

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200037



AA
610
MUT
2003

00000000000000000000

181





69 5

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΣΤ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

&

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: Α. ΦΑΣΟΥΛΑΚΗ

ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ ΩΣ ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

(Κλινική Μελέτη)

**ΠΑΡΑΣΚΕΥΑ Γ. ΑΝΤΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΟΥ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ

ΛΟΓΟΤΥΠΟ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΕΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ

204/2003



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ

204/2003



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.»

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2)



ΑΙΤΗΣΗ: 30-6-1998

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 8-1-1999

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Γεώργιος Στ. Παπαδόπουλος

Καθηγητής Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΜΕΛΗ

Θεόδωρος Ξενάκης

Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μαρία Καμπίλη

Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 5-2-1999

ΚΑΤΑΘΕΣΗ: 15-1-2003

ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Νίκη Αγνάντη

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Γεώργιος Στ. Παπαδόπουλος

Καθηγητής Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ξενάκης Θεόδωρος

Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Καμπίλη Μαρία

Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λώλης Δημήτριος

Καθηγητής Γυναικολογίας και Μαιευτικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Γεωργούλης Αναστάσιος

Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δανιηλίδης Βασίλειος

Επίκουρος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Πασχόπουλος Μηνάς

Λέκτορας Γυναικολογίας και Μαιευτικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΒΛΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Άριστα



Στους γονείς μου, στους δασκάλους μου

Αγαπητοί μου γονείς, αγαπητοί μου δάσκαλοι, η ζωή μου είναι γεμάτη με τις ευεργετικές επιπτώσεις της αγάπης που μου χάρισάτε. Η αγάπη είναι η βάση της ζωής μου, η δύναμη που με κρατάει όρθιο, η δύναμη που με κάνει να θέλω να μάθω, να εξελισθώ, να γίνω καλύτερος άνθρωπος. Η αγάπη μου δίνει δύναμη, μου δίνει την ευκαιρία να είμαι καλύτερος άνθρωπος, να είμαι καλύτερος μαθητής, να είμαι καλύτερος άνθρωπος. Η αγάπη μου δίνει δύναμη, μου δίνει την ευκαιρία να είμαι καλύτερος άνθρωπος, να είμαι καλύτερος μαθητής, να είμαι καλύτερος άνθρωπος.

Αγαπητοί μου γονείς, αγαπητοί μου δάσκαλοι, η ζωή μου είναι γεμάτη με τις ευεργετικές επιπτώσεις της αγάπης που μου χάρισάτε. Η αγάπη είναι η βάση της ζωής μου, η δύναμη που με κρατάει όρθιο, η δύναμη που με κάνει να θέλω να μάθω, να εξελισθώ, να γίνω καλύτερος άνθρωπος. Η αγάπη μου δίνει δύναμη, μου δίνει την ευκαιρία να είμαι καλύτερος άνθρωπος, να είμαι καλύτερος μαθητής, να είμαι καλύτερος άνθρωπος. Η αγάπη μου δίνει δύναμη, μου δίνει την ευκαιρία να είμαι καλύτερος άνθρωπος, να είμαι καλύτερος μαθητής, να είμαι καλύτερος άνθρωπος.

Αγαπητοί μου γονείς, αγαπητοί μου δάσκαλοι, η ζωή μου είναι γεμάτη με τις ευεργετικές επιπτώσεις της αγάπης που μου χάρισάτε. Η αγάπη είναι η βάση της ζωής μου, η δύναμη που με κρατάει όρθιο, η δύναμη που με κάνει να θέλω να μάθω, να εξελισθώ, να γίνω καλύτερος άνθρωπος. Η αγάπη μου δίνει δύναμη, μου δίνει την ευκαιρία να είμαι καλύτερος άνθρωπος, να είμαι καλύτερος μαθητής, να είμαι καλύτερος άνθρωπος.

Αγαπητοί μου γονείς, αγαπητοί μου δάσκαλοι, η ζωή μου είναι γεμάτη με τις ευεργετικές επιπτώσεις της αγάπης που μου χάρισάτε. Η αγάπη είναι η βάση της ζωής μου, η δύναμη που με κρατάει όρθιο, η δύναμη που με κάνει να θέλω να μάθω, να εξελισθώ, να γίνω καλύτερος άνθρωπος. Η αγάπη μου δίνει δύναμη, μου δίνει την ευκαιρία να είμαι καλύτερος άνθρωπος, να είμαι καλύτερος μαθητής, να είμαι καλύτερος άνθρωπος.

Αγαπητοί μου γονείς, αγαπητοί μου δάσκαλοι, η ζωή μου είναι γεμάτη με τις ευεργετικές επιπτώσεις της αγάπης που μου χάρισάτε. Η αγάπη είναι η βάση της ζωής μου, η δύναμη που με κρατάει όρθιο, η δύναμη που με κάνει να θέλω να μάθω, να εξελισθώ, να γίνω καλύτερος άνθρωπος. Η αγάπη μου δίνει δύναμη, μου δίνει την ευκαιρία να είμαι καλύτερος άνθρωπος, να είμαι καλύτερος μαθητής, να είμαι καλύτερος άνθρωπος. Η αγάπη μου δίνει δύναμη, μου δίνει την ευκαιρία να είμαι καλύτερος άνθρωπος, να είμαι καλύτερος μαθητής, να είμαι καλύτερος άνθρωπος.



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αισθάνομαι την ανάγκη, πριν από κάθε άλλη σκέψη, να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στο διευθυντή της Πανεπιστημιακής Αναισθησιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Καθηγητή κ. Γεώργιο Στ. Παπαδόπουλο, τόσο για την ανάθεση του θέματος αυτής της διατριβής, όσο και για τη συνεχή και αμέριστη συμπαράστασή του στην εκπόνηση αυτής.

Ιδιαίτερη επίσης ευγνωμοσύνη εκφράζω στην πρώην διευθύντρια του Αναισθησιολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας», Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών κ. Αργυρώ Φασουλάκη και ακούραστη δασκάλα μου σε όλη τη σταδιοδρομία μου, για την πολύτιμη συμβολή της στην διεκπεραίωση αυτής της διατριβής, αλλά και για την συνεχή, επίμονη και υπομονετική καθοδήγησή της στον δύσκολο δρόμο της επιστημονικής έρευνας.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή της Ορθοπαιδικής κ. Θεόδωρο Ξενάκη, τόσο για τη βοήθειά του, ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, όσο και για τη συμπαράστασή του στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Στην Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κ. Μαρία Καμπίλη, θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου για τη συμβολή της, ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής και για τη βοήθειά της στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Σε όλους τους άλλους συναδέλφους μου και πρωτίστως στη διευθύντρια κ. Αικατερίνη Παύλου, τους αναπληρωτές διευθυντές, τους επιμελητές και ειδικευόμενους του Αναισθησιολογικού Τμήματος, του Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας», θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου για την καθημερινή και συνεχή βοήθειά τους. Ιδιαίτερος ευχαριστώ την Κλινική Μαστού του Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας» για την συμπαράστασή τους στη συγκέντρωση του υλικού της διατριβής. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την συνεχή ενθάρρυνσή τους στην προσπάθειά μου να ολοκληρώσω αυτή τη διατριβή.



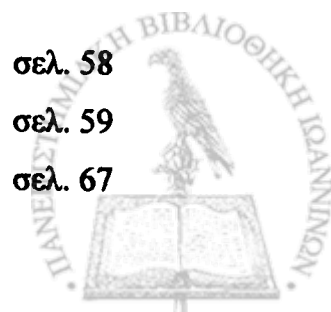
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. 0	ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΩΝ ΠΤΗΤΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ	σελ. 9
1. 1	ΤΟ ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	σελ. 12
1. 1. 1	Φυσικές ιδιότητες του Σεβοφλουρανίου	σελ. 13
1. 1. 2	Φαρμακοκινητική του Σεβοφλουρανίου	σελ. 16
1. 1. 3	Εισαγωγή στην αναισθησία	σελ. 17
1. 1. 4	Διατήρηση της αναισθησίας	σελ. 19
1. 1. 5	Φαρμακοδυναμική του Σεβοφλουρανίου	σελ. 21
1. 1. 6	Εγρήγορση και ανάνηψη	σελ. 33
1. 1. 7	Μεταβολισμός και τοξικότητα	σελ. 35
1. 1. 8	Αλληλεπιδράσεις με προσροφητές διοξειδίου	σελ. 39
1. 2	ΣΚΟΠΟΣ	σελ. 43

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. 0	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	σελ. 45
2. 1	Μελέτη I	σελ. 45
2. 2	Μελέτη II	σελ. 48
2. 3	Στατιστική	σελ. 51
3. 0	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ. 52
3. 1	Μελέτη I	σελ. 52
3. 1. 1	Περιγραφή σωματομετρικών στοιχείων, διάρκειας επέμβασης και απώλειας βλεφαρικού αντανακλαστικού	σελ. 52
3. 1. 2	Ανάλυση αιμοδυναμικών παραμέτρων	σελ. 53
3. 1. 3	Ανάλυση των τιμών EtCO ₂	σελ. 56
3. 1. 4	Επιπλοκές κατά την εισαγωγή της λαρυγγικής μάσκας	σελ. 58
3. 1. 5	Ανάλυση των δεδομένων αφύπνισης	σελ. 59
3. 2	Μελέτη II	σελ. 67



3. 2. 1	Ανάλυση σωματομετρικών χαρακτηριστικών και διάρκεια αναισθησίας	σελ. 67
3. 2. 2	Ανάλυση αιμοδυναμικών παραμέτρων	σελ. 68
3. 2. 3	Ανάλυση BIS, EtCO ₂ , Etsevo, αποσωλήνωσης	σελ. 70
3. 2. 4	Ανάλυση των δεδομένων αφύπνισης	σελ. 73
4. 0	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ. 81
4. 1	Μελέτη I	σελ. 81
4. 2	Μελέτη II	σελ. 86
5. 0	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ. 89
6. 0	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ. 90
6. 1	Μελέτη I	σελ. 90
6. 2	Μελέτη II	σελ. 92
7. 0	SUMMARY	σελ. 93
7. 1	Study I	σελ. 93
7. 2	Study II	σελ. 95
8. 0	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 97



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.0 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΩΝ ΠΗΤΗΤΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ.

«...Καί επέβαλε ο Κύριος ο Θεός έκστασιν επί τον Αδάμ και εκοιμήθη...»

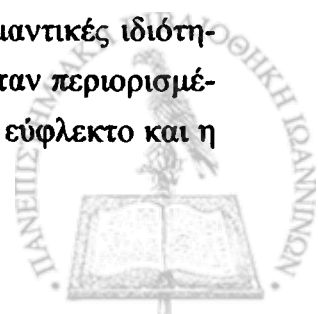
Στο κεφάλαιο της Γενέσεως της Παλαιάς διαθήκης, γίνεται λόγος για την ανάγκη για ύπνωση, προκειμένου ο Θεός να πάρει ένα κομμάτι από το σώμα του Αδάμ και να δημιουργήσει την Εύα. Όμως, αν και η ανάγκη για αναισθησία υπάρχει πριν από τη δημιουργία του κόσμου, χρειάστηκε να περάσουν πολλοί αιώνες, ώσπου να ανακαλυφθούν οι πρώτες αναισθητικές ουσίες.

Οι Κινέζοι χρησιμοποιούσαν για αναλγησία την ινδική κάνναβη και το βελονισμό.¹ Εκτός από τα βότανα, αναφέρονται και πιο βάρβαρες μέθοδοι για μια παροδική αναισθησία του ασθενούς, όπως ασφυξία με στραγγαλισμό, ή χτύπημα μιας ξύλινης περικεφαλαίας που φορούσε ο άρρωστος (κεφαλοπληξία). Όμως στις περισσότερες περιπτώσεις, απλά εμπόδιζαν τον ασθενή να ξεφύγει από το χειρουργικό τραπέζι! Έτσι, μέχρι τα μέσα του 18ου αιώνα, οι χειρουργικές επεμβάσεις ήταν πολύ περιορισμένες και θεωρούνταν η έσχατη λύση για τον ασθενή.

