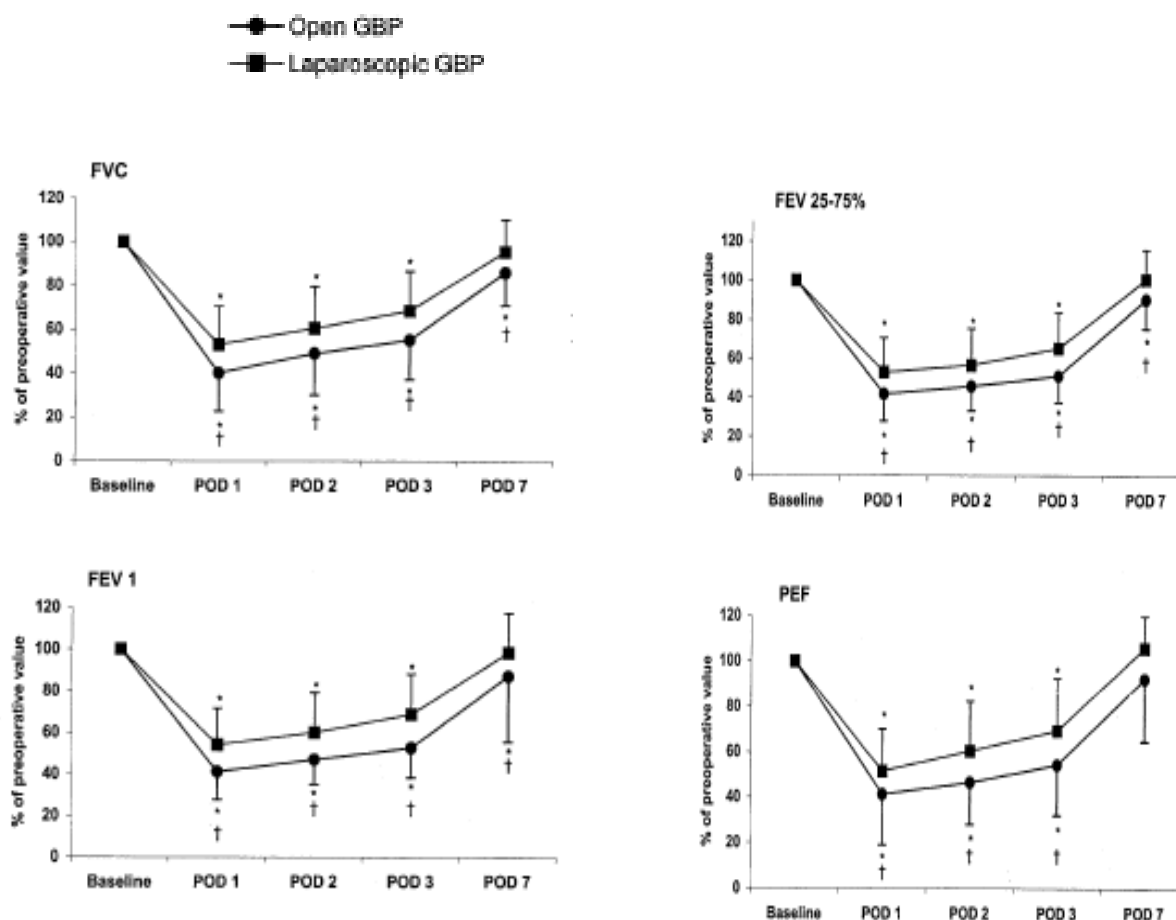
7.1.1 Μετεγχειρητική υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος

Μετά το πέρας του χειρουργείου οι παχύσαρκοι ασθενείς θα πρέπει να αποσωληνώνονται σε θέση 30° αντί-Tredelenburg, εφόσον βέβαια είναι αιμοδυναμικά σταθεροί, νορμοθερμικοί, έχει επανέλθει πλήρως η μυϊκή ισχύς τους και είναι συνεργάσιμοι ¹⁵⁴. Μετά την αποσωλήνωση οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν με το άνω μέρος του σώματος ανυψωμένο κατά 30° - 45° και να προτρέπονται να παίρνουν βαθιές αναπνοές και να βήχουν, προκειμένου να μειωθεί η έκταση των ατελεκτασιών που έχουν ήδη σχηματισθεί διεγχειρητικά κατά τη γενική αναισθησία και την ύπτια θέση ³⁸⁷⁻³⁸⁹.

Οι ασθενείς γίνονται γρήγορα υποξαιμικοί, γι'αυτό το λόγο συνιστάται η άμεση χορήγηση οξυγόνου ή η εφαρμογή μη επεμβατικού αερισμού με CPAP ή BiPAP κυρίως σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο ³⁹⁰. Οι συσκευές αυτές διευκολύνουν το άνοιγμα των κυψελίδων κατά την εισπνοή και αποτρέπουν την σύγκλεισή τους κατά την εκπνοή. Η εφαρμογή τους θα πρέπει να ξεκινά από το χώρο της ανάνηψης και να συνεχίζεται τουλάχιστον για όλη την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα ^{8;54}. Μελέτες αναφέρουν ότι η χρήση CPAP μετά από Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη είναι ασφαλής, καθώς η εφαρμογή της δεν σχετίζεται με τραυματισμό και διαφυγή από τις αναστομώσεις, παρά τον θεωρητικό κίνδυνο από τη διάταση του στομάχου από τον υπό πίεση αέρα που χορηγείται. Αντίθετα, η χρήση BiPAP άμεσα μετεγχειρητικά έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα διαφυγών από την αναστόμωση ^{8;54}.

Μετά από χειρουργείο απώλειας βάρους παρατηρείται σημαντική έκπτωση των σπυρομετρικών παραμέτρων σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία. Σε μια μελέτη οι Nguyen και συν., αναφέρουν ότι μετά από γαστρική παράκαμψη, η μείωση των τιμών FVC, FEV₁, FEV 25-75 και PEF, ήταν σημαντική την πρώτη μετεγχειρητική μέρα και συνεχίστηκε μέχρι και την έβδομη μετεγχειρητική μέρα, οπότε οι περισσότερες τιμές είχαν επανέλθει στο 80%-90% των προεγχειρητικών επιπέδων, κυρίως μετά από λαπαροσκοπικό χειρουργείο(βλ. **σχεδιάγραμμα 12**) ³⁶⁴.

Για την ταχύτερη επάνοδο της αναπνευστικής λειτουργίας μετεγχειρητικά είναι απαραίτητη η καθημερινή αναπνευστική γυμναστική, η πρώιμη κινητοποίηση και κυρίως η αποτελεσματική μετεγχειρητική αναλγησία, που θα επιτρέψει στον ασθενή να παίρνει βαθιές αναπνοές, να βήχει και να κινητοποιηθεί γρηγορότερα ⁸.



Σχεδιάγραμμα 12: Η μείωση των σπιρομετρικών τιμών των FVC, FEV₁, FEV 25-75 και PEF, μετά από λαπαροσκοπικό και ανοιχτό χειρουργείο γαστρικής παράκαμψης σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές. POD=μετεγχειρητική ημέρα, GBP=γαστρική παράκαμψη. Τροποποιημένο κατα Nguyen και συν: J. Am.Coll.Surg., 2001 ³⁶⁴.

17.2 Μετεγχειρητική κινητοποίηση του εντέρου μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.

Ως μετεγχειρητικός ειλός έχει οριστεί «η παροδική παύση της συντονισμένης κινητικότητας του εντέρου μετά από χειρουργική παρέμβαση, η οποία εμποδίζει την αποτελεσματική διάβαση των περιεχομένων του εντέρου (αέρια ή κόπρανα) και/ ή καθιστά μη ανεκτή τη λήψη τροφής από το στόμα»³⁹¹. Θεωρείται ιατρογενής κατάσταση η οποία παρατηρείται σε μεγαλύτερη συχνότητα και διάρκεια κυρίως μετά από χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και μετά από άλλα

χειρουργεία όπως νευροχειρουργικά, ορθοπεδικά, καρδιοχειρουργικά, τραύματος κ.τ.λ.^{392;393}.

Μετά από μια χειρουργική επέμβαση, αρχικά παρατηρείται φυσιολογικά έλλειψη συντονισμένης κινητικότητας των διαφόρων τμημάτων του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ) εξαιτίας συνδυασμένης δράσης διαφόρων παραγόντων όπως η διέγερση ανασταλτικών για τη λειτουργία του εντέρου νευρικών αντανakλαστικών, η απελευθέρωση ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών, φλεγμονωδών μεσολαβητών, ενδογενών οπιοειδών³⁹⁴. Η επάνοδος της φυσιολογικής κινητικότητας διαφέρει χρονικά στα διάφορα τμήματα του ΓΕΣ. Η κινητικότητα του λεπτού εντέρου επανέρχεται πρώτη, σε διάστημα κάποιων ώρων μετά το χειρουργείο, ενώ η κινητικότητα του στομάχου και του παχέως εντέρου επανέρχεται σε διάστημα 24-48ώρες και 48-72 ώρες αντίστοιχα. Η καθυστερημένη κινητοποίηση του παχέως εντέρου καθορίζει κυρίως τη διάρκεια του μετεγχειρητικού ειλεού³⁹⁴⁻³⁹⁷. Η κινητικότητα του παχέως εντέρου είναι ελάχιστη τις πρώτες 3 ημέρες μετεγχειρητικά, ενώ ο τόνος του είναι αυξημένος. Σταδιακά ο τόνος του παχέως εντέρου μειώνεται ενώ η κινητικότητα αρχίζει να γίνεται πιο οργανωμένη από την 4^η μετεγχειρητική ημέρα, όπου αναμένεται η διάβαση αρχικά των αερίων και μετά από 1-2 ημέρες των κοπράνων. Η διάβαση των αερίων σηματοδοτεί τη λύση του μετεγχειρητικού ειλεού^{275;276}.

Η αιτιοπαθογένεια του μετεγχειρητικού ειλεού είναι πολυπαραγοντική, καθώς ενδογενείς και φαρμακολογικοί παράγοντες επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου μετά από μια χειρουργική επέμβαση (βλ. Πίνακα 8).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΝΟΧΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ
Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ)	Διέγερση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος
Εντερικό Νευρικό Σύστημα	Ουσία Ρ, νιτρικό οξείδιο
Ορμόνες και Νευροπεπτίδια	Αγγειοδραστικά εντερικά πεπτίδια π.χ corticotropin-releasing factor, calcitonin gene related peptide.
Φλεγμονή	Μακροφάγα, ουδετερόφιλα, κυταροκίνες
Αναισθητικά φάρμακα	Οπιοειδή

Πίνακας 8: Μηχανισμοί και παράγοντες που συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένεια του μετεγχειρητικού ειλεού. Τροποποιημένο κατά Luckey και συν. Arch.Surgery, 2003³⁹⁷.

Η σημαντικότερη αιτία του μετεγχειρητικού ειλεού θεωρείται παραδοσιακά η διέγερση του ΣΝΣ κατά τη διεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο. Είναι γνωστό ότι το ΣΝΣ αναστέλλει την κινητικότητα του εντέρου ενώ το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) διεγείρει την κινητικότητά του. Το ΣΝΣ που ελέγχει τη λειτουργία του εντέρου εδράζεται στα πλάγια κέρατα κάτωθεν του Θ5 (Θ5- Ο1) και διεγείρεται από προσαγωγές ίνες που βρίσκονται τόσο στο σημείο της τομής όσο και στα σπλάχνα. Οι απαγωγές ίνες στη συνέχεια αναστέλλουν την κινητικότητα του εντέρου δρώντας είτε άμεσα απευθείας στο έντερο είτε έμμεσα μέσω αναστολής της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης του εντερικού νευρικού συστήματος^{275;276}. Ο βαθμός διέγερσης του ΣΝΣ εξαρτάται από την ένταση του αλγαισθητικού ερεθίσματος. Συγκεκριμένα η τομή του δέρματος στην κοιλιακή χώρα οδηγεί σε μικρής διάρκειας ειλεό, ενώ η τομή του περιτοναίου και οι χειρισμοί στο έντερο αναστέλλουν πλήρως τις προωθητικές κινήσεις του εντέρου²⁷⁹.

Στην αιτιοπαθογένεια του μετεγχειρητικού ειλεού συμβάλλουν επίσης διάφορες ορμόνες και νευροπεπτίδια του εντέρου όπως το νιτρικό οξείδιο (NO), το calcitonin gene-related peptide (CGRP), το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP) και η ουσία P (SP), που απελευθερώνονται διεγχειρητικά ως απάντηση στο χειρουργικό stress και στους χειρισμούς του εντέρου και αναστέλλουν την κινητικότητά του.

Η τοπική φλεγμονώδη απάντηση στην περιοχή του χειρουργείου παίζει, επίσης, σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του μετεγχειρητικού ειλεού. Οι χειρουργικοί χειρισμοί στο έντερο διεγείρουν τα μακροφάγα και αυξάνουν τη διείσδυση των ουδετεροφίλων στο τοίχωμα του εντέρου, μειώνοντας την απάντηση των λείων μυϊκών ινών στη χολινεργική διέγερση, και συνεπώς μειώνουν τη συσπαστικότητα του εντέρου³⁹⁵.

Όσον αφορά στους φαρμακολογικούς παράγοντες που επηρεάζουν την μετεγχειρητική κινητικότητα του εντέρου, κυρίαρχη θέση καταλαμβάνουν τα οπιοειδή, τα οποία παρά το γεγονός ότι είναι πολύ αποτελεσματικά αναλγητικά, παράλληλα μειώνουν την κινητικότητα του ΓΕΣ μετεγχειρητικά μέσω προσυναπτικού αποκλεισμού των διεγερτικών νευρώνων του μυϊκού τοιχώματος του εντέρου^{276;398}. Τα συστηματικώς χορηγούμενα οπιοειδή έχουν μεγαλύτερη επίδραση στη λειτουργία του εντέρου σε αντίθεση με αυτά που χορηγούνται ενδοραχιαίως ή επισκληριδίως που έχουν ελάχιστη επίδραση^{276;279;398;399}.

Κατά καιρούς έχουν προταθεί πολλοί τρόποι για την πρόληψη και τη θεραπεία του μετεγχειρητικού ειλεού. Προεγχειρητικά, η χορήγηση από του στόματος προβιοτικών και υγρών πλούσιων σε υδρογονάνθρακες μπορεί να μειώσει τη διάρκεια του μετεγχειρητικού ειλεού και τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο.

Επίσης, η προεγχειρητική μηχανική προετοιμασία του εντέρου, που για αρκετές δεκαετίες υπήρξε ακρογωνιαίος λίθος της χειρουργικής του εντέρου, όχι μόνο δεν μειώνει τον μετεγχειρητικό ειλεό αλλά αυξάνει τη συχνότητα διαφυγών από τις αναστομώσεις και τη μόλυνση της χειρουργικής τομής χωρίς να μειώνει τον κίνδυνο σηπτικών επιπλοκών ³⁹³.

Διεγχειρητικά, όσον αφορά στην τοποθέτηση ρινογαστρικών καθετήρων για παροχέτευση των γαστρικών υγρών σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα, οι μετα-ανάλυσεις και άρθρα ανασκόπησης συμφωνούν ότι δεν μειώνει τον μετεγχειρητικό ειλεό, αλλά αντίθετα αυξάνει άλλες επιπλοκές όπως πυρετός, πνευμονία, ατελεκτασία και έχει αρνητική επίδραση στην πρώιμη έναρξη εντερικής σίτισης. Συνεπώς, συστήνουν αποφυγή της τοποθέτησης ρινογαστρικού καθετήρα σε όλους τους ασθενείς, καθώς μόνο το 5% αυτών μπορούν πραγματικά να επωφεληθούν από την τοποθέτησή του ^{275;393;395}. Επίσης, η αθρόα χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως προκαλεί οίδημα στα τοιχώματα του εντέρου, γεγονός που ίσως έχει αρνητική επίδραση στην πρώιμη κινητικότητα του ⁴⁰⁰. Επιπλέον, η εφαρμογή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής φαίνεται να ευνοεί την ταχύτερη κινητοποίηση του εντέρου μετεγχειρητικά καθώς μειώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση και λόγω των μικρότερων τομών και του μετεγχειρητικού πόνου, μειώνει παράλληλα και την κατανάλωση οπιοειδών ^{275;276;393;395-397}. Η μετα-ανάλυση των Abraham και συν, σε 12 RCT'S και σύνολο 2512 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κολεκτομές λαπαροσκοπικά ή ανοιχτά, επισημαίνει ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του χρόνου για την κινητοποίηση του εντέρου κατά 33,5%, τη μείωση του χρόνου για τη λήψη στέρεης τροφής κατά 23,9%, τη μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών κατά 35% και τέλος τη μείωση του χρόνου νοσηλείας κατά 20,6% ⁴⁰¹.

Μετεγχειρητικά, τη μεγαλύτερη ευεργετική δράση στην μείωση του μετεγχειρητικού ειλεού και την πρώιμη κινητοποίηση του εντέρου έχει η χορήγηση επισκληρίδιου αναλγησίας, η οποία μπορεί να αρχίσει και διεγχειρητικά. Ήδη από το 1920 η επισκληρίδιος αναισθησία εφαρμόστηκε ως μορφή φαρμακευτικής συμπαθεκτομής για τη θεραπεία του μετεγχειρητικού ειλεού ²⁷⁶, και έκτοτε αποτελεί κοινή αποδοχή ότι από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της ΕΑ είναι η επίδρασή της στην μείωση της διάρκειας του μετεγχειρητικού ειλεού και στην πρώιμη κινητοποίηση του εντέρου (βλ. 14.4.4). Παράλληλα με την επισκληρίδιο αναλγησία, η χορήγηση ανταγωνιστών COX-2 μπορεί να δράσει ευεργετικά στην πρώιμη κινητοποίηση του εντέρου, καθώς, αφενός μειώνει την παραγωγή προσταγλαδινών που ενέχονται στη φλεγμονώδη απάντηση του εντέρου και αφετέρου προσφέρει μετεγχειρητική αναλγησία με μειωμένη κατανάλωση οπιοειδών ^{275;276;393}.

Επιπρόσθετα, αυξάνεται ο αριθμός των μελετών που δείχνουν ότι η πρώιμη έναρξη εντερικής διατροφής, ακόμα και από την ημέρα του χειρουργείου μειώνει τον μετεγχειρητικό ειλεό και βελτιώνει την μετεγχειρητική πορεία, εν γένει, των ασθενών. Συγκεκριμένα, πρόσφατη μετα-ανάλυση 13 μελετών και συνόλου 1.173 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο στο γαστρεντερικό, έδειξε ότι η έναρξη εντερικής σίτισης (από του στόματος, ρινοδωδεκ/κα, ρινονηστιδικά) εντός 24 ώρων μετά το χειρουργείο μειώνει την μετεγχειρητική θνησιμότητα, τις φλεγμονές, τις διαφυγές από τις αναστομώσεις και τις ημέρες νοσηλείας ⁴⁰². Επιπλέον, το μάσημα τσίχλας άμεσα μετεγχειρητικά, μπορεί να διεγείρει την πρώιμη κινητοποίηση του εντέρου μέσω διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου, με μηχανισμό που προσομοιάζει την από του στόματος λήψη τροφής ³⁹⁵. Τέλος, η πρώιμη κινητοποίηση του ασθενούς, δεν φαίνεται να έχει καμία επιδραση στην κινητοποίηση του εντέρου ⁴⁰³. Παρόλα αυτά, όμως, εξακολουθεί να συστήνεται ως σημαντικό μέρος των μεθόδων ταχείας διακίνησης των ασθενών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή - Σκοπός της μελέτης

Η παχυσαρκία αποτελεί πλέον από τα σημαντικότερα προβλήματα του «Δυτικού πολιτισμού», αλλά και των αναπτυσσόμενων χωρών, καθώς σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) ο αριθμός των παχυσάρκων σήμερα υπερβαίνει τα 500εκ. ενώ το 2015 ο αριθμός αυτός αναμένεται να εκτοξευτεί στα 704εκ.¹. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος έχουν προταθεί πληθώρα συντηρητικών θεραπευτικών επιλογών όπως η τροποποίηση του τρόπου ζωής, των διαιτητικών συνηθειών, η άσκηση και φαρμακευτικοί παράγοντες. Εν τούτοις, η χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας φαίνεται να αποτελεί τον πιο αποτελεσματικό τρόπο για μακροχρόνια και μόνιμη απώλεια βάρους. Εκτιμάται ότι μόνο στις ΗΠΑ γίνονται άνω των 200.000 χειρουργικές επεμβάσεις απώλειας βάρους ετησίως¹⁰¹.

Παρόλο τον συνεχώς αυξανόμενο αριθμό βαριατρικών επεμβάσεων, οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την καλύτερη αναισθησιολογική περιεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλονται σε χειρουργεία απώλειας βάρους δημοσιεύτηκαν για πρώτη φορά το 2005⁵⁴ και ακολούθως αναθεωρήθηκαν το 2009⁵³. Όσον αφορά στη μετεγχειρητική αναλγησία των ασθενών αυτών, οι οδηγίες συστήνουν την εφαρμογή συνδυασμένων τεχνικών αναλγησίας με τη χορήγηση τοπικών αναισθητικών και ΜΣΑΦ, καθώς και την εφαρμογή θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας. Οι δύο αυτές τεχνικές προσφέρουν ικανοποιητικότερο έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου με λιγότερες αναπνευστικές επιπλοκές σε σύγκριση με την ενδοφλέβια ή την ενδομυϊκή χορήγηση οπιοειδών^{53;54}.

Στον γενικό χειρουργικό πληθυσμό, η βιβλιογραφία έχει επαρκώς τεκμηριώσει ότι η μετεγχειρητική επισκληριδίου αναλγησία με τοπικά αναισθητικά μειώνει τη νοσηρότητα και βελτιώνει την έκβαση των ασθενών που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα^{272;404}. Ωστόσο, τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία σχετικά με την μετεγχειρητική αναλγησία των παχύσαρκων ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργεία απώλειας βάρους, είναι πολύ περιορισμένα για να καθορίσουν την ακριβή δοσολογία των επισκληριδίων χορηγούμενων οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών που είναι ταυτόχρονα, αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου και ασφαλή, κυρίως όσον αφορά στην αναπνευστική και καρδιαγγειακή λειτουργία. Επιπλέον, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον βέλτιστο συνδυασμό οπιοειδούς και τοπικού αναισθητικού που πρέπει να χορηγηθεί επισκληριδίων, το οποίο εκτός από την αποτελεσματική αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, θα οδηγήσει σε πρωιμότερη κινητοποίηση του εντέρου και

σε ταχύτερη κινητοποίηση των παχυσάρκων ασθενών, στοιχεία απαραίτητα για την ταχεία διακίνηση τους^{405,406}.

Ο σκοπός της παρούσας προοπτικής, τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής μελέτης ήταν να συγκρίνουμε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θωρακικής ΕΑ ελεγχόμενης από τον ασθενή (PCEA) με είτε χαμηλή (0,1%) είτε υψηλή (0,2%) συγκέντρωση λεβοβουπιβακαΐνης σε συνδυασμό με συνεχή χορήγηση επισκληριδίου χαμηλής δόσης μορφίνης (0,2mg/h) με ή χωρίς δόση εφόδου, σε ασθενείς με super νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI \geq 50\text{kg/m}^2$) που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους. Συγκεκριμένα τα ερευνητικά ερωτήματα που κληθήκαμε να απαντήσουμε με την εκπόνηση της συγκεκριμένης μελέτης ήταν τα εξής :

- Η αύξηση της ημερήσιας κατανάλωσης μορφίνης με τη χορήγηση δόση εφόδου πριν την έναρξη της συνεχούς επισκληριδίου χορήγησής της ή η αύξηση της συγκέντρωσης της λεβοβουπιβακαΐνης από 0,1% σε 0,2% βελτιώνει τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου στους ασθενείς με super νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI \geq 50\text{kg/m}^2$) που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους;
- Ποιά είναι η επίδραση στην μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία των παχύσαρκων ασθενών, της θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας με συνδυασμό συνεχούς χορήγησης μικρής δόσης μορφίνης (0,2mg/h) με ή χωρίς δόση εφόδου, σε συνδυασμό με άπαξ δόσεις χαμηλής (0,1%) είτε υψηλής (0,2%) συγκέντρωσης λεβοβουπιβακαΐνης μέσω PCEA ; Ποιό επισκληριδίου χορηγούμενο σχήμα υπερτερεί ;
- Πώς η θωρακική επισκληριδίου αναλγησία με συνδυασμό συνεχούς χορήγησης μικρής δόσης μορφίνης (0,2mg/h) με ή χωρίς δόση εφόδου, σε συνδυασμό με άπαξ δόσεις χαμηλής (0,1%) είτε υψηλής (0,2%) συγκέντρωσης λεβοβουπιβακαΐνης μέσω PCEA επιδρά στον μετεγχειρητικό ειλεό και στην κινητοποίηση των μετεγχειρητικών παχύσαρκων ασθενών; Ποιό σχήμα οδηγεί στην πρωιμότερη κινητοποίηση του εντέρου και στην ταχύτερη κινητοποίηση των ασθενών αυτών;

- Κατά πόσο η θωρακική επισκληριδίου αναλγησία με συνδυασμό συνεχούς χορήγησης μικρής δόσης μορφίνης (0,2mg/h) με ή χωρίς δόση εφόδου, σε συνδυασμό με άπαξ δόσεις χαμηλής (0,1%) είτε υψηλής (0,2%) συγκέντρωσης λεβοβουπιβακαΐνης μέσω PCEA, είναι ασφαλής όταν χορηγείται σε μετεγχειρητικούς παχύσαρκους ασθενείς με Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου (OSA);
- Ποιές είναι οι πιθανές επιπτώσεις της θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας με συνδυασμό μορφίνης και λεβοβουπιβακαΐνης στην αιμοδυναμική σταθερότητα των μετεγχειρητικών παχύσαρκων ασθενών; Ποιό είναι το ασφαλέστερο επισκληριδίως χορηγούμενο σχήμα σε σχέση με την αιμοδυναμική σταθερότητα;
- Ποιές είναι οι πιθανές παρενέργειες από τη χορήγηση επισκληριδίως μορφίνης ή από τη διενέργεια θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας σε ασθενείς με super νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI \geq 50\text{kg/m}^2$) που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους;
- Ποιός είναι ο βέλτιστος συνδυασμός της δοσολογία της επισκληριδίως χορηγούμενης μορφίνης και λεβοβουπιβακαΐνης που, ταυτόχρονα, αντιμετωπίζει αποτελεσματικά τον μετεγχειρητικό πόνο, επιτρέπει πρόωμη κινητοποίηση του εντέρου και των ασθενών, και είναι ασφαλής κυρίως όσον αφορά στη μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία, ιδίως σε παχύσαρκους ασθενείς με OSA, και στη μετεγχειρητική λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος;

2.Υλικό και Μεθοδολογία

Πρόκειται για μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη. Η συλλογή των περιστατικών έγινε από τον Ιανουάριο του 2010 μέχρι τον Μάρτιο του 2012. Η μελέτη εγκρίθηκε από το τμήμα Ηθικής και Δεοντολογίας για τη πραγματοποίηση κλινικών ερευνών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών (ΠΓΝΠ), ενώ όλοι οι ασθενείς έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη αυτή. Η παρούσα μελέτη έχει καταχωρηθεί στο Clinical trials.gov με αριθμό πρωτοκόλλου : NCT01249872.

2.1 Ασθενείς

Η επιλογή των νοσηρά παχύσαρκων ασθενών κατά το χρονικό διάστημα που διεξήχθη η μελέτη έγινε από τη λίστα αναμονής για ανοικτή επέμβαση απώλειας βάρους και συγκεκριμένα με παραλλαγή χολοπαγκρεατικής εκτροπής με Roux-En-Y γαστρική παράκαμψη⁴⁰⁷. Οι ασθενείς είχαν ηλικία από 18 έως 50 ετών, ήταν φυσική κατάσταση κατά ASA II και III (**βλ. Πίνακα 9**), και είχαν BMI $\geq 50\text{kg/m}^2$. Όλοι οι ασθενείς ενημερώνονταν προεγχειρητικά διεξοδικά σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους της θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας και υπέγραφαν έντυπο συγκατάθεσης. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούσαν τα εξής :

- Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και συγκεκριμένα βαλβιδοπάθεια ή ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου .
- Παρουσία σοβαρού ψυχιατρικού νοσήματος όπως σχιζοφρένεια, σοβαρή κατάθλιψη, μανιοκαταθλιπτική συνδρομή που απαιτούσε θεραπευτική αγωγή.
- Αντενδείξεις για την εισαγωγή του επισκληριδίου καθετήρα π.χ διαταραχές πήκτικότητας, λήψη αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών φαρμάκων, χ/ο στη ΘΜΣΣ.
- Προαναφερθείσα αλλεργία στα τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου ή στη μορφίνη.
- Κατάχρηση ή εξάρτηση από ναρκωτικές ουσίες.
- Χρόνια χρήση οπιοειδών εξαιτίας χρόνιας επώδυνης νόσου.
- Επανεγχείρηση ή παρατεταμένη διάρκεια χειρουργείου λόγω διεγχειρητικών επιπλοκών.
- Άρνηση του ασθενούς να συμμετέχει στη μελέτη.

Κατηγορία κατά ASA	Ταξινόμηση
I	Ασθενής υγιής
II	Ασθενής με ήπια συστηματική νόσο
III	Ασθενής με μετρίου ή σοβαρού βαθμού συστηματική νόσο που προκαλεί μετρίου βαθμό περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας
IV	Ασθενής με συστηματική νόσο απειλητική για τη ζωή που προκαλεί λειτουργική αναπηρία
V	Ετοιμοθάνατος ασθενής που δεν αναμένεται να επιβιώσει 24h με ή χωρίς χειρουργείο
VI	Εγκεφαλικά νεκρός, δότης οργάνων

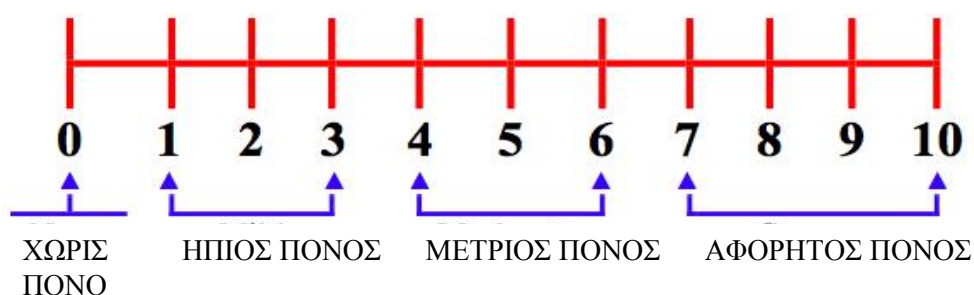
Πίνακας 9 : Ταξινόμηση της φυσικής κατάστασης κατά την American Society of Anesthesiologists (ASA).

2.2 Πρωτόκολλο μελέτης

Η προεγχειρητική εκτίμηση όλων των ασθενών περιελάμβανε πνευμονολογική, καρδιολογική, ενδοκρινολογική, ψυχιατρική και αναισθησιολογική εκτίμηση. Πιο συγκεκριμένα, η πνευμονολογική εκτίμηση περιελάμβανε ακτινογραφία θώρακος και σπιρομετρικό έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας. Ασθενείς με υπόνοια OSA υποβάλλονταν σε μελέτη ύπνου ώστε να τεθεί η διάγνωση και να καθοριστεί ο βαθμός σοβαρότητας της νόσου. Η καρδιολογική εκτίμηση περιελάμβανε ΗΚΓ και διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, ενώ η ενδοκρινολογική εκτίμηση περιελάμβανε πλήρη γλυκαιμικό, θυροειδικό και γεννητικό ορμονολογικό έλεγχο.

Η αναισθησιολογική εκτίμηση γινόταν μια ημέρα πριν το προγραμματισμένο χειρουργείο από τον υπεύθυνο αναισθησιολόγο ο οποίος μετά από λεπτομερή επεξήγηση της αναισθησιολογικής διαδικασίας που θα ακολουθούνταν και των πλεονεκτημάτων και των κινδύνων της θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας, ελάμβανε και την έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών για τη συμμετοχή στη μελέτη. Κατά την προεγχειρητική αναισθησιολογική εκτίμηση λαμβάνονταν και καταγράφονταν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών καθώς και πληροφορίες σχετικά με το παρελθόν ιστορικό του ασθενούς, για ενεργά προβλήματα, για τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, για τυχόν προηγούμενα χειρουργεία και αναισθησιολογικά συμβάματα κατά τη διάρκεια αυτών, για την παρουσία άπνοιας στον ύπνο, τη χρήση

CPAP ή BiPAP, τη χρήση καπνού, το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας (MET's). Παράλληλα γινόταν εκτίμηση του αεραγωγού με καθορισμό της κατά Mallampati κατάταξης, μέτρηση θυρεοπρωγωνικής, στερνοπρωγωνικής απόστασης, άνοιγμα στόματος και περιμέτρου λαιμού στο ύψος του θυρεοειδούς χόνδρου. Κατά τη διάρκεια της αναισθησιολογικής εκτίμησης εξηγούνταν με σαφήνεια στον ασθενή η κλίμακα μέτρησης του πόνου VAS με 0= καθόλου πόνος και 10cm= αφόρητος πόνος (βλ. εικόνα 23).