Το πρώτο αναισθητικό αέριο ήταν το υποξείδιο του αζώτου (N_2O) και ανακαλύφθηκε το 1776 από τον Joseph Priestley. Στις αρχές του 19ου αιώνα το πρωτοξείδιο χρησιμοποιήθηκε από τους επιστήμονες για τη διασκέδασή τους (γελαστικό αέριο).² Ο Wells ήταν ο πρώτος, που έκανε καθημερινή πρακτική τη χορήγηση υποξειδίου του αζώτου κατά την εξαγωγή δοντιών στους ασθενείς του.³

Αν και το 1818 ο Michael Faraday ανακάλυψε και δημοσίευσε τις αναλγητικές ιδιότητες του αιθέρα και το 1842 ο Crawford Williamson Long έκανε χειρουργική επέμβαση με αιθέρα, η εισαγωγή του αιθέρα στην αναισθησία, ανήκει στον William Green Morton. Ο αιθέρας είχε ανακαλυφθεί τον 13ο μ.Χ αιώνα στην Ισπανία, από τον Raimundus Lullius ο οποίος ονόμασε την νέα αυτή ουσία «γλυκό βιτριόλι». Το 1792 μετονομάστηκε σε «αιθέρα» από τον Frobenius στην Γερμανία. Το 1846 ο Morton πειραματίστηκε σε σκύλους και εντυπωσιασμένος από τα αποτελέσματα χορήγησε αιθέρα, για την εξαγωγή δοντιού. Ένα μήνα αργότερα χορήγησε αιθέρα σε ασθενή, που υποβλήθηκε σε επέμβαση για την αφαίρεση όγκου της κάτω γνάθου, πετυχαίνοντας αναλγησία.

Ο αιθέρας ήταν το ιδανικό πρώτο αναισθητικό. Μπορούσε εύκολα να παρασκευαστεί στην καθαρή του μορφή και η χορήγησή του ήταν εύκολη, μια και στη θερμοκρασία δωματίου είναι σε υγρή μορφή, αλλά εξατμίζεται εύκολα. Είναι ισχυρό αναισθητικό σε αντίθεση με το πρωτοξείδιο και σε μικρές συγκεντρώσεις μπορεί να προκαλέσει αναισθησία. Δεν καταργεί την αναπνοή και διατηρεί την καρδιαγγειακή κυκλοφορία, δύο πολύ σημαντικές ιδιότητες, ιδιαίτερα στην εποχή που οι γνώσεις για τη φυσιολογία του ανθρώπου ήταν περιορισμένες. Επίσης, δεν είναι τοξικό για τα ζωτικά όργανα του σώματος. Είναι όμως εύφλεκτο και η



χρήση του στα σύγχρονα χειρουργεία είναι επικίνδυνη. Μπορεί όμως να φανεί χρήσιμο σε καιρό πολέμου, ομαδικών ατυχημάτων ή καταστροφών.

Το 1847 ένας γυναικολόγος, ο James Young Simson, εισάγει το χλωροφόρμιο στην αναισθησία. Το χλωροφόρμιο είχε ανακαλυφθεί ταυτόχρονα αλλά χωριστά, από τους Leibig στη Γερμανία, Soubeiran στη Γαλλία και Garthic στην Αμερική. Το όνομα το έδωσε ο Dumas, ο οποίος περιέγραψε πλήρως τις φυσικές και χημικές του ιδιότητες. Το χλωροφόρμιο έχει ευχάριστη οσμή και δεν είναι εύφλεκτο, καταστέλλει όμως σημαντικά το καρδιαγγειακό σύστημα και είναι ηπατοτοξικό. Κατά την χορήγησή του, αναφέρθηκαν αρκετοί θάνατοι, μάλλον εξαιτίας υπερδοσολογίας.

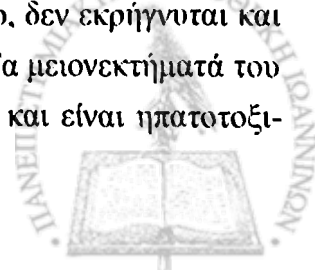
Το 1847, ο Flourens περιγράφει τις αναισθητικές ιδιότητες του χλωριούχου αιθυλίου. Η εξάτμιση του χλωριούχου αιθυλίου προκαλεί αναισθησία. Χρησιμοποιήθηκε στη μαιευτική αναισθησία, αλλά γρήγορα εγκαταλείφθηκε λόγω τοξικότητας. Η χρήση του είναι περιορισμένη για τοπική αναισθησία σε επιφανειακές επεμβάσεις. Το 1779 ανακαλύφθηκε το αιθυλένιο. Οι αναισθητικές του ιδιότητες παρατηρήθηκαν από τον Hermann, το 1864. Δύο ομάδες καναδών το 1885 και το 1923 το χρησιμοποίησαν παράλληλα με την Ισαβέλλα Herb η οποία, ανεξάρτητα από τους άλλους, το χρησιμοποίησε το 1923. Μοιάζει με το υποξείδιο του αζώτου, ως προς τις αναισθητικές του ιδιότητες, είναι όμως ισχυρότερο. Δεν έγινε δημοφιλές λόγω της εκκρηκτικότητάς του και της δυσάρεστης οσμής του.

Το βινεσθαίνιο γνωστό και ως οξείδιο του διβυνλίου, παρασκευάστηκε για πρώτη φορά από τον F. Semmler στην Γερμανία. Το 1930 ανακαλύφθηκαν οι αναισθητικές του ιδιότητες από τους Leak και Chen. Παρουσιάζει ταχεία εισαγωγή και ανάνηψη και δεν ερεθίζει τους αεραγωγούς, έχει όμως δυσάρεστη οσμή και προκαλεί σιελόρροια.⁴

Το κυκλοπροπάνιο ανακαλύφθηκε από τον August von Freund (1835-1892), όμως οι αναισθητικές του ιδιότητες, ανακαλύφθηκαν το 1929 από τους Lucus και Hederson. Γρήγορα έγινε δημοφιλές και χρησιμοποιήθηκε ευρέως για τα επόμενα 30 χρόνια. Όμως, εξαιτίας της εκκρηκτικότητάς του και της επανάστασης στο χώρο των ηλεκτρικών μηχανημάτων στις χειρουργικές αίθουσες, η χορήγησή του ήταν επικίνδυνη.

Το τριχλωροαιθυλένιο περιγράφηκε το 1864 από τον Fisher και χρησιμοποιήθηκε στην βιομηχανία και στα στεγνοκαθαριστήρια. Οι αναισθητικές του ιδιότητες ανακαλύφθηκαν το 1911 από τον Lehman και τον Jackson το 1933. Δεν είναι εύφλεκτο και προκαλεί βραδεία επίτευξη αναισθησίας και βραδεία ανάνηψη.⁵

Τα πτητικά: ισοπροπενυλβινυλαιθέρας, αιθυλοβινυλαιθέρας και μεθυλοπροπυλαιθέρας, χρησιμοποιήθηκαν το διάστημα 1947-1949, εγκαταλείφθηκαν όμως λόγω της εκκρηκτικότητάς τους.⁶ Έτσι, η ανάγκη για την παρασκευή ενός ασφαλέστερου πτητικού γινόταν επιτακτική. Οι προσπάθειες των επιστημόνων ανταμείφθηκαν όταν το 1951, ανακάλυψαν έναν αλογονομένο υδρογονάνθρακα, το αλοθάνιο. Το 1956 το καινούριο πτητικό εισέβαλε στην κλινική πράξη και από τότε χρησιμοποιείται ακόμα. Δεν είναι εύφλεκτο, δεν εκρήγνυται και έχει ευχάριστη οσμή, γλυκιά γεύση και δεν ερεθίζει τους αεραγωγούς. Τα μειονεκτήματά του είναι, ότι αυξάνει την ευαισθησία του μυοκαρδίου στις κατεχολαμίνες και είναι ηπατοτοξικό.



κό.⁷ Το μεθοξυφλουράνιο παρασκευάστηκε λίγο αργότερα από το αλοθάνιο και το μειονέκτημά του είναι ότι είναι νεφροτοξικό.⁸ Το ενφλουράνιο δοκιμάστηκε σε πειραματόζωα για πρώτη φορά στις ΗΠΑ το 1963, εγκαταλείφθηκε όμως, διότι είναι επιληπτογόνο. Το ισοφλουράνιο που είναι το ισομερές του ενφλουρανίου, παρασκευάστηκε το 1965 από τον Terell, και χρησιμοποιείται ευρέως μέχρι σήμερα.³



1.1 ΤΟ ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η έρευνα για την ανακάλυψη νέων πτητικών αναισθητικών που δεν είναι εύφλεκτα, ξεκίνησε στη δεκαετία του 1930, όταν οι επιστήμονες παρατήρησαν ότι η αντικατάσταση άλλων αλογόνων, από το άτομο φθορίου, κατεβάζει το σημείο βρασμού, προσδίδει μεγαλύτερη σταθερότητα στο μόριο του πτητικού και το απαλλάσσει από τοξικές παρενέργειες.⁹ Η έρευνα συνεχίστηκε από τον McBee, ο οποίος βασιζόμενος στις γνώσεις που είχε αποκτήσει από την συμμετοχή του στο πρόγραμμα της ατομικής βόμβας «Manhattan», μελέτησε μία σειρά πτητικών αναισθητικών με άτομα φθορίου στο μόριό τους, όμως χωρίς επιτυχία, μια και κανένα δεν ήταν κατάλληλο για κλινική χορήγηση. Το 1951 ανακαλύφθηκε το αλοθάνιο, ενώ η έρευνα για άλλα πτητικά αναισθητικά συνεχιζόταν. Το 1968, ανακαλύφθηκε το σεβοφλουράνιο από τον Regan στα εργαστήρια του Travenol στο Illinois. Το 1971, παρουσίασε στους συνεργάτες του το νέο πτητικό αναισθητικό. Το 1975 παρουσιάζει με τους συνεργάτες του, τα πρώτα κλινικά πειράματα σε ζώα, με το νέο πτητικό.¹⁰

Η έρευνα όμως διακόπηκε, λόγω εμφάνισης τοξικών ιδιοτήτων του σεβοφλουρανίου, εξαιτίας εσφαλμένων πειραμάτων σε ζώα.¹¹ Οι πρώτες μελέτες σε εθελοντές έγιναν το 1981, από τους Holaday και Smith και είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα.¹² Παρά τα πρώτα ενθαρρυντικά πειράματα σε εθελοντές, οι μελέτες σταμάτησαν εκ νέου, λόγω των προβλημάτων αλληλεπίδρασης του σεβοφλουρανίου με το soda lime, ενώ την ίδια εποχή το ισοφλουράνιο υποσχόταν πολλά σαν πτητικό αναισθητικό του μέλλοντος και είχε ήδη κατακτήσει την αγορά.¹³

Τα δικαιώματα για το σεβοφλουράνιο, πουλήθηκαν αρχικά από τα εργαστήρια Travenol, στα εργαστήρια της Ohmeda, από όπου εν συνεχεία πουλήθηκαν στην εταιρεία Maruishi, η οποία προχώρησε στη διεξαγωγή νέων ερευνών, που είχαν σαν αποτέλεσμα, το Μάιο του 1990, την απελευθέρωση του σεβοφλουρανίου στην ιαπωνική αγορά. Το ενδιαφέρον για το σεβοφλουράνιο αναζωπυρώθηκε πια και στην ευρωπαϊκή αγορά, που έψαχνε για ένα νέο πτητικό αναισθητικό, έτσι η πολυεθνική εταιρεία Abbott αγόρασε τα δικαιώματα για το σεβοφλουράνιο.



1. 1. 1 ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟΥ.

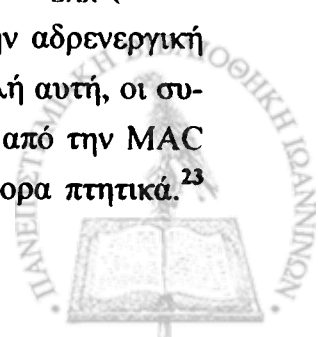
Το σεβοφλουράνιο είναι ένας φθοριωμένος μεθυλαιθέρας, που η χημική του δομή μοιάζει με αυτή του ισοφλουρανίου και του ενφλουρανίου και για αυτό το λόγο έχει παρόμοιες φυσικές ιδιότητες με αυτά. Το σημείο βρασμού του σεβοφλουρανίου είναι 58,6° C, ενώ η πίεση κεκορεσμένων ατμών είναι 160 mmHg στους 20° C. Ο συντελεστής διαλυτότητας αίμα / αέρα είναι 0,69 (Εικόνα 1).¹⁴ Αυτή η τιμή, πλησιάζει την αντίστοιχη τιμή για το δεσφλουράνιο (0,42) και το πρωτοξειδίο (0,44) και έχει σαν αποτέλεσμα την γρήγορη εισαγωγή στην αναισθησία, αλλά και τη γρήγορη αφύπνιση.

Για τα πτητικά αναισθητικά, η ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) για την επίτευξη της 50% πιθανότητας μη κινητικής απάντησης στο χειρουργικό ερέθισμα (τομή δέρματος), είναι ένα μέτρο της αναισθητικής δράσης του πτητικού. Παρομοίως ορίστηκε, η ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση για την επίτευξη της 50% πιθανότητας μη απάντησης σε λεκτικό ερέθισμα - (MAC_{awake}) - που είναι ένα μέτρο της υπνωτικής ικανότητας του πτητικού.¹⁵

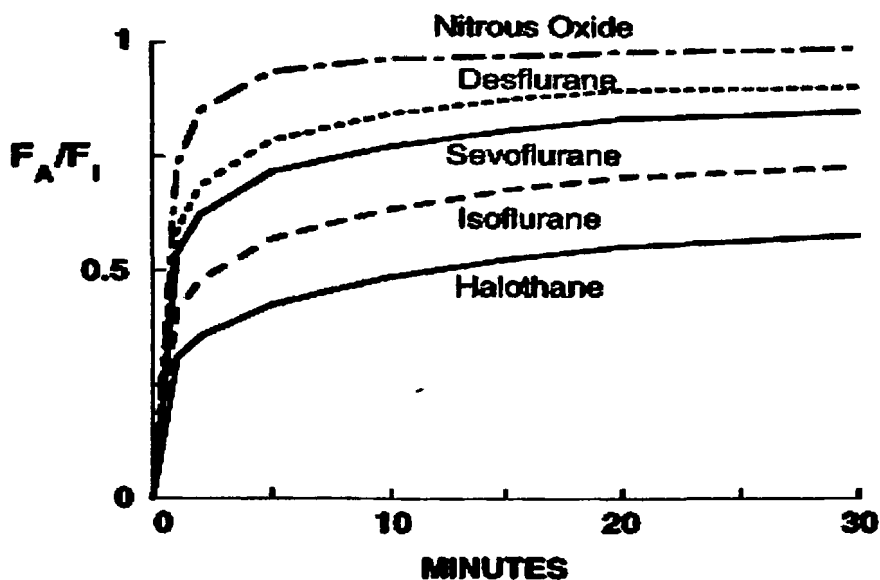
Η MAC του σεβοφλουρανίου κυμαίνεται μεταξύ 1,71%¹⁶ και 2,05%.¹⁷ Η τιμή αυτή ελαττώνεται στο 0,66% με την προσθήκη 60% πρωτοξειδίου.¹⁶ Η MAC του σεβοφλουρανίου στα παιδιά είναι κάπως υψηλότερη, όπως ακριβώς συμβαίνει και με τα άλλα πτητικά αναισθητικά. Η MAC στα παιδιά είναι 2,6% (με την συγχορήγηση πρωτοξειδίου ελαττώνεται στο 2%) ενώ για τα νεογνά είναι 3,3%.¹⁸ Η MAC_{awake} του σεβοφλουρανίου βρέθηκε ότι είναι 0,61%¹⁹ και η αναλογία MAC_{awake} / MAC τομής δέρματος είναι 0,33. Οι Katoh και συν., μελέτησαν την επίδραση σταθερών συγκεντρώσεων πλάσματος φεντανύλης, στην ελάττωση τόσο της MAC όσο και της MAC_{awake} του σεβοφλουρανίου. Βρήκαν ότι η MAC, ελαττωνόταν σημαντικά σε χαμηλές συγκεντρώσεις φεντανύλης πλάσματος, μέχρι 3 ng/ml. Αυξάνοντας ακόμα περισσότερο τη συγκέντρωση της φεντανύλης στο πλάσμα, παρατηρήθηκε μικρή περαιτέρω ελάττωση της MAC. Σε συγκεντρώσεις 10 ng/ml παρατηρήθηκε φαινόμενο πλατό, με μικρή περαιτέρω ελάττωση της MAC.

Η καμπύλη ελάττωσης της MAC_{awake} ήταν παραβολή, όπως και η καμπύλη ελάττωσης της MAC, το αρχικό κομμάτι της όμως δεν ήταν τόσο απότομο και δεν υπήρχε φαινόμενο πλατό στις συγκεντρώσεις φεντανύλης που χρησιμοποιήθηκαν.²⁰ Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η κινητική απάντηση σε βλαπτικό ερέθισμα κατευθύνεται από υποφλοιώδεις περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένου και του νωτιαίου μυελού.^{21,22} Αντίθετα, η κατευθυνόμενη απάντηση σε ένα λεκτικό ερέθισμα εξαρτάται από ανώτερα φλοιώδη κέντρα. Πιθανώς, η φεντανύλη να δρα σε διαφορετικές θέσεις όταν προκαλεί ελάττωση της MAC και της MAC_{awake} του σεβοφλουρανίου.

Οι Roisen και συν., προσδιόρισαν σε χειρουργικούς ασθενείς την MAC_{BAR} (Block Adrenergic Response), δηλ., την MAC που απαιτείται για να καταστείλει την αδρενεργική απάντηση στο χειρουργικό ερέθισμα στο 50% των ασθενών. Για την καταστολή αυτή, οι συγκεντρώσεις των πτητικών αναισθητικών που απαιτούνται είναι μεγαλύτερες από την MAC τομής δέρματος, κατά συγκεκριμένο ποσοστό, που είναι το ίδιο για τα διάφορα πτητικά.²³

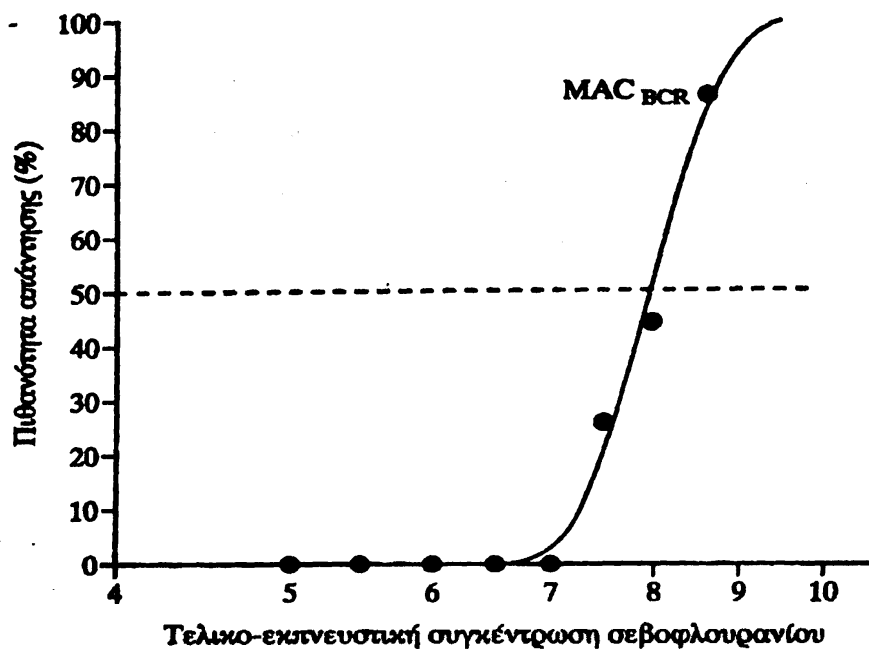


Κατά παρόμοιο τρόπο, έχει εισαχθεί και η έννοια της MAC_{BCR} (Block Cardiac Response) που αντιπροσωπεύει την κυψελιδική συγκέντρωση του πτητικού που εμποδίζει την καρδιαγγειακή απάντηση στο χειρουργικό ερέθισμα στο 50% των ασθενών (Εικόνα 2). Η μελέτη των Ura και συν., που συμπεριλάμβανε γυναίκες ηλικίας 20-40 ετών, έδειξε ότι η MAC_{BAR} και η MAC_{BCR} του σεβοφλουρανίου είναι περίπου ίσες με 4 MAC .²⁴

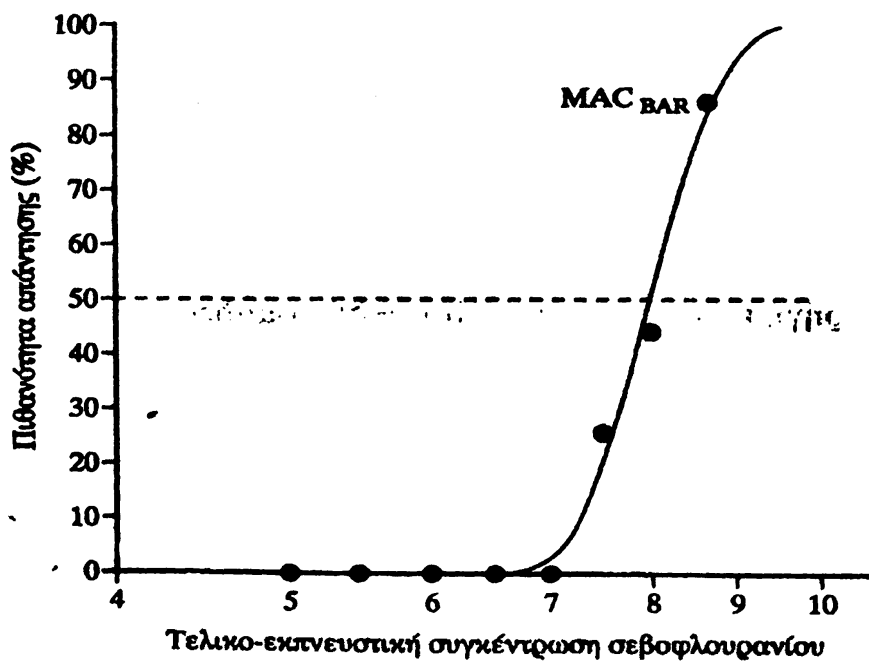


Εικόνα 1: Η αύξηση της κυψελιδικής συγκέντρωσης του πτητικού αναισθητικού (F_A) σε σχέση με την εισπνεόμενη συγκέντρωση (F_I) γίνεται πιο γρήγορα με το λιγότερο λιποδιαλυτό αναισθητικό.