Εικόνα 23 : Η κλίμακα VAS που χρησιμοποιήθηκε για την μετεγχειρητική εκτίμηση του πόνου

Επίσης, γινόταν πλήρης επίδειξη της λειτουργίας της αντλίας έγχυσης (Gemstar ®, Abbott Corporation Programmable Electronic Infusion Pump, Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, USA) που θα χρησιμοποιούσαν μετεγχειρητικά (βλ. εικόνα 24).



Εικόνα 24: Οι αντλίες έγχυσης επισκληριδίου αναλγησίας που χρησιμοποιούσαν οι ασθενείς (Gemstar ®, Abbott Corporation Programmable Electronic Infusion Pump, Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, USA).

Παράλληλα κατά την προεγχειρητική αναισθησιολογική επίσκεψη επαναλήφθηκε σε όλους τους ασθενείς ο σπιρομετρικός έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας με φορητό σπιρόμετρο (PowerCube™, Ganshorn Medizin Electronic, Germany) (βλ. **εικόνα 25**), και αφού είχε προηγηθεί λεπτομερής επίδειξη της λειτουργίας του. Οι αρχικές μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν ως μετρήσεις αναφοράς. Το φορητό σπιρόμετρο ήταν συνδεδεμένο με φορητό υπολογιστή όπου καταγράφονταν και αποθηκεύονταν όλες οι μετρήσεις. Συγκεκριμένα καταγράφονταν:

- Η FVC, η οποία είναι ο όγκος του αέρα που εξέρχεται από τους πνεύμονες μετά από μία ταχεία και βίαιη εκπνοή, αφού έχει προηγηθεί μια βαθύτατη εισπνοή. Οι φυσιολογικές τιμές είναι 60-70ml/kg. Καθώς με τη διαδικασία αυτή της εκπνοής αυξάνονται οι ενδοπνευμονικές πιέσεις χωρίς να αυξάνονται και οι ενδοπνευμονικές πιέσεις, το αποτέλεσμα είναι να κλείνουν πρώιμα οι βρόγχοι και να παγιδεύεται αέρας στις κυψελίδες σε μεγαλύτερο βαθμό, γεγονός που οδηγεί σε πρώιμο τέλος της εκπνοής. Συνεπώς, η FVC μπορεί να μειωθεί στις αποφρακτικές πνευμονοπάθειες π.χ ΧΑΠ, άσθμα. Η FVC επίσης, μειώνεται σχεδόν πάντα και στις περιοριστικές πνευμονοπάθειες π.χ παχυσαρκία, κυφοσκολίωση, αδυναμία των αναπνευστικών μυών και του διαφράγματος, καθώς η βαθύτατη εισπνοή που πρέπει να προηγηθεί περιορίζεται από τη μείωση της ενδοτοκότητας του θωρακικού τοιχώματος ή του πνεύμονα ή από αδυναμία των αναπνευστικών μυών. Η FVC εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την προσπάθεια και τη συνεργασία του ασθενούς.

- Ο FEV₁, οποίος είναι ο όγκος του αέρα που εξέρχεται από τους πνεύμονες στο πρώτο δευτερόλεπτο της ταχείας και βίαιης εκπνοής, αφού έχει προηγηθεί μια βαθύτατη εισπνοή. Φυσιολογικά το FEV₁ είναι 50-60ml/kg και αποτελεί περίπου το 75% του FVC, δηλαδή το 75% του αέρα στην ταχεία και βίαιη εκπνοή εξέρχεται τι 1^ο sec (FEV₁/ FVC =75%). Χρησιμοποιείται κυρίως ως μέτρο της σοβαρότητας των αποφρακτικών πνευμονοπαθειών, καθώς μείωση < 65% και <50% του προβλεπόμενου αποτελούν δείκτες μετρίου ή σοβαρού άσθματος ή ΧΑΠ, αντίστοιχα. Στις αποφρακτικές πνευμονοπάθειες το FEV₁ μειώνεται περισσότερο από το FVC, συνεπώς ο υπολογιζόμενος δείκτης FEV₁/ FVC ή αλλιώς δείκτης Tiffeneau, όπως αλλιώς λέγεται, μειώνεται σημαντικά και ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου. Το FEV₁ επίσης μειώνεται και στις περιοριστικές πνευμονοπάθειες λόγω των ίδιων μηχανισμών που οδηγούν και στη μείωση του FVC, αλλά η μείωσή του είναι ανάλογη με αυτή του FVC, με αποτέλεσμα ο δείκτης FEV₁/ FVC να είναι φυσιολογικός ή ακόμα και αυξημένος. Άρα η χρησιμότητα του δείκτη FEV₁/ FVC, ο οποίος υπολογίστηκε στη μελέτη μας είναι η διαφοροδιάγνωση των αποφρακτικών και περιοριστικών πνευμονοπαθειών. Το FEV₁ δεν εξαρτάται τόσο από τη συνεργασία του ασθενούς και είναι ευκολότερα αναπαραγώγιμο μέγεθος.

- Η PEF η οποία είναι η μέγιστη ροή που καταγράφεται στο στόμα όταν γίνεται βαθύτατη και βιαιότατη εκνοή, αφού έχει προηγηθεί μια βαθύτατη εισπνοή. Είναι καλός δείκτης του εύρους και των αντιστάσεων των μεγάλων αεραγωγών και την πνευμονικής ελαστικότητας. Σε αποφρακτικά νοσήματα μειώνεται ενώ σε περιοριστικά νοσήματα αυξάνεται. Η μέτρησή της επηρεάζεται από τη συνεργασία του ασθενούς.

Για τη διενέργεια όλων των σπιρομετρήσεων, οι ασθενείς τοποθετούνταν σε 30° ημικαθιστή θέση και η διαδικασία γινόταν τουλάχιστον 3 φορές, με την καλύτερη απόδοση να καταγράφεται και να αποθηκεύεται, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Πνευμονολόγων (European Respiratory Society - ERS) ⁴⁰⁸.



Εικόνα 25: Το φορητό σπιρόμετρο (PowerCube™, Ganshorn Medizin Electronic, Germany) με το οποίο πραγματοποιούνταν οι σπιρομετρήσεις στους ασθενείς.

Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο πεπειραμένο καθηγητή χειρουργό και την ίδια ώρα της ημέρας δηλ. από τις 8 π.μ έως τις 12:30 μ.μ. Η τομή σε όλα τα χειρουργεία ήταν μέση, μεταξύ της ξιφοειδούς απόφυσης και του ομφαλού. Αμέσως μετά την εισαγωγή τους στη χειρουργική αίθουσα οι ασθενείς συνδέονταν με σύστημα συνεχούς καταγραφής που περιελάμβανε ΗΚΓ, και παλμικό οξύμετρο, ενώ παράλληλα γινόνταν τουλάχιστον τρεις μη επεμβατικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης. Ο μέσος όρος των 3 τιμών

ήταν η προεγχειρητική αρτηριακή πίεση αναφοράς. Ακολούθως τοποθετούνταν περιφερικός φλεβικός καθετήρας 18G και άρχιζε στάγδην έγχυση ορού Ringers Lactate (L/R) με 10ml/kg IBW/h. Έπειτα τοποθετούνταν αρτηριακή γραμμή από όπου λαμβάνονταν αέρια αίματος (α/α) με τον ασθενή σε αέρα δωματίου και ακολούθως συνδέονταν με σύστημα συνεχούς καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Οι ασθενείς δεν ελάμβαναν προνάρκωση. Ακολούθως, με τον ασθενή σε καθιστή θέση και υπο αυστηρά άσηπτες συνθήκες, γινόταν η εισαγωγή του επισκληρίδιου καθετήρα μεταξύ των διαστημάτων Θ5 – Θ8 (όπου ήταν εφικτό), και αφού είχε προηγηθεί διήθηση του σημείου παρακέντησης με τοπικό αναισθητικό (ξυλοκαΐνη 2%). Για την επισκληρίδιο παρακέντηση χρησιμοποιήθηκαν βελόνες Tuohy 18G (Becton-Dickinson, NJ, USA), ενώ ο επισκληρίδιος καθετήρας ήταν 20G. Μετά την ανέρευση του επισκληριδίου χώρου με την τεχνική της «απώλειας αντίστασης αέρα» ο επισκληρίδιος καθετήρας προωθούνταν κατά 5-6 cm στον επισκληρίδιο χώρο. Προκειμένου να αποκλειστεί η υπαραχνοειδής ή η ενδαγγειακή τοποθέτηση του επισκληρίδιου καθετήρα χορηγούνταν δοκιμαστική δόση μίγματος (test dose) 3ml ξυλοκαΐνης 2% με 15γ επινεφρίνη (1:200.000) . Εφόσον στα επόμενα 20sec δεν αυξάνονταν οι σφύξεις κατά ~ 30 (αποκλεισμός ενδαγγειακής τοποθέτησης) ή στα επόμενα 4 λεπτά δεν υπήρχαν σημεία νευρικού αποκλεισμού (αποκλεισμός υπαραχνοειδούς τοποθέτησης), γινόταν εκτίμηση του ύψους του αισθητικού αποκλεισμού με τη χρήση τολουπίου εμποτισμένου σε αιθέρα και ο ασθενής εκτιμούσε τις αλλαγές στην αντίληψη της θερμοκρασίας.

Ακολούθως ο ασθενής τοποθετούνταν σε ύπτια θέση 30° anti-Tredelenburg με το κεφάλι σε θέση HELP (βλ. **Εικόνα 26**) και άρχιζε η προοξυγόνωση με οξυγόνο 100% για 5 λεπτά. Η εισαγωγή στην αναισθησία γινόταν με άπαξ χορήγηση προποφόλης 2mg/kg του διορθωμένου βάρους σώματος [Corrected Body Weight - CBW = IBW + 0,4 (TBW-IBW)] , ρεμιφεντανύλη 1μg/kg IBW και σουκκυνυλοχολίνη 1mg/kg IBW. Μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση η διατήρηση της αναισθησίας ήταν τυποποιημένη και γινόταν με στάγδην έγχυση προποφόλης στα 6mg/kgIBW/h και ρεμιφεντανύλης στα 0,1μg/kgIBW/min. Το βάθος αναισθησίας παρακολουθούνταν με τη χρήση του BIS με στόχο τιμές 45-55. Όταν παρατηρούνταν αύξηση των τιμών του BIS >55 ή αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης ή των σφύξεων >15% των προεγχειρητικών τιμών χορηγούσαμε άπαξ δόση ρεμιφεντανύλης 1μg/kg IBW και αυξάναμε τη στάγδην έγχυση ρεμιφεντανύλης από 0,1μg/kg IBW/min μέχρι και 1μg/kg IBW/min. Δεν χορηγήθηκαν άλλα οπιοειδή διεγχειρητικά.



Εικόνα 26: Θέση Head Elevated Laryngoscopy Position (HELP), που τοποθετούνταν οι ασθενείς για την εισαγωγή στην αναισθησία. Ο έξω ακουστικός πόρος είναι σε ευθεία με το στέρνο.

Όσον αφορά στον μηχανικό αερισμό, όλοι οι ασθενείς αερίζονταν με μίγμα οξυγόνου/αέρα ώστε $FiO_2=40-50\%$, και σε συνθήκες ελεγχόμενης πίεσης (Pressure Control mode) ώστε η μέγιστη πίεση των αεραγωγών (Peak Inspiratory Pressure – PIP) να μην ξεπερνά το 35mmHg, και το τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα (end-tidal PCO_2) να κυμαίνεται μεταξύ 35-40mmHg. Όσον αφορά στον νευρομυϊκό αποκλεισμό, χορηγούνταν ροκουρόνιο σύμφωνα με τις ενδείξεις του επιταχυνσιογράφου (TOF Watch SX[®]) στον προσαγωγό του αντίχειρα (βλ. **Εικόνα 27**), έτσι ώστε να υπάρχουν ικανοποιητικές συνθήκες νευρομυϊκού αποκλεισμού, δηλ. το ύψος της 4^{ης} απόκρισης του αντίχειρα να είναι λιγότερο από το 5% του ύψους της 1^{ης} απόκρισης ($T_4/T_1 < 5\%$). Επαναληπτικές δόσεις ροκουρόνιου χορηγούνταν όταν η ένδειξη του TOF Watch SX[®] στον προσαγωγό του αντίχειρα έφτανε το T2 ή όταν οι χειρουργικές συνθήκες το απαιτούσαν.



Εικόνα 27: Ο επιταχυνσιογράφος TOF Watch SX[®] που χρησιμοποιήθηκε για την παρακολούθηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Επίσης, μετά την εισαγωγή στην αναισθησία τοποθετούνταν κεντρικός φλεβικός καθετήρας με παρακέντηση της έσω σφαγίτιδας φλέβας, ο οποίος συνδέονταν με σύστημα συνεχούς καταγραφής της κεντρικής φλεβικής πίεσης (Central Venous Pressure – CVP). Επίσης, τοποθετούνταν από τους χειρουργούς καθετήρας ούρων για την παρακολούθηση της ωριαίας διούρησης.

Μετά το πέρας του χειρουργείου διακόπτονταν τα αναισθητικά φάρμακα και ο νευρομυϊκός αποκλεισμός αναστρεφόταν με τη χορήγηση sugammadex 2mg/kg CBW, εφόσον η ένδειξη του επιταχυνσιογράφου ήταν τουλάχιστον T2, δηλ. υπήρχαν τουλάχιστον 2 αποκρίσεις στον προσαγωγό του αντίχειρα. Ο ασθενής αποσπληνώνονταν όταν είχε αποκτήσει τη συνείδησή του, μπορούσε να σφίξει τη γροθιά και να σηκώσει το κεφάλι για 5sec και είχε επαρκή αερισμό σε αυτόματη αναπνοή ($V_T > 10\text{ml/kg IBW}$, $V_E > 100\text{ml/kg IBW}$). Ακολούθως, ο ασθενής παρέμενε στην ανάνηψη του χειρουργείου για 2 ώρες, για μετεγχειρητική παρακολούθηση. Κατά τη διάρκεια παραμονής του στην ανάνηψη ελάμβανε οξυγονοθεραπεία με MV 35%, ενώ μετά το πέρας των 2 ώρων, παρέμενε στον αέρα για 30 λεπτά και εφόσον τα αέρια αίματος ήταν ικανοποιητικά, ο ασθενής μεταφερόταν στη χειρουργική κλινική χωρίς οξυγονοθεραπεία.

Ο επισκληρίδιος καθετήρας απομακρύνονταν την 3^η μετεγχειρητική ημέρα και έκτοτε χορηγούνταν για αναλγησία I.V paracetamol 40mg x 2 και επιπρόσθετα άπαξ I.M πεθιδίνη 50mg, εφόσον το επίπεδο του πόνου κατά το βήχα ήταν VAS ≥ 2 . Σε όλους τους ασθενείς χορηγούνταν εντερική διατροφή (υγρά) την 4^η μετεγχειρητική ημέρα, δεδομένης βέβαια της επαναλειτουργίας του ΓΕΣ, ενώ έπαιρναν εξιτήριο την 7^η μετεγχειρητική ημέρα, εφόσον δεν υπήρχαν χειρουργικές ή άλλες επιπλοκές που παρέτειναν τη νοσηλεία τους.

2.3 Οι ομάδες του πρωτοκόλλου της μελέτης

Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία οι ασθενείς τυχαιοποιούνταν σε μία από τις εξής 6 ομάδες του πρωτοκόλλου, με τη μέθοδο του κλειστού φακέλου (βλ. Πίνακα 10) :

Ομάδα Α : Οι ασθενείς ελάμβαναν διεγχειρητικά, περίπου 45min πριν το αναμενόμενο τέλος του χειρουργείου, 2ml N/S 0,9% επισκληριδίως (προκειμένου να διασφαλιστεί η τυφλή μέθοδος). Μετά το πέρας του χειρουργείου η μετεγχειρητική αναλγησία αποτελούνταν από: α) λεβοβουπιβακαΐνη (LB) 0,1% μέσω θωρακικής επισκληριδίου ελεγχόμενης από τον ασθενή αναλγησία (PCEA) προγραμματισμένη να δίνει 5ml του διαλύματος λεβοβουπιβακαΐνης 0,1% με διάστημα αδράνειας 10 min, εφόσον ο ασθενής το απαιτούσε (με το πάτημα του αντίστοιχου κομβίου) και β) συνεχή έγχυση επισκληριδίως διαλύματος μορφίνης 0,2mg/h.

Ομάδα Β : Οι ασθενείς ελάμβαναν διεγχειρητικά, περίπου 45min πριν το αναμενόμενο τέλος του χειρουργείου, 1mg μορφίνης επισκληριδίως. Μετά το πέρας του χειρουργείου η μετεγχειρητική αναλγησία αποτελούνταν από: α) LB 0,1% μέσω PCEA (5ml, με διάστημα αδράνειας 10min) και β) συνεχή έγχυση επισκληριδίως διαλύματος μορφίνης 0,2mg/h.

Ομάδα C : Οι ασθενείς ελάμβαναν διεγχειρητικά, περίπου 45min πριν το αναμενόμενο τέλος του χειρουργείου, 2mg μορφίνης επισκληριδίως. Μετά το πέρας του χειρουργείου η μετεγχειρητική αναλγησία αποτελούνταν από: α) LB 0,1% μέσω PCEA (5ml, με διάστημα αδράνειας 10min) και β) συνεχή έγχυση επισκληριδίως διαλύματος μορφίνης 0,2mg/h.

Ομάδα D : Οι ασθενείς ελάμβαναν διεγχειρητικά, περίπου 45min πριν το αναμενόμενο τέλος του χειρουργείου, 2ml N/S 0,9% επισκληριδίως (προκειμένου να διασφαλιστεί η τυφλή μέθοδος). Μετά το πέρας του χειρουργείου η μετεγχειρητική αναλγησία αποτελούνταν από: α) LB 0,2% μέσω PCEA (5ml, με διάστημα αδράνειας 10min) και β) συνεχή έγχυση επισκληριδίως διαλύματος μορφίνης 0,2mg/h.

Ομάδα E : Οι ασθενείς ελάμβαναν διεγχειρητικά, περίπου 45min πριν το αναμενόμενο τέλος του χειρουργείου, 1mg μορφίνης επισκληριδίως. Μετά το πέρας του χειρουργείου η μετεγχειρητική αναλγησία αποτελούνταν από: α) LB 0,2% μέσω PCEA (5ml, με διάστημα αδράνειας 10min) και β) συνεχή έγχυση επισκληριδίως διαλύματος μορφίνης 0,2mg/h.

Ομάδα F : Οι ασθενείς ελάμβαναν διεγχειρητικά, περίπου 45min πριν το αναμενόμενο τέλος του χειρουργείου, 2mg μορφίνης επισκληριδίως. Μετά το πέρας του χειρουργείου η μετεγχειρητική αναλγησία αποτελούνταν από: α) LB 0,2% μέσω PCEA (5ml, με διάστημα αδράνειας 10min) και β) συνεχή έγχυση επισκληριδίως διαλύματος μορφίνης 0,2mg/h.

Ομάδα	Διεγχειρητική επισκληρίδιως χορήγηση φαρμάκων	Μετεγχειρητική επισκληρίδιως αναλγησία	
		Λεβοβουπιβακαΐνη μέσω PCEA	Μορφίνη σε συνεχή στάγδην έγχυση
Ομάδα Α	2 ml N/S 0,9%	0,1%	0,2mg/h
Ομάδα Β	1mg μορφίνη (2ml)	0,1%	0,2mg/h
Ομάδα C	2mg μορφίνη (2ml)	0,1%	0,2mg/h
Ομάδα D	2 ml N/S 0,9%	0,2%	0,2mg/h
Ομάδα E	1mg μορφίνη (2ml)	0,2%	0,2mg/h
Ομάδα F	2mg μορφίνη (2ml)	0,2%	0,2mg/h

Πίνακας 10 : Οι 6 ομάδες του πρωτοκόλλου.PCEA (5ml, lockout interval 10min).

Τα διαλύματα του πρωτοκόλλου παρασκευάζονταν ως εξής :

- Διεγχειρητικά η χορήγηση των δόσεων (1mg ή 2mg) της μορφίνης γίνονταν σε κωδικοποιημένες σύριγγες των 2ml (για να διασφαλιστεί η τυφλή μέθοδος).
- Λεβοβουπιβακαΐνη 0,1% : 500mg υδροχλωρικής λεβοβουπιβακαΐνης (Chirocaine® 5mg/ml, Abbott Srl, Italy) σε 500ml N/S 0,9%
- Λεβοβουπιβακαΐνη 0,2% : 1000mg υδροχλωρικής λεβοβουπιβακαΐνης (Chirocaine® 5mg/ml, Abbott Srl, Italy) σε 500ml N/S 0,9%
- Μορφίνη: 20 mg μορφίνης (Morfina cloridrato 10mg/ml) in 100ml N/S 0,9% (0,2mg/ml)

Σε όλες τις ομάδες το διάλυμα της μορφίνης δεν αναμίχθηκε με το διάλυμα της LB προκειμένου να διατηρηθεί η συνεχή στάγδην έγχυση της μορφίνης ανεξάρτητη από τις άπαξ δόσεις της LB. Αυτό επιτεύχθηκε με τη χρήση 2 αντλιών έγχυσης, μία για το διάλυμα της μορφίνης που προγραμματίστηκε να χορηγεί συνεχή στάγδην έγχυση με 1ml/h (δηλ. 0,2mg/h), και μία για το διάλυμα της LB που προγραμματίστηκε να χορηγεί μόνο άπαξ δόσεις 5ml με διάστημα αδράνειας τα 10min, χωρίς συνεχή έγχυση. Οι δύο αντλίες συνδέονταν, αμέσως μετά την αποσωλήνωση, μέσω three-way στον ίδιο επισκληρίδιο καθετήρα. Το κομβίο της PCEA αντλίας με το διάλυμα της LB δίνονταν στον ασθενή.

2.4 Συλλογή των δεδομένων

Η συλλογή των μετεγχειρητικών δεδομένων γινόταν από τον έναν ερευνητή (υποψήφια διδάκτορας), ο οποίος δεν γνώριζε το σχήμα της επισκληριδίου αναισθησίας.

- Το επίπεδο του μετεγχειρητικού πόνου, τόσο στην ηρεμία όσο και στο βήχα, με βάση την κλίμακα VAS εκτιμόταν από τον ασθενή και καταγράφονταν στα 5, 30, 45 min και 1, 2, 4, 6, 12, 24, 36, 48 h μετά την αποσωλήνωση.

- Στα ίδια διαστήματα επίσης, καταγράφονταν η κατανάλωση μορφίνης, λεβοβουπιβακαΐνης, καθώς, και ο αριθμός των άπαξ δόσεων λεβοβουπιβακαΐνης που ζητήθηκαν και αυτών που τελικώς χορηγήθηκαν από την αντλία της PCEA.

- Ο κινητικός αποκλεισμός βαθμολογούνταν στα ίδια διαστήματα, βάσει της κλίμακας Bromage όπου : 1) απουσία αποκλεισμού (0% βαθμός αποκλεισμού), εφόσον υπάρχει η ικανότητα πλήρους κάμψης των γονάτων και του άκρου πόδα, 2) μερικός αποκλεισμός (33% βαθμός αποκλεισμού), όταν υπάρχει μειωμένη ικανότητα κάμψης των γονάτων, 3) σχεδόν πλήρης αποκλεισμός (66% βαθμός αποκλεισμού) όταν υπάρχει αδυναμία κάμψης των γονάτων και 4) πλήρης αποκλεισμός (100% βαθμός αποκλεισμού) όταν υπάρχει αδυναμία κίνησης του γόνατος και του άκρου πόδα (βλ.14.3) ²³¹.

- Το επίπεδο καταστολής εκτιμόταν με βάση την τροποποιημένη κλίμακα Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) όπου : 0=κοιμισμένος, δεν αφυπνίζεται, 1=κοιμισμένος αλλά αφυπνίζεται, 2= υπνηλικός, 3= ξύπνιος αλλά πολύ ήρεμος, 4= ξύπνιος, φυσιολογικός ⁴⁰⁹.

- Στα ίδια χρονικά διαστήματα καταγράφονταν η Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ), Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (ΔΑΠ), Μέση Αρτηριακή Πίεση (ΜΑΠ), οι σφύξεις και η CVP.

- Σπιρομετρήσεις για την μετεγχειρητική παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας γίνονταν στις 4, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96 και 144 h μετά την αποσωλήνωση, εφόσον το επίπεδο του μετεγχειρητικού πόνου ήταν $VAS \leq 4$.

- Αέρια αίματος λαμβάνονταν στα ανωτέρω χρονικά διαστήματα, πριν την πραγματοποίηση της σπιρομέτρησης.

- Σε όλα τα χρονικά διαστήματα αξιολόγησης του ασθενούς, εκτιμόταν και καταγράφονταν η ικανότητά του να σηκωθεί όρθιος, να περπατήσει εντός ή εκτός δωματίου χωρίς βοήθεια.

- Η επαναλειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος εκτιμόταν, ρωτώντας τον ασθενή αν έχει παρατηρήσει και τότε ακριβώς, αέρια ή κόπρανα (όποιο από τα δύο ανέφερε πρώτα).

- Τέλος σε όλα τα χρονικά διαστήματα αξιολόγησης καταγράφονταν τυχόν επιπλοκές από την επισκληρίδιο αναλγησία ή παρενέργειες από τη μορφίνη ή το τοπικό αναισθητικό π.χ ναυτία, έμετος, κνησμός, αναπνευστική καταστολή πονοκέφαλος, πόνος στην πλάτη. Καταγράφονταν επίσης, τυχόν χορήγηση ναλοξόνης ως ανταγωνιστή της δράσης των οπιοειδών.

2.5 Διαδικασία τυχαιοποίησης και εξασφάλισης τυφλής μεθόδου

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στις 6 ομάδες με τη μέθοδο κλειστών φακέλων που περιείχαν το συνολικό αριθμό των μελών του δείγματος, κατανεμημένα ανά ομάδες με αύξοντα αριθμό. Συγκεκριμένα, μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, ένας τρίτος αναισθησιολόγος άνοιγε έναν αριθμημένο με αύξοντα αριθμό κλειστό φάκελο που περιείχε ένα τυχαιοποιημένο κωδικό που αντιστοιχούσε στην ομάδα για τον συγκεκριμένο ασθενή. Ακολουθώντας, ο ίδιος αναισθησιολόγος, ο οποίος ήταν ο μόνος που γνώριζε το σχήμα αναλγησίας, προετοίμαζε τα διαλύματα της μορφίνης και της λεβοβουπιβακαΐνης και ήταν υπεύθυνος για τη χορήγηση τόσο των διεγχειρητικών δόσεων N/S 0,9% ή μορφίνης, όσο και για τη σύνδεση και ρύθμιση των αντλιών έγχυσης μετά την αποσωλήνωση.

Οι δύο αναισθησιολόγοι που ήταν υπεύθυνοι για το χειρουργείο και έκαναν την προεγχειρητική εκτίμηση όσο και οι αναισθησιολόγοι που ήταν υπεύθυνοι για τη συλλογή των μετεγχειρητικών δεδομένων και την ανάλυσή τους, δεν γνώριζαν το αναλγητικό σχήμα.

2.6 Στοιχεία στατιστικής⁴¹⁰

Η στατιστική είναι η επιστήμη η οποία ασχολείται με τη συλλογή, επεξεργασία, ανάλυση και παρουσίαση αριθμητικών δεδομένων, τα οποία οδηγούν στη λήψη κάποιας απόφασης. Ο πληθυσμός (population) ο οποίος εξετάζεται, μπορεί να αποτελείται από μία σειρά ατόμων, αντικειμένων, ή γεγονότων τα οποία ενδιαφέρουν τον ερευνητή. Ως στατιστικό δείγμα (statistical sample) ορίζεται ένα τμήμα του πληθυσμού, το οποίο επιτρέπει τη γενίκευσή του ως προς το σύνολο του πληθυσμού.

Αν και η επιστήμη της στατιστικής προτείνει ένα μεγάλο σύνολο από τεχνικές για την οργάνωση και την ανάλυση των δεδομένων, αυτές οι τεχνικές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο γενικές κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία, η περιγραφική στατιστική (descriptive statistics), περιλαμβάνει μεθόδους για την οργάνωση,

απλοποίηση και συνοπτική παρουσίαση των δεδομένων. Αν και υπάρχουν πολλές τεχνικές που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία, η πιο διαδεδομένη είναι ο υπολογισμός της μέσης τιμής (mean) και της τυπικής απόκλισης (standard deviation).

Η δεύτερη κατηγορία, η στατιστική συμπερασματολογία (inferential statistics), περιλαμβάνει τεχνικές που επιτρέπουν την ανάλυση τέτοιων δεδομένων ώστε να γίνει εφικτή η εξαγωγή χρήσιμων και γενικεύσιμων συμπερασμάτων για τους πληθυσμούς, με βάση τις πληροφορίες που συλλέγονται από τα δείγματα. Ωστόσο, είναι προφανές ότι όσο αντιπροσωπευτικό και αν θεωρείται ένα δείγμα, δε μπορεί να παρέχει μια πιστή αναπαράσταση του πληθυσμού. Έτσι, πάντα θα υπάρχει μία ασυμφωνία, ή με άλλα λόγια ένα ποσοστό λάθους, ανάμεσα στο στατιστικό δείκτη που προκύπτει από το δείγμα, και την αντίστοιχη τιμή της παραμέτρου του πληθυσμού.

Με την ευρεία διάδοση των προσωπικών ηλεκτρονικών υπολογιστών (H/Y) και την χρήση των κατάλληλων στατιστικών προγραμμάτων (όπως π.χ. SPSS®-Statistical Package for Social Sciences, STATISTICA®, STATA®, κ.ά), εξασφαλίζεται σήμερα εύκολα η πρόσβαση για την επίλυση δύσκολων μαθηματικών και στατιστικών προβλημάτων.

2.6.1 Εισαγωγή στην Περιγραφική Στατιστική

Ως περιγραφική στατιστική ορίζεται το αρχικό στάδιο της λεπτομερούς ανάλυσης των μεταβλητών (δεδομένων, variables) που συλλέγονται με ποικίλη μεθοδολογία. Μεταβλητή ονομάζεται οποιοδήποτε χαρακτηριστικό ή κατάσταση παρουσιάζει αλλαγή, ή έχει διαφορετική τιμή για διαφορετικά υποκείμενα τα οποία ανήκουν σε ένα πληθυσμό ή ένα δείγμα. Η μεταβλητή που ελέγχει ο ερευνητής ονομάζεται ανεξάρτητη μεταβλητή (independent variable), ενώ αυτή που αποτελεί το αντικείμενο παρατήρησης ονομάζεται εξαρτημένη μεταβλητή (dependent variable). Το ζητούμενο για τον ερευνητή είναι να εξετάσει την επίδραση των διαφορετικών τιμών της ανεξάρτητης μεταβλητής στις τιμές της εξαρτημένες.

Οι μεταβλητές διακρίνονται σε ποσοτικές (numerical ή quantitative) και ποιοτικές (qualitative). Οι ποσοτικές μεταβλητές χωρίζονται σε συνεχείς (continuous) και σε ασυνεχείς (discrete). Οι συνεχείς μεταβλητές χαρακτηρίζονται από σταθερά μαθηματικά διαστήματα μεταξύ των επιμέρους τιμών, που λαμβάνουν και έχουν ως σημείο αναφοράς το 0. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η ηλικία, το σωματικό βάρος και η διάρκεια δράσης κάποιου φαρμάκου. Αντίθετα, ασυνεχείς μεταβλητές μπορεί να λάβουν μόνο ορισμένες αριθμητικές τιμές. Οι μεταβλητές αυτές δεν εμφανίζουν ως σημείο αναφοράς το 0 και συνεπώς είναι αδύνατον να προσδιορισθούν ίδιες αποστάσεις μεταξύ τους. Έτσι π.χ. η θερμοκρασία 40 °C δεν

είναι διπλάσια εκείνης των 20 °C. Αντίστοιχα παραδείγματα αποτελούν επίσης οι βιολογικές πιέσεις, που βασίζονται στη σχέση όπου 1 atm = 760 mmHg.

Περιγραφή του Κεντρικού Σημείου

Ως **μέση τιμή (μέσος όρος, mean)** ορίζεται το άθροισμα των τιμών των επιμέρους παρατηρήσεων, διαιρημένο με το συνολικό αριθμό των μετρήσεων, σύμφωνα με τον παρακάτω μαθηματικό τύπο :

$$\mu = \bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Όπου $\mu = \bar{x}$ = μέση τιμή, $\sum x$ = το αλγεβρικό άθροισμα και n = ο συνολικός αριθμός μετρήσεων.

Ως **διάμεσος (διάμεση τιμή, median)** ορίζεται η τιμή εκείνη μίας σειράς παρατηρήσεων κάποιας μεταβλητής, που είναι συγχρόνως μεγαλύτερη από τις μισές τιμές και μικρότερη από τις άλλες μισές. Η θέση του διαμέσου σε μία σειρά παρατηρήσεων μίας μεταβλητής καθορίζεται, σύμφωνα με το μαθηματικό τύπο:

$$\frac{n+1}{2}$$

Εάν ο αριθμός των παρατηρήσεων είναι ζυγός, τότε η θέση της τιμής του διαμέσου είναι η αμέσως επόμενη που προκύπτει από τον ως άνω μαθηματικό τύπο. Η τιμή του διαμέσου προσεγγίζει με περισσότερη ακρίβεια το κεντρικό σημείο ενός δείγματος, όταν υπάρχουν προβλήματα ασύμμετρης κατανομής.