Μέση αρτηριακή πίεση



Συγκέντρωση νοραδρεναλίνης πλάσματος



Εικόνα 2: Σχέση MAC_{BCR} και MAC_{BAR} και τελικοεκπνευστικής συγκέντρωσης σεβοφλουρανίου.²⁴

1. 1. 2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟΥ

Ο χαμηλός συντελεστής διαλυτότητας του σεβοφλουρανίου, επιφέρει την ταχεία εξισορρόπηση της τελοεκπνευστικής (F_A), με την εισπνεόμενη συγκέντρωση (F_I), με αποτέλεσμα την γρήγορη πρόσληψη του από το αίμα (wash in). Ενώ για τον ίδιο λόγο, όταν μηδενίζεται η εισπνεόμενη συγκέντρωση, η απομάκρυνση του σεβοφλουρανίου γίνεται πολύ γρήγορα (wash out). Οι Eger και συν.,²⁵ μελέτησαν τη φαρμακοκινητική του σεβοφλουρανίου και του δεσφλουρανίου σε εθελοντές που υποβλήθηκαν σε οκτάωρη αναισθησία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και για τα δύο πτητικά αναισθητικά ο λόγος F_I / F_A γρήγορα πλησίαζε τη μονάδα, ενώ για το δεσφλουράνιο η εξισορρόπηση μεταξύ εισπνεόμενης και εκπνεόμενης συγκέντρωσης επιτυγχάνεται πιο γρήγορα. Το γεγονός αυτό δικαιολογείται βέβαια από τους χαμηλότερους δείκτες διαλυτότητας του δεσφλουρανίου στο αίμα, τους μύες και το λίπος.^{14,26}

Οι ερευνητές απέδωσαν αυτή τη διαφορά, όχι μόνο στους διαφορετικούς συντελεστές διαλυτότητας, αλλά και στον μεγαλύτερο μεταβολισμό του σεβοφλουρανίου (3-5%), που έχει σαν αποτέλεσμα να αυξάνεται η πρόσληψη του κατά την εισαγωγή, ενώ κατά την αποβολή να ελαττώνονται οι διαφορές μεταξύ της αρχικής εκπνεόμενης και της τελικής εκπνεόμενης συγκέντρωσης.



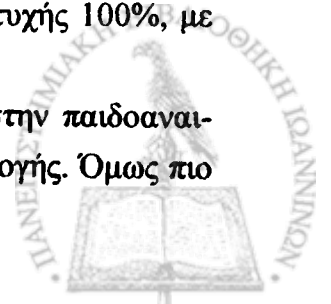
1. 1. 3 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Το σεβοφλουράνιο έχει ευχάριστη οσμή και δεν προκαλεί ερεθισμό των αεραγωγών. Σε ομάδα ασθενών που θα υποβάλλονταν σε μεγάλη γυναικολογική επέμβαση, η εισαγωγή έγινε με εισπνοή σεβοφλουρανίου 5% σε μίγμα οξυγόνου - πρωτοξειδίου και η αναισθησία επήλθε μέσα σε 109 ± 25 sec.²⁷ Καμία ασθενής δεν παρουσίασε βήχα, άπνοια ή λαρυγγόσπασμο. Σε μελέτη των Yurino και συν., η εισαγωγή στην αναισθησία μη προναρκωμένων εθελοντών, έγινε με σεβοφλουράνιο σε μίγμα οξυγόνου - πρωτοξειδίου και ξεκινώντας από εισπνεόμενη συγκέντρωση 0,5% με προοδευτική αύξηση κατά 0,5% κάθε 3-4 αναπνοές, μέχρι τη μέγιστη τιμή των 4,5%. Με αυτή την τεχνική, η αναισθησία επήλθε σε 108 ± 19 sec χωρίς να παρουσιαστεί άπνοια ή λαρυγγόσπασμος, ενώ βήχας παρουσιάστηκε σε 12,5% των ασθενών και περιγράφηκε σαν ήπιος, διότι δεν προκαλούσε πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης.²⁸ Σ' αυτή τη μελέτη ως απώλεια συνειδήσεως θεωρήθηκε η απώλεια της λεκτικής απάντησης.

Όταν το σεβοφλουράνιο χορηγήθηκε σε παρόμοια ομάδα εθελοντών και η εισαγωγή έγινε με την μέθοδο της μοναδικής εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας - κατά την οποία ζητείται από τον ασθενή να εκπνεύσει από τη θέση της μέγιστης εισπνοής μέχρι τον υπολειπόμενο όγκο, τοποθετείται η προσωπίδα με το πτητικό και ο ασθενής πρέπει να αναπνεύσει εκ νέου ως τη θέση της μέγιστης εισπνοής και να κρατήσει για όσο περισσότερο χρόνο μπορεί την αναπνοή του - σε εισπνευστική συγκέντρωση 4,5%, η απώλεια συνείδησης, που εδώ θεωρήθηκε η απώλεια της λεκτικής απάντησης, επήλθε σε 54 ± 10 sec, ενώ το ποσοστό εμφάνισης βήχα ήταν μόνο 6,3%.²⁸ Η εισαγωγή με την τεχνική της μοναδικής εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας με 1,7 MAC, ήταν πιο γρήγορη με το σεβοφλουράνιο σε σύγκριση με το ισοφλουράνιο, (120 ± 24 sec έναντι 145 ± 39 sec). Επίσης, οι ασθενείς της ομάδας του σεβοφλουρανίου δεν παρουσίασαν βήχα, ενώ οι ασθενείς της ομάδας του ισοφλουρανίου παρουσίασαν βήχα σε ποσοστό 43%. Στην ίδια μελέτη, το 60% των ασθενών που έλαβε σεβοφλουράνιο θεώρησε τη εισαγωγή ως ευχάριστη, ενώ το 75% των ασθενών που έλαβαν ισοφλουράνιο θεώρησε την εισαγωγή ως δυσάρεστη.²⁹

Με την καινούρια γενιά εξαιρωτήρων μπορούν να χορηγηθούν υψηλότερες συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου μέχρι 8% και η εισαγωγή να γίνει ακόμη πιο γρήγορη. Έτσι, εισπνεόμενη συγκέντρωση σεβοφλουρανίου 7,5% με την τεχνική της μοναδικής εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας, οδηγεί σε απώλεια συνείδησης σε χρόνο 41 ± 16 sec.³⁰ Όταν συγκρίθηκε η εισαγωγή στην αναισθησία με την μέθοδο της μοναδικής εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας, με σεβοφλουράνιο και ισοφλουράνιο σε συγκεντρώσεις 3,6 MAC, η εισαγωγή στην αναισθησία, που εδώ θεωρήθηκε η απώλεια της λεκτικής απάντησης, ήταν ταχύτερη στην ομάδα του σεβοφλουρανίου (45 ± 21 sec έναντι 71 ± 22 sec), αλλά και επιτυχής 100%, με ελάχιστες επιπλοκές.³¹

Η εισαγωγή στην αναισθησία με εισπνοή, είναι μέθοδος ρουτίνας στην παιδοαναισθησία και για πάρα πολλά χρόνια το αλοθάνιο θεωρούνταν το πτητικό εκλογής. Όμως πιο



πρόσφατες μελέτες στα παιδιά, έδειξαν ότι η εισαγωγή με σεβοφλουράνιο, οδηγεί σε ταχύτερη απώλεια συνείδησης, από ότι η εισαγωγή με αλοθάνιο. Για παράδειγμα, με χορήγηση προδευτικά αυξανόμενων εισπνευστικών συγκεντρώσεων σεβοφλουρανίου ή αλοθανίου, η απώλεια του βλεφαρικού αντανακλαστικού επιτυγχάνεται σε χρόνο 1,7 min και 2,2 min αντίστοιχα ($p < 0,001$).³² Οι Greenspun και συν., αναφέρουν ακόμα πιο γρήγορους χρόνους εισαγωγής στην αναισθησία. Στη μελέτη τους, η απώλεια του βλεφαρικού αντανακλαστικού στα παιδιά ηλικίας 1-12 ετών, επιτυγχάνεται σε $1 \pm 0,2$ min και $1,4 \pm 0,4$ min με το σεβοφλουράνιο και το αλοθάνιο αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας την τεχνική της προδευτικής αύξησης της εισπνευστικής συγκέντρωσης.³³ Οι Tainainen και συν., πέτυχαν παρόμοιους χρόνους εισαγωγής στην αναισθησία (1min) με το σεβοφλουράνιο, χρησιμοποιώντας υψηλές εισπνευστικές συγκεντρώσεις 7%.³⁴ Οι Black και συν., έδειξαν ότι στα παιδιά η εισαγωγή στην αναισθησία είναι ταχύτερη με σεβοφλουράνιο (1 min 41 sec), σε σχέση με το αλοθάνιο (2 min 17 sec), όταν αυτή γίνεται με προδευτική αύξηση της εισπνεόμενης συγκέντρωσης ως το 7% και 5% αντίστοιχα.³⁵ Ακόμη, στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι σημαντικό ποσοστό, 56% των παιδιών, θεώρησε την εισαγωγή στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο ως ευχάριστη εμπειρία, σε σύγκριση με 20% των παιδιών που θεώρησε την εισαγωγή με αλοθάνιο, ως ευχάριστη εμπειρία. Επίσης, 76% των παιδιών που έλαβαν σεβοφλουράνιο, εξέφρασαν την προτίμησή τους για μια παρόμοια εισαγωγή στο μέλλον, ενώ στην ομάδα του αλοθανίου μόνο το 44% εξέφρασε την προτίμησή του για μια παρόμοια τεχνική.

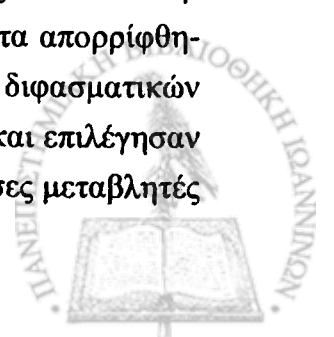


1. 1. 4 ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Οι μεταβολές του βάθους της αναισθησίας, εξαρτώνται από τις μεταβολές της εισπνεόμενης συγκέντρωσης του πτητικού αναισθητικού, οι οποίες προκαλούν μεταβολές πρώτα στην κυψελιδική συγκέντρωση και έπειτα στην αντίστοιχη συγκέντρωση του πτητικού στον εγκέφαλο. Ο βαθμός ελέγχου του βάθους της αναισθησίας, ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της συγκέντρωσης πτητικού που χορηγείται από τον εξαερωτήρα και της κυψελιδικής συγκέντρωσης που τελικά επιτυγχάνεται. Ο λόγος αυτών των δύο συγκεντρώσεων, καθορίζεται από το βαθμό επανεισπνοής και την ιστική πρόσληψη του πτητικού αναισθητικού. Για οποιαδήποτε ροή φρέσκων αερίων, ένα πτητικό αναισθητικό με χαμηλό συντελεστή διαλυτότητας αίμα / αέρας, έχει μικρότερη πρόσληψη από ένα άλλο, περισσότερο διαλυτό και αυτό σημαίνει ότι επιτρέπει καλύτερο έλεγχο του βάθους της αναισθησίας.³⁶

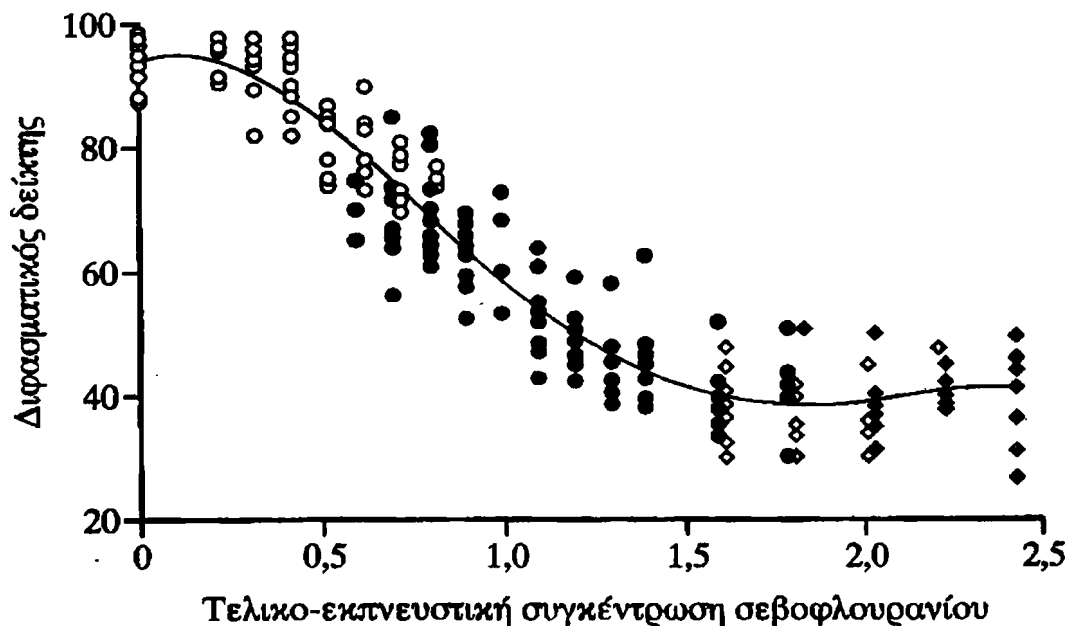
Επειδή, το κλάσμα F_I / F_A είναι 4 φορές μικρότερο για το σεβοφλουράνιο, από ότι για το ισοφλουράνιο, το βάθος της αναισθησίας μπορεί να ελεγχθεί καλύτερα με το σεβοφλουράνιο.³⁶ Το δεσφλουράνιο είναι ακόμα λιγότερο διαλυτό από το σεβοφλουράνιο, όμως στην περίπτωση του δεσφλουρανίου, γρήγορες αυξήσεις στην εισπνεόμενη συγκέντρωση προκαλούν παροδική αύξηση στις σφύξεις, στην αρτηριακή πίεση ή και στα δύο. Αυτές οι καρδιαγγειακές μεταβολές δεν παρατηρούνται με αντίστοιχη αύξηση των συγκεντρώσεων του σεβοφλουρανίου.³⁷