Περιγραφή του Βαθμού Διασποράς των Παρατηρήσεων Ποσοτικών Μεταβλητών

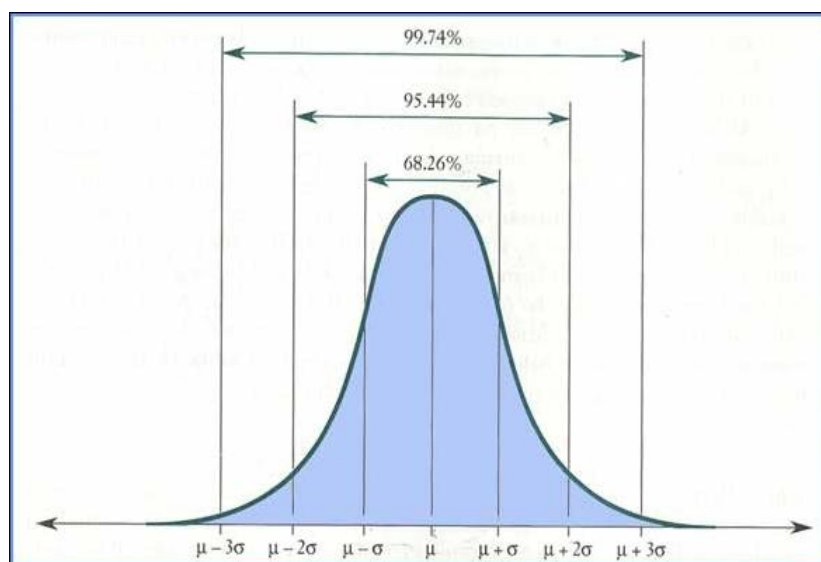
Η μεταβλητότητα (variation) είναι η βασική ιδιότητα όλων των βιολογικών μεταβλητών, που συλλέγονται ή παρατηρούνται στην καθημερινή πράξη και συμπεραίνει ότι όλες οι τιμές των μεταβλητών δεν είναι σταθερές ή απόλυτες, αλλά εκφράζονται εντός κάποιων, φυσιολογικών, ορίων (εύρος, range). Συνεπώς, προκειμένου ένα δείγμα να περιγραφεί σωστά δεν επαρκεί μόνο ο προσδιορισμός του κεντρικού του σημείου, διότι η μεμονωμένη αυτή τιμή από μόνη της δεν περιγράφει καθόλου την κατανομή των δεδομένων και συνεπώς τη διασπορά τους γύρω από το κεντρικό σημείο του δείγματος. Αντίθετα, ο βαθμός διασποράς των παρατηρήσεων περιγράφεται με ακρίβεια μέσω της σταθερής απόκλισης των τιμών των παρατηρήσεων. Η αναγκαία χρήση της μεταβλητότητας δυσχεραίνει την

ταυτόχρονη περιγραφή του κεντρικού σημείου (π.χ. μέσος όρος) και της διασποράς των παρατηρήσεων (μεταβλητότητα) με τις ίδιες μονάδες μέτρησης. Προκειμένου να μην υπάρχει αυτό το πρόβλημα έχει καθιερωθεί διεθνώς η χρήση της σταθερής απόκλισης, που αποτελεί όμοιο μέγεθος συγκριτικά με τη μεταβλητότητα.

Η σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD) εκφράζεται μαθηματικά ως η τετραγωνική ρίζα της μεταβλητότητας και συνεπώς εμφανίζει τις ίδιες μονάδες μέτρησης με τις παρατηρήσεις και τα μέτρα περιγραφής του κεντρικού σημείου, σύμφωνα με τον μαθηματικό τύπο:

$$SD = \sqrt{V} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n}}$$

Όσο μικρότερη η τιμή της σταθερής απόκλισης, τόσο μικρότερη η διασπορά των δεδομένων γύρω από τη μέση τιμή. Επιπλέον, το μέγεθος της σταθερής απόκλισης σε παρατηρήσεις που εμφανίζουν συμμετρική διασπορά σύμφωνα με τη φυσιολογική κωδωνοειδή κατανομή (τυπική κατανομή κατά Gauss, normal ή Gaussian distribution, **εικόνα 28**) περιέχει επίσης την πληροφορία ότι 68.27% των τιμών βρίσκονται εντός των ορίων μίας σταθερής απόκλισης, το 95.45% των τιμών βρίσκονται εντός των ορίων δύο και το 99.73% εντός των ορίων τριών σταθερών αποκλίσεων αντίστοιχα.



Εικόνα 28 : Κανονική Κατανομή κατά Gauss: Η κανονική κωδωνοειδής κατανομή κατά Gauss, περιλαμβάνει το 68.27% των τιμών εντός των ορίων μίας σταθερής απόκλισης (SD) εκατέρωθεν της μέσης τιμής, το 95.45% των τιμών εντός των ορίων δύο και το 99.73% εντός των ορίων τριών SD αντίστοιχα. μ = μέση τιμή, σ = σταθερά απόκλισης (SD) .

2.6.2 Εισαγωγή στην στατιστική συμπερασματολογία

Μετά την περιγραφή των αποτελεσμάτων ενός στατιστικού δείγματος με τις τεχνικές της περιγραφικής στατιστικής, εκείνο που ενδιαφέρει είναι η γενίκευσή τους στον γενικό πληθυσμό.

Εισαγωγή στις Δοκιμασίες Σημαντικότητας και στα Στατιστικά Κριτήρια - Στατιστικά Σφάλματα Τύπου I και II

Η γενίκευση των αποτελεσμάτων ενός δείγματος στον γενικό πληθυσμό μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με τη χρήση δοκιμασιών στατιστικής σημαντικότητας είτε μέσω των διαστημάτων εμπιστοσύνης. Και οι δύο αυτές τεχνικές προϋποθέτουν τυχαία δειγματοληψία, ενώ είναι αυτονόητο ότι δεν μπορεί να είναι πάντα ίδιες. Εξαρτώνται από την διάκριση των μεταβλητών και διαφοροποιούνται ανάλογα με την κατανομή και επιμέρους μορφή του, υπό εξέταση, δείγματος. Μετά τη συλλογή των δεδομένων και την ανάλυσή τους με μεθόδους περιγραφικής στατιστικής, ελέγχεται η κατανομή των μεταβλητών και ακολούθως εφαρμόζονται τα εξής βήματα:

(1): *Αρχικά πρέπει να μετατραπεί το ερευνητικό ερώτημα σε ερώτημα στατιστικής υπόθεσης:* Ορίζεται μία μηδενική υπόθεση (null hypothesis, H_0) η οποία είναι συνήθως αρνητική και περιγράφει ότι τα ευρήματα των δύο ομάδων δεν διαφέρουν μεταξύ τους. Επιπρόσθετα, ορίζεται μία εκ διαμέτρου αντίθετη, εναλλακτική υπόθεση (alternative hypothesis, H_1), η οποία είναι θετική και περιγράφει ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στα ευρήματα μεταξύ των δύο ομάδων.

(2): *Επιλογή της κατάλληλης στατιστικής μεθόδου για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης:* Οι στατιστικές μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση πιθανών σημαντικών διαφορών στις μέσες τιμές και στις σταθερές αποκλίσεις ανάμεσα σε δύο (ή περισσότερες ομάδες) βασίζονται σε διαφορετικά στατιστικά κριτήρια (test - statistic), όπως κριτήρια t , F κ.α.

(3): *Επιλογή του κριτηρίου σημαντικότητας "α" (άλφα):* Το κριτήριο σημαντικότητας "α" (level of significance "α") πρέπει να καθορίζεται συνήθως πριν από τη στατιστική ανάλυση και περιγράφεται με το ελληνικό γράμμα "α". Το επίπεδο αυτό καθορίζει την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη κατανομής (π.χ. κωδωνοειδής καμπύλη Gauss, εφόσον πρόκειται για ποσοτική μεταβλητή με αριθμό συμμετεχόντων ασθενών $n \geq 30$). Η πιθανότητα αυτή θα πρέπει να επιλεγεί ως μικρή (καθορίζεται μεταξύ 0.05, 0.01 ή 0.001 αντίστοιχα), εφόσον ο ερευνητής δεν επιθυμεί εσφαλμένα (εξαιτίας του ότι τα ευρήματα μεταξύ των δύο ομάδων δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους) να απορρίψει την H_0 . Εάν στο σημείο αυτό, λόγω εσφαλμένης επιλογής στατιστικού κριτηρίου απορριφθεί η H_0 , ενώ στην πραγματικότητα αυτό δεν υφίσταται, υπάρχει κίνδυνος να περιγράψει ο ερευνητής

“σημαντικές διαφορές” ανάμεσα στις δύο ομάδες, ενώ αυτό δεν προκύπτει από τα αποτελέσματά του, και να διαπράξει το στατιστικό σφάλμα τύπου I (type I error). Αυτό σημαίνει με άλλα λόγια, ότι ο ερευνητής απορρίπτει τη μηδενική υπόθεση (H_0), θεωρώντας την εναλλακτική υπόθεση (H_1) ως σωστή ενώ αυτό δεν αντιστοιχεί στα δεδομένα του.

Συνήθως όμως δεν αναφέρεται σε δημοσιευμένες επιστημονικές εργασίες το κριτήριο σημαντικότητας “ α ”, αλλά ο όρος “επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας P ”. Το μέγεθος του “ P ” εξαρτάται από τη στατιστική δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε και σχετίζεται με την πιθανότητα να υπάρξει ένα αποτέλεσμα πιο ακραίο από αυτό που παρατηρήθηκε (δηλ. να βρίσκεται στην περιοχή απόρριψης της κατανομής) εάν η μηδενική υπόθεση (H_0) είναι σωστή. Στη στατιστική επιλέγονται κατόπιν συμφωνίας τρία επιμέρους επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας: $P < 0.05$ (ή $< 5\%$), $P < 0.01$ (ή $< 1\%$) και $P < 0.001$ (ή $< 0.1\%$).

Με τον όρο “ P ” περιγράφεται επιπρόσθετα η πιθανότητα να διαπράξει κάποιος το στατιστικό σφάλμα τύπου II (type II error), υποστηρίζοντας ότι η ομάδα πρωτοκόλλου δεν διαφέρει σημαντικά από την ομάδα ελέγχου, ενώ αυτό δεν αντιστοιχεί στην πραγματικότητα. Με άλλα λόγια το στατιστικό σφάλμα τύπου II διαπράττει εκείνος ο οποίος, δεν απορρίπτει την μηδενική υπόθεση (H_0) η οποία όντως μπορεί στην συγκεκριμένη περίπτωση να είναι λανθασμένη και έτσι δεν δέχεται την εναλλακτική υπόθεση (H_1) η οποία όντως μπορεί να είναι σωστή. Το σφάλμα αυτό περιγράφεται με το ελληνικό γράμμα “ β ”.

(4): *Υπολογισμοί* : με την βοήθεια διαφόρων προγραμμάτων για H/Y .

(5): *Στατιστική Συμπερασματολογία*: Επικράτηση ή απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης και αναγωγή συμπερασμάτων ως προς τη σχέση του υπό εξέταση στατιστικού δείγματος με το στατιστικό πληθυσμό.

Ανάλυση Ισχύος Μελετών

Η ανάλυση ισχύος (*power analysis*) είναι μία από τις πιο σημαντικές στατιστικές δοκιμασίες για τον έλεγχο στατιστικών υποθέσεων. Ως *δύναμη* (ισχύς, *power*) κάποιας επιστημονικής μελέτης ορίζεται η πιθανότητα να απορρίψει ο ερευνητής την μηδενική υπόθεση (H_0), ενώ αυτή όντως είναι εσφαλμένη ή να αποδεχθεί την εναλλακτική υπόθεση εάν όντως η εναλλακτική υπόθεση (H_1) είναι σωστή, σύμφωνα με τον τύπο:

$$\text{Ισχύς επιστημονικής μελέτης} = 1 - \beta$$

όπου β = πιθανότητα στατιστικού σφάλματος τύπου II.

Με απλά λόγια η δύναμη κάποιας μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι η υποτιθέμενη μελέτη έχει επαρκή στατιστική ισχύ να ανιχνεύσει πραγματικές διαφορές.

2.6.3 Ανάλυση ποσοτικών μεταβλητών

Η ανάλυση των ποσοτικών μεταβλητών μπορεί να επιτευχθεί με παραμετρικές ή με μη- παραμετρικές δοκιμασίες. Στην περίπτωση όπου η κατανομή των πληθυσμών από τους οποίους προέρχονται τα μελετώμενα «δείγματα» είναι η κανονική κατανομή (normal distribution), τότε χρησιμο- ποιούνται οι παραμετρικές μέθοδοι (parametric methods), ενώ στην περίπτωση που δεν είναι η κανονική κατανομή χρησιμοποιούνται οι μη παραμετρικές μέθοδοι:

2.6.3.1 Παραμετρικές δοκιμασίες

Η δοκιμασία t του Student

Ο W. Gosset είναι ο πρώτος που εφάρμοσε τη δοκιμασία αυτή, ο οποίος όμως υποχρεώθηκε από τον εργοδότη του να τη δημοσιεύσει με το ψευδώνυμο "Student". Πρόκειται για την πλέον διαδεδομένη και πολλές φορές κακώς χρησιμοποιημένη δοκιμασία στις βιοϊατρικές επιστήμες. Στην περίπτωση όπου τα «δείγματα» είναι δύο και ανεξάρτητα μεταξύ τους χρησιμοποιείται ο στατιστικός έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα (independent ή unpaired samples t-test). Στην περίπτωση όπου τα «δείγματα» είναι δύο, αλλά ανά ζεύγη, οπότε για κάθε παρατήρηση στην πρώτη ομάδα υπάρχει μια αντίστοιχη παρατήρηση στη δεύτερη ομάδα, χρησιμοποιείται ο έλεγχος t για δείγματα ανά ζεύγη (paired samples t-test). Στους δύο αυτούς ελέγχους t, η μηδενική υπόθεση που ελέγχεται είναι ότι οι μέσες τιμές της ποσοτικής μεταβλητής στους δύο πληθυσμούς από τους οποίους προέρχονται τα μελετώμενα «δείγματα» είναι ίσες. Έτσι, υπολογίζονται η τιμή p, η διαφορά μεταξύ των μέσων των δύο «δειγμάτων» και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά αυτή. Όπως προαναφέρθηκε, όταν η τιμή p είναι μικρότερη από την τιμή α, η οποία συνήθως ορίζεται στο επίπεδο του 0,05, τότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και η διαφορά μεταξύ των μέσων των δύο πληθυσμών είναι στατιστικώς σημαντική.

Η δοκιμασία t-test θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν πληρούνται οι εξής προϋποθέσεις :

(α) όταν ο αριθμός των παρατηρήσεων είναι μικρός (< 30) και η μορφή της κατανομής άγνωστη

(β) όταν ο αριθμός των παρατηρήσεων είναι μικρός (< 30) και η κατανομή είναι ασύμμετρη

(γ) όταν ο αριθμός των παρατηρήσεων είναι σχετικά μεγάλος και η κατανομή ασύμμετρη

(δ) όταν, ανεξάρτητα από τον αριθμό των παρατηρήσεων, η κατανομή είναι πολυκόρυφη.

Ανάλυση Πολλαπλών Ομάδων: Ανάλυση Μεταβλητότητας

Η ανάλυση μεταβλητότητας (ανάλυση διακύμανσης, analysis of variance, ANOVA) απαντά στο ερώτημα εάν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τιμών μεταβλητότητας διαφόρων ανεξάρτητων ομάδων, χωρίς να αναδεικνύει ποιες από τις ομάδες ακριβώς διαφέρουν μεταξύ τους. Το ρόλο αυτό αναλαμβάνουν εκ των υστέρων διάφορες δοκιμασίες (μεταγενέστερα test, post-hoc tests π.χ Tukey), οι οποίες χρησιμοποιούνται μετά τη χρήση της ANOVA και υπό την προϋπόθεση ότι έχουν αναδειχθεί σημαντικές διαφορές.

Η ανάλυση μεταβλητότητας ως παραμετρική δοκιμασία διαχωρίζεται σε (α) ανάλυση μεταβλητότητας προς μια κατεύθυνση (one-way analysis of variance) και (β) ανάλυση μεταβλητότητας προς δύο κατευθύνσεις (two-way analysis of variance)

Η ANOVA προς μια κατεύθυνση επιτρέπει τη σύγκριση ≥ 3 ομάδων, ενώ εμφανίζει ομοιότητες σχεδιασμού με το t- test δύο ανεξάρτητων δειγμάτων, το οποίο υπολογίζει, το πηλίκο της διαφοράς των μέσων όρων δύο δειγμάτων προς την τετραγωνική ρίζα του αθροίσματος των τετραγώνων των SEM των δύο μέσων όρων. Αντίθετα προς τη δοκιμασία αυτή, η ANOVA υπολογίζει το στατιστικό κριτήριο F, ως το πηλίκο της μεταβλητότητας μεταξύ όλων των ομάδων (variance between groups, V_B) προς τη μέση τιμή της μεταβλητότητας εντός των ομάδων (variance within groups, V_W) που εξετάζει, σύμφωνα με τον τύπο:

$$F = \frac{V_B}{V_W}$$

όπου F = το στατιστικό κριτήριο της ANOVA, V_B = η μεταβλητότητα μεταξύ των ομάδων και V_W = η μεταβλητότητα εντός των ομάδων.

Ο όρος μεταβλητότητα μεταξύ (V_B) ή εντός των ομάδων (V_W) που εξετάζονται ορίζεται, ως το πηλίκο του αλγεβρικού αθροίσματος των τετραγώνων των αποκλίσεων των παρατηρήσεων από τη μέση τιμή προς το συνολικό αριθμό μετρήσεων, είτε μεταξύ (V_B), είτε εντός (V_W) των ομάδων, αντίστοιχα.

Μετά τον υπολογισμό του στατιστικού κριτηρίου F, υπολογίζεται η στατιστική

σημαντικότητα P εφάμιλλα με test που έχουν ήδη περιγραφεί. Ακολούθως όμως, εφαρμόζονται μία ή περισσότερες από τις εξής μεταγενέστερες (post-hoc) δοκιμασίες: Dunnett, Newman-Keuls, Duncan, Scheffe, Tuckey κλπ. Οι δοκιμασίες αυτές αναδεικνύουν όχι μόνο τις ομάδες που διαφέρουν μεταξύ τους, αλλά και το ακριβές επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας.

Η ANOVA προς δύο κατευθύνσεις επιτρέπει τη σύγκριση ≥ 3 ομάδων, με ταυτόχρονη ανάλυση δύο ανεξάρτητων παραγόντων. Η δοκιμασία αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν πρέπει να αναλυθούν ≥ 3 ομάδες ασθενών στις οποίες πραγματοποιούνται ≥ 2 μετρήσεις σε κάθε ασθενή αντίστοιχα. Επιτρέπει π.χ., την αξιολόγηση της επίδρασης κάποιων φαρμάκων σε συγκεκριμένες μεταβλητές, μετά από προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα (π.χ. μετά από 1', 2', 5', 10', 30' κλπ.). Αντίστοιχα με την ANOVA προς μία διεύθυνση, υπολογίζεται και στη δοκιμασία αυτή αρχικά το στατιστικό κριτήριο F , από το οποίο προκύπτει εάν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες. Επιπρόσθετα, απαιτείται και εδώ η χρήση μεταγενέστερων δοκιμασιών για τις επιμέρους συγκρίσεις των παραγόντων που εξετάζονται.

2.6.3.2 Μη Παραμετρικές δοκιμασίες

Οι δοκιμασίες Mann-Whitney-U και Wilcoxon

Οι μη παραμετρικές δοκιμασίες (distribution-free, non-parametric tests) εφαρμόζονται σε ποσοτικές μεταβλητές που δεν υπόκεινται σε κανονική κατανομή κατά Gauss, όπως και σε ιεραρχικά διατάξιμες μεταβλητές. Οι δοκιμασίες αυτές εμφανίζουν, συγκριτικά με τις παραμετρικές δοκιμασίες, συγκεκριμένα πλεονεκτήματα:

(α) προφυλάσσουν τον ερευνητή, σε περίπτωση αδυναμίας απόδειξης κανονικής κατανομής των δεδομένων της μελέτης που ελέγχει, από εσφαλμένη ανάδειξη υπερβολικά χαμηλών τιμών P ή μικρών διαστημάτων εμπιστοσύνης, τιμών συνεπώς που δεν ισχύουν στην πραγματικότητα (στατιστικό σφάλμα τύπου I),

(β) μπορεί να εφαρμοσθούν σε μελέτες ανεξάρτητα από τον αριθμό παρατηρήσεων,

(γ) είναι χρήσιμες για την ανάλυση ποσοτικών μεταβλητών που υπόκεινται σε έκδηλα μη κανονικές κατανομές και

(δ) μπορεί να εφαρμοσθούν για την ανάλυση διατάξιμων μεταβλητών.

Οι μη παραμετρικές δοκιμασίες διαχωρίζονται ως εξής:

(1) το Mann-Whitney U-test, μία δοκιμασία που αντιστοιχεί στην δοκιμασία t-test δύο ανεξάρτητων δειγμάτων

(2) τη δοκιμασία Wilcoxon για παρατηρήσεις κατά ζεύξη (Wilcoxon matched ranks test) μία δοκιμασία που αντιστοιχεί στην δοκιμασία t-test κατά ζεύγη και

(3) τη δοκιμασία Wilcoxon για παρατηρήσεις χωρίς αντιστοιχία (Wilcoxon paired-sample test) μία δοκιμασία που επίσης αντιστοιχεί στην δοκιμασία t-test κατά ζεύγη.

Τα μειονεκτήματα των μη παραμετρικών μεθόδων είναι ότι

(α) δεν επιτρέπουν τον υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης

(β) δεν μπορούν να εφαρμοσθούν για την επίλυση σύνθετων προβλημάτων

(γ) εμφανίζουν μικρότερη στατιστική ισχύ συγκριτικά με τις παραμετρικές μεθόδους.

Ανάλυση Πολλαπλών Ομάδων: Μη Παραμετρική Ανάλυση Μεταβλητότητας

Η ανάλυση μεταβλητότητας για μη παραμετρικές μεταβλητές διαχωρίζεται σε

(α) ανάλυση μεταβλητότητας κατά Kruskal - Wallis (Kruskal - Wallis ANOVA)

(β) ανάλυση μεταβλητότητας κατά Friedman (Friedman ANOVA, Friedman's test)

Η ANOVA κατά Kruskal - Wallis χρησιμοποιείται για ποσοτικές μεταβλητές που δεν εμφανίζουν φυσιολογική κατανομή, ενώ επιτρέπει και την ανάλυση ποιοτικών (διατάξιμων κυρίως) μεταβλητών. Συμπεριλαμβάνει ένα συνδυασμό στατιστικών τεχνικών όπως της ANOVA προς μια διεύθυνση και του Mann-Whitney U-test. Επιτρέπει επίσης την εφαρμογή μεταγενέστερων δοκιμασιών (μη παραμετρικό test κατά Newman-Keuls), το οποίο όμως προϋποθέτει ίδιους αριθμούς παρατηρήσεων (n) των ομάδων που αναλύονται.

Η ANOVA κατά Friedman είναι ένα μη παραμετρικό test της ANOVA προς δύο διευθύνσεις. Και αυτή η δοκιμασία επιτρέπει την εφαρμογή μεταγενέστερων δοκιμασιών. Η δοκιμασία Friedman βασίζεται στην ιεράρχηση (ranking) των τιμών των παρατηρήσεων σε κάθε ομάδα: Εδώ συγκρίνονται δύο ή περισσότερες ομάδες παρατηρήσεων: το "πριν" με το "μετά", άρα για κάθε παρατήρηση η ιεράρχηση μπορεί να έχει την τιμή 1 ή 2. Στη συνέχεια η μέση τιμή των ιεραρχήσεων (mean ranking) της πρώτης ομάδας συγκρίνεται με το mean ranking της δεύτερης. Η «μηδενική υπόθεση» είναι ότι οι συγκρινόμενες ομάδες είναι ίδιες, άρα δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ τους. Η δοκιμασία βασίζεται στην ιδέα ότι εάν δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων η ιεράρχηση για κάθε ομάδα παρατηρήσεων θα είναι τυχαία, άρα οι μέσες τιμές των ιεραρχήσεων (mean ranking) των ομάδων δε θα διαφέρουν.

2.7 Στατιστική ανάλυση παρούσας μελέτης

Για να έχει η παρούσα μελέτη ικανοποιητική ισχύ διενεργήθηκε ανάλυση ισχύος για τον καθορισμό του απαιτούμενου αριθμού των ασθενών. Ο υπολογισμός του δείγματος έγινε με βάση την διαφορά στην κατανάλωση λεβοβουπιβακαΐνης στις 48 h. Υπολογίσαμε ότι 14 ασθενείς ανά ομάδα ήταν αρκετοί για να ανιχνευτεί στατιστικά σημαντική διαφορά (πιθανότητα στατιστικού σφάλματος $\alpha=0.05$ και υπολογισμένη ισχύς power analysis=90%) βασιζόμενοι σε δεδομένα από προκαταρκτικές μελέτες της κλινικής μας. Ακολουθώντας, αυξήσαμε το δείγμα κατά 15% ώστε να εξαλειφθούν τυχόν εσφαλμένες υποθέσεις. Συνεπώς καταλήξαμε στους 16 ασθενείς σε κάθε ομάδα. Το δείγμα αυτό των 16 ασθενών ανά ομάδα μας επέτρεψε, επίσης, να ανιχνεύσουμε διαφορές στο μέσο χρόνο επαναλειτουργίας του εντέρου και κινητοποίησης των ασθενών με ισχύ 87% και 85% αντιστοίχως, με πιθανότητα στατιστικού σφάλματος $\alpha=0,05$.

Η σύγκριση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των βασικών χαρακτηριστικών πριν από την έναρξη της μελέτης (baseline) πραγματοποιήθηκε με το Student's t-test. Η στατιστική ανάλυση για τη σύγκριση των διαβαθμιζόμενων μεταβλητών έγινε με τη χρήση της ανάλυσης μεταβλητότητας διπλής κατεύθυνσης (two-way analysis of variance, ANOVA), ακολουθούμενη με το Mann-Whitney U-test. Η ανάλυση των συνεχών μεταβλητών εντός των ίδιων ομάδων έγινε με τη χρήση της ανάλυσης μεταβλητότητας μονής κατεύθυνσης (one-way ANOVA) ακολουθούμενη με μεταγενέστερο τεστ (Tukey) και τη χρήση της μεθόδου ομαλοποίησης Bonferroni's για τη σύγκριση με τις βασικές τιμές (baseline). Οι ποιοτικές μεταβλητές αναλύθηκαν με τη μέθοδο κατά Kruskal-Wallis ANOVA ακολουθούμενη, εφόσον προέκυπτε στατιστική σημαντικότητα με το μεταγενέστερο Mann-Whitney U-test για αναλύσεις μεταξύ των ομάδων ή με τη μέθοδο Friedman ANOVA ακολουθούμενη με το Wilcoxon matched-pairs signed rank test για αναλύσεις επαναλαμβανόμενων ποιοτικών μεταβλητών εντός της ίδιας ομάδας. Οι κατηγορικές μεταβλητές ανάμεσα στις ομάδες αναλύθηκαν με τη χρήση του Fisher's Exact test.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τα στατιστικά προγράμματα STATA, version 10 (StataCorp LP, College Station, TX, USA), PRISM 5.03 και StatMate 2 (GraphPad Prism, La Jolla, CA USA). Όλα τα αποτελέσματα στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται σαν μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (mean $\pm$ SD) για μεταβλητές με κανονική κατανομή, σαν διάμεσος τιμή (median) με αναγραφή της ελάχιστης (min) και της μέγιστης τιμής (max) για μεταβλητές με μη κανονική κατανομή και, τέλος, σαν απόλυτοι αριθμοί και επί τοις % για ποιοτικές μεταβλητές. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το 5% ($P < 0.05$).

3. Αποτελέσματα

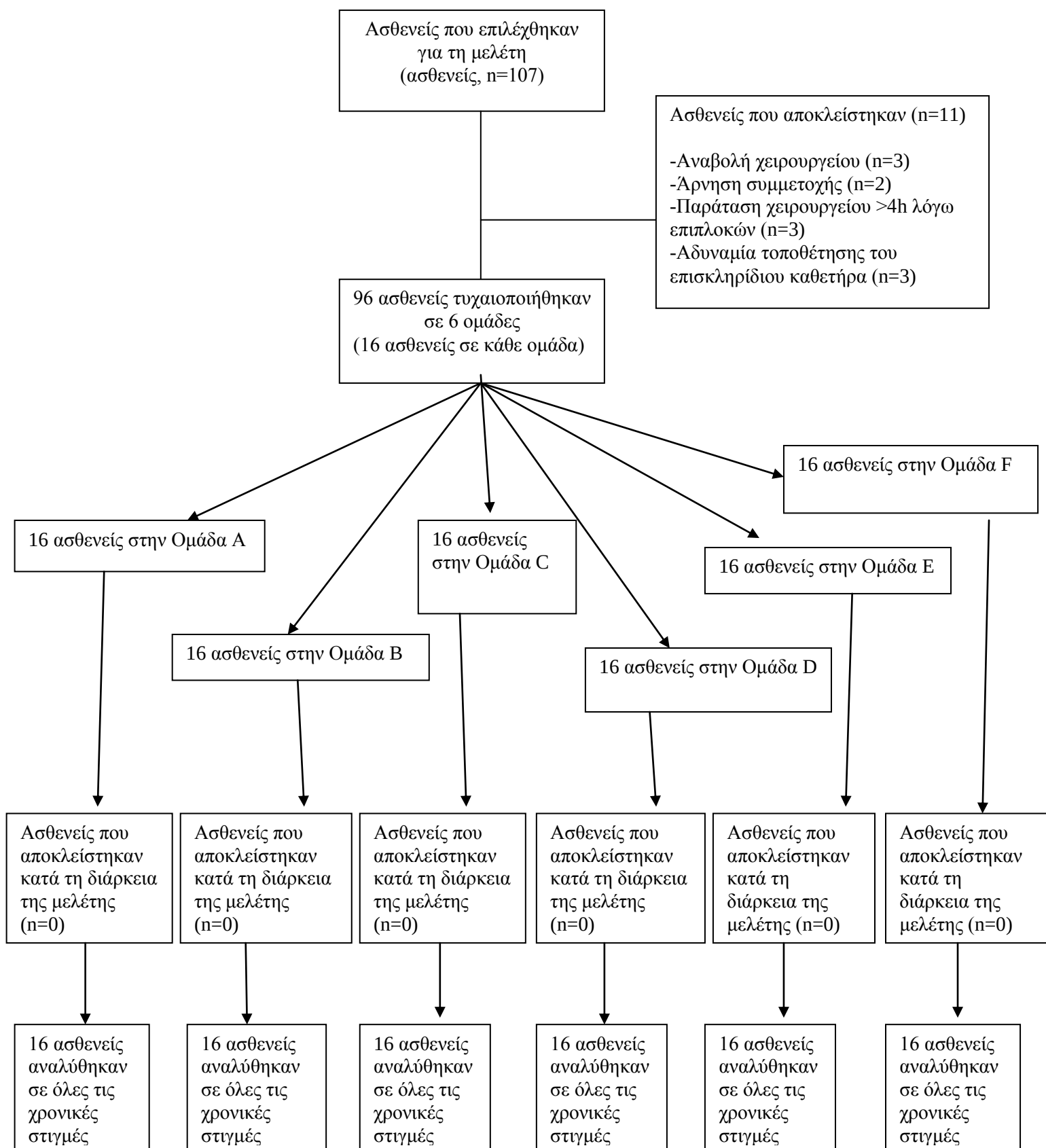
3.1 Σχεδιάγραμμα μελέτης και δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών

Η παρούσα μελέτη είναι προοπτική τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη. Από τους 107 παχύσαρκους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και θα υποβάλλονταν σε ανοικτή χολοπαγκρεατική εκτροπή με Roux-En-Y γαστρική παράκαμψη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, αποκλείστηκαν οι 11 ασθενείς: 3 λόγω αναβολής του χειρουργείου, 2 αρνήθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη, 3 λόγω παράτασης του χειρουργείου πέραν των 4h, και 3 λόγω αδυναμίας τοποθέτησης του επισκληριδίου καθετήρα. Τελικώς τυχαιοποιήθηκαν και αναλυθηκαν συνολικά 96 ασθενείς σε κάθε μία από τις 6 ομάδες (16 ασθενείς σε κάθε ομάδα). Δεν υπήρχαν απώλειες ή αποκλεισμοί ασθενών σε καμία από τις ομάδες. Στο **σχεδιάγραμμα 13** φαίνεται η δομή και η συμμετοχή των ασθενών στη μελέτη (CONSORT diagram).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, οι συνυπάρχουσες νόσοι και η μέση διάρκεια των χειρουργείων ανα ομάδα παρουσιάζονται στον **πίνακα 11**. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 6 ομάδων ασθενών ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά τους, τις συνυπάρχουσες νόσους και τη διάρκεια των χειρουργείων. Οι ασθενείς ήταν super νοσογόνα παχύσαρκοι καθώς ο μέσος όρος BMI κυμάνθηκε μεταξύ 57,5 – 60,0 kg/m². Επίσης, η συχνότητα OSA ήταν υψηλή και κυμάνθηκε μεταξύ 69% - 81%, ενώ το 18,2% - 53,5% των ασθενών με OSA έκαναν χρήση CPAP ή BiPAP, καθώς είχαν σοβαρού βαθμού νόσο.