Η αξιολόγηση του βάθους της αναισθησίας, τόσο για τα πτητικά όσο και για τα ενδοφλέβια αναισθητικά γίνεται με την διφασματική ανάλυση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ), που είναι μία στατιστική μέθοδος, που επιτρέπει την μελέτη διαφόρων φαινομένων που δεν έχουν γραμμικό χαρακτήρα. Είναι μία εναλλακτική λύση, σε άλλες φασματικές αναλύσεις που προέρχονται από την ανάλυση κατά Fourier. Η διφασματική ανάλυση του HEΓ προσφέρει μία διαφορετικού τύπου ανάλυση, όπου μετρώνται οι σχέσεις φάσεως μεταξύ διαφορετικών συχνοτήτων. Τα δεδομένα που προέρχονται τόσο από τη διφασματική ανάλυση, όσο και από την κλασσική ανάλυση συχνοτήτων του HEΓ, χρησιμοποιούνται για την δημιουργία της παραμέτρου του διφασματικού δείκτη (Bispectral Index, BIS). Το BIS είναι ένας αδιάστατος αριθμός με τιμές από το 0 - 100, όπου το μηδέν αντιστοιχεί σε πλήρη ηλεκτρική παύλα (φλοιώδης καταστολή) και το 100 σε HEΓ εγρήγορης. Το BIS ενσωματώνει διάφορες παραμέτρους του HEΓ σε μία μόνο παράμετρο. Οι υποπαραμέτροι του BIS, προέκυψαν μετά από μία προοπτική συλλογή δεδομένων, από αναισθητοποιημένους εθελοντές, ενώ ταυτόχρονα καταγράφονταν τα κλινικά σημεία καταστολής και οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις αναισθητικών παραγόντων. Το HEΓ καταγράφηκε σε υπολογιστή και συσχετίστηκε χρονικά με τα κλινικά σημεία καταστολής, καθώς και με τις συγκεντρώσεις των αναισθητικών παραγόντων. Κατόπιν έγινε επεξεργασία του HEΓ, περιοχές με παράσιτα απορρίφθηκαν και ακολούθησαν φασματικές μετρήσεις που οδήγησαν στην δημιουργία διφασματικών και δυναμικών φασματικών μεταβλητών. Ακολούθησε στατιστική κατάταξη και επιλέγησαν οι μεταβλητές που αντιπροσώπευαν καλύτερα τα κλινικά σημεία. Οι επιλεγείσες μεταβλητές



προσαρμόστηκαν σε ένα πολυπαραγοντικό στατιστικό μοντέλο και ακολούθησε λογιστική ανάλυση, προκειμένου να προκύψει μία σειρά μεταβλητών του BIS. Κατόπιν, αυτός ο δείκτης μελετήθηκε προοπτικά, σε καινούρια σειρά δεδομένων και ακολούθησαν εκ νέου εργασίες προκειμένου να καταξιωθεί η κλινική χρησιμότητά του.

Το BIS αντιπροσωπεύει μία επιτυχημένη προσπάθεια, να συνδυαστεί το HEG με την συμπεριφορολογική ανταπόκριση. Ο αλγόριθμος του BIS εμπεριέχει υποπαραμέτρους και από την κλασική φασματική ανάλυση και από την διφασματική ανάλυση.³⁸ Οι Κατοή και συν., έδειξαν ότι η τιμή του BIS έχει πολύ καλή συσχέτιση με το βάθος της αναισθησίας του σεβοφλουρανίου (Εικόνα 3).³⁹



Εικόνα 3: Σχέση μεταξύ BIS και τελοεκπνευστικής συγκέντρωσης του σεβοφλουρανίου ως απάντηση σε λεκτικές εντολές ή κίνηση στην τομή του δέρματος. Όπου: ○ μη απάντηση σε έντονη λεκτική εντολή, ● μη απάντηση σε λεκτική εντολή, ◊ κίνηση στην τομή του δέρματος, ◆ μη κίνηση στην τομή του δέρματος.³⁹

1. 1. 5 ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟΥ

Δράση στο αναπνευστικό

Οι φαρμακοδυναμικές επιπτώσεις του σεβοφλουρανίου είναι παρόμοιες με αυτές των άλλων πτητικών αναισθητικών. Προκαλεί μία δοσοεξαρτώμενη αναπνευστική καταστολή και ελαττώνει την απάντηση του αναπνευστικού κέντρου στην υποξία και στην αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου (PaCO_2).⁴⁰ Σε σύγκριση με το αλοθάνιο, το σεβοφλουράνιο προκαλεί μεγαλύτερη αναπνευστική καταστολή. Οι Doi και συν., έδειξαν ότι η καταστολή της απάντησης στο διοξείδιο ήταν παρόμοια και με τα δύο πτητικά, σε κυψελιδική συγκέντρωση 1,1 MAC, όμως, σε συγκέντρωση 1,4 MAC, το PaCO_2 ήταν περισσότερο αυξημένο και ο κατά λεπτό αερισμός ήταν περισσότερο ελαττωμένος με το σεβοφλουράνιο. Η μεγαλύτερη ελάττωση του κατά λεπτό αερισμού, με το σεβοφλουράνιο, οφειλόταν στην μικρότερη αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας, σε σχέση με το αλοθάνιο, προκειμένου να υπάρξει αντιρρόπηση για την ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου.⁴¹ Οι ίδιοι ερευνητές βρήκαν, ότι η ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου και η αύξηση του PaCO_2 , που προκαλεί το σεβοφλουράνιο με την προοδευτική αύξηση του βάθους της αναισθησίας, αναστρέφεται, όταν αντικατασταθεί το σεβοφλουράνιο με 0,4 MAC N_2O .⁴⁰ Οι Kochi και συν., μελέτησαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γυναικολογικές επεμβάσεις, την δράση που ασκεί στο αναπνευστικό κέντρο, 1 MAC σεβοφλουρανίου ή αλοθανίου. Η διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου ήταν μεγαλύτερη με το σεβοφλουράνιο και τα διαγράμματα της πίεσης απόφραξης των αεραγωγών (P_{oc}) ήταν επίσης διαφορετικά, για τα δύο πτητικά. Τα αποτελέσματα αυτά, οδήγησαν τους ερευνητές να υποθέσουν ότι το σεβοφλουράνιο και το αλοθάνιο, δρουν πιθανώς σε διαφορετικές θέσεις του αναπνευστικού κέντρου.⁴²

Οι Ide και συν., μελέτησαν σε σκύλους, τη δράση του σεβοφλουρανίου στο διάφραγμα. Χρησιμοποιώντας τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις (1, 1,5 και 2 MAC) και διεγείροντας το φρενικού νεύρο με 0,5, 10, 20, 30, και 50 Hz, δεν βρήκαν διαφορές στην πίεση εκατέρωθεν του διαφράγματος. Αντίθετα, σε συγκέντρωση 2 MAC και σε ερέθισμα 100 Hz, παρατηρήθηκε ελάττωση στην διαφραγματική πίεση.⁴³ Το αλοθάνιο δεν παρουσιάζει καμία δράση στη διαφραγματική λειτουργία, ενώ το ενφλουράνιο προκαλεί σημαντική καταστολή.⁴⁴

Όταν συγκρίθηκε η καταστολή της απάντησης του αναπνευστικού κέντρου στην υποξία, ανάμεσα σε άνδρες και σε γυναίκες, σε υποαναισθητικές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου 0,25%, δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο φύλων.⁴⁵ Οι ερευνητές στηρίχτηκαν σε προηγούμενη μελέτη, που έδειχνε, ότι η καταστολή της απάντησης του αναπνευστικού κέντρου που προκαλεί η μορφίνη διαφέρει ανάμεσα στα δύο φύλα. Η ελάττωση της απάντησης στην υποξία που προκαλεί η μορφίνη, οφείλεται σε δράση πάνω στα καρωτιδικά σωμάτια.⁴⁶ Επομένως, ο μηχανισμός με τον οποίο το σεβοφλουράνιο καταστέλλει την απάντηση στην υποξία, είναι διαφορετικός από εκείνον της μορφίνης.



Όσον αφορά, στη δράση του σεβοφλουρανίου στην υποξική αγγειοσύσπαση της πνευμονικής κυκλοφορίας, υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες. Η υποξική αγγειοσύσπαση της πνευμονικής κυκλοφορίας, είναι ένας ομοιοστατικός μηχανισμός, με τον οποίο μία ελάττωση στην μερική κυψελδική πίεση του οξυγόνου, οδηγεί σε αγγειοσύσπαση των αντίστοιχων αρτηριολίων και επομένως, σε μία εκτροπή της αιμάτωσης σε καλύτερα οξυγονομένες περιοχές του πνεύμονα.⁴⁷ Όταν μελετήθηκε η δράση του σεβοφλουρανίου σε μεμονωμένους πνεύμονες πειραματοζώων, φάνηκε ότι αναστέλλεται η υποξική αγγειοσύσπαση της πνευμονικής κυκλοφορίας.⁴⁸ Σε μελέτη όμως, των Lesitsky και συν., σε πειραματόζωα, με και χωρίς αναισθησία, σε τελοεκπνευστική συγκέντρωση σεβοφλουρανίου 3,5%, σε συνθήκες νορμοξίας (94 mmHg O₂) και υποξίας (50 mmHg O₂), φάνηκε ότι το σεβοφλουράνιο δεν προκαλούσε άρση του παραπάνω μηχανισμού.⁴⁹

Είναι επίσης γνωστό ότι τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων.⁵⁰ Ο μηχανισμός είναι γνωστός, συγκεκριμένα είναι η απευθείας δράση του πτητικού πάνω στον μυ και στις λειτουργίες που εξαρτώνται από το ενδοκυττάριο ασβέστιο.⁵¹ Το σεβοφλουράνιο, όπως και το αλοθάνιο και το δεσφλουράνιο, εκτός από την απευθείας δράση πάνω στον μυ, προκαλούν επίσης άρση της χολινεργικής μεταβίβασης, τόσο προσυναπτικά με την αναστολή της έκλυσης ακετυλχολίνης, όσο και μετασυναπτικά με αναστολή της δράσης της.⁵²

Σε μελέτη των Wiklund και συν., που αφορούσε πειράματα *in vitro*, βρέθηκε ότι το σεβοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο ήταν πιο ισχυρά βρογχοδιασταλτικά, από ότι το αλοθάνιο.⁵³ Η κλινική σημασία αυτής της δράσης του σεβοφλουρανίου είναι ιδιαίτερα σημαντική στην περίπτωση ασθματικών ασθενών, αφού το σεβοφλουράνιο προσφέρει τη δυνατότητα της ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία, αλλά και της βρογχοδιαστολής. Εξίσου σημαντική είναι, η χρήση των πτητικών αναισθητικών γενικότερα για βρογχοδιαστολή και σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε MEΘ και παρουσιάζουν ασθματική κρίση που δεν υποχωρεί με τη συνηθη θεραπεία.⁵⁴ Επίσης, το επιθήλιο των βρόγχων, επηρεάζει τον τόνο των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, όπως ακριβώς και το ενδοθήλιο των αγγείων επηρεάζει τον αγγειακό τόνο. Το επιθήλιο των βρόγχων, μπορεί να δρα ως μηχανικός φραγμός, εμποδίζοντας βρογχοδραστικές ουσίες, να φτάσουν στους λείους μύες που βρίσκονται ακριβώς από κάτω,⁵⁵ μπορεί ακόμη να μεταβολίζει ουσίες πριν αυτές προλάβουν να φτάσουν στους λείους μύες,⁵⁶ τέλος μπορεί να απελευθερώνει επιθηλιακό μυοχαλαρωτικό παράγοντα (epithelium – derived relaxing factor, EpDRF), που με τη σειρά του, εμποδίζει την βρογχοσύσπαση ή επιτείνει την βρογχοδιαστολή.⁵⁷ Η βρογχοδιαστολή που προκαλεί το σεβοφλουράνιο, οφείλεται κατά ένα μέρος στην επίδρασή του πάνω στο επιθήλιο των απομακρυσμένων βρόγχων τέταρτης τάξης, όπως έδειξαν στην μελέτη τους οι Park και συν., και μάλιστα αυτή η δράση φαίνεται να σχετίζεται με ένα προστανοειδές και με το NO.⁵⁸

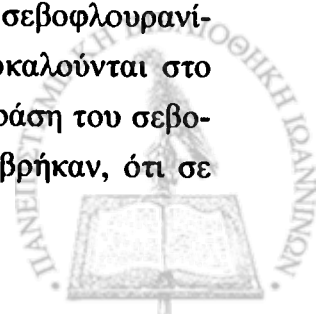


Δράση στο καρδιαγγειακό

Το σεβοφλουράνιο, ελαττώνει τις περιφερικές αντιστάσεις και η δράση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη. Μελέτη σε σκύλους έδειξε ότι και το σεβοφλουράνιο και το ισοφλουράνιο έχουν παρόμοια δράση στις περιφερικές αντιστάσεις, ενώ η καρδιακή παροχή δεν μεταβάλλεται, όταν χορηγούνται σε εισπνευστικές συγκεντρώσεις έως 1,2 MAC. Σε εισπνευστική συγκέντρωση 2 MAC, ελαττώνεται η καρδιακή παροχή κατά 17% και με τα δύο πτητικά.⁵⁹ Η μυοκαρδιακή καταστολή που παρουσιάζεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, οφείλεται στη δράση του σεβοφλουρανίου στα κανάλια ασβεστίου του μυοκαρδίου.⁶⁰ Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν, ότι δεν υπήρχε διαφορά στο βαθμό ελάττωσης των περιφερικών αντιστάσεων και της καρδιακής παροχής μεταξύ σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου, όταν οι μετρήσεις έγιναν με την τεχνική της θερμοαραιώσης.⁶¹

Ο κύριος μηχανισμός, με τον οποίο τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν μυοκαρδιακή καταστολή, είναι οι μεταβολές που προκαλούν στα ενδοκυττάρια όργανα που είναι υπεύθυνα για την ομοιόσταση του ασβεστίου. Σε μία *in vitro* μελέτη της δράσης ισοδύναμων αναισθητικών συγκεντρώσεων αλοθανίου, ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου, τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι η αρνητική ινότροπη δράση του σεβοφλουρανίου, ήταν παρόμοια με αυτή του ισοφλουρανίου και ότι το αλοθάνιο είχε σημαντικά μεγαλύτερη αρνητική ινότροπη δράση.⁶² Φαίνεται πως η δράση του σεβοφλουρανίου στο μυοκάρδιο, είναι παρόμοια με αυτή του ισοφλουρανίου. Το σεβοφλουράνιο καταστέλλει την είσοδο ιόντων ασβεστίου στη μυοκαρδιακή ίνα. Ο υποκείμενος ηλεκτροφυσιολογικός μηχανισμός, είναι πιθανώς, η καταστολή των καναλιών K^+ βραδέως ρεύματος, γεγονός που οδηγεί σε παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας.⁶³

Οι Davies και συν., προσπάθησαν να διευκρινίσουν τον μηχανισμό με τον οποίο τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν αρνητική ινότροπη δράση και έτσι μελέτησαν σε μυοκαρδιοκύτταρα κοιλιών επίμυων, τη δράση διαφόρων συγκεντρώσεων αλοθανίου, ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε υψηλές συγκεντρώσεις, μεγαλύτερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, το αλοθάνιο έχει τη μεγαλύτερη αρνητική ινότροπη δράση, ακολούθουμο από το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο, ενώ σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις η ακολουθία είναι αλοθάνιο > σεβοφλουράνιο > ισοφλουράνιο. Η χορήγηση του αλοθανίου, προκαλεί αρχικά μία επίταση της σύσπασης της μυοκαρδιακής ίνας, προτού επέλθει η αρνητική ινότροπη δράση του, ενώ το φαινόμενο αυτό παρατηρείται ελάχιστα με το ισοφλουράνιο και καθόλου με το σεβοφλουράνιο. Με το σεβοφλουράνιο μετά την αρχική καταστολή, η σύσπαση του μυοκαρδιακού μυός επανέρχεται, ενώ η απομάκρυνσή του προκαλεί επίταση της σύσπασης. Η χορήγηση ρυανοδίνης, ενός αναστολέα του σαρκοπλασματικού δικτύου, καταργεί και την αρχική θετική ινότροπη δράση του αλοθανίου, αλλά και την θετική ινότροπη δράση που παρατηρείται μετά την απομάκρυνση του σεβοφλουρανίου, αποδεικνύοντας ότι αυτές οι δράσεις οφείλονται σε μεταβολές που προκαλούνται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο.⁶⁴ Οι Harkin και συν., μελέτησαν σε σκύλους την δράση του σεβοφλουρανίου στη συστολική και διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου και βρήκαν, ότι σε



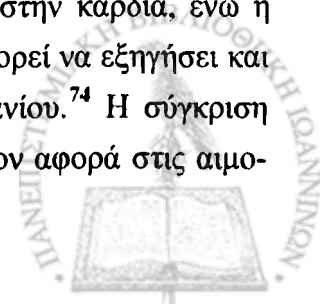
εισπνευστική συγκέντρωση 1 MAC η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ελαττωνόταν κατά 25% και αυτή η ελάττωση ήταν ανεξάρτητη των σφύξεων. Οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν, ότι το σεβοφλουράνιο προκαλούσε επίσης διαστολική δυσλειτουργία, με δοσοεξαρτώμενη παράταση στις χρονικές σταθερές ισοογκαιμικής χάλασης και ελάττωση της ταχείας πλήρωσης των κοιλιών.⁶⁵ Αντίθετα οι Malan και συν., σε υγιείς εθελοντές, εκτίμησαν την συστολική λειτουργία με υπερηχογραφία και βρήκαν ότι σε εισπνευστικές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου 0-2 MAC, δεν υπήρχαν διαφορές στην συσταλτικότητα του μυοκαρδίου.⁶¹

Το σεβοφλουράνιο προκαλεί πτώση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ), όπως ακριβώς συμβαίνει και με άλλα πτητικά αναισθητικά. Σε εθελοντές, εισπνεόμενη συγκέντρωση 1,2 MAC οδήγησε σε μείωση της ΜΑΠ κατά 30%, ενώ στην ίδια μελέτη δεν παρατηρήθηκε διαφορά, όταν συγκρίθηκε με το ισοφλουράνιο.³⁷ Σε αντίθεση με άλλους αλογονομένους αιθέρες, το σεβοφλουράνιο δεν αυξάνει τις καρδιακές σφύξεις. Στη μελέτη των Ebert και συν., όταν χορηγήθηκε σεβοφλουράνιο σε νεαρούς εθελοντές (19-30 ετών), σε δόσεις 0,4-1,2 MAC οι καρδιακές σφύξεις παρέμειναν σταθερές.³⁷ Σε μελέτη των Frink και συν., συγκρίθηκε το σεβοφλουράνιο με το ισοφλουράνιο, σε ασθενείς ASA I - II, που έλαβαν για προνάρκωση μιδαζολάμη η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με πεντοθάλη, ενώ η εισπνεόμενη συγκέντρωση του πτητικού ρυθμιζόταν έτσι ώστε, οι μεταβολές στην αρτηριακή πίεση να κυμαίνονται μεταξύ $\pm 20\%$. Οι καρδιακές σφύξεις με το σεβοφλουράνιο, ήταν σημαντικά χαμηλότερες από ότι με το ισοφλουράνιο.⁶⁶ Όταν μελετήθηκαν τα δύο πτητικά με συγχορήγηση φεντανύλης οι διαφορές αυτές εξομαλύνθηκαν.

Το σεβοφλουράνιο δεν ευαισθητοποιεί το μυοκάρδιο στις κατεχολαμίνες.⁶⁷ Πειραματική μελέτη με μυοκαρδιοκύτταρα επίμυων έδειξε, ότι και το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο ενισχύουν τη θετική ινότροπη δράση των α και β αδρενεργικών υποδοχέων, ενώ δεν επηρεάζουν την αγγειο-καρδιο διασταλτική δράση των β υποδοχέων.⁶⁸

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές που προκαλεί το σεβοφλουράνιο, είναι παρόμοιες με αυτές του ισοφλουρανίου, ακόμα και σε ασθενείς που πάσχουν από ισχαιμική καρδιοπάθεια και υπέρταση.⁶⁹ Συγκριτική μελέτη σε ασθενείς που έπασχαν από καρδιακή νόσο μεταξύ ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου έδειξε ότι δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, όσον αφορά στην επίπτωση ισχαιμίας του μυοκαρδίου καθώς και στην εμφάνιση καρδιακών επιπλοκών.⁷⁰ Το σεβοφλουράνιο έχει μικρή επίδραση στην καρδιακή αιματική ροή⁷¹ και δεν προκαλεί το φαινόμενο υποκλοπής στα στεφανιαία αγγεία.⁷² Όταν μελετήθηκε το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους πριν την παράκαμψη, αλλά ούτε και διαφορές στην επίπτωση των καρδιακών επιπλοκών.⁷³

Η χορήγηση αυξανόμενων εισπνευστικών συγκεντρώσεων σεβοφλουρανίου σε επίμυς, βρέθηκε ότι προκαλεί καταστολή της δράσης του συμπαθητικού στην καρδιά, ενώ η δράση του παρασυμπαθητικού δεν επηρεάζεται. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να εξηγήσει και την απουσία ταχυκαρδίας σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου.⁷⁴ Η σύγκριση των ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου, αλοθανίου και ενφλουρανίου, όσον αφορά στις αιμο-

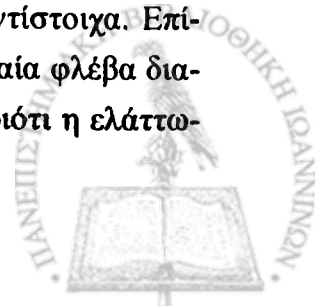


δυναμικές μεταβολές κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με εισπνοή, έδειξε ότι το σεβοφλουράνιο και το αλοθάνιο δεν προκαλούν αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την αύξηση της εισπνεόμενης συγκέντρωσης από 0,9 MAC σε 2,7 MAC, ενώ το ενφλουράνιο και το ισοφλουράνιο προκαλούν υπέρταση και ταχυκαρδία. Πιθανώς, η ερεθιστική οσμή των δύο τελευταίων οδηγεί και σε διέγερση του συμπαθητικού συστήματος.⁷⁵