3.2 Μετεγχειρητικός πόνος

Το επίπεδο μετεγχειρητικής αναλγησίας ήταν αρκετά ικανοποιητικό και χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα και στις 6 ομάδες το επίπεδο του μετεγχειρητικού πόνου τόσο στην ηρεμία, όσο και στο βήχα με βάση την κλίμακα VAS, ήταν ≤ 2 and <6 αντίστοιχα, στις 2 ώρες μετά την αποσωλήνωση και δεν αυξήθηκε ακολούθως σε καμία χρονική στιγμή. Επίσης, κανένας από τους ασθενείς δεν χρειάστηκε επιπρόσθετα αναλγησία.



Σχεδιάγραμμα 13: Επιλογή ασθενών, τυχαιοποίηση, παρακολούθηση και ανάλυση (CONSORT diagram).

	Ομάδα Α (n=16)	Ομάδα Β (n=16)	Ομάδα C (n=16)	Ομάδα D (n=16)	Ομάδα Ε (n=16)	Ομάδα F (n=16)	Η τιμή P
Ηλικία (χρ.)	35,1 ± 9,4	32,8 ± 9,5	34,8 ± 9,2	34,3 ± 8,4	35,8 ± 8,1	35,1 ± 8,5	> 0,05
Φύλο (Α / Γ)	6 / 10	4 / 12	4 / 12	6 / 10	4 / 12	7 / 9	> 0,05
Βάρος (kg)	160,8 ± 24,3	156,8 ± 21,6	161,0 ± 27,9	161,9 ± 26,4	168,0 ± 20,5	173,2 ± 32,3	> 0,05
Ύψος (cm)	166,4 ± 9,9	165,1 ± 7,5	166,0 ± 8,3	165,8 ± 8,8	167,2 ± 8,9	170,3 ± 10	> 0,05
BMI (kg / m ²)	57,8 ± 5,6	57,5 ± 6,0	58,3 ± 7,8	58,6 ± 6,9	60,0 ± 3,9	59,4 ± 7,0	> 0,05
Επίπεδο επισκληρίδιας παρακέντησης (μέσο)	T 6-7 ± 1	T 6-7 ± 1	T 6-7 ± 1	T 6-7 ± 1	T 6-7 ± 1	T 6-7 ± 1	> 0,05
Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου (OSA) (n,%)	13(81%)	11 (69%)	11 (69%)	12 (75%)	11 (69%)	13 (81%)	> 0,05
Βαθμός σοβαρότητας OSA 1=ήπια προς μέτρια 2=σοβαρή- ανάγκη για Cpap/Bipap (n,%)	1= 6 (46,5%)	1= 9 (81,8%)	1= 6 (54,5%)	1= 7 (58,3%)	1= 9 (81,8%)	1= 9 (69,3%)	> 0,05
	2= 7 (53,5%)	2= 2 (18,2%)	2= 5 (45,5%)	2= 5 (41,7%)	2= 2 (18,2%)	2= 4 (30,7%)	> 0,05
Κάπνισμα	9 (6%)	6 (4%)	7 (4%)	7 (4%)	9 (6%)	6 (4%)	> 0,05
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)	4 (25%)	3 (19%)	4 (25%)	4 (25%)	3 (19%)	3 (19%)	> 0,05
Σακχαρώδης Διαβήτης (n,%)	6 (38%)	3(19%)	5 (31%)	4 (25%)	5 (31%)	5 (31%)	> 0,05
Αρτηριακή Υπέρταση (n,%)	7 (44%)	3 (19%)	4 (31%)	7(44%)	4(25%)	5(31)	> 0,05
Φυσική κατάσταση κατά ASA (I/II/III/IV)	0 / 6 / 10 / 0	0 / 12 / 4 / 0	0 / 7 / 9 / 0	0 / 8 / 8 / 0	0 / 7 / 9 / 0	0 / 8 / 8 / 0	> 0,05
Διάρκεια χειρουργείου (min)	191,9 ± 25,9	197,5 ± 24,6	199,2 ± 20,8	191,9 ± 27,4	197,4 ± 32,8	200,8 ± 32,7	> 0,05

Πίνακας 11 : Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών, συνοδές παθήσεις και διάρκεια χειρουργείου. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (mean ± SD) ή ως αριθμοί (%). n=αριθμός ασθενών, ASA=Αμερικανική Εταιρεία Αναισθησιολογίας (American Society of Anesthesiologists). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (P > 0,05).

Το γεγονός ότι το επίπεδο του μετεγχειρητικού πόνου ήταν το ίδιο σε όλες τις ομάδες, ανεξαρτήτως ημερήσιας δοσολογίας μορφίνης ή συγκέντρωσης της λεβοβουπιβακαΐνης, ήταν αναμενόμενο καθώς, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να αυτο-χορηγούν τοπικό αναισθητικό μέσω της PCEA *ad libitum*, και συνεπώς να μειώσουν ή ακόμα και να μηδενίσουν τον πόνο τους. Το **σχεδιάγραμμα 14** δείχνει την πορεία του μετεγχειρητικού πόνου στη διάρκεια παρατήρησης, ενώ ο **πίνακας 12** δείχνει τις μέσες τιμές $\pm$ σταθερά απόκλισης του VAS στις 2h και στις 6h.

3.3 Κατανάλωση μορφίνης και λεβοβουπιβακαΐνης (LB)

Η διεγχειρητική χορήγηση επισκληριδίας άπαξ δόσης μορφίνης (δόση εφόδου) είτε 1mg (ομάδες B και E) είτε 2mg (ομάδες C και F) δεν είχε κάποιο πλεονέκτημα όσον αφορά στη μείωση του μετεγχειρητικού πόνου, σε σχέση με τις ομάδες A και D στις οποίες δεν χορηγήθηκε δόση εφόδου. Αντίθετα η χορήγηση δόσης εφόδου αύξησε την συνολική κατανάλωση μορφίνης επισκληριδίας στις 24h και στις 48h (**βλ. πίνακα 12**), και συνεπώς την πιθανότητα παρενεργειών από οπιοειδή, χωρίς να προσφέρει καλύτερη αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου.

Επίσης, ο διπλασιασμός της συγκέντρωσης της LB δεν οδήγησε σε αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του πόνου. Συγκεκριμένα οι ομάδες στις οποίες χορηγούνταν υψηλή συγκέντρωση LB 0,2% (ομάδες D, E, F) είχαν το ίδιο επίπεδο μετεγχειρητικού πόνου και την ίδια πορεία μείωσής του σε σύγκριση με τις ομάδες A, B και C στις οποίες χορηγήθηκε χαμηλή συγκέντρωση LB 0,1%. Αντίθετα όμως, κατανάλωσαν πολύ μεγαλύτερη αθροιστική ποσότητα τοπικού αναισθητικού στις 24h και στις 48h σε σύγκριση με τις ομάδες A, B και C με τη 0,1% LB. ($P < 0,001$, αντίστοιχα), αυξάνοντας παράλληλα και την πιθανότητα παρενεργειών από το τοπικό αναισθητικό. Στον **πίνακα 12** και στο **σχεδιάγραμμα 15** φαίνεται η μέση κατανάλωση LB $\pm$ σταθερά απόκλισης, και οι στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Στο **σχεδιάγραμμα 16** φαίνεται ο αριθμός των άπαξ δόσεων LB που απαίτησαν οι ασθενείς μετεγχειρητικά μέσω της PCEA. Οι ομάδες με την υψηλή συγκέντρωση LB 0,2% (ομάδες D, E, F) δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, ανεξάρτητα αν είχαν λάβει δόση εφόδου επισκληριδίας μορφίνη 1mg ή 2mg (ομάδες E, F, αντίστοιχα) ή όχι (ομάδα D). Αντίθετα, από τις ομάδες με τη χαμηλή συγκέντρωση LB 0,1% (ομάδες A, B, C), οι ομάδες που είχαν λάβει δόση εφόδου επισκληριδίας μορφίνη 1mg ή 2mg (ομάδες B, C, αντίστοιχα) απαίτησαν περισσότερες φορές άπαξ δόσεις LB μέσω της PCEA σε σύγκριση με την ομάδα A με LB 0,1%, η οποία δεν έλαβε δόση εφόδου επισκληριδίας μορφίνη ($P < 0,05$), και σε σύγκριση με τις ομάδες της LB 0,2% (ομάδες D, E, F) ($P < 0,05 - P < 0,001$).

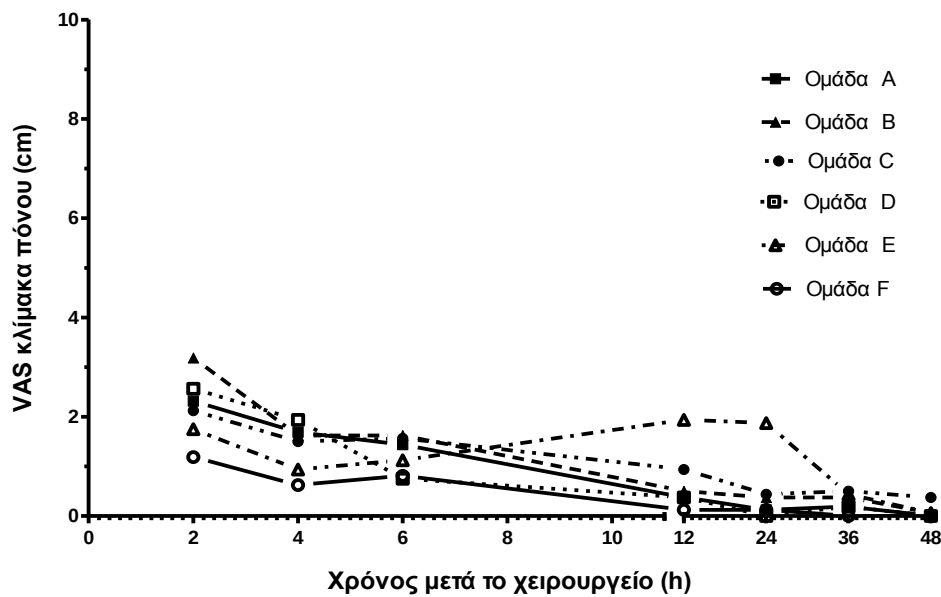
	Ομάδα Α (n=16)	Ομάδα Β (n=16)	Ομάδα C (n=16)	Ομάδα D (n=16)	Ομάδα Ε (n=16)	Ομάδα F (n=16)
VAS στην ηρεμία(cm) 2h	2,3 ± 2,1	3,2 ± 1,6	2,1 ± 2,0	2,6 ± 1,9	1,8 ± 2,0	1,2 ± 1,8\$
VAS στην ηρεμία(cm) 6h	1,4 ± 2,3	1,6 ± 1,8	1,6 ± 2,0	0,8 ± 1,4	1,1 ± 1,6	0,8 ± 1,2
Κατανάλωση Μορφίνης(mg) 24 h	4,8	5,8	6,8	4,8	5,8	6,8
Κατανάλωση Μορφίνης (mg) 48 h	9,6	10,6	11,6	9,6	10,6	11,6
Κατανάλωση LB (mg) 24 h	132,9±58,9	178,8±90,1	165,6±92,9	325,7±147,2*** \$\$\$	241,9±145,0***	203,1±115,2
Κατανάλωση LB (mg) 48 h	189,8±117,5	240,9±133,0	231,9±139,2	435,4±220,0*** \$\$\$	351,3±193,6*** \$\$\$	294,7±158,0**
Χρόνος επαναλειτουργίας του εντέρου (h)	56,6 ± 11,9	70,9 ± 11,9**	67,1 ± 11,8*	55,6 ± 12,7\$	58,6 ± 14,5\$	63,9 ± 12,0
Χρόνος μέχρι την κινητοποίηση εκτός δωματίου (h)	33,3 ± 12,1	47,0 ± 11,1**	43,3 ± 11,1*	39,5 ± 14,0	43,4 ± 11,6*	45,1 ± 10,7*
Χρόνος μέχρι την κινητοποίηση εντός δωματίου (h)	19,0 ± 4,1	19,9 ± 3,4	19,1 ± 3,5	20,7 ± 4,6	21,4 ± 1,9	20,6 ± 3,3

Πίνακας 12 : Ο πίνακας δείχνει συγκεντρωμένα τα σημαντικότερα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Επίπεδο πόνου στην ηρεμία βάσει της κλίμακας VAS (Visual Analogue Scale), την κατανάλωση μορφίνης και LB στις 24h και 48 h, το χρόνο μέχρι την επαναλειτουργία του εντέρου και το χρόνο κινητοποίησης των ασθενών εντός και εκτός δωματίου. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (mean ± SD). LB= λεβοβουπιβακίνη.

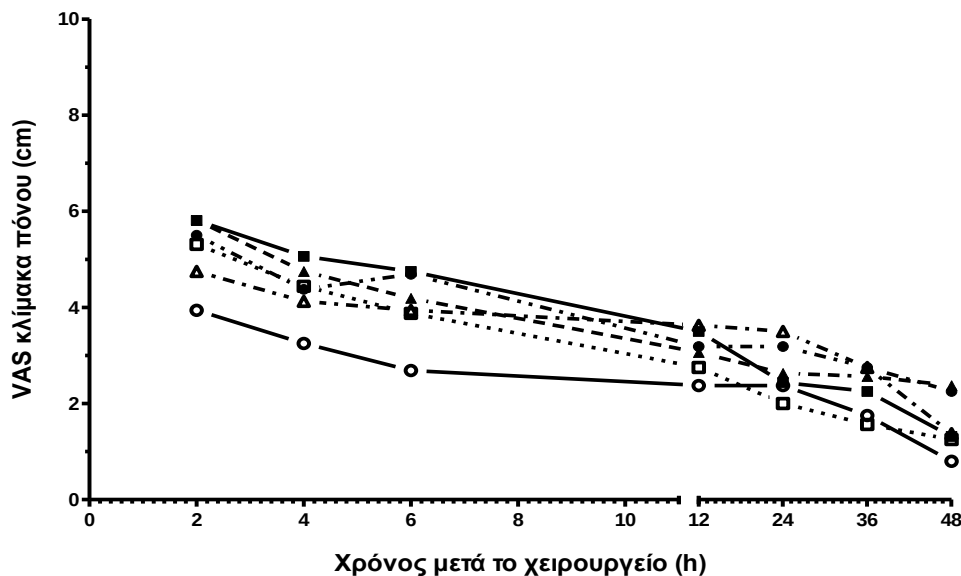
*P< 0,05, **P< 0,01, ***P< 0,001 για σύγκριση της ομάδας Α έναντι των ομάδων Β, C, D, Ε και F αντίστοιχα.

\$ P< 0,05, \$\$ P< 0,01, \$\$\$ P< 0,001 για σύγκριση της ομάδας Β έναντι των ομάδων D, Ε and F αντίστοιχα.

α) Ένταση μετεγχειρητικού πόνου στην ηρεμία

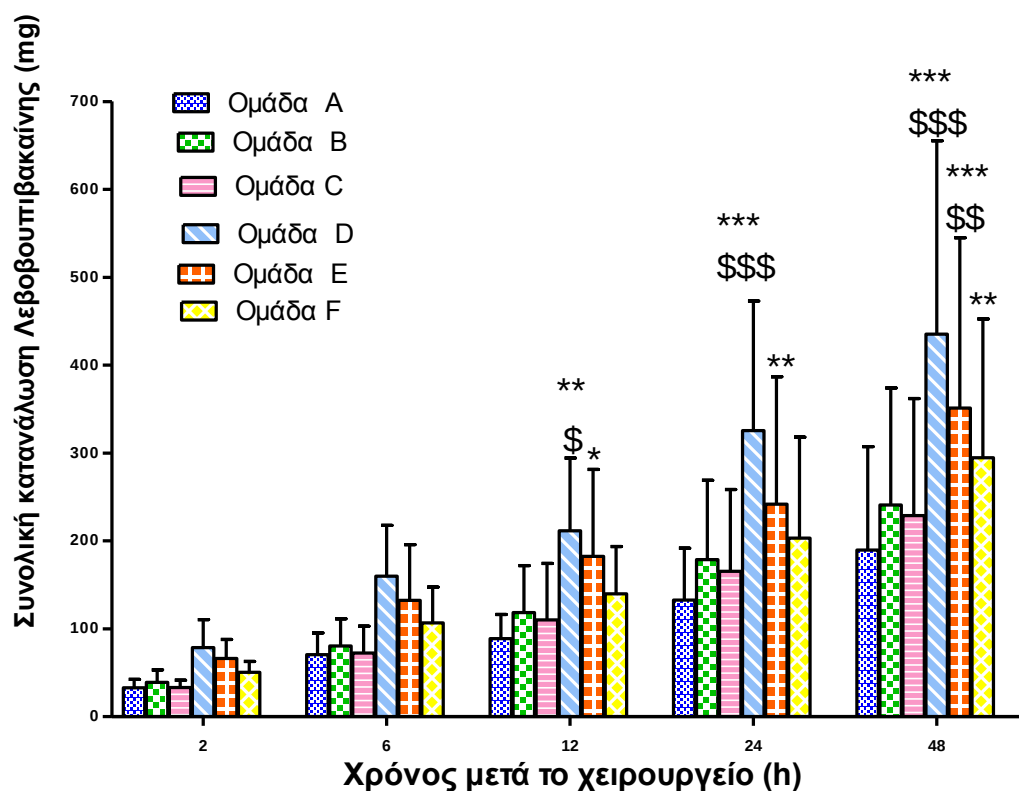


β) Ένταση μετεγχειρητικού πόνου κατά τον βήχα



Σχεδιάγραμμα 14 : Η πορεία της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου στην ηρεμία (α) και στον βήχα (β), βάσει της κλίμακας VAS (Visual Analogue Scale) σε cm. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος. Η σταθερές απόκλισης (SD) έχουν παραληφθεί χάριν ευκρίνειας του σχεδιαγράμματος. Οι σταθερές απόκλισης κυμαίνονται από 0 μέχρι 3cm στο VAS ηρεμίας, και από 1,2 έως 2,8cm στο VAS κατά τον βήχα. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σε κανέναν από τους χρόνους αξιολόγησης του πόνου.

Κατανάλωση Λεβοβουπιβακαΐνης μετεγχειρητικά

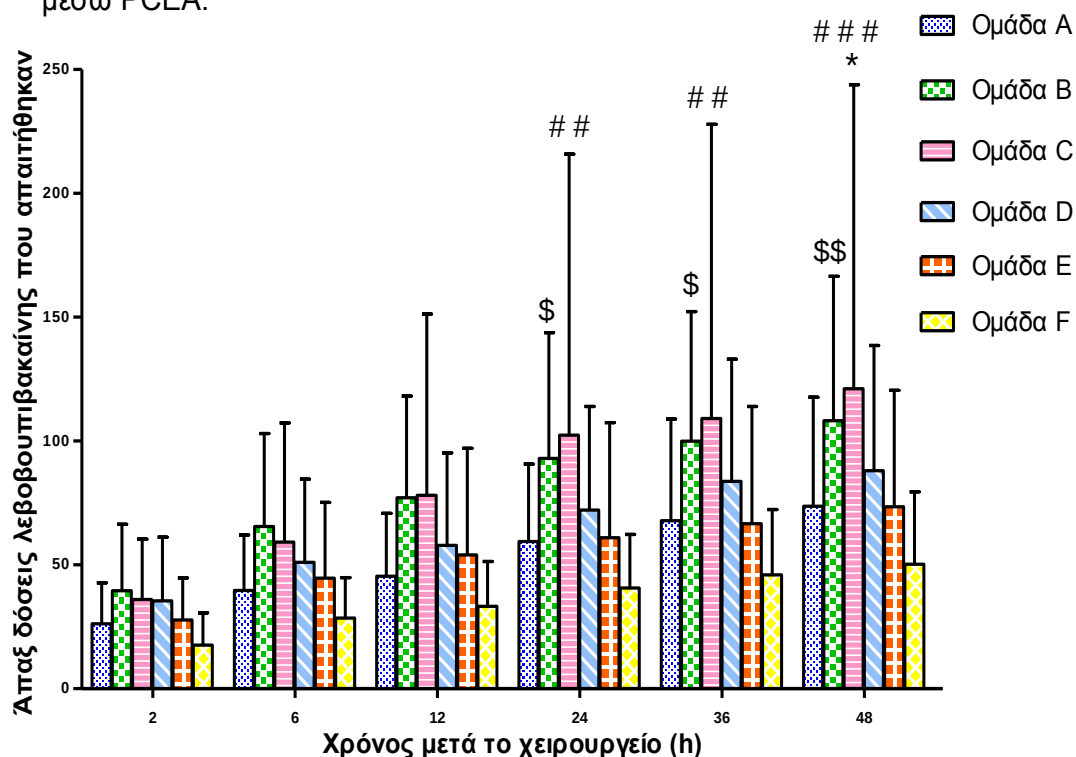


Σχεδιάγραμμα 15 : Η αθροιστική κατανάλωση λεβοβουπιβακαΐνης μέσω της θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας ελεγχόμενης από τον ασθενή (Patient Controlled Epidural Analgesia – PCEA), σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά το χειρουργείο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (mean $\pm$ SD).

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ για σύγκριση της ομάδας A έναντι των ομάδων B,C,D, E και F αντίστοιχα

$^{\$}$ $P < 0,05$, $^{\$\$}$ $P < 0,01$, $^{\$ \$ \$}$ $P < 0,001$ για σύγκριση της ομάδας B έναντι των ομάδων D,E and F αντίστοιχα.

Σύνολο άπαξ δόσεων λεβοβουπιβακαΐνης που απαιτήθηκαν από τον ασθενή μέσω PCEA.



Σχεδιάγραμμα 16 : Το άθροισμα των άπαξ δόσεων λεβοβουπιβακαΐνης που ζήτησαν οι ασθενείς μέσω της της θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας ελεγχόμενης από τον ασθενή (Patient Controlled Epidural Analgesia – PCEA), σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά το χειρουργείο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (mean ± SD).

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ για σύγκριση της ομάδας A έναντι των ομάδων B,C,D, E και F αντίστοιχα

\$ $P < 0,05$, \$\$ $P < 0,01$, \$\$\$ $P < 0,001$ για σύγκριση της ομάδας B έναντι των ομάδων D,E and F αντίστοιχα.

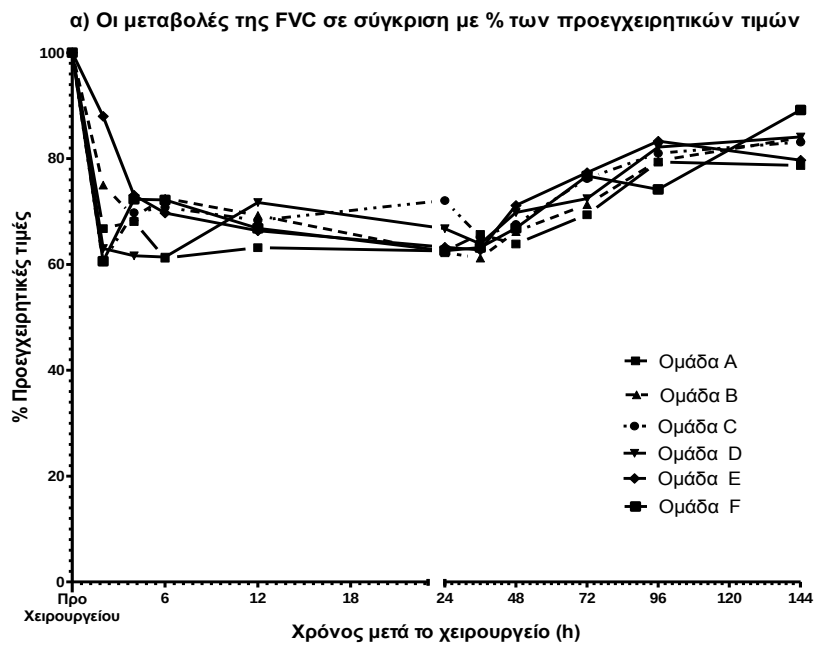
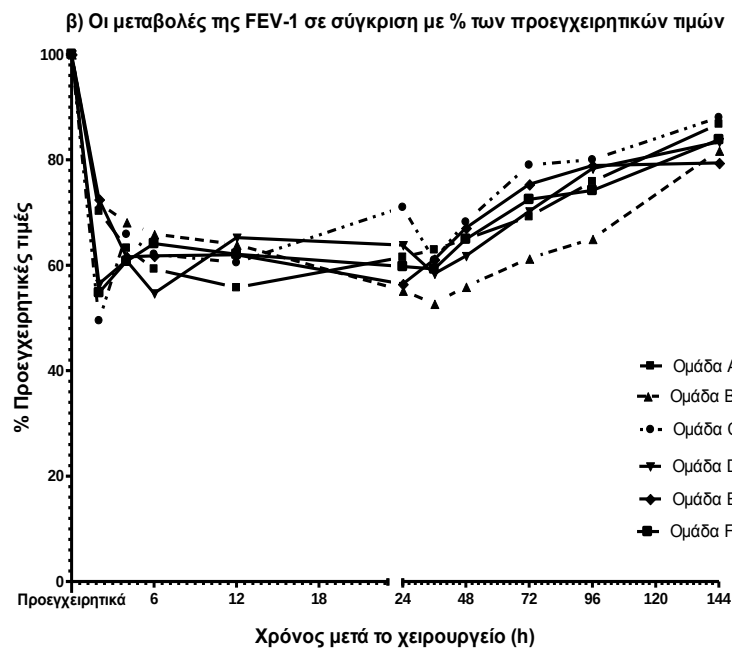
$P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $P < 0,001$ για σύγκριση της ομάδας C έναντι των ομάδων D,E and F αντίστοιχα.

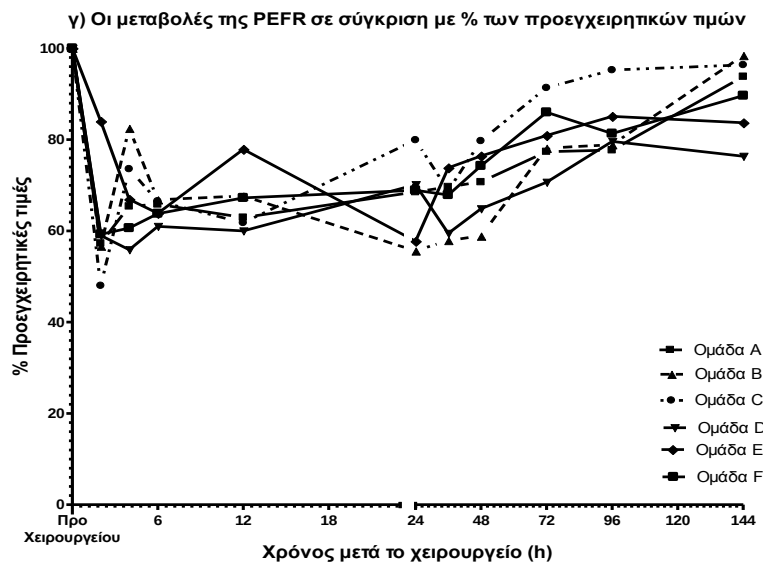
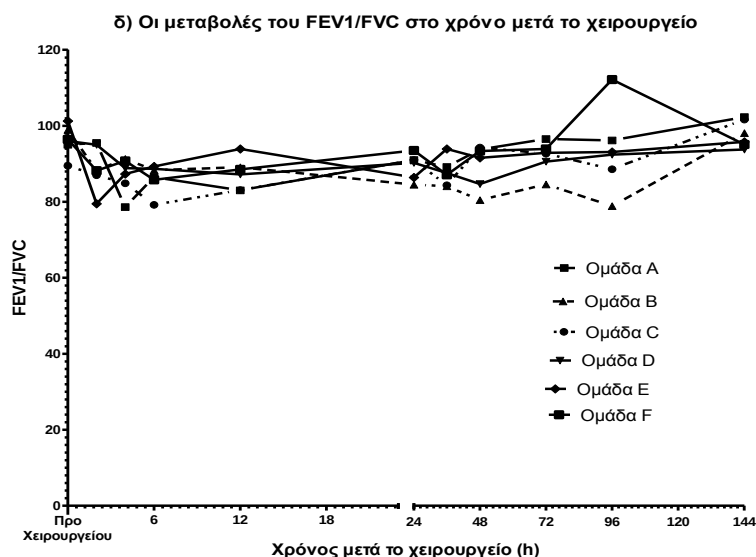
3.4 Μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία – Σπироμέτρηση και αέρια αίματος

Η πορεία της μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία, όπως εκτιμήθηκε με βάση τις σπироμετρήσεις και τα αέρια αίματος, δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 6 ομάδων. Σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε αναπνευστική καταστολή καθόλη τη διάρκεια παρατήρησης. Όλοι οι ασθενείς ήταν νορμοκαπνικοί και σε κανέναν δεν χορηγήθηκε ναλοξόνη. Τα **σχεδιαγράμματα 17 και 18** δείχνουν την πορεία των σπироμετρικών μεταβλητών και των αερίων αίματος, αντίστοιχα. Τόσο στα σπироμετρικά δεδομένα FVC, FEV₁, PEF, όσο και στη μερική πίεση του οξυγόνου στα αέρια αίματος (PO₂) παρατηρήθηκε άμεσα πτώση των τιμών μέχρι και τις 36h μετεγχειρητικά, ενώ ακολούθως όλες οι τιμές παρουσίασαν άνοδο, φτάνοντας το 80% των προεγχειρητικών τιμών στις 72h - 96h μετεγχειρητικά. Οι τιμές της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PCO₂) δεν επηρεάστηκαν μετεγχειρητικά, σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές. Ομοίως, και ο λόγος FEV₁/FVC, ο οποίος παρέμεινε σταθερός στις προεγχειρητικές τιμές.

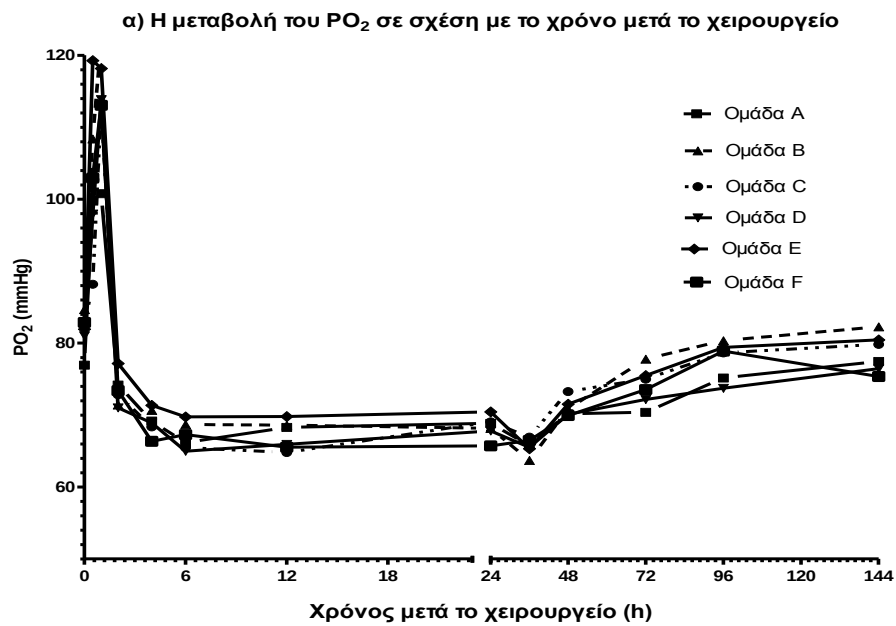
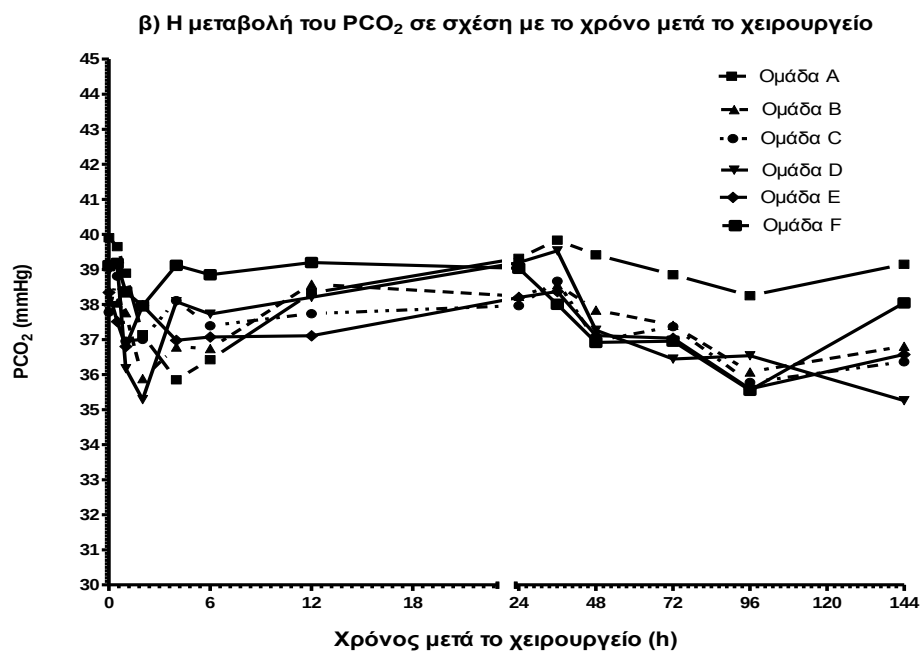
3.5 Μετεγχειρητική λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ)

Η αύξηση της περιεγχειρητικής δόσης μορφίνης επισκληριδίως με τη διεγχειρητική χορήγηση δόσης εφόδου 1mg στις ομάδες B και E και 2mg στις ομάδες C και F, οδήγησε σε παράταση του μετεγχειρητικού ειλεού. Την ταχύτερη ανάκαμψη της λειτουργίας του ΓΕΣ παρουσίασαν οι ομάδες οι οποίες δεν έλαβαν διεγχειρητικά δόση εφόδου μορφίνης επισκληριδίως δηλ. οι ομάδες A και D ($56,6 \pm 11,9h$ και $55,6 \pm 12,7h$, $P < 0,05 - 0,01$ αντίστοιχα). Οι ομάδες αυτές είχαν τη μικρότερη αθροιστική κατανάλωση μορφίνης στις 24h και στις 48h σε σχέση με τις υπόλοιπες. **Ο πίνακας 12** δείχνει τους μέσους χρόνους επαναλειτουργίας του εντέρου $\pm$ σταθερά απόκλισης, μεταξύ των ομάδων, καθώς και τις στατιστικά σημαντικές διαφορές. Ομοίως και το **σχεδιάγραμμα 19**.



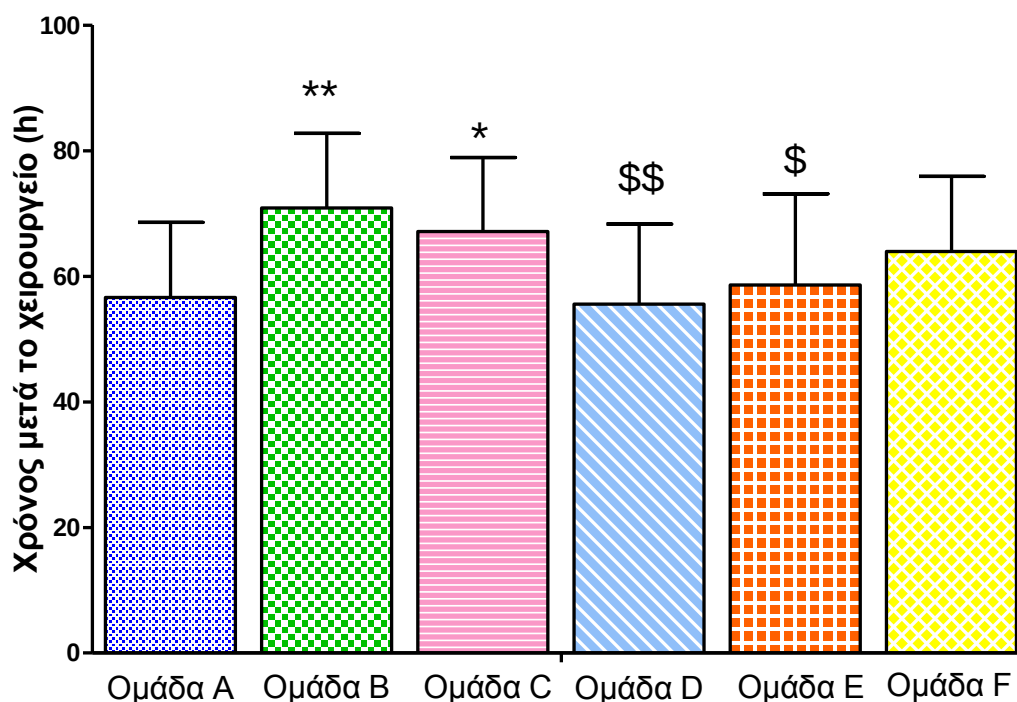


Σχεδιάγραμμα 17 : Οι μεταβολές των σπυρομετρικών παραμέτρων FVC (α), FEV₁ (β), PEFR (γ) και FEV₁/FVC (δ) σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος. Η σταθερές απόκλισης (SD) έχουν παραληφθεί χάριν ευκρίνειας του σχεδιαγράμματος. Οι σταθερές απόκλισης κυμαίνονται από 7 έως 25 για το FVC, από 8 έως 26 για το FEV₁, από 8 έως 35 για το PEFR, και από 7 έως 26 για το δείκτη FEV₁/FVC. FVC (Forced Vital Capacity) = Βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, FEV₁ (Forced Expiratory Volume at 1 sec) = Βίαια εκνεόμενος όγκος στο 1^ο δευτερόλεπτο, PEFR (Peak Expiratory Flow Rate) = Μέγιστη εκνευστική ροή. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σε κανέναν από τους χρόνους αξιολόγησης της αναπνευστικής λειτουργίας. Μετά τις 36 ώρες από το χειρουργείο όλες οι σπυρομετρικές παράμετροι παρουσίασαν ανοδική τάση, ενώ αντίθετα ο δείκτης FEV₁/FVC παρέμεινε σταθερός σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές καθόλη την μετεγχειρητική περίοδο.



Σχεδιάγραμμα 18 : Οι μεταβολές των μερικών πιέσεων του οξυγόνου (PO_2) (α) και του διοξειδίου του άνθρακα (PCO_2) (β) σχέση με το χρόνο μετά το χειρουργείο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος. Η σταθερές απόκλισης (SD) έχουν παραληφθεί χάριν ευκρίνειας του σχεδιαγράμματος. Οι σταθερές απόκλισης κυμαίνονται από 5,5 έως 45,5 για το PO_2 και από 2 έως 6 για το PCO_2 . Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σε κανέναν από τους χρόνους αξιολόγησης. Το PO_2 παρουσίασε ανοδική τάση μετά τις 36 ώρες από το χειρουργείο, παράλληλα και με τις σπυρομετρικές παραμέτρους.

Χρόνος επαναλειτουργίας του ΓΕΣ μετά το χειρουργείο



1

Σχεδιάγραμμα 19 : Ο χρόνος επαναλειτουργίας του εντέρου μετά το χειρουργείο (δηλ. ο χρόνος εμφάνισης των πρώτων εντερικών ήχων ή κοπράνων μετά το χειρουργείο). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (mean $\pm$ SD).

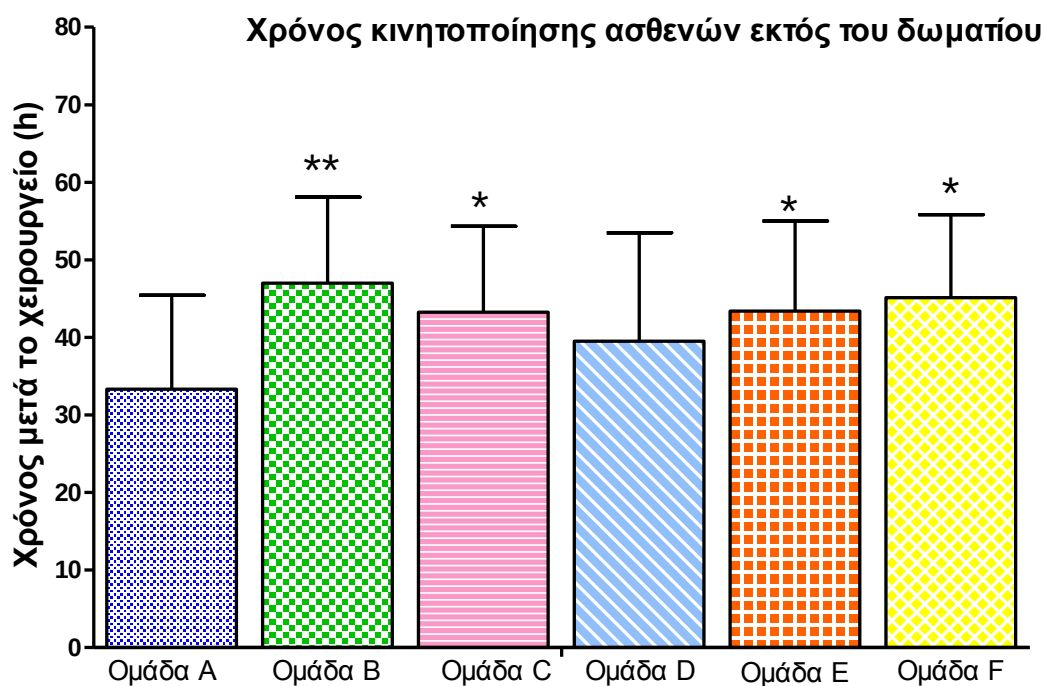
* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ για σύγκριση της ομάδας A έναντι των ομάδων B,C,D, E και F αντίστοιχα

\$ $P < 0,05$, \$\$ $P < 0,01$, \$\$\$ $P < 0,001$ για σύγκριση της ομάδας B έναντι των ομάδων D,E and F αντίστοιχα.

3.6 Μετεγχειρητική κινητοποίηση ασθενών

Η αύξηση της αθροιστικής δόσης μορφίνης στις ομάδες B, C, E, και F, με τη χορήγηση διεγχειρητικά δόσης εφόδου, και της LB στις ομάδες με την υψηλή συγκέντρωση 0,2% LB (ομάδες D, E, και F) οδήγησε σε καθυστέρηση της κινητικότητας των super νοσογόνα παχύσαρκων ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, την ταχύτερη κινητοποίηση ($P < 0,05$ – $P < 0,01$), κυρίως όσον αφορά στο περπάτημα

μεγάλης απόστασης (εκτός δωματίου) χωρίς βοήθεια, παρουσίασαν οι ασθενείς της ομάδας A οι οποίοι είχαν καταναλώσει συνδυαστικά, τη μικρότερη αθροιστική ποσότητα επισκληριδίας μορφίνης (δεν χορηγήθηκε δόση εφόδου διεγχειρητικά) και τη μικρότερη ποσότητα LB (τους χορηγούνταν διάλυμα 0,1% LB). Αντίθετα, η ικανότητα των super νοσογόνα παχυσάρκων ασθενών να περπατήσουν εντός του δωματίου χωρίς βοήθεια, ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα όλοι οι ασθενείς τις πρώτες 24 ώρες μετά το χειρουργείο, μπορούσαν να περπατήσουν εντός του δωματίου χωρίς βοήθεια. Στον **πίνακα 12** φαίνονται οι μέσες τιμές των χρόνων κινητοποίησης των ασθενών (ώρες μετά την αποσωλήνωση) $\pm$ σταθερά απόκλισης, μεταξύ των ομάδων, καθώς και οι στατιστικά σημαντικές διαφορές. Ομοίως και στο **σχεδιάγραμμα 20**.



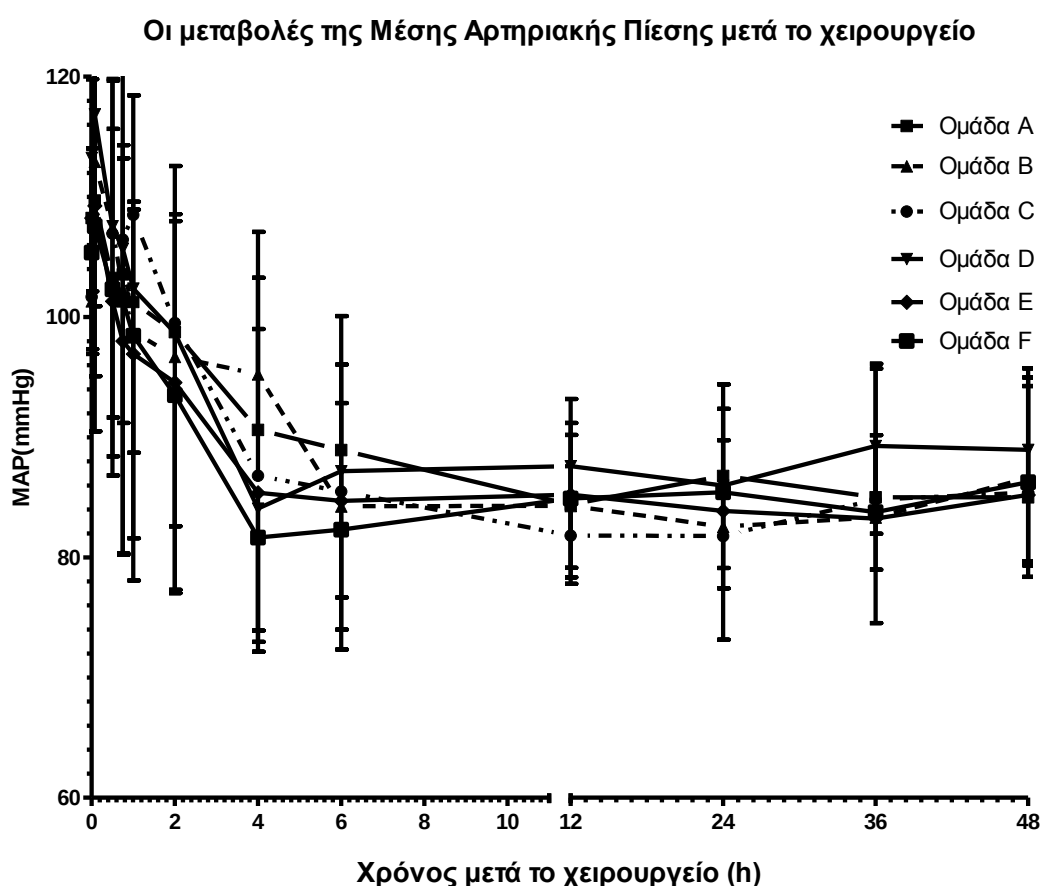
1

Σχεδιάγραμμα 20 : Ο χρόνος, μετά την αποσωλήνωση, πρώτης κινητοποίησης των ασθενών εκτός του δωματίου, χωρίς βοήθεια. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (mean $\pm$ SD).

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ για σύγκριση της ομάδας A έναντι των ομάδων B,C,D, E και F αντίστοιχα.

3.7 Μετεγχειρητικές αιμοδυναμικές παράμετροι - Αρτηριακή πίεση, Σφύξεις, CVP.

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι μετεγχειρητικά δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε εκσεσημασμένη υπόταση που να χρειαστεί ανάνηψη με τη χορήγηση υγρών ή αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων. Σε όλες τις χρονικές στιγμές παρατήρησης η ΜΑΠ όλων των ασθενών ήταν $\geq 65\text{mmHg}$, ενώ ο μέσος όρος ΜΑΠ σε όλες τις ομάδες παρέμεινε $\geq 80\text{mmHg}$. Το **σχεδιάγραμμα 21** δείχνει την μετεγχειρητική πορεία των αιμοδυναμικών παραμέτρων.



Σχεδιάγραμμα 21 : Οι μεταβολές της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης (ΜΑΠ) μετά το χειρουργείο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (mean $\pm$ SD). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σε κανέναν από τους χρόνους αξιολόγησης. Καθόλη την μετεγχειρητική περίοδο η ΜΑΠ παρέμεινε σε ασφαλή επίπεδα ($>70\text{mmHg}$) σε όλους τους ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο σοβαρής υπότασης ($\text{ΜΑΠ} < 65\text{ mmHg}$).

3.8 Επιπλοκές θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας – Παρενέργειες φαρμάκων

Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε κινητικό αποκλεισμό (σε όλες τις ομάδες οι ασθενείς είχαν Bromage scale=1). Επίσης, όλοι οι ασθενείς ήταν συνεχώς με πλήρη συνείδηση και ξύπνιοι (OAA/S=4) σε όλες τις χρονικές στιγμές συλλογής των δεδομένων. Οι παρενέργειες της χορήγησης μορφίνης επισκληριδίου, όπως μετεγχειρητική ναυτία, έμετος και κνησμός παρατηρήθηκαν σε ποσοστά 6,25% - 12,5%, χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Η κατακράτηση ούρων δεν ήταν εφικτό να αξιολογηθεί καθώς όλοι οι ασθενείς έφεραν ουροκαθετήρα έως και την 3^η μετεγχειρητική ημέρα. Ο **πίνακα 13** δείχνει τον αριθμό των ασθενών που παρουσίασαν μετεγχειρητική ναυτία και έμετο, κνησμό, κεφαλαλγία και πόνο στην πλάτη. Όλες οι παρενέργειες που παρουσιάστηκαν ήταν ηπτίου βαθμού, και δεν απαιτήθηκε ειδική φαρμακευτική αγωγή.

	Μετεγχειρητική Ναυτία και Έμετος n(%)	Κνησμός n(%)	Κεφαλαλγία n(%)	Πόνος στην πλάτη n(%)
Ομάδα Α	0	0	0	1(6,25%)
Ομάδα Β	2 (12,5%)	2 (12,5%)	1 (6,25%)	0
Ομάδα C	1 (6,25%)	2 (12,5%)	1 (6,25%)	1(6,25%)
Ομάδα D	0	0	0	1(6,25%)
Ομάδα Ε	1 (6,25%)	2 (12,5%)	0	0
Ομάδα F	2 (12,5%)	1 (6,25%)	0	0

Πίνακας 13 : Οι παρενέργειες της χορήγησης μορφίνης επισκληριδίου. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως αριθμοί ασθενών και ποσοστό %. Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων.

4. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη εξετάζει για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία που πραγματεύεται την μετεγχειρητική αναλγησία των παχυσάρκων ασθενών που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θωρακικής (~ Θ6 επίπεδο) ΕΑ με τη χορήγηση μέσω PCEA λεβοβουπιβακαΐνης σε χαμηλή (0,1%) ή υψηλή (0,2%) συγκέντρωση, σε συνδυασμό με συνεχή έγχυση επισκληριδίας μορφίνης (0,2mg/h) με ή χωρίς δόση εφόδου. Τα αποτελέσματα της παρούσας προοπτικής, τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής μελέτης δείχνουν ότι το βέλτιστο σχήμα για τη θωρακική ΕΑ στους super παχύσαρκους ασθενείς ($BMI \geq 50\text{kg/m}^2$) που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους, είναι η χορήγηση χαμηλής συγκέντρωσης λεβοβουπιβακαΐνης 0,1% μέσω PCEA σε συνδυασμό με τη μικρότερη ημερήσια δόση (4,8mg/d) μορφίνης σε συνεχή έγχυση επίσης επισκληριδίας. Το σχήμα αυτό συνδυάζει την αποτελεσματική αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, την ταχύτερη επαναλειτουργία του ΓΕΣ, την πρωιμότερη κινητοποίηση των ασθενών, ενώ παράλληλα είναι ασφαλές, κυρίως σε ότι αφορά την αναπνευστική και καρδιαγγειακή λειτουργία των ασθενών και στις παρενέργειες κυρίως από τα οπιοειδή.

4.1 Αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου

Η πλειοψηφία των μελετών που πραγματεύονται τη μετεγχειρητική αναλγησία σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους, αφορούν κυρίως τη χορήγηση ενδοφλεβίως οπιοειδών, είτε μέσω PCA^{360-366;372} είτε με συνεχή έγχυση ενδοφλεβίως μορφίνης³⁶⁸ ή μεπεριδίνης³⁵⁹ ή πιριτραμίδης³⁶⁷ με ή χωρίς τη συγχορήγηση ΜΣΑΦ. Λιγότερες μελέτες αφορούν εναλλακτικούς τρόπους μετεγχειρητικής αναλγησίας όπως την ενδομυϊκή χορήγηση οπιοειδών^{366;369}, τη διήθηση της χειρουργικής τομής με βουπιβακαΐνη σε συνδυασμό με τη χορήγηση οπιοειδών ενδοφλεβίως μέσω PCA^{363;370;371;411} ή ακόμα και την ενδοραχιαία PCA³⁸¹. Ακόμα λιγότερες είναι οι μελέτες που εξετάζουν το ρόλο της θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας στους ασθενείς αυτούς, κυρίως με τη χορήγηση άπαξ δόσεων μορφίνης^{360;369;412}, ή συνδυασμούς οπιοειδών μαζί με βουπιβακαΐνη^{360;363} ή με τη χορήγηση μόνο άπαξ δόσεων βουπιβακαΐνης³⁵⁸. Πολλές από τις μελέτες αυτές είναι αναδρομικές ή αναφέρονται σε νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς με $BMI < 45\text{kg/m}^2$. Εντούτοις, όλες οι μελέτες αναδεικνύουν την υπεροχή της επισκληριδίου αναλγησίας σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών μέσω PCA, κυρίως όσον αφορά στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου στην ηρεμία

και κυρίως στο βήχα και στην κίνηση (δυναμικός πόνος)^{8;360;361}, στη μείωση των μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών, όπως η υποξαιμία, οι ατελεκτασίες και η πνευμονία, στη μείωση του κινδύνου της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, στην ταχύτερη επαναλειτουργία του ΓΕΣ και στην πρωιμότερη κινητοποίηση των ασθενών, στοιχεία απαραίτητα για την ταχεία διακίνηση των ασθενών^{8;207;215;360}.

Καμία μελέτη μέχρι σήμερα, δεν έχει εξετάσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας με τη χορήγηση λεβοτυπιβακαΐνης σε συνδυασμό με συνεχή έγχυση χαμηλής δόσης επισκληριδίου μορφίνης σε ασθενείς με *super* νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI >50\text{kg/m}^2$) που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους. Στην παρούσα μελέτη χορηγήσαμε σε συνεχή έγχυση επισκληριδίου μικρή δόση μορφίνης 0,2mg/h, βασιζόμενοι στη μελέτη των Kehlet και Morgensen⁴¹³, οι οποίοι χορήγησαν την ίδια δόση μορφίνης επισκληριδίου σε συνδυασμό με βουτυβακαΐνη 0,25% σε μη παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονταν σε μείζονα χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα. Στη μελέτη μας συνδυάσαμε τη χορήγηση αυτής της δόσης μορφίνης (0,2mg/h) με LB σε μικρή 0,1% ή υψηλή 0,2% συγκέντρωση, αντί για βουτυβακαΐνη. Αυτή η δόση της συνεχούς επισκληριδίου χορήγησης μορφίνης (0,2mg/h), έχει αποδειχθεί από αρκετές μελέτες ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, στην πρώιμη κινητοποίηση του εντέρου και του ασθενούς και στην ταχύτερη έξοδο από το νοσοκομείο^{413;414}, και ασφαλής όσον αφορά στις μετεγχειρητικές αναπνευστικές και καρδιαγγειακές επιπλοκές^{413;415}. Σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη, οι Senard και συν.,⁴¹⁶ χορήγησαν επισκληριδίου ακόμα πιο μικρή δόση μορφίνης στα 0,1mg/h, σε συνδυασμό με LB 0,1%, σε μη παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονταν σε μείζονα χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα. Σε αντίθεση όμως με την ανωτέρω μελέτη⁴¹⁶, τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η χορήγηση επισκληριδίου της ελαφρώς υψηλότερης δόσης μορφίνης (0,2mg/h), οδηγεί σε πολύ μικρότερη κατανάλωση LB (ομάδες LB 0,1% - ομάδες A,B,C) μέσω PCEA στις 24h και 48h, μετεγχειρητικά.

Συγκριτικά με τις μελέτες της βιβλιογραφίας που πραγματεύονται την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, σε ασθενείς με *super* νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η θωρακική επισκληριδίου συνεχή έγχυση 0,2mg/h μορφίνης, χωρίς δόση εφόδου, σε συνδυασμό με τη χορήγηση LB σε μικρή 0,1% ή υψηλή 0,2%, (ομάδες A και D, αντίστοιχα), οδηγούν σε ταχύτερο και πιο αποτελεσματικό έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, με σημαντικά μικρότερη κατανάλωση συνολικής ημερήσιας ποσότητας οπιοειδούς (4,8mg/d). Συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη, η ένταση του μετεγχειρητικού πόνου στην ηρεμία με βάση την

κλίμακα VAS (10cm) ήταν ≤ 2 στις 2 ώρες μετά το χειρουργείο, και δεν αυξάνονταν ακολούθως σε όλη τη μετεγχειρητική περίοδο. Αντίθετα, οι μελέτες που αφορούσαν την επισκληρίδιο αναλγησία στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών ^{360;369}, και στις οποίες χορηγούνταν άπαξ δόσεις μορφίνης είτε όταν ο ασθενής το ζητούσε ³⁶⁹, είτε σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα ³⁶⁰, πέτυχαν το ίδιο αποτέλεσμα (VAS ηρεμίας ≤ 2) μετά τις 6 ώρες μετεγχειρητικά. Επίσης, στην παρούσα μελέτη η συνολική κατανάλωση της μορφίνης ήταν σαφώς μικρότερη σε σχέση με τη μελέτη των Rawal και συν., από την οποία υπάρχουν τα δεδομένα (κατανάλωση μορφίνης στις 36 ώρες μετεγχειρητικά : 7,2mg έναντι 9,3mg, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, όπως αναμένετο, η αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου στην παρούσα μελέτη ήταν σαφώς ανώτερη σε σύγκριση με τις μελέτες στους παχύσαρκους ασθενείς, όπου χορηγούνταν οπιοειδή ΕΦ ή IM ^{360-364;369;372}.

Χορηγώντας επιπλέον, διεγχειρητικά επισκληρίδιως δόση εφόδου μορφίνης 1mg (ομάδες B και E) ή 2mg (ομάδες C και F), πριν την έναρξη του επισκληριδίου σχήματος με τη συνεχή έγχυση μορφίνης σε συνδυασμό με τη LB μέσω PCEA, δεν παρατηρήσαμε κάποιο πλεονέκτημα όσον αφορά στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου. Επιπλέον, διπλασιάζοντας τη συγκέντρωση της λεβοβουπιβακαΐνης από 0,1% (ομάδες A, B και C) σε 0,2% (ομάδες D, E, F) παρατηρήσαμε στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη κατανάλωση του τοπικού αναισθητικού, χωρίς, επίσης, βελτίωση του αναλγητικού αποτελέσματος. Την ίδια παρατήρηση αναφέρουν στη μελέτη τους οι Senard και συν. ⁴¹⁷, οι οποίοι χρησιμοποίησαν ροπιβακαΐνη 0,1% και 0,2% σε ασθενείς χωρίς νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλονταν σε μείζονα χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα. Αντίθετα, στην ίδια μελέτη ⁴¹⁷ ο διπλασιασμός της συγκέντρωσης βουπιβακαΐνης από 0,1% σε 0,2% δεν αύξησε την κατανάλωση του τοπικού αναισθητικού. Η παρατήρηση αυτή της παρούσας μελέτης, δηλαδή ότι η αύξηση της συγκέντρωσης του τοπικού αναισθητικού δεν βελτιώνει το αναλγητικό αποτέλεσμα, αλλά αντίθετα αυξάνει την κατανάλωσή του από τον ασθενή, υποστηρίζεται και από άλλες μελέτες σε μη παχύσαρκους ασθενείς ⁴¹⁸⁻⁴²². Συγκεκριμένα οι μελέτες αυτές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του τοπικού αναισθητικού, τόσο περισσότερο καταναλώνεται από τον ασθενή, χωρίς ουσιαστική βελτίωση της αναλγησίας, και ότι το επίπεδο της μετεγχειρητικής αναλγησίας εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα (mg) του τοπικού αναισθητικού που χορηγείται και όχι από τον όγκο ή τη συγκέντρωσή του.

Η πιο λογική εξήγηση που μπορεί να δοθεί για τη μη ανίχνευση διαφοράς στο αναλγητικό αποτέλεσμα μεταξύ των ομάδων, παρά τη χορήγηση ή μη δόσης εφόδου μορφίνης ή την αύξηση της συγκέντρωσης της LB, είναι το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να ελέγξουν τον πόνο τους με την αυτοχορήγηση

λεβοβουπιβακαΐνης μέσω PCEA, και άρα η τάση σε όλες τις ομάδες ήταν η απουσία του πόνου το ταχύτερο δυνατό. Στο ίδιο συμπέρασμα έχουν καταλήξει και άλλες μελέτες με PCEA σε μη παχύσαρκους ασθενείς ^{416;417}.

Συμπερασματικά, όσον αφορά στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου σε ασθενείς με *super* νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους, θα λέγαμε ότι η θωρακική επισκληρίδιος συνεχή έγχυση 0,2mg/h μορφίνης, χωρίς δόση εφόδου (4,8mg/d), σε συνδυασμό με τη χορήγηση λεβοβουπιβακαΐνης σε μικρή συγκέντρωση 0,1% (ομάδα Α), οδηγεί σε αποτελεσματικό και ταχύ έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου με ταυτόχρονα τη μικρότερη κατανάλωση μορφίνης και τοπικού αναισθητικού, μειώνοντας έτσι τις πιθανότητες εμφάνισης παρενεργειών.

4.2 Μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία

Η μετεγχειρητική πορεία της αναπνευστικής λειτουργίας στην παρούσα μελέτη, όπως αξιολογήθηκε από τις σπироμετρήσεις και τη λήψη αερίων αίματος σε τακτά χρονικά διαστήματα, δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Όσον αφορά στις σπироμετρήσεις, όλες οι σπироμετρικές παράμετροι που αναλύθηκαν (FVC, FEV₁, PEF, FEV₁/FVC), παρουσίασαν σημαντική πτώση σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές άμεσα μετά το χειρουργείο. Η μεγαλύτερη πτώση παρατηρήθηκε τις πρώτες 36 ώρες μετά το χειρουργείο όπου οι τιμές της FVC έφτασαν κατά μέσο όρο σε όλες τις ομάδες στο 62% σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές, η FEV₁ στο 55% και η PEF στο ~60%. Μετά την 1^η μετεγχειρητική ημέρα, όλες οι σπироμετρικές παράμετροι εμφάνισαν ανοδική τάση και επανήλθαν στο 80% των προεγχειρητικών τιμών στις 72h – 96h μετεγχειρητικά. Ο υπολογιζόμενος δείκτης FEV₁/FVC, παρέμεινε σταθερός σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές σε όλες τις ομάδες.

Τα αποτελέσματα από τις σπироμετρήσεις της παρούσας μελέτης συμφωνούν και με άλλες μελέτες σε παχύσαρκους ασθενείς, οι οποίες όμως αφενός, αφορούσαν ασθενείς με BMI < 45kg/m², και αφετέρου χρησιμοποιούσαν ως μετεγχειρητική αναλγησία είτε ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών μέσω PCA ^{364;367} είτε άπαξ δόσεις επισκληριδίως μορφίνης όταν ο ασθενής το ζητούσε ³⁶⁹. Οι συγγραφείς των ανωτέρω μελετών περιγράφουν σημαντική μείωση των σπироμετρικών τιμών την ημέρα του χειρουργείου έως και την 1^η μετεγχειρητική ημέρα, μείωση που έφτανε και το 60% σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές τιμές στις μελέτες που χορηγούσαν ΕΦ χορήγηση οπιοειδών μέσω PCA ^{364;367}. Επίσης, οι τιμές των σπироμετρικών παραμέτρων έφτανε το 80% των προεγχειρητικών μετά την 7^η μετεγχειρητική ημέρα. Επιπρόσθετα, στις μελέτες αυτές και σε αντιστοιχία με τα αποτελέσματα της

παρούσας μελέτης, ο υπολογιζόμενος δείκτης FEV_1 / FVC , δεν μεταβλήθηκε κατά τη μετεγχειρητική περίοδο ^{364;367;369}.