Στον άνθρωπο, απευθείας μέτρηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος στα αγγεία των σκελετικών μυών, μπορεί να γίνει με την τεχνική της συμπαθητικής μικρονευρογραφίας.⁷⁶ Κατά τη χορήγηση σεβοφλουρανίου σε εισπνευστικές συγκεντρώσεις, που κυμαίνονται από 0,4 - 1,2 MAC, σε συνθήκες εξισορρόπησης, η δράση του συμπαθητικού και η συγκέντρωση κατεχολαμινών στο πλάσμα παρέμενε στα ίδια επίπεδα, όπως και πριν την χορήγηση αναισθησίας.³⁷

Οι Saeki και συν., σε μελέτη σε πειραματόζωα έδειξαν ότι το σεβοφλουράνιο σε συγκεντρώσεις μέχρι 1,25 MAC δεν επηρεάζει την νεφρική συμπαθητική δράση.⁷⁷ Σε πειραματόζωα, η χορήγηση 2 MAC σεβοφλουρανίου, φάνηκε ότι καταστέλλει τη νεφρική συμπαθητική δραστηριότητα, ενώ κάτι τέτοιο δεν συνέβαινε όταν η χορηγούμενη συγκέντρωση σεβοφλουρανίου είναι μέχρι 1,5 MAC.⁷⁸ Το εύρημα αυτό, οδηγεί στην υπόθεση ότι οι χαμηλές εισπνεόμενες συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου, δεν προκαλούν σημαντικές μεταβολές στην συμπαθητική δραστηριότητα, επειδή δρουν σε επίπεδο τασεοϋποδοχέων, ενώ οι υψηλότερες συγκεντρώσεις πιθανώς να δρουν με απευθείας καταστολή στους συμπαθητικούς νευρώνες. Δεν είναι γνωστό ακόμα αν το σεβοφλουράνιο δρα σε συγκεκριμένες θέσεις του αντανακλαστικού τόξου των τασεοϋποδοχέων. Οι Saeki και συν., υποστήριξαν ότι το σεβοφλουράνιο, το ενφλουράνιο και το ισοφλουράνιο δρουν κατασταλτικά απευθείας πάνω στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή τα συμπαθητικά γάγγλια, παρά πάνω στους ίδιους τους τασεοϋποδοχείς.⁷⁷ Σε αντίθεση με τα παραπάνω, η μελέτη των Segawa και συν., έδειξε ότι τόσο το σεβοφλουράνιο όσο και το ισοφλουράνιο δεν καταστέλλουν αντίθετα, αυξάνουν την συμπαθητική δραστηριότητα στο χειρουργικό ερέθισμα, όπως αυτή εκδηλώνεται με την αύξηση της νορεπινεφρίνης του πλάσματος. Έτσι, πιθανώς οι καρδιαγγειακές μεταβολές που προκαλούν τα δύο πτητικά αναισθητικά να έχουν σχέση, με την απευθείας δράση τους στο μυοκάρδιο, παρά με την καταστολή της δραστηριότητας του συμπαθητικού στο χειρουργικό ερέθισμα.⁷⁹

Η επίδραση του σεβοφλουρανίου στην αιματική ροή διαφόρων οργάνων, έχει μελετηθεί κυρίως σε πειραματόζωα. Δύο ανεξάρτητες μελέτες σε σκύλους έδειξαν, ότι προοδευτικά αυξανόμενες εισπνευστικές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου, μέχρι 2 MAC, διατηρούσαν την αιματική ροή στην ηπατική αρτηρία, παρά το γεγονός ότι η καρδιακή παροχή και οι καρδιακές σφύξεις ελαττωνόταν. Παρόμοια δράση με το σεβοφλουράνιο είχε και το ισοφλουράνιο, ενώ το αλοθάνιο και το ενφλουράνιο σε εισπνευστικές συγκεντρώσεις έως 1,5 MAC, προκαλούσαν ελάττωση της ροής στην ηπατική αρτηρία κατά 50 και 40% αντίστοιχα. Επίσης, σε συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου έως 1 MAC η αιματική ροή στην πυλαία φλέβα διατηρούνταν.^{80,81} Η διατήρηση της ηπατικής αιματικής ροής, είναι σημαντική, διότι η ελάττω-



σή της μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική βλάβη και τροποποίηση της φαρμακοκινητικής πολλών φαρμάκων, που μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Η νεφρική κυκλοφορία φαίνεται ότι διατηρείται με το σεβοφλουράνιο, ενώ ελαττώνεται κατά 18% με το αλοθάνιο σε εισπνευστικές συγκεντρώσεις έως 1 MAC.⁸² Επίσης, η σπληνική, παγκρεατική και πνευμονική κυκλοφορία, διατηρούνταν καλύτερα με το σεβοφλουράνιο, από ότι με το ισοφλουράνιο, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στην μεσεντέρια και στην μυϊκή αιματική ροή.⁸³

Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες για τη δράση των πτητικών αναισθητικών στη βλάβη του μυοκαρδίου από επαναιμάτωση. Ο όρος αυτός, αναφέρεται στην κατάσταση κατά την οποία το μυοκάρδιο χάνει τη ζωτικότητά του, εξαιτίας παθοφυσιολογικών φαινομένων που συμβαίνουν κατά τη αποκατάσταση της παροχής οξυγόνου και άλλων θρεπτικών ουσιών, που προηγουμένως είχαν διακοπεί εξαιτίας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Οι Schlack και συν., μελέτησαν την δράση του αλοθανίου, του ενφλουρανίου, του ισοφλουρανίου, του σεβοφλουρανίου και του δεσφλουρανίου, όταν χορηγήθηκαν κατά την αρχική φάση της επαναιμάτωσης σε μεμονωμένα μυοκάρδια επίμυων. Μετρήθηκαν τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης (CKR), ως δείκτης μυοκαρδιακής βλάβης και η διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, ως δείκτης μυοκαρδιακής λειτουργικότητας. Τα επίπεδα της CKR ήταν ελαττωμένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, σε όλες τις ομάδες των πτητικών αναισθητικών, εκτός από την ομάδα του ισοφλουρανίου. Στην ομάδα του σεβοφλουρανίου συνέβαινε καθυστερημένη αύξηση της CKR, μετά την διακοπή του πτητικού αναισθητικού. Η λειτουργικότητα του μυοκαρδίου, ήταν βελτιωμένη στις ομάδες των πτητικών αναισθητικών, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, όμως η ομάδα του δεσφλουρανίου εμφάνιζε γρηγορότερη βελτίωση. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν, ότι τα πτητικά αναισθητικά προστατεύουν το μυοκάρδιο από τη βλάβη επαναιμάτωσης, πιθανώς όμως, με διαφορετικούς μηχανισμούς το καθένα.⁸⁴ Όταν χορηγήθηκαν σε πειραματόζωα ενφλουράνιο, ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο και δεσφλουράνιο κατά την αρχική περίοδο επαναιμάτωσης, το μέγεθος του εμφράκτου ήταν ελαττωμένο περισσότερο στην ομάδα του δεσφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου, από ότι στην ομάδα του ενφλουρανίου, ενώ το ισοφλουράνιο δεν είχε καμία ευεργετική δράση.⁸⁵

Στη μελέτη των Nakamura και συν., εκτιμήθηκε η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, κατά τη διάρκεια επαναιμάτωσης σε μεμονωμένα μυοκάρδια επίμυων μετά την έκθεση σε ισοφλουράνιο, αλοθάνιο και σεβοφλουράνιο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ισοφλουράνιο και σε μικρότερο βαθμό το αλοθάνιο ελαττώνουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ενώ το σεβοφλουράνιο, όχι μόνο δεν την ελαττώνει αλλά μπορεί και να την αυξάνει.⁸⁶ Τα αποτελέσματα αυτά συσχετίζονται με την μελέτη των Yoshida και συν., ότι στα κουνέλια, το σεβοφλουράνιο προκαλεί παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, που εκλεκτικά εμποδίζουν την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο, χάλαση της μεσεντερίου αρτηρίας. Η παραγωγή των ελευθέρων ριζών έχει σαν αποτέλεσμα, την απενεργοποίηση του νιτρικού οξέος που παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων και προκαλεί χάλαση.⁸⁷ Εκτός από τις ενδοκυττάρια μεταβολές του ασβεστίου και τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, άλλες πιθανές αιτίες

της βλάβης από επαναιμάτωση είναι η κατακράτηση στα στεφανιαία αγγεία αιμοπεταλίων⁸⁸ και πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων (ΠΠΟ).⁸⁹

- Οι των Heindl και συν., μελέτησαν την επίδραση του ισοφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου στην προσκόλληση των ΠΠΟ σε μεμονωμένα μυοκάρδια πειραματοζώων, όταν τα παραπάνω πτητικά, αλλά και τα ΠΠΟ χορηγήθηκαν στη φάση επαναιμάτωσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους δείχνουν ότι και το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο ελαττώνουν την προσκόλληση των ΠΠΟ στα στεφανιαία αγγεία, κατά την φάση της επαναιμάτωσης και με αυτό τον τρόπο διαφυλάσσεται η καρδιακή λειτουργία. Ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους δρουν τα παραπάνω πτητικά, είναι η ελαττωμένη έκφραση του μορίου προσκόλλησης CD11b πάνω στα ΠΠΟ.⁹⁰



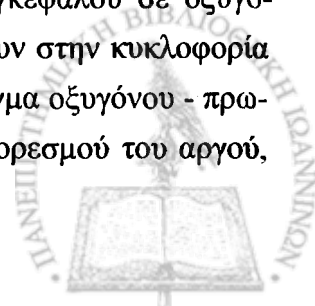
Δράση στο ΚΝΣ

Αν και ο μηχανισμός με τον οποίο τα πτητικά αναισθητικά ελαττώνουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων στο ΚΝΣ δεν είναι γνωστός, μελέτες έχουν δείξει ότι τα πτητικά αναισθητικά, προκαλούν ελάττωση της ενδογενούς διεγερσιμότητας ή της συναπτικής απάντησης ή και τα δύο.^{91,92} Το σεβοφλουράνιο έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ρεύματα Ca^{2+} στους νευρώνες $CA1$,⁹³ στον υπόκαμπο των επίμυων. Οι Hirota και συν., έδειξαν ότι σε επίμυς το σεβοφλουράνιο ενεργοποιεί, τους μετασυναπτικούς $GABA_A$, καθώς και τους προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς $GABA_B$ υποδοχείς, των $CA1$ πυραμιδικών νευρώνων, ενώ δρα σε διαφορετικές θέσεις του υποδοχέα, από ότι οι αγωνιστές των $GABA$ υποδοχέων, μουσκιμόλη και βακλοφαίνη.⁹⁴ Ο μηχανισμός με τον οποίο τα πτητικά αναισθητικά δρουν πάνω στους $GABA_A$ υποδοχείς είναι αμφιλεγόμενος. Η μία εκδοχή είναι ότι δεσμεύονται απευθείας στον υποδοχέα (Πρωτεϊνική υπόθεση).⁹⁵ Η άλλη είναι ότι διαχέονται στη λιπιδική φάση της κυτταρικής μεμβράνης γύρω από τον υποδοχέα (Λιπιδική υπόθεση).⁹⁶