Μελέτες σε μη παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργεία στην άνω κοιλιακή χώρα με μέση τομή δείχνουν σημαντική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας, σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι τα λαπαροσκοπικά χειρουργεία, τα χειρουργεία στην κάτω κοιλιά ή στο θώρακα ^{207;423;424}. Οι σημαντικότεροι λόγοι είναι ο μετεγχειρητικός πόνος, η αύξηση του τόνου των κοιλιακών και των μεσοπλεύριων μυών, που αποτελούν τους κύριους εκπνευστικούς μύες και κυρίως η μείωση της ικανότητας σύσπασης του διαφράγματος, που είναι ο κύριος εισπνευστικός μυς. Συγκεκριμένα, η μείωση της λειτουργίας του διαφράγματος είναι αποτέλεσμα αναστολής του αντανεκλαστικού του φρενικού νεύρου λόγω ερεθισμού των σπλάχνων ^{423;424}. Το αποτέλεσμα είναι κατά την εισπνοή το διάφραγμα να μη συσπάται επαρκώς και να παρουσιάζει παράδοση κινητικότητα προς τη θωρακική κοιλότητα. Συνέπεια της παράδοξης κινητικότητας του διαφράγματος προς τα άνω είναι η μείωση του αναπνεόμενου όγκου, η αύξηση των αναπνοών, η αύξηση της ενδοϋπεζοκωτικής πίεσης και συνεπώς η πρώιμη σύγκλειση των μικρών (< 1mm διαμέτρου) αεραγωγών ⁴²³. Συνέπεια όλων αυτών είναι η μείωση του αέρα που παραμένει στους πνευμονες μετά από μια ήρεμη εκνοή (FRC= Functional Residual Capacity) κατά ~ 25% , των FVC, FEV_1 κατά ~ 50% εξαιτίας κυρίως της δυσλειτουργίας του διαφράγματος μετά από χειρουργείο στην άνω κοιλιά ⁴²³, εμφάνιση ή επιδείνωση των ατελεκτασιών, διαταραχές αερισμού αιμάτωσης (shunt) και υποξαιμία ²⁰⁷. Οι ασθενείς με ήδη περιοριστική πνευμονοπάθεια, όπως οι παχύσαρκοι ασθενείς, επηρεάζονται περισσότερο από της παθοφυσιολογικές αυτές αλλαγές, και συνεπώς εμφανίζουν μεγαλύτερη μείωση των σπιρομετρικών παραμέτρων, περισσότερες ατελεκτασίες και εντονότερη υποξαιμία ^{154;386}. Η θωρακική ΕΑ με τοπικά αναισθητικά με ή χωρίς οπιοειδή, μπορεί να μετριάσει την επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας στη μετεγχειρητική περίοδο, καθώς μειώνει αποτελεσματικά τον πόνο, μειώνει τον τόνο των κοιλιακών και μεσοπλεύριων μυών, βελτιώνοντας έτσι την ενεργητική εκνοή, αυξάνει την ενδοτικότητα του θωρακικού κλωβού και κυρίως βελτιώνει τη σύσπαση του διαφράγματος αποτρέποντας την αναστολή του φρενικού νεύρου από τον σπλαχνικό ερεθισμό, βελτιώνοντας έτσι την εισπνοή ^{190;207}. Άρα, όσον αφορά στη σπιρομέτρηση, η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία με τοπικά αναισθητικά με ή χωρίς οπιοειδή, μετά από χειρουργεία στην άνω κοιλιά με μέση τομή μετριάσει τη μείωση των FVC και FEV_1 , καθώς βελτιώνει τη μέγιστη εισπνευστική ικανότητα και την ενεργητική εκπνοή. Παράλληλα όμως, η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία που το αισθητικό της επίπεδο κυμαίνεται από περίπου το $\Theta_4 - O_1$, μπορεί να επιφέρει κάποιου βαθμού

μυϊκή παράλυση κυρίως των κοιλιακών μυών, που νευρώνονται από τα νευροτόμια Θ_6 - O_1 και των μεσοπλευρίων μυών (νεύρωση Θ_1 - Θ_{11}), επηρεάζοντας δυσμενώς την ενεργητική εκπνοή και κυρίως τη μέγιστη εκνευστική ροή (PEFR) που επηρεάζεται περισσότερο από την ενεργητική εκπνοή. Συνεπώς, είναι σημαντικό όταν εφαρμόζεται θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία ή συγκέντρωση του τοπικού αναισθητικού να είναι όσο το δυνατό μικρότερη ώστε να μην επηρεάζονται οι εκπνευστικοί μύες⁴²⁵.

Όσον αφορά στα αποτελέσματα από τη μετεγχειρητική λήψη αερίων αίματος παρατηρήσαμε σημαντική μείωση της μερικής πίεσης οξυγόνου (PO_2), άμεσα μετά το χειρουργείο σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές, αλλά κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε σοβαρή υποξαιμία ($SpO_2 < 90\%$) κατά την μετεγχειρητική περίοδο. Επίσης, κανένας από τους ασθενείς δεν χρειάστηκε οξυγονοθεραπεία για να διατηρήσει επαρκή οξυγόνωση ($SatO_2 > 90\%$) την 1^η μετεγχειρητική ημέρα. Μετά τις 36 ώρες το PO_2 εμφάνισε ανοδική τάση, παράλληλα με την αύξηση των σπιρομετρικών δεδομένων. Οι τιμές του PCO_2 , δεν επηρεάστηκαν μετεγχειρητικά, ενώ κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε υπερκαπνία, ενδεικτικό αναπνευστικής καταστολής. Η ανά τακτά χρονικά διαστήματα καταγραφή των αερίων αίματος σε όλη τη μετεγχειρητική περίοδο, αναφέρεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, οπότε δεν υπάρχουν μελέτες για να γίνουν οι αντίστοιχες συγκρίσεις.

4.3 Ασφάλεια μετεγχειρητικής αναλγησίας σε ασθενείς με Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου (Obstructive Sleep Apnoea – OSA)

Λαμβάνοντας υπόψιν το ιδιαίτερα υψηλό BMI των ασθενών της παρούσας μελέτης (μέσος όρος BMI $\sim 60\text{kg/m}^2$), καθώς και το υψηλό ποσοστό OSA των ασθενών (69% - 81%), μπορούμε να πούμε ότι η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία με λεβοβουπιβακαΐνη (0,1% ή 0,2%) σε συνδυασμό με συνεχή έγχυση επισκληριδίως μορφίνης 0,2mg/h μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια τόσο σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, όσο και σε ασθενείς με OSA .

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση οι Kaw και συν., επισημαίνουν ότι οι ασθενείς με OSA έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικής υποξαιμίας (10,71% έναντι 5,58%, $P=0,01$) αναπνευστικής ανεπάρκειας (1,96% έναντι 0,7%, $P=0,003$), καρδιακών συμβαμάτων (3,76% έναντι 1,69%, $P=0,007$), και μετεγχειρητικής νοσηλείας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (5,09% έναντι 1,57%, $P=0,002$)³⁵⁷. Οι οδηγίες της ASA καθώς και οι συστάσεις για τη βέλτιστη περιεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών με OSA και των ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία,

αντίστοιχα υποστηρίζουν την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου με τεχνικές περιοχικής αναλγησίας χωρίς τη χρήση οπιοειδών, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής. Βέβαια οι συστάσεις αυτές έχουν βαθμό σημαντικότητας C, δηλαδή έχουν στηριχθεί σε μελέτες με μικρό ή μη επαρκή αριθμό συμμετεχόντων και συνεπώς, μέτριο έως υψηλό κίνδυνο α και β στατιστικού λάθους.

Στην παρούσα προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, το ποσοστό των παχυσάρκων ασθενών με OSA ήταν ιδιαίτερα υψηλό (69% έως 81%) σε σύγκριση με αντίστοιχες μελέτες που αφορούν παχύσαρκους ασθενείς όπου το ποσοστό κυμαίνεται από 4,8% - 23% ^{359;360;362;364}. Επιπρόσθετα, στην παρούσα μελέτη ήταν υψηλό το ποσοστό των ασθενών με σοβαρού βαθμού OSA που είχαν ανάγκη CPAP ή BiPAP (18,2% - 53,5%). Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στο σημαντικά υψηλό BMI που είχαν οι ασθενείς της μελέτης μας (~60kg/m²). Εντούτοις, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σοβαρή υποξαιμία (SpO₂ <90%) κατά την μετεγχειρητική περίοδο, και δεν παρατηρήθηκε αναπνευστική καταστολή (όλοι οι ασθενείς παρέμειναν νορμοκαπνικοί, όπως τεκμηριώθηκε από τη συνεχή καταγραφή των αερίων αίματος). Βέβαια στην παρούσα μελέτη χορηγήθηκε επισκληριδίως μικρή δόση μορφίνης (0,2mg/h) σε συνεχή έγχυση, και όπως έχει αναφερθεί η συνεχή έγχυση επισκληριδίως μορφίνης προκαλεί σε μικρότερο ποσοστό αναπνευστική καταστολή, και συνεπώς είναι πιο ασφαλής, συγκριτικά με την άπαξ χορήγησή της (1:1500 έναντι 1:500, αντίστοιχα) ⁴²⁶.

4.4 Επαναλειτουργία του εντέρου και κινητοποίηση των ασθενών

Όσον αφορά στην επαναλειτουργία του εντέρου και στην κινητοποίηση των παχύσαρκων ασθενών που υποβάλλονται σε ανοικτό χειρουργείο απώλειας βάρους, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η θωρακική ΕΑ με συνεχή έγχυση χαμηλής δόσης μορφίνης (0,2mg/h), χωρίς δόση εφόδου (δηλ. συνολική δόση 4,8mg/d) σε συνδυασμό με LB 0,1% ή 0,2% μέσω PCEA (ομάδες Α και D, αντίστοιχα), οδηγεί σε πρωιμότερη επαναλειτουργία του ΓΕΣ και ταχύτερη κινητοποίηση των ασθενών. Αντίθετα, η χορήγηση επισκληριδίως δόση εφόδου μορφίνης 1mg (ομάδες Β και Ε) ή 2mg (ομάδες C και F) και συνεπώς η αύξηση της αθροιστικής δόσης της μορφίνης, έχει ως αποτέλεσμα σημαντική παράταση του μετεγχειρητικού ειλεού και καθυστέρηση της κινητοποίησης των ασθενών (P < 0,05 – 0,01). Όσον αφορά στην κινητοποίηση των ασθενών ιδιαίτερα, αν και ο χρόνος κινητοποίησης χωρίς βοήθεια εντός του δωματίου δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων, η κινητοποίηση χωρίς βοήθεια εκτός του δωματίου (μεγάλη απόσταση) ήταν σημαντικά πρωιμότερη στις ομάδες Α και D. Ωστόσο, συγκρίνοντας τις δύο αυτές

ομάδες με τη μικρότερη αθροιστική κατανάλωση μορφίνης, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι αυξάνοντας τη συγκέντρωση της LB στα 0,2% στην ομάδα D, παρατηρήθηκε μια τάση για πιο καθυστερημένη κινητοποίηση εκτός του δωματίου, χωρίς όμως να είναι στατιστικώς σημαντική. Επιπρόσθετα, ο διπλασιασμός της συγκέντρωσης της LB οδήγησε και σε σημαντικά υψηλότερη κατανάλωσή της. Συμπερασματικά, λοιπόν, θα λέγαμε ότι θωρακική ΕΑ με συνεχή έγχυση μορφίνης σε δόση 0,2mg/h, χωρίς δόση εφόδου(δηλ. συνολική δόση 4,8mg/d) σε συνδυασμό με LB 0,1% μέσω PCEA (ομάδα Α) πλεονεκτεί όσον αφορά στην πρωιμότερη επαναλειτουργία του ΓΕΣ και ταυτόχρονα στην ταχύτερη κινητοποίηση των μετεγχειρητικών παχύσαρκων ασθενών.

Είναι αρκετά καλά τεκμηριωμένο από τη βιβλιογραφία κυρίως σε μη παχύσαρκους ασθενείς ότι η θωρακική ΕΑ με ΤΑ μπορεί να μειώσει τη διάρκεια του μετεγχειρητικού ειλεού, αναστέλλοντας τα προσαγωγά νευρικά ερεθίσματα από την περιοχή του χειρουργείου, και συνεπώς να αναστείλει το αντανεκλαστικό του συμπαθητικού, το οποίο αναστέλλει τη φυσιολογική κινητικότητα του εντέρου^{213;215;427}. Ειδικότερα, η ΕΑ με ΤΑ είναι πολύ πιο αποτελεσματική στη μείωση του μετεγχειρητικού ειλεού σε σύγκριση με τα συστηματικώς ή επισκληριδίως χορηγούμενα οπιοειδή^{190;213;276;396;428;429}. Οι Jorgensen και συν.⁴²⁸, σε μια μετα-ανάλυση 22 προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών (RCT's) που αφορούσαν μη παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονταν σε χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα, αναφέρουν μείωση της διάρκειας του μετεγχειρητικού ειλεού με τη χορήγηση επισκληριδίως ΤΑ (βουπιβακαΐνης ή ροπιβακαΐνης) κατά 37h σε σύγκριση με τα συστηματικώς χορηγούμενα οπιοειδή, και κατά 24 h σε σύγκριση με τα επισκληριδίως χορηγούμενα οπιοειδή⁴²⁸. Προκειμένου να επιτευχθεί το αποτέλεσμα αυτό, πρέπει ο επισκληρίδιος καθετήρας να τοποθετηθεί σε τέτοιο επίπεδο ώστε ο νωτιαίος αποκλεισμός να περιλαμβάνει τα δερμοτόμια $T_5 - O_2$, από όπου εξορμάται η συμπαθητική νεύρωση του εντέρου. Επιπρόσθετα, θα πρέπει η θωρακική ΕΑ με ΤΑ να συνεχίζεται για τουλάχιστον 48 h μετά το χειρουργείο, οπότε αναμένεται η αύξηση της κινητοποίησης του εντέρου^{207;213;275;276;278;279;427}. Αντίθετα, η ΕΑ με οπιοειδή αν και οδηγεί σε ταχύτερη κινητοποίηση του εντέρου σε σύγκριση με τα συστηματικώς χορηγούμενα οπιοειδή⁴³⁰, όταν χορηγούνται επισκληριδίως μόνα τους χωρίς ΤΑ δεν έχουν καμία επίδραση στην κινητοποίηση του εντέρου^{207;394;427}. Από την άλλη μεριά, η έλλειψη συμπαθητικού και κινητικού αποκλεισμού που χαρακτηρίζει την επισκληρίδια χορήγηση των οπιοειδών έναντι των τοπικών αναισθητικών, είναι ιδιαίτερα πλεονεκτική όσον αφορά στην πρώιμη κινητοποίηση των ασθενών και στην αιμοδυναμική σταθερότητα, στοιχεία σημαντικά κυρίως για υψηλού κινδύνου ασθενείς όπως είναι οι ηλικιωμένοι και οι παχύσαρκοι⁴³¹.

Συμπερασματικά λοιπόν, από τις μελέτες και τις μετα-αναλύσεις σε μη παχυσαρκους ασθενείς, μπορούμε να πούμε ότι η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία με χαμηλή συγκέντρωση τοπικού αναισθητικού σε συνδυασμό με μικρή δόση οπιοειδούς, οδηγεί ταυτόχρονα σε καλύτερο έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, σε πρωιμότερη επαναλειτουργία του ΓΕΣ, ταχύτερη κινητοποίηση των ασθενών και ταχύτερη διακίνησή τους^{277;414;415;430;432;433}. Το συμπέρασμα αυτό συμφωνεί και με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης σε παχύσαρκους ασθενείς.

Ο ρόλος της ΕΑ στην μετεγχειρητική επαναλειτουργία του εντέρου και στην κινητοποίηση των ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλονται σε χειρουργεία απώλειας βάρους, αναφέρεται μόνο από τις μελέτες των Rawal και συν.³⁶⁹, και Chargini και συν.³⁶⁰, με την τελευταία να είναι αναδρομική μελέτη και συνεπώς να έχει τους αντίστοιχους περιορισμούς στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της.

Όσον αφορά στη μετεγχειρητική κινητοποίηση του εντέρου οι Rawal και συν.³⁶⁹ σύγκριναν την επισκληρίδιο χορήγηση άπαξ δόσεων μορφίνης έναντι της ενδομυϊκής χορήγησης μορφίνης, όταν ο ασθενής το ζητούσε. Οι Chargini και συν.³⁶⁰, σύγκριναν τη χορήγηση επισκληριδίως άπαξ δόσεων μορφίνης σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα, τη χορήγηση επισκληριδίως σε συνεχή έγχυση βουπιβακαΐνης και φεντανύλης και τη χορήγηση μορφίνης ενδοφλεβίως μέσω PCA. Και οι δύο μελέτες έδειξαν ότι η επισκληρίδιος αναλγησία οδηγεί σε πρωιμότερη κινητοποίηση του εντέρου σε σχέση με την ενδομυϊκή χορήγηση μορφίνης ($57 \pm 3,1h$ έναντι $75 \pm 3h$, αντίστοιχα, $P < 0,001$)³⁶⁹ ή τη χορήγηση μορφίνης ενδοφλεβίως μέσω PCA ($61 \pm 19h$ έναντι $72 \pm 17h$, αντίστοιχα, $P = 0,04$)³⁶⁰. Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες, στην παρούσα μελέτη, η θωρακική ΕΑ με συνεχή έγχυση χαμηλής δόσης μορφίνης ($0,2mg/h$), χωρίς δόση εφόδου (δηλ. συνολική δόση $4,8mg/d$) σε συνδυασμό με LB $0,1\%$ ή $0,2\%$ μέσω PCEA (ομάδες Α και D, αντίστοιχα), οδήγησε σε παρόμοιο χρόνο σε σχέση με τη μελέτη των Rawal και συν.³⁶⁹ ($56h$ έναντι $57h$, αντίστοιχα), ή ακόμα και σε πρωιμότερη επαναλειτουργία του εντέρου σε σχέση με τη μελέτη των Chargini και συν.³⁶⁰ ($56h$ έναντι $61h$, αντίστοιχα). Βέβαια, αξίζει στο σημείο αυτό να σημειώσουμε ότι στην παρούσα μελέτη ο χρόνος του χειρουργείου ήταν σαφώς μεγαλύτερος από τις προηγούμενες μελέτες ($191min$ έναντι $75-80min$, αντίστοιχα), γεγονός που σημαίνει μεγαλύτερο χειρουργικό stress και πιο παρατεταμένο και ευρύτερο ερεθισμό του εντέρου, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεγαλύτερης διάρκειας μετεγχειρητικό ειλεδό.

Επίσης, σε σχέση με τις μελέτες σε παχύσαρκους ασθενείς, όπου χορηγείται ως μετεγχειρητική αναλγησία μορφίνη ΕΦ^{360;362} ή IM³⁶⁹, η επαναλειτουργία του εντέρου στην παρούσα μελέτη ήταν σαφώς πρωιμότερη, αποδεικνύοντας για άλλη

μια φορά ότι η επισκληρίδιος αναλγησία οδηγεί σε μικρότερης διάρκειας μετεγχειρητικό ειλεό σε σχέση με την ΕΦ ή ΙΜ χορήγηση οπιοειδών.

Όσον αφορά στη μετεγχειρητική κινητοποίηση των παχυσάρκων ασθενών, οι Rawal και συν.³⁶⁹ αναφέρουν ταχύτερη κινητοποίηση των ασθενών όταν ως αναλγησία χορηγείται μορφίνη επισκληριδίως αντί ενδομυικά (23h έναντι 30h, αντίστοιχα, $P<0,05$). Αντίθετα, στη μελέτη των Chargi και συν.³⁶⁰, δεν ανευρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στο χρόνο ελεύθερης κινητοποίησης των ασθενών μεταξύ της επισκληριδίου αναλγησίας και της ΕΦ χορήγησης οπιοειδών μέσω PCA ($36 \pm 14h$ έναντι $38 \pm 17h$, αντίστοιχα, $P=0,48$). Το αποτέλεσμα αυτό, βέβαια, θα πρέπει να αξιολογηθεί με ιδιαίτερη επιφύλαξη, εξαιτίας του αναδρομικού χαρακτήρα της μελέτης. Στην παρούσα μελέτη, ο χρόνος μέχρι την κινητοποίηση των μετεγχειρητικών παχυσάρκων ασθενών εντός του δωματίου χωρίς βοήθεια σε όλες τις ομάδες, ήταν παρόμοιος με αυτόν της ομάδας της επισκληριδίου μορφίνης στη μελέτη των Rawal και συν. ($\sim 20h$ έναντι $23h$)³⁶⁹, αλλά αρκετά μικρότερος σε σχέση με τις ομάδες της επισκληριδίου αναλγησίας στη μελέτη των Chargi και συν. ($\sim 20h$ έναντι $36h$)³⁶⁰. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να τονισθεί ότι η μετεγχειρητική κινητοποίηση των παχύσαρκων ασθενών αν και ενθαρρύνεται έντονα από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του νοσοκομείου μας, είναι ιδιαίτερα δύσκολη, δεδομένου του μεγάλου BMI των ασθενών μας (μέσος όρος BMI $\sim 60\text{kg/m}^2$, στην παρούσα μελέτη), το οποίο καθ' αυτό περιορίζει την κινητοποίησή τους.

4.5 Μετεγχειρητικές αιμοδυναμικές παράμετροι

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων (Αρτηριακή Πίεση, σφύξεις, CVP) στην παρούσα μελέτη, έδειξε ότι σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με super νοσογόνο παχυσαρκία, η θωρακική ΕΑ με τη χορήγηση σε συνεχή έγχυση μορφίνης $0,2\text{mg/h}$, με ή χωρίς δόση εφόδου (δηλαδή συνολική ημερήσια χορήγηση $4,8\text{mg/d} - 6,8\text{mg/d}$) σε συνδυασμό με άπαξ δόσεις LB $0,1\%$ ή $0,2\%$ μέσω PCEA, είναι ασφαλής σχετικά με την καρδιαγγειακή σταθερότητα. Η ΜΑΠ παρέμεινε σε ασφαλή, για την αιμάτωση των ιστών, επίπεδα σε όλη την μετεγχειρητική περίοδο (ΜΑΠ $> 65\text{ mmHg}$), ενώ σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε εκσεσημασμένη αρτηριακή υπόταση που να χρειαστεί ανάνηψη με τη χορήγηση επιπλέον υγρών ή αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων. Η αρτηριακή υπόταση που μπορεί να παρατηρηθεί μετά από θωρακική ΕΑ οφείλεται κυρίως στον συμπαθητικό αποκλεισμό κάτωθεν του Θ_4 , που προκαλούν τα τοπικά αναισθητικά, γεγονός που επηρεάζει την συμπαθητική νεύρωση των αγγείων ($\Theta_5 - \Theta_1$), με αποτέλεσμα γενικευμένη αγγειοδιαστολή, φλεβών και αρτηριών.

Από τις μελέτες της βιβλιογραφίας που έχουν γίνει σε μετεγχειρητικούς παχύσαρκους ασθενείς που λαμβάνουν επισκληρίδιο αναλγησία, μόνο η μελέτη των Gelman και συν.³⁵⁸, επικεντρώνεται στο αιμοδυναμικό προφίλ αυτών των ασθενών στη μετεγχειρητική περίοδο. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η θωρακική ΕΑ σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία μειώνει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο κατά 20% και παράλληλα μειώνει το έργο παλμού της αριστεράς κοιλίας κατά 12%, βελτιώνοντας έτσι την καρδιαγγειακή λειτουργία.

4.6 Παρενέργειες των φαρμάκων ή της θωρακικής επισκληρίδιου αναλγησίας

Στην παρούσα μελέτη, οι παρενέργειες από τη χορήγηση οπιοειδούς όπως η μετεγχειρητική ναυτία, ο έμετος και ο κνησμός παρατηρήθηκαν μόνο στις ομάδες με την μεγαλύτερη αθροιστική κατανάλωση μορφίνης (ομάδες B, C, E, F) σε ποσοστό που κυμάνθηκε από 6,25% έως 12,5%. Οι ομάδες A και D, στις οποίες δεν χορηγήθηκε διεγχειρητικά δόση εφόδου και άρα είχαν τη μικρότερη ημερήσια κατανάλωση μορφίνης (4,8mg/d), δεν παρουσίασαν καμία από τις ανωτέρω παρενέργειες. Βέβαια, σε όλους τους ασθενείς τα επεισόδια μετεγχειρητικής ναυτίας, έμετου και κνησμού, ήταν ήπια και δεν χρειάστηκε να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία τους. Γενικά, το ποσοστό εμφάνισης αυτών των παρενεργειών στην παρούσα μελέτη (0% - 12,5%) ήταν σαφώς πολύ μικρότερο σε σύγκριση με αντίστοιχες μελέτες σε μετεγχειρητικούς παχύσαρκους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε επισκληρίδιος αναλγησία με άπαξ δόσεις μορφίνης (13% - 30%)^{360;369;412}, ή μορφίνη ενδοφλεβίως μέσω PCA (5% - 40%)^{360-363;368}, ή μορφίνη IM (20%)³⁶⁹. Συνεπώς, η θωρακική επισκληρίδιος συνεχή έγχυση μορφίνης είναι πιο ασφαλής, όσον αφορά στις παρενέργειες από τη χορήγηση οπιοειδών σε σύγκριση με την επισκληρίδιως άπαξ χορήγηση μορφίνης και φυσικά σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγησή της. Τέλος, η ασφάλεια των επισκληρίδιως χορηγούμενων σχημάτων με συνδυασμό μορφίνης 0,2mg/h και άπαξ δόσεων LB 0,1% ή 0,2%, που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη ολοκληρώνεται και από το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς ήταν εντελώς ξύπνιοι μετά την αποσωλήνωση (OAA/S = 4) και παρέμειναν έτσι καθόλη τη μετεγχειρητική περίοδο, και κανένας δεν εμφάνισε κινητικό αποκλεισμό (Bromage scale=1).

4.7 Περιορισμοί της μελέτης

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη. Καταρχήν, οι ασθενείς στις ομάδες A και D, στους οποίους δεν χορηγήθηκε δόση εφόδου επισκληριδίως μορφίνης, πρακτικά αφυπνίστηκαν χωρίς αναλγησία. Ωστόσο, και προς έκπληξή μας, η ένταση του πόνου με βάση το VAS στους ασθενείς αυτούς, άμεσα μετά την αποσωλήνωση και στην ανάνηψη, δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά σε σύγκριση με τους ασθενείς των υπολοίπων ομάδων B, E, και C, F που έλαβαν διεγχειρητικά 1mg ή 2mg μορφίνης επισκληριδίως, αντίστοιχα. Επίσης, σε όλες τις ομάδες η ένταση του πόνου ακολούθησε την ίδια πορεία μείωσης. Κατά δεύτερον, υπήρχε μεγάλη διακύμανση στο BMI των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη με ελάχιστο BMI=50kg/m² και μέγιστο BMI=79,2 kg/m², γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει κάποια από τα αποτελέσματα της μελέτης, όπως η πρώιμη κινητοποίηση των ασθενών. Ωστόσο, ο μέσος όρος BMI σε όλες τις ομάδες δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά. Τέλος, αποκλείσαμε από τη μελέτη παχύσαρκους ασθενείς ηλικίας >50 ετών. Ο λόγος του αποκλεισμού αυτών των ασθενών ήταν ότι προιούσης της ηλικίας των παχύσαρκων ασθενών, αυξάνει ο κίνδυνος περιεγχειρητικών επιπλοκών λόγω του αυξημένου αριθμού συνυπαρχόντων νοσημάτων κυρίως από το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό σύστημα⁴³⁴. Συνεπώς, προτιμήσαμε να μην αυξήσουμε περαιτέρω τον περιεγχειρητικό κίνδυνο, χορηγώντας επισκληριδίως σχήματα μορφίνης και λεβοβουπιβακαΐνης, τα οποία δεν είχαν μέχρι τώρα δοκιμασθεί σε πληθυσμό παχύσαρκων ασθενών. Εντούτοις, αφού η θωρακική ΕΑ με στάγδην έγχυση μορφίνης 0,2mg/h με ή χωρίς δόση εφόδου, σε συνδυασμό με άπαξ δόσεις LB 0,1% ή 0,2% μέσω PCEA, αποδείχθηκε ιδιαίτερα ασφαλής στους μετεγχειρητικούς παχύσαρκους ασθενείς < 50 ετών, πιστεύουμε ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και σε μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς, αλλά ίσως χρειάζονται και άλλες μελέτες για να απαντήσουν το ερώτημα αυτό.

5. Συμπεράσματα

Οι πρόσφατες οδηγίες^{53;54} σχετικά με την βέλτιστη περιεγχειρητική αντιμετώπιση των παχυσάρκων ασθενών που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους, δεν δίνουν εμπεριστατωμένες ενδείξεις σχετικά με το αποτελεσματικότερο και ασφαλέστερο σχήμα θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας καθώς και για τη δοσολογία των επισκληριδίων χορηγούμενων οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών σε αυτό τον ιδιαίτερο πληθυσμό ασθενών. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη προοπτική τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη που απαντά αυτά τα ερωτήματα. Τα αποτελέσματά της προσφέρουν επαρκείς ενδείξεις ότι η θωρακική επισκληριδίου αναλγησία με τη συνεχή χορήγηση μικρής δόσης μορφίνης 0,2mg/h, χωρίς δόση εφόδου (δηλ. συνολική ημερήσια δόση χορήγησης 4,8mg/d) σε συνδυασμό με άπαξ δόσεις μέσω PCEA λεβοβουπιβακαΐνης σε χαμηλή συγκέντρωση 0,1%, φαίνεται να είναι το πιο αποτελεσματικό και ασφαλές σχήμα μετεγχειρητικής αναλγησίας σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους, ακόμα και σε αυτούς με *super* νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI \geq 50kg/m^2$) που πάσχουν από OSA. Συγκεκριμένα το σχήμα αυτό :

- Αντιμετωπίζει γρήγορα και αποτελεσματικά τον μετεγχειρητικό πόνο (VAS ≤ 2 στις 2 ώρες μετά το χειρουργείο).
- Δεν επιδεινώνει τη μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία, αλλά αντίθετα με άλλα σχήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς στη βιβλιογραφία, τη διατηρεί επαρκώς. Συγκεκριμένα, οι σπιρομετρικές παράμετροι παρουσιάζουν μέγιστη μείωση $\sim 40\%$ σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές μέχρι και την 1^η μετεγχειρητική ημέρα, μετά τις πρώτες 36h παρουσιάζουν ανοδική τάση και επανέρχονται στο 80% των προεγχειρητικών τιμών στις 72h – 96h. Επίσης διατηρεί την οξυγόνωση των μετεγχειρητικών ασθενών σε ασφαλή επίπεδα ($SatO_2 \geq 90\%$) και δεν προκαλεί αναπνευστική καταστολή, ακόμα και σε παχύσαρκους ασθενείς με OSA.
- Οδηγεί σε πρωιμότερη κινητοποίηση του εντέρου σε σύγκριση με τη χορήγηση υψηλότερης αθροιστικής χορήγησης μορφίνης (5,8mg/d ή 6,8mg/d).
- Οδηγεί σε ταχύτερη κινητοποίηση των ασθενών, ιδιαίτερα σε μεγάλες αποστάσεις χωρίς βοήθεια συγκριτικά με τη χορήγηση υψηλότερης αθροιστικής χορήγησης μορφίνης και υψηλότερης συγκέντρωσης (0,2%) λεβοβουπιβακαΐνης.

- Εξασφαλίζει την αιμοδυναμική σταθερότητα (ΜΑΠ $\geq$ 80mmHg) καθόλη τη μετεγχειρητική περίοδο.
- Είναι ασφαλές σχήμα καθώς, δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες λόγω της χορήγησης μορφίνης όπως μετεγχειρητική ναυτία, έμετος και κνησμός (0%). Επίσης δεν καταστέλει τους ασθενείς και δεν προκαλεί κινητικό αποκλεισμό (όλοι οι ασθενείς είχαν OAA/S=4 και Bromage scale=1) .

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύγκριση τεχνικών για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από χολοπαγκρεατική εκτροπή για τη θεραπεία της νοσογόνου παχυσαρκίας, με τη χορήγηση επισκληριδίου αναλγησίας με τοπικό αναισθητικό (λεβοβουπιβακαΐνη) και οπιοειδές (μορφίνη).

Εισαγωγή – Σκοπός :

Η αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλονται σε χειρουργεία απώλειας βάρους θα πρέπει να στοχεύει στον αποτελεσματικό έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, στην πρώιμη επαναλειτουργία του εντέρου και στην ταχύτερη κινητοποίηση των ασθενών, χωρίς να διακινδυνεύεται η μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία, καθώς είναι υψηλό το ποσοστό των παχύσαρκων ασθενών με Αποφρακτική Άπνοια στον Ύπνο (OSA). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη διαχείριση της μετεγχειρητικής αναλγησίας σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους, ιδιαίτερα με την εφαρμογή θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας με μορφίνη και λεβοβουπιβακαΐνη.

Υλικό – Μέθοδος :

Στην παρούσα προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, 96 ασθενείς με super νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$) και φυσική κατάσταση κατά ASA II-III, που υποβλήθηκαν σε χολοπαγκρεατική εκτροπή με Roux-En-Y γαστρική παράκαμψη, τυχαιοποιήθηκαν σε 6 ομάδες (ομάδες A-F με 16 ασθενείς ανά ομάδα). Όλες οι ομάδες έλαβαν μετεγχειρητικά θωρακική επισκληρίδιο αναλγησία με συνεχή έγχυση μορφίνης 0,2mg/h σε συνδυασμό με άπαξ δόσεις λεβοβουπιβακαΐνης μέσω PCEA : στις ομάδες A,B και C χορηγήθηκε χαμηλή συγκέντρωση λεβοβουπιβακαΐνης 0,1%, ενώ στις ομάδες D, E και F χορηγήθηκε υψηλή συγκέντρωση λεβοβουπιβακαΐνης 0,2%. Οι ομάδες A και D δεν έλαβαν διεγχειρητικά δόση εφόδου μορφίνης, ενώ οι ομάδες B και E έλαβαν 1mg και οι ομάδες C και F 2mg μορφίνης επισκληριδίως, αντίστοιχα. Κατά την μετεγχειρητική περίοδο εκτιμήθηκε η ένταση του πόνου στην ηρεμία και στο βήχα με βάση την κλίμακα VAS, η συνολική κατανάλωση λεβοβουπιβακαΐνης, η αναπνευστική λειτουργία, οι αιμοδυναμικές μεταβολές, ο χρόνος κινητοποίησης του εντέρου και ο χρόνος κινητοποίησης των ασθενών. Η στατιστική επεξεργασία έγινε με τη χρήση ANOVA ακολουθούμενη από post-hoc δοκιμασίες, με τη μέθοδο χ^2 , και με μη παραμετρικές μεθόδους για πολλαπλές ομάδες.

Αποτελέσματα :

Η ένταση του μετεγχειρητικού πόνου δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Διπλασιάζοντας τη συγκέντρωση της λεβοβουπιβακαΐνης από 0,1% (ομάδες A, B και C) σε 0,2% (ομάδες D, E και F) αυξήθηκε σημαντικά η συνολική κατανάλωση της λεβοβουπιβακαΐνης ($P < 0,001$), χωρίς να βελτιωθεί η αναλγησία. Η αύξηση της περιεγχειρητικής χορήγησης μορφίνης με τη χορήγηση δόσης εφόδου (ομάδες B,C,E,F) και της συγκέντρωσης της λεβοβουπιβακαΐνης (ομάδες D, E, F) οδήγησε σε παράταση του χρόνου επαναλειτουργίας του εντέρου ($P < 0.05$ to 0.01) και καθυστέρηση στη κινητοποίηση των ασθενών ($P < 0.05$ to 0.01). Παρά την υψηλή συχνότητα των παχυσάρκων ασθενών με OSA (69% - 81%) μεταξύ των ομάδων, δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο αναπνευστικής καταστολής. Οι αιμοδυναμικές παράμετροι και η μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία, διατηρήθηκαν σε ασφαλή όρια και δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων.

Συμπεράσματα :

Η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία με τη χορήγηση άπαξ δόσεων λεβοβουπιβακαΐνης 0,1% μέσω PCEA σε συνδυασμό με συνεχή έγχυση μορφίνης 0,2mg/h, χωρίς δόση εφόδου, είναι ένας αποτελεσματικός και ασφαλής τρόπος μετεγχειρητικής αναλγησίας σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλονται σε ανοικτά χειρουργεία απώλειας βάρους, καθώς αντιμετωπίζει αποτελεσματικά τον μετεγχειρητικό πόνο, οδηγεί σε πρόωγη επαναλειτουργία του εντέρου, σε ταχύτερη κινητοποίηση των ασθενών, χωρίς να διακυβεύεται η αναπνευστική λειτουργία, ακόμα και στους παχύσαρκους ασθενείς με OSA.

SUMMARY

Comparison of techniques for postoperative analgesia management after a weight loss surgery (Biliary Pancreatic Diversion with Roux-En-Y) by administration of epidural analgesia with local anesthetic (levobupivacaine) and opioid (morphine)

Background:

Postoperative pain control in morbidly obese patients should aim early mobilization and return of bowel function, without respiratory compromise, as there is a high prevalence of obstructive sleep apnoea (OSA). Up to date, not sufficient data exist regarding postoperative analgesic management of morbid super-obese (MSO) patients undergoing open bariatric surgery, especially with thoracic epidural levobupivacaine combined with morphine.

Methods:

In a prospective double blind randomised controlled trial, 96 ASA II-III MSO patients undergoing open BPD-RYGBP, were randomly allocated to six groups (n=16). All groups received postoperatively a continuous epidural morphine infusion of 0.2 mg h⁻¹, while groups A - C received additionally 0.1% levobupivacaine and groups D - F 0.2% levobupivacaine via PCEA, respectively. Groups A and D did not receive intraoperative epidural morphine loading, while groups B, E received additionally 1mg and groups C and F 2 mg morphine bolus intra-operatively respectively. VAS at rest and on cough, PCEA drug consumption, haemodynamic profile, pulmonary function, time to return of bowel function and ambulation, were recorded for 48h.

Results:

Pain scores did not differ among groups. Doubling the concentration of levobupivacaine increased considerably its consumption ($P < 0.001$), without improving analgesia. The increase in perioperative morphine (groups B,C,E,F) and levobupivacaine doses (groups D-F) led to prolonged time to bowel function ($P < 0.05$ to 0.01) and ambulation ($P < 0.05$ to 0.01), respectively. Although obstructive sleep apnoea (OSA) prevalence was 69% to 81% among groups, no incidence of respiratory depression was observed. Haemodynamic profile and pulmonary function were well preserved and did not differ among groups.

Conclusions:

Thoracic PCEA with 0.1% levobupivacaine combined with a continuous daily epidural morphine dose of 0.2 mg h^{-1} , without morphine loading, is an effective approach regarding adequate pain control, early mobilization and return of bowel function in MSO patients, especially in those with OSA.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. James WP: The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J.Intern.Med.* 2008; 263: 336-52
2. Neligan PJ: Metabolic syndrome: anesthesia for morbid obesity. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2010; 23: 375-83
3. Sinha AC: Some anesthetic aspects of morbid obesity. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2009; 22: 442-6
4. Cheah MH, Kam PC: Obesity: basic science and medical aspects relevant to anaesthetists. *Anaesthesia* 2005; 60: 1009-21
5. Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J: Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J.Am.Board Fam.Med.* 2008; 21: 562-8
6. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes.Res.* 1998; 6 Suppl 2:51S-209S.: 51S-209S
7. Conway B, Rene A: Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes.Rev.* 2004; 5: 145-51
8. Ogunnaike BO, Jones SB, Jones DB, Provost D, Whitten CW: Anesthetic considerations for bariatric surgery. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 1793-805
9. Adams JP, Murphy PG: Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br.J.Anaesth.* 2000; 85: 91-108
10. Ingrande J, Lemmens HJ: Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br.J.Anaesth.* 2010; 105 Suppl 1: i16-i23
11. Leykin Y, Pellis T, Del Mestro E, Marzano B, Fanti G, Brodsky JB: Anesthetic management of morbidly obese and super-morbidly obese patients undergoing bariatric operations: hospital course and outcomes. *Obes.Surg.* 2006; 16: 1563-9
12. Casati A, Putzu M: Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J.Clin.Anesth.* 2005; 17: 134-45
13. Eknayan G: Adolphe Quetelet (1796-1874)--the average man and indices of obesity. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008; 23: 47-51
14. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech.Rep.Ser. 2000; 894:i-xii, 1-253.: i-253
15. Richards TA, Kaye AD, Fields AM: Morbid obesity--a review. *Middle East J.Anesthesiol.* 2005; 18: 93-105

16. Lemmens HJ: Perioperative pharmacology in morbid obesity. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2010; 23: 485-91
17. Reynolds K, Gu D, Whelton PK, Wu X, Duan X, Mo J, He J: Prevalence and risk factors of overweight and obesity in China. *Obesity.(Silver.Spring).* 2007; 15: 10-8
18. Cassel KD: Using the Social-Ecological Model as a research and intervention framework to understand and mitigate obesogenic factors in Samoan populations. *Ethn.Health.* 2010; 15: 397-416
19. Laron Z: Increasing incidence of childhood obesity. *Pediatr.Endocrinol.Rev.* 2004; 1 Suppl 3:443-7.: 443-7
20. Rokholm B, Baker JL, Sorensen TI: The levelling off of the obesity epidemic since the year 1999--a review of evidence and perspectives. *Obes.Rev.* 2010; 11: 835-46
21. Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, Lanaras L, Kaklamanos I: First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann.Nutr.Metab.* 2006; 50: 330-8
22. Yang W, Kelly T, He J: Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol.Rev.* 2007; 29:49-61. Epub;2007 Jun 12.: 49-61
23. Prentice AM: The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int.J.Epidemiol.* 2006; 35: 93-9
24. Pijl H: Obesity: evolution of a symptom of affluence. *Neth.J.Med.* 2011; 69: 159-66
25. Sobal J, Stunkard AJ: Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol.Bull.* 1989; 105: 260-75
26. Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB: Dietary fiber and weight regulation. *Nutr.Rev.* 2001; 59: 129-39
27. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL: Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet.* 2001; 357: 505-8
28. Headley JM: Indirect calorimetry: a trend toward continuous metabolic assessment. *AACN.Clin.Issues.* 2003; 14: 155-67
29. Haugen HA, Chan LN, Li F: Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr.Clin.Pract.* 2007; 22: 377-88
30. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG: Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000; 404: 661-71

31. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS: Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur.Heart J.* 2007; 28: 850-6
32. Tung A: Anaesthetic considerations with the metabolic syndrome. *Br.J.Anaesth.* 2010; 105 Suppl 1: i24-i33
33. Engeli S, Sharma AM: Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity-associated hypertension. *Curr.Opin.Cardiol.* 2002; 17: 355-9
34. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA: Impact of obesity on cardiovascular disease. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.* 2008; 37: 663-84, ix
35. Pelosi P, Luecke T, Rocco PR: Chest wall mechanics and abdominal pressure during general anaesthesia in normal and obese individuals and in acute lung injury. *Curr.Opin.Crit Care.* 2011; 17: 72-9
36. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Vicardi P, Gattinoni L: Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest.* 1996; 109: 144-51
37. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G: Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest.* 1993; 103: 1470-6
38. Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB: The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO₂RESP) at rest. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1999; 160: 883-6
39. Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z: Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am.J.Med.Sci.* 1999; 318: 293-7
40. Sin DD, Sutherland ER: Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax.* 2008; 63: 1018-23
41. Rao DP, Rao VA: Morbidly obese parturient: Challenges for the anaesthesiologist, including managing the difficult airway in obstetrics. What is new? *Indian J.Anaesth.* 2010; 54: 508-21
42. Bharati S, Lev M: Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am.Heart J.* 1995; 129: 273-81
43. Chung SA, Yuan H, Chung F: A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. *Anesth.Analg.* 2008; 107: 1543-63
44. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL: Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 2007; 132: 325-37

45. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, Liu PL: A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can.Anaesth.Soc.J.* 1985; 32: 429-34
46. Samsoon GL, Young JR: Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia.* 1987; 42: 487-90
47. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, Smith PL: Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1991; 144: 494-8
48. Stierer T, Punjabi NM: Demographics and diagnosis of obstructive sleep apnea. *Anesthesiol.Clin.North America.* 2005; 23: 405-20, v
49. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N.Engl.J.Med.* 1993; 328: 1230-5
50. Won CH, Li KK, Guilleminault C: Surgical treatment of obstructive sleep apnea: upper airway and maxillomandibular surgery. *Proc.Am.Thorac.Soc.* 2008; 5: 193-9
51. Frey WC, Pilcher J: Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes.Surg.* 2003; 13: 676-83
52. Davis G, Patel JA, Gagne DJ: Pulmonary considerations in obesity and the bariatric surgical patient. *Med.Clin.North Am.* 2007; 91: 433-42, xi
53. Schumann R, Jones SB, Cooper B, Kelley SD, Bosch MV, Ortiz VE, Connor KA, Kaufman MD, Harvey AM, Carr DB: Update on best practice recommendations for anesthetic perioperative care and pain management in weight loss surgery, 2004-2007. *Obesity.(Silver.Spring)* 2009; 17: 889-94
54. Schumann R, Jones SB, Ortiz VE, Connor K, Pulai I, Ozawa ET, Harvey AM, Carr DB: Best practice recommendations for anesthetic perioperative care and pain management in weight loss surgery. *Obes.Res.* 2005; 13: 254-66
55. Benumof JL: Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. *J.Clin.Anesth.* 2001; 13: 144-56
56. Benumof JL: Obesity, sleep apnea, the airway and anesthesia. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2004; 17: 21-30
57. Lavie P: Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med.Rev.* 2008; 12: 5-17
58. Crummy F, Piper AJ, Naughton MT: Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep-disordered breathing. *Thorax.* 2008; 63: 738-46

59. Alpert MA: Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am.J.Med.Sci.* 2001; 321: 225-36
60. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED, Dreslinski GR, Ventura HO, Oigman W, Frohlich ED, Dunn FG: Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann.Intern.Med.* 1983; 99: 757-61
61. De Divitiis O, Fazio S, Petitto M, Maddalena G, Contaldo F, Mancini M: Obesity and cardiac function. *Circulation.* 1981; 64: 477-82
62. Regen DM: Calculation of left ventricular wall stress. *Circ.Res.* 1990; 67: 245-52
63. Alpert MA, Hashimi MW: Obesity and the heart. *Am.J.Med.Sci.* 1993; 306: 117-23
64. Amad KH, Brennan JC, Alexander JK: The cardiac pathology of chronic exogenous obesity. *Circulation.* 1965; 32: 740-5
65. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL: Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham Study. *Am.Heart J.* 1993; 125: 1154-8
66. Landsberg L: Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J.Hypertens.* 2001; 19: 523-8
67. Johnson D, Prud'homme D, Despres JP, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C: Relation of abdominal obesity to hyperinsulinemia and high blood pressure in men. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 1992; 16: 881-90
68. Valensi P, Assayag M, Busby M, Paries J, Lormeau B, Attali JR: Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 1996; 20: 574-9
69. Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, Sica DA, Sugerman HJ: Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *J.Trauma.* 1997; 42: 997-1004
70. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, Hennes MI, Wilson CR, Gustafson AB, Kissebah AH: Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann.Intern.Med.* 1989; 110: 867-72
71. Madala MC, Franklin BA, Chen AY, Berman AD, Roe MT, Peterson ED, Ohman EM, Smith SC, Jr., Gibler WB, McCullough PA: Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2008; 52: 979-85

72. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS: Obesity and the risk of heart failure. *N.Engl.J.Med.* 2002; 347: 305-13
73. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ: Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004; 292: 2471-7
74. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001; 285: 2370-5
75. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr.: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N.Engl.J.Med.* 1999; 341: 1097-105
76. Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN: Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes.Rev.* 2007; 8: 119-27
77. Residori L, Garcia-Lorda P, Flancbaum L, Pi-Sunyer FX, LaFerrere B: Prevalence of co-morbidities in obese patients before bariatric surgery: effect of race. *Obes.Surg.* 2003; 13: 333-40
78. Gleysteen JJ: Results of surgery: long-term effects on hyperlipidemia. *Am.J.Clin.Nutr.* 1992; 55: 591S-3S
79. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L: Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes.Res.* 1999; 7: 477-84
80. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, Jr., Dawber TR, McNamara PM: The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann.Intern.Med.* 1967; 67: 48-59
81. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-97
82. Sise A, Friedenberg FK: A comprehensive review of gastroesophageal reflux disease and obesity. *Obes.Rev.* 2008; 9: 194-203
83. Hampel H, Abraham NS, El Serag HB: Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann.Intern.Med.* 2005; 143: 199-211
84. Torres DM, Harrison SA: Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1682-98

85. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR: Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch.Surg.* 2003; 138: 1240-4
86. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafer U: Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am.J.Physiol Renal Physiol.* 2000; 278: F817-F822
87. De Jong PE, Verhave JC, Pinto-Sietsma SJ, Hillege HL: Obesity and target organ damage: the kidney. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 2002; 26 Suppl 4:S21-4.: S21-S24
88. Marti A, Marcos A, Martinez JA: Obesity and immune function relationships. *Obes.Rev.* 2001; 2: 131-40
89. De Pergola G, Pannacciulli N: Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J.Endocrinol.Invest.* 2002; 25: 899-904
90. Liu GT, Volpe NJ, Schatz NJ, Galetta SL, Farrar JT, Raps EC: Severe sudden visual loss caused by pseudotumor cerebri and lumboperitoneal shunt failure. *Am.J.Ophthalmol.* 1996; 122: 129-31
91. Kaila B, Raman M: Obesity: a review of pathogenesis and management strategies. *Can.J.Gastroenterol.* 2008; 22: 61-8
92. Foreyt JP, Goodrick GK: Evidence for success of behavior modification in weight loss and control. *Ann.Intern.Med.* 1993; 119: 698-701
93. Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G: What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J.Consult Clin.Psychol.* 1997; 65: 79-85
94. Dubnov-Raz G, Berry EM: The dietary treatment of obesity. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.* 2008; 37: 873-86
95. Wadden TA, Stunkard AJ: Controlled trial of very low calorie diet, behavior therapy, and their combination in the treatment of obesity. *J.Consult Clin.Psychol.* 1986; 54: 482-8
96. Wadden TA: Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann.Intern.Med.* 1993; 119: 688-93
97. Clifton PM: Dietary treatment for obesity. *Nat.Clin.Pract.Gastroenterol.Hepatol.* 2008; 5: 672-81
98. Jeffery RW, Hellerstedt WL, French SA, Baxter JE: A randomized trial of counseling for fat restriction versus calorie restriction in the treatment of obesity. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 1995; 19: 132-7

99. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, Hesson LA, Osei SY, Kaplan R, Stunkard AJ: Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353: 2111-20
100. Finer N, James WP, Kopelman PG, Lean ME, Williams G: One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 2000; 24: 306-13
101. Alverdy JC, Prachand V, Flanagan B, Thistlethwaite WA, Siegler M, Garfinkel M, Angelos P, Agarwal S, Santry H: Bariatric surgery: a history of empiricism, a future in science. *J.Gastrointest.Surg.* 2009; 13: 465-77
102. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am.J.Clin.Nutr.* 1992; 55: 615S-9S
103. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, Fingerhut A, Garcia CM, Guisado Macias JA, Mittermair R, Morino M, Msika S, Rubino F, Tacchino R, Weiner R, Neugebauer EA: Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg.Endosc.* 2005; 19: 200-21
104. Kalfarentzos F, Dimakopoulos A, Kehagias I, Loukidi A, Mead N: Vertical banded gastroplasty versus standard or distal Roux-en-Y gastric bypass based on specific selection criteria in the morbidly obese: preliminary results. *Obes.Surg.* 1999; 9: 433-42
105. Runkel N, Colombo-Benkmann M, Huttel TP, Tigges H, Mann O, Sauerland S: Bariatric surgery. *Dtsch.Arztbl.Int.* 2011; 108: 341-6
106. Cowan GS, Jr., Hiler ML, Buffington C: Criteria for selection of patients for bariatric surgery. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1999; 11: 69-75
107. Chand B, Gugliotti D, Schauer P, Steckner K: Perioperative management of the bariatric surgery patient: focus on cardiac and anesthesia considerations. *Cleve.Clin.J.Med.* 2006; 73 Suppl 1: S51-S56
108. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE: Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2004; 89: 2608-15
109. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A: Biliopancreatic diversion. *World J.Surg.* 1998; 22: 936-46
110. Hess DS, Hess DW: Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes.Surg.* 1998; 8: 267-82

111. Kalfarentzos F, Papadoulas S, Skroubis G, Kehagias I, Loukidi A, Mead N: Prospective evaluation of biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass in the super obese. *J.Gastrointest.Surg.* 2004; 8: 479-88
112. Kalfarentzos F, Kehagias I, Soulikia K, Loukidi A, Mead N: Weight loss following vertical banded gastroplasty: intermediate results of a prospective study. *Obes.Surg.* 2001; 11: 265-70
113. Halmi KA, Mason E, Falk JR, Stunkard A: Appetitive behavior after gastric bypass for obesity. *Int.J.Obes.* 1981; 5: 457-64
114. Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatei MA, Patel AG, Bloom SR: Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann.Surg.* 2006; 243: 108-14
115. Ravussin E, Tschop M, Morales S, Bouchard C, Heiman ML: Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2001; 86: 4547-51
116. Skroubis G, Anesidis S, Kehagias I, Mead N, Vagenas K, Kalfarentzos F: Roux-en-Y gastric bypass versus a variant of biliopancreatic diversion in a non-superobese population: prospective comparison of the efficacy and the incidence of metabolic deficiencies. *Obes.Surg.* 2006; 16: 488-95
117. Leth RD, Abrahamsson H, Kilander A, Lundell LR: Malabsorption of fat after partial gastric resection. A study of pathophysiologic mechanisms. *Eur.J.Surg.* 1991; 157: 205-8
118. O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, Dixon JB: Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes.Surg.* 2006; 16: 1032-40
119. Buchwald H: A bariatric surgery algorithm. *Obes.Surg.* 2002; 12: 733-46
120. Pi-Sunyer FX: Weight loss and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1451-2
121. Pinkney JH, Sjostrom CD, Gale EA: Should surgeons treat diabetes in severely obese people? *Lancet.* 2001; 357: 1357-9
122. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K: Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292: 1724-37
123. Buchwald H: Overview of bariatric surgery. *J.Am.Coll.Surg.* 2002; 194: 367-75
124. Kushner RF, Noble CA: Long-term outcome of bariatric surgery: an interim analysis. *Mayo Clin.Proc.* 2006; 81: S46-S51

125. Bouldin MJ, Ross LA, Sumrall CD, Loustalot FV, Low AK, Land KK: The effect of obesity surgery on obesity comorbidity. *Am.J.Med.Sci.* 2006; 331: 183-93
126. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I: Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007; 142: 621-32
127. Fernandez AZ, Jr., Demaria EJ, Tichansky DS, Kellum JM, Wolfe LG, Meador J, Sugerman HJ: Multivariate analysis of risk factors for death following gastric bypass for treatment of morbid obesity. *Ann.Surg.* 2004; 239: 698-702
128. Eriksson S, Backman L, Ljungstrom KG: The incidence of clinical postoperative thrombosis after gastric surgery for obesity during 16 years. *Obes.Surg.* 1997; 7: 332-5
129. Marinari GM, Murelli F, Camerini G, Papadia F, Carlini F, Stabilini C, Adami GF, Scopinaro N: A 15-year evaluation of biliopancreatic diversion according to the Bariatric Analysis Reporting Outcome System (BAROS). *Obes.Surg.* 2004; 14: 325-8
130. Fobi MA, Lee H, Holness R, Cabinda D: Gastric bypass operation for obesity. *World J.Surg.* 1998; 22: 925-35
131. Jette M, Sidney K, Blumchen G: Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin.Cardiol.* 1990; 13: 555-65
132. McCullough PA, Gallagher MJ, Dejong AT, Sandberg KR, Trivax JE, Alexander D, Kasturi G, Jafri SM, Krause KR, Chengelis DL, Moy J, Franklin BA: Cardiorespiratory fitness and short-term complications after bariatric surgery. *Chest.* 2006; 130: 517-25
133. Catheline JM, Bihan H, Le Quang T, Sadoun D, Charniot JC, Onnen I, Fournier JL, Benichou J, Cohen R: Preoperative cardiac and pulmonary assessment in bariatric surgery. *Obes.Surg.* 2008; 18: 271-7
134. Peterson GN, Domino KB, Caplan RA, Posner KL, Lee LA, Cheney FW: Management of the difficult airway: a closed claims analysis. *Anesthesiology.* 2005; 103: 33-9
135. Kheterpal S, Han R, Tremper KK, Shanks A, Tait AR, O'Reilly M, Ludwig TA: Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. *Anesthesiology.* 2006; 105: 885-91
136. Brodsky JB, Lemmens HJ, Brock-Utne JG, Vierra M, Saidman LJ: Morbid obesity and tracheal intubation. *Anesth.Analg.* 2002; 94: 732-6

137. Ezri T, Medalion B, Weisenberg M, Szmuk P, Warters RD, Charuzi I: Increased body mass index per se is not a predictor of difficult laryngoscopy. *Can.J.Anaesth.* 2003; 50: 179-83
138. Lemmens HJ, Brodsky JB: The dose of succinylcholine in morbid obesity. *Anesth.Analg.* 2006; 102: 438-42
139. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE: A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes.Surg.* 2002; 12: 19-24
140. Olkkola KT, Ahonen J: Midazolam and other benzodiazepines. *Handb.Exp.Pharmacol.* 2008; 335-60
141. Lindahl SG: The use of midazolam in premedication. *Acta Anaesthesiol.Scand.Suppl.* 1990; 92:79-83; discussion 107.: 79-83
142. Brodsky JB: Positioning the morbidly obese patient for anesthesia. *Obes.Surg.* 2002; 12: 751-8
143. Boyce JR, Ness T, Castroman P, Gleysteen JJ: A preliminary study of the optimal anesthesia positioning for the morbidly obese patient. *Obes.Surg.* 2003; 13: 4-9
144. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology.* 1998; 88: 642-50
145. Rosow C, Manberg PJ: Bispectral index monitoring. *Anesthesiol.Clin.North America.* 2001; 19: 947-66, xi
146. Ibraheim O, Alshaer A, Mazen K, El Dawlaty A, Turkistani A, Alkathery K, Al Zahrani T, Al Dohayan A, Bukhari A: Effect of bispectral index (BIS) monitoring on postoperative recovery and sevoflurane consumption among morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric banding. *Middle East J.Anesthesiol.* 2008; 19: 819-30
147. Nimmagadda U, Chiravuri SD, Salem MR, Joseph NJ, Wafai Y, Crystal GJ, El Orbany MI: Preoxygenation with tidal volume and deep breathing techniques: the impact of duration of breathing and fresh gas flow. *Anesth.Analg.* 2001; 92: 1337-41
148. Jense HG, Dubin SA, Silverstein PI, O'Leary-Escolas U: Effect of obesity on safe duration of apnea in anesthetized humans. *Anesth.Analg.* 1991; 72: 89-93
149. Cressey DM, Berthoud MC, Reilly CS: Effectiveness of continuous positive airway pressure to enhance pre-oxygenation in morbidly obese women. *Anaesthesia.* 2001; 56: 680-4

150. Gambee AM, Hertzka RE, Fisher DM: Preoxygenation techniques: comparison of three minutes and four breaths. *Anesth.Analg.* 1987; 66: 468-70
151. Berthoud M, Read DH, Norman J: Pre-oxygenation--how long? *Anaesthesia.* 1983; 38: 96-102
152. Coussa M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L: Prevention of atelectasis formation during the induction of general anesthesia in morbidly obese patients. *Anesth.Analg.* 2004; 98: 1491-5, table
153. Gander S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L: Positive end-expiratory pressure during induction of general anesthesia increases duration of nonhypoxic apnea in morbidly obese patients. *Anesth.Analg.* 2005; 100: 580-4
154. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoto A, Lissoni A, Gattinoni L: The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth.Analg.* 1998; 87: 654-60
155. Reinius H, Jonsson L, Gustafsson S, Sundbom M, Duvernoy O, Pelosi P, Hedenstierna G, Freden F: Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study. *Anesthesiology* 2009; 111: 979-87
156. Chalhoub V, Yazigi A, Sleilaty G, Haddad F, Noun R, Madi-Jebara S, Yazbeck P: Effect of vital capacity manoeuvres on arterial oxygenation in morbidly obese patients undergoing open bariatric surgery. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2007; 24: 283-8
157. Whalen FX, Gajic O, Thompson GB, Kendrick ML, Que FL, Williams BA, Joyner MJ, Hubmayr RD, Warner DO, Sprung J: The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery. *Anesth.Analg.* 2006; 102: 298-305
158. Craig AD: A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci.* 2003; 26: 303-7
159. Carr DB, Goudas LC: Acute pain. *Lancet.* 1999; 353: 2051-8
160. Woolf CJ: What is this thing called pain? *J.Clin.Invest.* 2010; 120: 3742-4
161. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ: Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth.Analg.* 2003; 97: 534-40, table
162. Loeser JD, Treede RD: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain.* 2008; 137: 473-7

163. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979; 6: 249
164. Strassels SA: After all, pain is a complex sensory and emotional experience (IASP, 1994). *Clinical economics and the treatment of persistent pain*. *J.Pain*. 2006; 7: 802-3
165. Eidelman D: Pain: towards a comprehensive understanding and a definition. *Med.Hypotheses*. 1981; 7: 1039-44
166. Heit HA: Addiction, physical dependence, and tolerance: precise definitions to help clinicians evaluate and treat chronic pain patients. *J.Pain Palliat.Care Pharmacother*. 2003; 17: 15-29
167. Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM: Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain*. 1998; 77: 231-9
168. Niv D, Devor M: Chronic pain as a disease in its own right. *Pain Pract*. 2004; 4: 179-81
169. Koltzenburg M: Neural mechanisms of cutaneous nociceptive pain. *Clin.J.Pain*. 2000; 16: S131-S138
170. Sengupta JN: Visceral pain: the neurophysiological mechanism. *Handb.Exp.Pharmacol*. 2009; 31-74
171. Sorkin LS, Wallace MS: Acute pain mechanisms. *Surg.Clin.North Am*. 1999; 79: 213-29
172. Woolf CJ: Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011; 152: S2-15
173. Zhuo M, Wu G, Wu LJ: Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Mol.Brain*. 2011; 4:31.: 31
174. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur.J.Neurol*. 2010; 17: 1113-e88
175. Baron R, Binder A, Wasner G: Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 807-19
176. Aragona M, Tarsitani L, De Nitto S, Inghilleri M: DSM-IV-TR "pain disorder associated with psychological factors" as a nonhysterical form of somatization. *Pain Res.Manag*. 2008; 13: 13-8
177. Rubin JJ: Psychosomatic pain: new insights and management strategies. *South.Med.J*. 2005; 98: 1099-110

178. Lowe B, Mundt C, Herzog W, Brunner R, Backenstrass M, Kronmuller K, Henningsen P: Validity of current somatoform disorder diagnoses: perspectives for classification in DSM-V and ICD-11. *Psychopathology*. 2008; 41: 4-9
179. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section. *Anesthesiology*. 1995; 82: 1071-81
180. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2004; 100: 1573-81
181. Wallace PG, Norris W: The management of postoperative pain. *Br.J.Anaesth*. 1975; 47: 113-20
182. Costantini R, Affaitati G, Fabrizio A, Giamberardino MA: Controlling pain in the post-operative setting. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther*. 2011; 49: 116-27
183. Bachiocco V, Morselli AM, Carli G: Self-control expectancy and postsurgical pain: relationships to previous pain, behavior in past pain, familial pain tolerance models, and personality. *J.Pain Symptom.Manage*. 1993; 8: 205-14
184. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F: Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009; 111: 657-77
185. Gottschalk A, Smith DS: New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am.Fam.Physician* 2001; 63: 1979-84
186. Kehlet H: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br.J.Anaesth*. 1997; 78: 606-17
187. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ: Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can.J.Anaesth*. 2001; 48: 1000-10
188. Katz J, Clarke H, Seltzer Z: Review article: Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth.Analg*. 2011; 113: 1242-53
189. Parkhouse J, Lambrechts W, Simpson BR: The incidence of postoperative pain. *Br.J.Anaesth*. 1961; 33:345-53.: 345-53
190. Filos KS, Lehmann KA: Current concepts and practice in postoperative pain management: need for a change? *Eur.Surg.Res*. 1999; 31: 97-107
191. Kidd BL, Urban LA: Mechanisms of inflammatory pain. *Br.J.Anaesth*. 2001; 87: 3-11

192. Woolf CJ, Ma Q: Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007; 55: 353-64
193. Mannion RJ, Woolf CJ: Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin.J.Pain*. 2000; 16: S144-S156
194. Γούδας Α.Κ., Φίλος Κ.Σ.: Θεραπεία πόνου: Από το εργαστήριο στην κλινική πράξη - Θεωρητικές εξελίξεις τα τελευταία 150 χρόνια. *Ιατρική* 1995; 376-86
195. Ουρ.Πατρώνη, Κ.Σ.Φίλος: Τροποποίηση της αναλγητικής ισχύος των οπιοειδών μετά από χορήγηση ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου - Νεότερα πειραματικά και κλινικά δεδομένα, Τιμητικός Τόμος Ομότιμου Καθ. Διονυσίου Βαρώνου και Αναπλ. Καθ. Κ. Κανιαρη, Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος, 2000, pp 31-6
196. Julius D, Basbaum AI: Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001; 413: 203-10
197. Kehlet H: Postoperative ileus--an update on preventive techniques. *Nat.Clin.Pract.Gastroenterol.Hepatol*. 2008; 5: 552-8
198. Holte K, Kehlet H: Postoperative ileus: progress towards effective management. *Drugs* 2002; 62: 2603-15
199. Dougherty PM, Staats PS: Intrathecal drug therapy for chronic pain: from basic science to clinical practice. *Anesthesiology*. 1999; 91: 1891-918
200. Riedel W, Neeck G: Nociception, pain, and antinociception: current concepts. *Z.Rheumatol*. 2001; 60: 404-15
201. Kissin I: Preemptive analgesia. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1138-43
202. Yaksh TL: Opioid receptor systems and the endorphins: a review of their spinal organization. *J.Neurosurg*. 1987; 67: 157-76
203. Sabbe MB, Yaksh TL: Pharmacology of spinal opioids. *J.Pain Symptom.Manage*. 1990; 5: 191-203
204. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur.J.Pain*. 2005; 9: 463-84
205. Daniel HC, Narewska J, Serpell M, Hoggart B, Johnson R, Rice AS: Comparison of psychological and physical function in neuropathic pain and nociceptive pain: implications for cognitive behavioral pain management programs. *Eur.J.Pain*. 2008; 12: 731-41
206. Rainville P: Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr.Opin.Neurobiol*. 2002; 12: 195-204

207. Liu S, Carpenter RL, Neal JM: Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995; 82: 1474-506
208. Kehlet H: Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br.J.Anaesth.* 1989; 63: 189-95
209. Hagen C, Brandt MR, Kehlet H: Prolactin, LH, FSH, GH and cortisol response to surgery and the effect of epidural analgesia. *Acta Endocrinol.(Copenh)*. 1980; 94: 151-4
210. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. *Br.J.Anaesth.* 2000; 85: 109-17
211. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fink MP, Lake CR, Fletcher JR: Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch.Intern.Med.* 1987; 147: 1273-8
212. Wu CL, Fleisher LA: Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. *Anesth.Analg.* 2000; 91: 1232-42
213. Holte K, Kehlet H: Prevention of postoperative ileus. *Minerva Anesthesiol.* 2002; 68: 152-6
214. Steinbrook RA: Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth.Analg.* 1998; 86: 837-44
215. Kehlet H, Holte K: Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br.J.Anaesth.* 2001; 87: 62-72
216. Frampton CL, Hughes-Webb P: The measurement of pain. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)*. 2011; 23: 381-6
217. Herr K: Pain assessment strategies in older patients. *J.Pain.* 2011; 12: S3-S13
218. Srikandarajah S, Gilron I: Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain.* 2011; 152: 1734-9
219. Melzack R: The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975; 1: 277-99
220. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S: Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J.Pain Symptom.Manage.* 2011; 41: 1073-93

221. Marks RM, Sachar EJ: Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. *Ann.Intern.Med.* 1973; 78: 173-81
222. Φίλος Κ.Σ., Παπαδόπουλος Γ.: Ασθενείς υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου: Γενική αναισθησία, περιοχική ή συνδυασμένες μορφές αναισθησίας; Περιοχική Αναισθησία. Edited by Γ.Παπαδόπουλος, Α.Βαδαλούκα, Κ.Σ.Φίλος. Ιωάννινα, Εκδοτικός οίκος Εφύρα, 2005, pp 357-69
223. Egbert AM, Parks LH, Short LM, Burnett ML: Randomized trial of postoperative patient-controlled analgesia vs intramuscular narcotics in frail elderly men. *Arch.Intern.Med.* 1990; 150: 1897-903
224. Edwards DJ, Svensson CK, Visco JP, Lalka D: Clinical pharmacokinetics of pethidine: 1982. *Clin.Pharmacokinet.* 1982; 7: 421-33
225. Sechzer PH: Studies in pain with the analgesic-demand system. *Anesth.Analg.* 1971; 50: 1-10
226. Grass JA: Patient-controlled analgesia. *Anesth.Analg.* 2005; 101: S44-S61
227. Sidebotham D, Dijkhuizen MR, Schug SA: The safety and utilization of patient-controlled analgesia. *J.Pain Symptom.Manage.* 1997; 14: 202-9
228. Egan KJ, Ready LB: Patient satisfaction with intravenous PCA or epidural morphine. *Can.J.Anaesth.* 1994; 41: 6-11
229. Brill S, Gurman GM, Fisher A: A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2003; 20: 682-9
230. Φίλος Κ.Σ., Πατρώνη Ρ., Καρανικόλας Μ., Παπαδόπουλος Γ.: Νωτιαία χορήγηση συνοδών αναλγητικών φαρμάκων, Περιοχική Αναισθησία. Edited by Γ.Παπαδόπουλος, Α.Βαδαλούκα, Κ.Σ.Φίλος. Ιωάννινα, Εκδοτικός οίκος Εφύρα, 2005, pp 295-330
231. Σκλάβου Χρ., Τσιρίλλο Φ., Παπαδόπουλος Γ., Φίλος Κ.Σ.: Επισκληρίδιος και ιεροκοκκυγική αναισθησία, Περιοχική Αναισθησία. Edited by Γ.Παπαδόπουλος, Α.Βαδαλούκα, Κ.Σ.Φίλος. Ιωάννινα, 2005, pp 255-78
232. Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, Yelich SJ, Scholnick FT, DeFontes J, Bohner D: Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth.Analg.* 1991; 72: 275-81
233. Eisenach JC: Combined spinal-epidural analgesia in obstetrics. *Anesthesiology.* 1999; 91: 299-302
234. White PF, Kehlet H: Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology* 2010; 112: 220-5

235. Kehlet H, Wilmore DW: Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am.J.Surg.* 2002; 183: 630-41
236. Joshi GP: Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol.Clin.North America.* 2005; 23: 185-202
237. Buvanendran A, Kroin JS: Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2009; 22: 588-93
238. Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain.* 1988; 33: 289-90
239. Dickenson AH, Sullivan AF: Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain.* 1987; 30: 349-60
- 240.Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R: Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res.* 1990; 535: 155-8
241. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ: Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can.J.Anaesth.* 2001; 48: 1091-101
242. Filos KS, Vagianos CE: Pre-emptive analgesia: how important is it in clinical reality? *Eur.Surg.Res.* 1999; 31: 122-32
243. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB: A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-41
244. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ: The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth.Analg.* 2005; 100: 757-73, table
245. Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Tassoudis V: Analgesia with epidural nimodipine. *Lancet.* 1993; 342: 1047
246. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth.Analg.* 1993; 77: 362-79
247. Thomas KB: John Hunter and an amputation under analgesia in 1784. *Med.Hist.* 1958; 2: 53-6
248. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A: From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr.Top.Med.Chem.* 2001; 1: 175-82
249. Παπαδόπουλος Γ., Αλεξανδροπούλου Π, Φίλος Κ.Σ: Η εξέλιξη της περιοχικής αναισθησίας και των τοπικών αναισθητικών, Περιοχική Αναισθησία. Edited by Γ.Παπαδόπουλος, Α.Βαδαλούκα, Κ.Σ.Φίλος. Ιωάννινα, 2005, pp 13-44

250. Blejer-Prieto H: Coca leaf and cocaine addiction--some historical notes. *Can.Med.Assoc.J.* 1965; 93: 700-4
251. Fink BR: Leaves and needles: the introduction of surgical local anesthesia. *Anesthesiology.* 1985; 63: 77-83
252. Ates Y, Yucesoy CA, Unlu MA, Saygin B, Akkas N: The mechanical properties of intact and traumatized epidural catheters. *Anesth.Analg.* 2000; 90: 393-9
253. Palmer SK, Abram SE, Maitra AM, von Colditz JH: Distance from the skin to the lumbar epidural space in an obstetric population. *Anesth.Analg.* 1983; 62: 944-6
254. Rosenberg H, Keykhak MM: Distance to the epidural space in nonobstetric patients. *Anesth.Analg.* 1984; 63: 539-40
255. Malas MA, Salbacak A, Buyukmumcu M, Seker M, Koyluoglu B, Karabulut AK: An investigation of the conus medullaris termination level during the period of fetal development to adulthood. *Kaibogaku Zasshi.* 2001; 76: 453-9
256. Hogan QH, Prost R, Kulier A, Taylor ML, Liu S, Mark L: Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid volume and the influence of body habitus and abdominal pressure. *Anesthesiology.* 1996; 84: 1341-9
257. Carpenter RL, Hogan QH, Liu SS, Crane B, Moore J: Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent and duration during spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 1998; 89: 24-9
258. Fink BR, Walker S: Orientation of fibers in human dorsal lumbar dura mater in relation to lumbar puncture. *Anesth.Analg.* 1989; 69: 768-72
259. Batson OV: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann.Surg.* 1940; 112: 138-49
260. Usubiaga JE, Moya F, Usubiaga LE: Effect of thoracic and abdominal pressure changes on the epidural space pressure. *Br.J.Anaesth.* 1967; 39: 612-8
261. Hogan Q, Toth J: Anatomy of soft tissues of the spinal canal. *Reg Anesth.Pain Med.* 1999; 24: 303-10
262. Fink BR: Mechanisms of differential axial blockade in epidural and subarachnoid anesthesia. *Anesthesiology.* 1989; 70: 851-8
263. Brull SJ, Greene NM: Zones of differential sensory block during extradural anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 1991; 66: 651-5

264. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, Lin EE, Liu SS: Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2005; 103: 1079-88
265. Werawatganon T, Charuluxanun S: Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2005; CD004088
266. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Jr., Wu CL: Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA.* 2003; 290: 2455-63
267. Ulke ZS, Senturk M: Non-analgesic effects of thoracic epidural anesthesia. *Agri.* 2007; 19: 6-12
268. Liu SS, Wu CL: Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth.Analg.* 2007; 104: 689-702
269. Manion SC, Brennan TJ: Thoracic epidural analgesia and acute pain management. *Anesthesiology* 2011; 115: 181-8
270. Liu SS, Block BM, Wu CL: Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology.* 2004; 101: 153-61
271. Beattie WS, Badner NH, Choi P: Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth.Analg.* 2001; 93: 853-8
272. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ.* 2000; 321: 1493
273. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert B, Peyton P, Parsons RW, Collins K: Design of the multicenter Australian study of epidural anesthesia and analgesia in major surgery: the MASTER trial. *Control Clin.Trials* 2000; 21: 244-56
274. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC: The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann.Surg.* 2003; 238: 663-73
275. Miedema BW, Johnson JO: Methods for decreasing postoperative gut dysmotility. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 365-72
276. Person B, Wexner SD: The management of postoperative ileus. *Curr.Probl.Surg.* 2006; 43: 6-65

277. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TS, Feinglass NG, Metzger PP, Fulmer JT, Smith SL: Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology*. 1995; 83: 757-65
278. Mattei P, Rombeau JL: Review of the pathophysiology and management of postoperative ileus. *World J.Surg.* 2006; 30: 1382-91
279. Maron DJ, Fry RD: New therapies in the treatment of postoperative ileus after gastrointestinal surgery. *Am.J.Ther.* 2008; 15: 59-65
280. Holte K, Kehlet H: Epidural anaesthesia and analgesia - effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin.Nutr.* 2002; 21: 199-206
281. Wheatley RG, Schug SA, Watson D: Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br.J.Anaesth.* 2001; 87: 47-61
282. Otton PE, Wilson EJ: The cardiocirculatory effects of upper thoracic epidural analgesia. *Can.Anaesth.Soc.J.* 1966; 13: 541-9
283. Ward RJ, Kennedy WF, Bonica JJ, Martin WE, Tolas AG, Akamatsu T: Experimental evaluation of atropine and vasopressors for the treatment of hypotension of high subarachnoid anesthesia. *Anesth.Analg.* 1966; 45: 621-9
284. Seeberger MD, Lang ML, Drewe J, Schneider M, Hauser E, Hruby J: Comparison of spinal and epidural anesthesia for patients younger than 50 years of age. *Anesth.Analg.* 1994; 78: 667-73
285. Gaiser R: Postdural puncture headache. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2006; 19: 249-53
286. Spencer HC: Postdural puncture headache: what matters in technique. *Reg Anesth.Pain Med.* 1998; 23: 374-9
287. Wulf H: Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can.J.Anaesth.* 1996; 43: 1260-71
288. Breivik H: Neurological complications in association with spinal and epidural analgesia--again. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1998; 42: 609-13
289. Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM: Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I. *Anesthesiology*. 1989; 71: 640-6
290. Taura P, Fuster J, Blasi A, Martinez-Ocon J, Anglada T, Beltran J, Balust J, Tercero J, Garcia-Valdecasas JC: Postoperative pain relief after hepatic resection in cirrhotic patients: the efficacy of a single small dose of ketamine plus morphine epidurally. *Anesth.Analg.* 2003; 96: 475-80, table

291. Gordh T, Jr., Jansson I, Hartvig P, Gillberg PG, Post C: Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1989; 33: 39-47
292. Niemi G, Breivik H: Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. A randomised, double-blind, cross-over study with and without adrenaline. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1998; 42: 897-909
293. Niemi G, Breivik H: Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine. *Anesth.Analg.* 2002; 94: 1598-605, table
294. Lowenstein E: Morphine "anesthesia"--a perspective. *Anesthesiology.* 1971; 35: 563-5
295. Παπαδόπουλος Γ., Τέφα Λ: Ενδοφλέβια αναισθητικά, Περιεγχειρητική Ιατρική. Edited by Παπαδόπουλος Γ., Φίλος Κ.Σ., Ιατρού Χ., Βρετζάκης Γ. Ιωάννινα, Εφύρα, 2004, pp 127-46
296. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H: Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008; 11: S133-S153
297. Stanski DR, Greenblatt DJ, Lowenstein E: Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1978; 24: 52-9
298. Kazuhiko Fukuda: Opioids, *Miller's Anesthesia*, 7 edition. Edited by Ronald D.Miller, Lars I.Eriksson, Lee A.Fleisher, Jeanine P.Wiener-Kronish, William L.Young. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, pp 769-814
299. Pasternak GW: Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin.Neuropharmacol.* 1993; 16: 1-18
300. Kane BE, Svensson B, Ferguson DM: Molecular recognition of opioid receptor ligands. *AAPS.J.* 2006; 8: E126-E137
301. Lipp J: Possible mechanisms of morphine analgesia. *Clin.Neuropharmacol.* 1991; 14: 131-47
302. Al Hasani R, Bruchas MR: Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology.* 2011; 115: 1363-81
303. Inturrisi CE: Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin.J.Pain.* 2002; 18: S3-13

304. Smith NT, Dec-Silver H, Sanford TJ, Jr., Westover CJ, Jr., Quinn ML, Klein F, Davis DA: EEGs during high-dose fentanyl-, sufentanil-, or morphine-oxygen anesthesia. *Anesth.Analg.* 1984; 63: 386-93
305. Martin WR: Pharmacology of opioids. *Pharmacol.Rev.* 1983; 35: 283-323
306. Ko MC, Naughton NN: An experimental itch model in monkeys: characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. *Anesthesiology.* 2000; 92: 795-805
307. Cohen SE, Ratner EF, Kreitzman TR, Archer JH, Mignano LR: Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine. *Anesth.Analg.* 1992; 75: 747-52
308. Duntzman E, Karanikolas M, Filos KS: Transnasal butorphanol for the treatment of opioid-induced pruritus unresponsive to antihistamines. *J.Pain Symptom.Manage.* 1996; 12: 255-60
309. Borgeat A, Stirnemann HR: Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. *Anesthesiology.* 1999; 90: 432-6
310. Tzeng JI, Wang JJ, Ho ST, Tang CS, Liu YC, Lee SC: Dexamethasone for prophylaxis of nausea and vomiting after epidural morphine for post-Caesarean section analgesia: comparison of droperidol and saline. *Br.J.Anaesth.* 2000; 85: 865-8
311. Freund FG, Martin WE, Wong KC, Hornbein TF: Abdominal-muscle rigidity induced by morphine and nitrous oxide. *Anesthesiology.* 1973; 38: 358-62
312. Rosow CE, Moss J, Philbin DM, Savarese JJ: Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology.* 1982; 56: 93-6
313. Penagini R, Picone A, Bianchi PA: Effect of morphine and naloxone on motor response of the human esophagus to swallowing and distension. *Am.J.Physiol.* 1996; 271: G675-G680
314. Thorn SE, Wickbom G, Philipson L, Leissner P, Wattwil M: Myoelectric activity in the stomach and duodenum after epidural administration of morphine or bupivacaine. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1996; 40: 773-8
315. Thorn SE, Wattwil M, Lindberg G, Sawe J: Systemic and central effects of morphine on gastroduodenal motility. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1996; 40: 177-86
316. Kuipers PW, Kamphuis ET, van Venrooij GE, van Roy JP, Ionescu TI, Knappe JT, Kalkman CJ: Intrathecal opioids and lower urinary tract function: a urodynamic evaluation. *Anesthesiology.* 2004; 100: 1497-503

317. Moore RA, Bullingham RE, McQuay HJ, Hand CW, Aspel JB, Allen MC, Thomas D: Dural permeability to narcotics: in vitro determination and application to extradural administration. *Br.J.Anaesth.* 1982; 54: 1117-28
318. Bernards CM, Hill HF: Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. *Anesthesiology.* 1990; 73: 1214-9
319. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlstrom B: Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology.* 1984; 60: 448-54
320. Torda TA, Pybus DA: Comparison of four narcotic analgesics for extradural analgesia. *Br.J.Anaesth.* 1982; 54: 291-5
321. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Borg L: Pharmacokinetics of epidural morphine in man. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1984; 26: 233-7
322. Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, Adkins JE, Risler L, Phillips B, Ummenhofer W: Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. *Anesthesiology.* 2003; 99: 455-65
323. Knill RL, Clement JL, Thompson WR: Epidural morphine causes delayed and prolonged ventilatory depression. *Can.Anaesth.Soc.J.* 1981; 28: 537-43
324. Παπαδόπουλος Γ., Παναγιώτου Λ., Λαγός Ν., Φίλος Κ.Σ.: Τοπικά αναισθητικά, Περιοχική Αναισθησία. Edited by Γ.Παπαδόπουλος, Α.Βαδαλούκα, Κ.Σ.Φίλος. Ιωάννινα, Εκδόσεις Εφύρα, 2005, pp 45-84
325. Ritchie JM, Greengard P: On the mode of action of local anesthetics. *Annu.Rev.Pharmacol.* 1966; 6:405-30.: 405-30
326. Fink BR, Cairns AM: Differential slowing and block of conduction by lidocaine in individual afferent myelinated and unmyelinated axons. *Anesthesiology.* 1984; 60: 111-20
327. Ritchie JM: A pharmacological approach to the structure of sodium channels in myelinated axons. *Annu.Rev.Neurosci.* 1979; 2:341-62.: 341-62
328. Gokin AP, Philip B, Strichartz GR: Preferential block of small myelinated sensory and motor fibers by lidocaine: in vivo electrophysiology in the rat sciatic nerve. *Anesthesiology.* 2001; 95: 1441-54
329. Whiteside JB, Wildsmith JA: Developments in local anaesthetic drugs. *Br.J.Anaesth.* 2001; 87: 27-35
330. Reynolds F: A comparison of the potential toxicity of bupivacaine, lignocaine and mepivacaine during epidural blockade for surgery. *Br.J.Anaesth.* 1971; 43: 567-72

331. Reynolds F, Taylor G: Maternal and neonatal blood concentrations of bupivacaine: a comparison with lignocaine during continuous extradural analgesia. *Anaesthesia*. 1970; 25: 14-23
332. Covino BG: Comparative clinical pharmacology of local anesthetic agents. *Anesthesiology*. 1971; 35: 158-67
333. Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979; 51: 285-7
334. McClure JH: Ropivacaine. *Br.J.Anaesth*. 1996; 76: 300-7
335. De Jong RH: 1995 Gaston Labat Lecture. Ropivacaine. White knight or dark horse? *Reg Anesth*. 1995; 20: 474-81
336. Liu P, Feldman HS, Covino BM, Giasi R, Covino BG: Acute cardiovascular toxicity of intravenous amide local anesthetics in anesthetized ventilated dogs. *Anesth.Analg*. 1982; 61: 317-22
337. Tanz RD, Heskett T, Loehning RW, Fairfax CA: Comparative cardiotoxicity of bupivacaine and lidocaine in the isolated perfused mammalian heart. *Anesth.Analg*. 1984; 63: 549-56
338. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G: Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed*. 2008; 79: 92-105
339. Clarkson CW, Hondeghem LM: Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*. 1985; 62: 396-405
340. Katz JA, Bridenbaugh PO, Knarr DC, Helton SH, Denson DD: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of epidural ropivacaine in humans. *Anesth.Analg*. 1990; 70: 16-21
341. Oda Y, Furuichi K, Tanaka K, Hiroi T, Imaoka S, Asada A, Fujimori M, Funae Y: Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450. *Anesthesiology*. 1995; 82: 214-20
342. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R: Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth.Analg*. 1989; 69: 563-9
343. Tsibiribi P, Bui-Xuan C, Bui-Xuan B, Tabib A, Descotes J, Chevalier P, Gagnieu MC, Belkhiria M, Timour Q: The effects of ropivacaine at clinically relevant doses on myocardial ischemia in pigs. *J.Anesth*. 2006; 20: 341-3

344. Royse CF, Royse AG: The myocardial and vascular effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine using pressure volume loops. *Anesth.Analg.* 2005; 101: 679-87, table
345. Pitkanen M, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG: Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced isolated, perfused rabbit heart. *Reg Anesth.* 1992; 17: 183-92
346. Feldman HS, Arthur GR, Covino BG: Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Anesth.Analg.* 1989; 69: 794-801
347. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T: Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth.Analg.* 2001; 93: 743-8
348. McLeod GA, Burke D: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56: 331-41
349. Stewart J, Kellett N, Castro D: The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth.Analg.* 2003; 97: 412-6, table
350. Gristwood RW: Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf.* 2002; 25: 153-63
351. Foster RH, Markham A: Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs.* 2000; 59: 551-79
352. Groban L: Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth.Pain Med.* 2003; 28: 3-11
353. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W: A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1998; 46: 245-9
354. Bromage PR: Mechanism of action of extradural analgesia. *Br.J.Anaesth.* 1975; 47 suppl:199-211.: 199-211
355. Greene NM: Uptake and elimination of local anesthetics during spinal anesthesia. *Anesth.Analg.* 1983; 62: 1013-24
356. Bamgbade OA, Rutter TW, Nafiu OO, Dorje P: Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J.Surg.* 2007; 31: 556-60

357. Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV: Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br.J.Anaesth.* 2012; 109: 897-906
358. Gelman S, Laws HL, Potzick J, Strong S, Smith L, Erdemir H: Thoracic epidural vs balanced anesthesia in morbid obesity: an intraoperative and postoperative hemodynamic study. *Anesth.Analg.* 1980; 59: 902-8
359. Ezri T, Muzikant G, Medalion B, Szmuk P, Charuzi I, Susmallian S: Anesthesia for restrictive bariatric surgery (gastric bypass not included): laparoscopic vs open procedures. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 2004; 28: 1157-62
360. Charghi R, Backman S, Christou N, Rouah F, Schricker T: Patient controlled i.v. analgesia is an acceptable pain management strategy in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery. A retrospective comparison with epidural analgesia. *Can.J.Anaesth.* 2003; 50: 672-8
361. Choi YK, Brolin RE, Wagner BK, Chou S, Etesham S, Pollak P: Efficacy and safety of patient-controlled analgesia for morbidly obese patients following gastric bypass surgery. *Obes.Surg.* 2000; 10: 154-9
362. El Shobary H, Christou N, Backman SB, Gvordic B, Schricker T: Effect of laparoscopic versus open gastric bypass surgery on postoperative pain and bowel function. *Obes.Surg.* 2006; 16: 437-42
363. Schumann R, Shikora S, Weiss JM, Wurm H, Strassels S, Carr DB: A comparison of multimodal perioperative analgesia to epidural pain management after gastric bypass surgery. *Anesth.Analg.* 2003; 96: 469-74, table
364. Nguyen NT, Lee SL, Goldman C, Fleming N, Arango A, McFall R, Wolfe BM: Comparison of pulmonary function and postoperative pain after laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized trial. *J.Am.Coll.Surg.* 2001; 192: 469-76
365. Goulding ST, Hovell BC: Anaesthetic experience of vertical banded gastroplasty. *Br.J.Anaesth.* 1995; 75: 301-6
366. Kyzer S, Ramadan E, Gersch M, Chaimoff C: Patient-Controlled Analgesia Following Vertical Gastroplasty: a Comparison with Intramuscular Narcotics. *Obes.Surg.* 1995; 5: 18-21
367. Joris JL, Hinue VL, Laurent PE, Desai CJ, Lamy ML: Pulmonary function and pain after gastroplasty performed via laparotomy or laparoscopy in morbidly obese patients. *Br.J.Anaesth.* 1998; 80: 283-8
368. Gaszynski TM, Strzelczyk JM, Gaszynski WP: Post-anesthesia recovery after infusion of propofol with remifentanyl or alfentanil or fentanyl in morbidly obese patients. *Obes.Surg.* 2004; 14: 498-503

369. Rawal N, Sjostrand U, Christoffersson E, Dahlstrom B, Arvill A, Rydman H: Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: influence on postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth.Analg.* 1984; 63: 583-92
370. Batistich S, Kendall A, Somers S: Analgesic requirements in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 2004; 59: 510-1
371. Kamelgard JI, Kim KA, Atlas G: Combined preemptive and preventive analgesia in morbidly obese patients undergoing open gastric bypass: A pilot study. *Surg.Obes.Relat Dis.* 2005; 1: 12-6
372. Feld JM, Laurito CE, Beckerman M, Vincent J, Hoffman WE: Non-opioid analgesia improves pain relief and decreases sedation after gastric bypass surgery. *Can.J.Anaesth.* 2003; 50: 336-41
373. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2005; 102: 1249-60
374. Weinbroum AA: A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth.Analg.* 2003; 96: 789-95, table
375. Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, Kanto JH: The effect of clonidine or midazolam premedication on perioperative responses during ketamine anesthesia. *Anesth.Analg.* 1998; 87: 161-7
376. Hollmann MW, Liu HT, Hoenemann CW, Liu WH, Durieux ME: Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesth.Analg.* 2001; 92: 1182-91
377. Liu HT, Hollmann MW, Liu WH, Hoenemann CW, Durieux ME: Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth.Analg.* 2001; 92: 1173-81
378. Aasboe V, Raeder JC, Groegaard B: Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. *Anesth.Analg.* 1998; 87: 319-23
379. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, Lumb PD: Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth.Analg.* 1998; 86: 235-9
380. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F: Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br.J.Surg.* 2008; 95: 1331-8

381. Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, Farmakalidou H, Neonaki M, Christodoulakis M, Flossos A, Bakos P, Melissas J: Continuous spinal anesthesia/analgesia for perioperative management of morbidly obese patients undergoing laparotomy for gastroplastic surgery. *Obes.Surg.* 2000; 10: 220-9
382. Gibson GJ: Obesity, respiratory function and breathlessness. *Thorax.* 2000; 55 Suppl 1:S41-4.: S41-S44
383. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, Taylor MR, Zwillich CW: Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am.J.Med.* 2004; 116: 1-7
384. Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, Sullivan JT, Prystowsky J: Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth.Analg.* 2008; 107: 138-43
385. Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA: Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology.* 1990; 73: 52-61
386. Eichenberger A, Proietti S, Wicky S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L: Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 1788-92, table
387. Bell RL, Rosenbaum SH: Postoperative considerations for patients with obesity and sleep apnea. *Anesthesiol.Clin.North America.* 2005; 23: 493-500, vii
388. Vaughan RW, Bauer S, Wise L: Effect of position (semirecumbent versus supine) on postoperative oxygenation in markedly obese subjects. *Anesth.Analg.* 1976; 55: 37-41
389. Vaughan RW, Wise L: Postoperative arterial blood gas measurement in obese patients: effect of position on gas exchange. *Ann.Surg.* 1975; 182: 705-9
390. Ebeo CT, Benotti PN, Byrd RP, Jr., Elmaghraby Z, Lui J: The effect of bi-level positive airway pressure on postoperative pulmonary function following gastric surgery for obesity. *Respir.Med.* 2002; 96: 672-6
391. Zeinali F, Stulberg JJ, Delaney CP: Pharmacological management of postoperative ileus. *Can.J.Surg.* 2009; 52: 153-7
392. Augestad KM, Delaney CP: Postoperative ileus: impact of pharmacological treatment, laparoscopic surgery and enhanced recovery pathways. *World J.Gastroenterol.* 2010; 16: 2067-74

393. Story SK, Chamberlain RS: A comprehensive review of evidence-based strategies to prevent and treat postoperative ileus. *Dig.Surg.* 2009; 26: 265-75
394. Kehlet H: Postoperative ileus. *Gut* 2000; 47 Suppl 4: iv85-iv86
395. Johnson MD, Walsh RM: Current therapies to shorten postoperative ileus. *Cleve.Clin.J.Med.* 2009; 76: 641-8
396. Kehlet H, Holte K: Review of postoperative ileus. *Am.J.Surg.* 2001; 182: 3S-10S
397. Luckey A, Livingston E, Tache Y: Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch.Surg.* 2003; 138: 206-14
398. Viscusi ER, Gan TJ, Leslie JB, Foss JF, Talon MD, Du W, Owens G: Peripherally acting mu-opioid receptor antagonists and postoperative ileus: mechanisms of action and clinical applicability. *Anesth.Analg.* 2009; 108: 1811-22
399. Manara L, Bianchetti A: The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* 1985; 25:249-73.: 249-73
400. Holte K: Pathophysiology and clinical implications of peroperative fluid management in elective surgery. *Dan.Med.Bull.* 2010; 57: B4156
401. Abraham NS, Young JM, Solomon MJ: Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br.J.Surg.* 2004; 91: 1111-24
402. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S: Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J.Gastrointest.Surg.* 2009; 13: 569-75
403. Waldhausen JH, Schirmer BD: The effect of ambulation on recovery from postoperative ileus. *Ann.Surg.* 1990; 212: 671-7
404. Mauermann WJ, Shilling AM, Zuo Z: A comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis. *Anesth.Analg.* 2006; 103: 1018-25
405. Kehlet H, Wilmore DW: Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann.Surg.* 2008; 248: 189-98
406. Kehlet H: Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbecks Arch.Surg.* 2011; 396: 585-90
407. Kalfarentzos F, Skroubis G, Karamanakos S, Argentou M, Mead N, Kehagias I, Alexandrides TK: Biliopancreatic diversion with Roux-en-Y

gastric bypass and long limbs: advances in surgical treatment for super-obesity. *Obes.Surg.* 2011; 21: 1849-58

408. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur.Respir.J.Suppl.* 1993; 16:1-100.: 1-100
409. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J.Clin.Psychopharmacol.* 1990; 10: 244-51
410. Ουρ.Πατρώνη, Κ.Σ.Φίλος: Στοιχεία στατιστικής, Στοιχεία Περιεγχειρητικής Ιατρικής. Edited by Νικ.Γ.Μπαλαμούτσος. University Studio Press, 2002, pp 1071-89
411. Aull L, Woodward ER, Rout RW, Paulus DA: Analgesia and postoperative hypoxaemia after gastric partition with and without bupivacaine wound infiltration. *Can.J.Anaesth.* 1990; 37: S53
412. Pandazi A, Bourlioti A, Kostopanagiotou G: Bispectral Index (BIS) monitoring in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery: experience in 23 patients. *Obes.Surg.* 2005; 15: 58-62
413. Kehlet H, Mogensen T: Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br.J.Surg.* 1999; 86: 227-30
414. Basse L, Hjort JD, Billesbølle P, Werner M, Kehlet H: A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann.Surg.* 2000; 232: 51-7
415. Crawford ME, Moiniche S, Orbaek J, Bjerrum H, Kehlet H: Orthostatic hypotension during postoperative continuous thoracic epidural bupivacaine-morphine in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth.Analg.* 1996; 83: 1028-32
416. Senard M, Kaba A, Jacquemin MJ, Maquoi LM, Geortay MP, Honore PD, Lamy ML, Joris JL: Epidural levobupivacaine 0.1% or ropivacaine 0.1% combined with morphine provides comparable analgesia after abdominal surgery. *Anesth.Analg.* 2004; 98: 389-94, table
417. Senard M, Joris JL, Ledoux D, Toussaint PJ, Lahaye-Goffart B, Lamy ML: A comparison of 0.1% and 0.2% ropivacaine and bupivacaine combined with morphine for postoperative patient-controlled epidural analgesia after major abdominal surgery. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 444-9, table
418. Whiteside R, Jones D, Bignell S, Lang C, Lo SK: Epidural ropivacaine with fentanyl following major gynaecological surgery: the effect of volume and concentration on pain relief and motor impairment. *Br.J.Anaesth.* 2000; 84: 720-4

419. Dervedde M, Stadler M, Taviaux N, Boogaerts JG: Postoperative patient-controlled thoracic epidural analgesia: importance of dose compared to volume or concentration. *Anaesth.Intensive Care*. 2008; 36: 814-21
420. Dervedde M, Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Boogaerts JG: Low vs. high concentration of levobupivacaine for post-operative epidural analgesia: influence of mode of delivery. *Acta Anaesthesiol.Scand*. 2006; 50: 613-21
421. Dervedde M, Stadler M, Bardiau F, Boogaerts JG: Comparison of 2 concentrations of levobupivacaine in postoperative patient-controlled epidural analgesia. *J.Clin.Anesth*. 2005; 17: 531-6
422. Dervedde M, Stadler M, Bardiau F, Boogaerts J: Comparison of different concentrations of levobupivacaine for post-operative epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol.Scand*. 2003; 47: 884-90
423. Schwenk W, Bohm B, Witt C, Junghans T, Grundel K, Muller JM: Pulmonary function following laparoscopic or conventional colorectal resection: a randomized controlled evaluation. *Arch.Surg*. 1999; 134: 6-12
424. Joris J, Kaba A, Lamy M: Postoperative spirometry after laparoscopy for lower abdominal or upper abdominal surgical procedures. *Br.J.Anaesth*. 1997; 79: 422-6
425. Ungern-Sternberg BS, Regli A, Reber A, Schneider MC: Effect of obesity and thoracic epidural analgesia on perioperative spirometry. *Br.J.Anaesth*. 2005; 94: 121-7
426. Leon-Casasola OA, Lema MJ: Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices? *Anesth.Analg*. 1996; 83: 867-75
427. Holte K, Kehlet H: Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome. *Minerva Anesthesiol*. 2002; 68: 157-61
428. Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB: Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane.Database.Syst.Rev*. 2000; CD001893
429. Stewart D, Waxman K: Management of postoperative ileus. *Am.J.Ther*. 2007; 14: 561-6
430. Leon-Casasola OA, Karabella D, Lema MJ: Bowel function recovery after radical hysterectomies: thoracic epidural bupivacaine-morphine versus intravenous patient-controlled analgesia with morphine: a pilot study. *J.Clin.Anesth*. 1996; 8: 87-92
431. Rawal N, Sjostrand U, Dahlstrom B: Postoperative pain relief by epidural morphine. *Anesth.Analg*. 1981; 60: 726-31

432. Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, Domergue J, Millat B, Colson P: Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2000; 92: 433-41
433. Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, Buerkle H, Harks A, Kehlet H: Multimodal perioperative management--combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition--reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth.Analg.* 2001; 92: 1594-600
434. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF: Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N.Engl.J.Med.* 2006; 355: 763-78