Το σεβοφλουράνιο έχει παρόμοιες ιδιότητες στο ΚΝΣ με το ισοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο. Σε υψηλές εισπνευστικές συγκεντρώσεις, αυξάνει την ενδοκράνια πίεση, όμως αυτή η δράση είναι πολύ μικρή, όταν οι συγκεντρώσεις είναι της τάξεως 0,5 - 1 MAC.⁹⁷ Είναι γνωστό ότι τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν μία δόσοεξαρτώμενη αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Το μέγεθος της αύξησης, εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ της ενδογενούς αγγειοδιασταλτικής ιδιότητας, που έχει το πτητικό αναισθητικό και της αγγειοσύσπασης που προκαλείται δευτερογενώς από τη σύζευξη μεταβολισμός - ροή.^{98,99} Οι Matta και συν., μελέτησαν την ενδογενή αγγειοδιασταλτική δραστηριότητα του σεβοφλουρανίου και του ισοφλουρανίου, σε ασθενείς στους οποίους, είχε χορηγηθεί προηγουμένως προποφόλη σε δόση εισαγωγής αλλά και σε συνεχή έγχυση, ώστε να επιτευχθεί ισοηλεκτρική γραμμή στο ΗΕΓ (μέγιστη μεταβολική καταστολή). Μελετήθηκε η ταχύτητα της αιματικής ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία, σε δύο διαφορετικές αναισθητικές συγκεντρώσεις πτητικού, 0,5 και 1,5 MAC, προσαρμοσμένες για την ηλικία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και τα δύο πτητικά αυξάνουν την ταχύτητα της αιματικής ροής σε σχέση με τις τιμές ελέγχου, όμως το σεβοφλουράνιο, προκαλεί σημαντικά μικρότερη αύξηση από ότι το ισοφλουράνιο.¹⁰⁰

Αν και μελέτες σε γουρούνια έδειξαν ότι, σε αντίθεση με το ισοφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο ελαττώνει την εγκεφαλική αιματική ροή,¹⁰¹ μελέτες σε κουνέλια και σε σκυλιά έδειξαν ότι δεν την επηρεάζει,^{97,102} ενώ σε επίμυς ότι την αυξάνει.⁸² Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα φαίνεται ότι το σεβοφλουράνιο, προκαλεί ελάττωση ή τουλάχιστον δεν έχει καμία δράση στην ταχύτητα της αιματικής ροής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

Το σεβοφλουράνιο, διατηρεί την αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας στο διοξείδιο του άνθρακα και ελαττώνει τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου σε οξυγόνο.^{103,104,105,106} Οι Kitaguchi και συν., μελέτησαν την επίδραση που έχουν στην κυκλοφορία του εγκεφάλου 0,88 MAC σεβοφλουρανίου, όταν αυτό χορηγείται σε μίγμα οξυγόνου - πρωτοξειδίου. Η εγκεφαλική αιματική ροή μετρήθηκε με την μέθοδο αποκορεσμού του αργού,

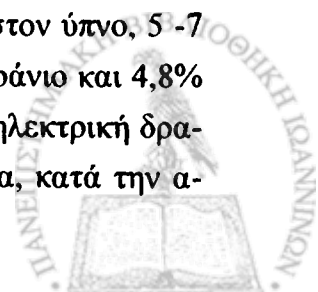


με σπεκτρογράφο μάζας. Όταν τα αποτελέσματα αυτά, συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης σε ξύπνιους ασθενείς, βρήκαν μια ελάττωση κατά 34% στην εγκεφαλική αιματική ροή και κατά 52% στις εγκεφαλικές μεταβολικές ανάγκες για οξυγόνο.¹⁰⁴ Οι Lenz και συν., μελέτησαν σε πειραματόζωα, τη δράση του σεβοφλουρανίου και του ισοφλουρανίου στην περιοχική αιματική εγκεφαλική ροή, στην κατανάλωση οξυγόνου του εγκεφάλου, καθώς και στη σύζευξη αιματικής ροής και μεταβολισμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και τα δύο πτητικά προκαλούν ελάττωση στην χρησιμοποίηση της γλυκόζης και αύξηση στην αιματική ροή του εγκεφάλου. Παρόλα αυτά, οι δράσεις αυτές είναι λιγότερο εμφανείς με το σεβοφλουράνιο από ότι με το ισοφλουράνιο. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, η ελάττωση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης σε συγκέντρωση 1 MAC και η αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής σε συγκεντρώσεις 2 MAC, ήταν μικρότερη από αυτή που παρατηρήθηκε με το ισοφλουράνιο. Τόσο με το σεβοφλουράνιο, όσο και με το ισοφλουράνιο, σε συγκέντρωση 1 MAC, διατηρούνταν η σύζευξη μεταβολισμού - αιματικής ροής σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου και στις περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου σε συγκέντρωση 2 MAC.¹⁰⁷

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν εγκεφαλική αγγειοδιαστολή, δεν είναι καλά καθορισμένος. Μερικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται είναι: η απευθείας δράση πάνω σε κανάλια ιόντων,^{108,109} ή η έμμεση δράση μέσω νιτρικού οξέως¹¹⁰ ή προστανοειδών.¹¹¹ Ίσως, ένας από τους μηχανισμούς εγκεφαλικής αγγειοδιαστολής του σεβοφλουρανίου, να είναι άμεση ή έμμεση δράση στα ATP-κανάλια K.¹¹²

Οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του σεβοφλουρανίου, δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως. Οι Osawa και συν., χρησιμοποίησαν το ΗΕΓ, για να μελετήσουν την επίδραση του σεβοφλουρανίου στην ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου σε γάτες και έδειξαν ότι προκαλεί δοσοεξαρτώμενη καταστολή της νευρικής δραστηριότητας του δικτυωτού σχηματισμού.¹¹³ Ηλεκτροεγκεφαλογραφικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, δεν αναφέρουν νευροδιεγερτικά φαινόμενα.^{12,114}

Παρόλα αυτά υπάρχουν αναφορές μεμονωμένων περιστατικών, ότι κατά τη διάρκεια εισαγωγής στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο, παρατηρήθηκαν σπασμοί επιληπτικής μορφής και ηλεκτροεγκεφαλογραφική δραστηριότητα δίκην επιληψίας.^{115,116} Το σεβοφλουράνιο ενοχοποιήθηκε για επιληπτογόνο δραστηριότητα, όταν μελέτη σε γάτες, κατέγραψε την ηλεκτρική δραστηριότητα με μόνιμα εμφυτευμένα ηλεκτρόδια σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, κατά τη διάρκεια αναισθησίας με σεβοφλουράνιο. Σ' αυτή τη μελέτη, φάνηκε ότι το σεβοφλουράνιο κατέστειλε τη γενικότερη ηλεκτρική δραστηριότητα του ΚΝΣ, χωρίς να επηρεάζει τις αντιδραστικές ικανότητες του εγκεφάλου, κυρίως σε ελαφρά στάδια αναισθησίας, ενώ σε βαθύτερα στάδια αναισθησίας τις διέγειρε.¹¹³ Η ίδια ομάδα ερευνητών μελέτησε σε γάτες, την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου στην εγρήγορση και στον ύπνο, 5 -7 ημέρες μετά την χορήγηση αναισθησίας με 5% σεβοφλουράνιο, 3,5% ενφλουράνιο και 4,8% ισοφλουράνιο. Δεν υπήρξε καμία καταγραφή που να δείχνει μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα.¹¹⁷ Οι Watts και συν., μελέτησαν ασθενείς με ανθεκτική επιληψία, κατά την α-



ναισθησία με 1,5 MAC σεβοφλουράνιο και 1,5 MAC ισοφλουράνιο, τόσο σε νορμοκαπνικές, όσο και σε υποκαπνικές συνθήκες, αλλά και μετά τη χορήγηση σωματοακουστικού ερεθίσματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε ηλεκτροφυσιολογικά διεγερτικές συνθήκες, η αναισθησία με 1,5 MAC σεβοφλουράνιο, αυξάνει την ηλεκτρική δραστηριότητα στο ΗΕΓ, περισσότερο από ότι το ισοφλουράνιο σε αντίστοιχη συγκέντρωση. Αυτή η ηλεκτρική δραστηριότητα είναι μεγαλύτερη, όσο περισσότερο αυξάνεται η εισπνεόμενη συγκέντρωση. Επίσης, ένα άλλο σημαντικό εύρημα είναι ότι με το σεβοφλουράνιο παρουσιάζεται αυτή η ηλεκτρική διεγερσιμότητα επιλεκτικά, σε περιοχές του εγκεφάλου που παρουσίαζαν ήδη επιληπτογόνο δράση και αυτό ίσως σημαίνει ότι το σεβοφλουράνιο μπορεί να έχει στο μέλλον κάποιο ρόλο, στην ανίχνευση της επιληπτογόνου εστίας κατά τις νευροχειρουργικές επεμβάσεις.¹¹⁸

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται τέσσερα περιστατικά, ένας ενήλικας και τρία παιδιά, που έλαβαν εισαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, για μεσαίας βαρύτητας επεμβάσεις, και παρουσίασαν κατά την αφύπνιση υπερδιέγερση, ανησυχία, και έντονο φόβο, χωρίς όμως να αναφέρουν πόνο.¹¹⁹



Δράση στους γραμμωτούς μύες

Αν και αναφέρονται στη βιβλιογραφία περιστατικά κακοήθους υπερπυρεξίας μετά χορήγηση σεβοφλουρανίου,^{120,121,122} δεν είναι ακόμη γνωστή η δράση του στην ομοίωση του ασβεστίου των σκελετικών μυών. Η σύγκριση αλοθανίου, ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου έδειξε ότι και τα τρία πτητικά αναισθητικά, αυξάνουν την ευαισθησία της μυϊκής ίνας στο ασβέστιο, όμως σε ισοδύναμες δόσεις των 0,6 mM το σεβοφλουράνιο προκαλεί μικρότερη απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο των σκελετικών μυϊκών ινών.¹²³

Δράση στην εγκυμοσύνη

Όσον αφορά στην εγκυμοσύνη, το σεβοφλουράνιο φαίνεται να έχει την ίδια συμπεριφορά με το ισοφλουράνιο και δεν παρουσιάστηκαν διαφορές στην έκβαση της μητέρας ή του νεογνού, όταν οι δύο αναισθητικοί παράγοντες χορηγήθηκαν σε συγκεντρώσεις 0,5 MAC.¹²⁴

Δράση στους νεφρούς

Βλ. Μεταβολισμός και τοξικότητα

Δράση στο ήπαρ

Βλ. Μεταβολισμός και τοξικότητα.

Δράση στο αιμοποιητικό σύστημα

Μελέτη των Hirata και συν., έδειξε ότι το σεβοφλουράνιο σε υποαναισθητικές συγκεντρώσεις 0,26 MAC αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ο μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή της κυκλοοξυγενάσης.¹²⁵

Αλληλεπιδράσεις με μυοχαλαρωτικά

Οι Shin και συν., έδειξαν ότι το σεβοφλουράνιο και το ισοφλουράνιο ενισχύουν στον ίδιο βαθμό τη μυοχαλαρωτική δράση του βεκουρονίου σε επίμυς.¹²⁶ Οι Kurahashi και συν., έδειξαν σε κλινική μελέτη τους, ότι κατά τη χορήγηση 1 MAC σεβοφλουρανίου ή ισοφλουρανίου, απαιτείται ο ίδιος ρυθμός συνεχούς έγχυσης βεκουρονίου.¹²⁷ Επίσης, το σεβοφλουράνιο καθώς και το δεσφλουράνιο, φαίνεται ότι ενισχύουν τη δράση του ροκουρόνιου, περισσότερο από ότι το ισοφλουράνιο ή η ολική ενδοφλέβια αναισθησία, χωρίς όμως να παρατείνουν τη διάρκεια δράσης του ή την επαναφορά της μυϊκής δραστηριότητας.¹²⁸ Οι ίδιοι ερευνητές, σε παρόμοια με την προηγούμενη μελέτη, έδειξαν ότι και το σεβοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο, ενισχύουν, αλλά και παρατείνουν τη δράση του cis-ατρακούριου, περισσότερο από ότι η ολική ενδοφλέβια αναισθησία.¹²⁹



1. 1. 6 ΕΓΡΗΓΟΡΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΝΗΨΗ

Ο χαμηλός συντελεστής διαλυτότητας, επιτρέπει τη γρήγορη απομάκρυνση του σεβοφλουρανίου από το ΚΝΣ. Όταν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τακτικό χειρουργείο, συγκρίθηκε το σεβοφλουράνιο με το ισοφλουράνιο σαν παράγοντας διατήρησης της αναισθησίας, αφού είχε προηγηθεί χορήγηση μιδαζολάμης και θειοπεντάλης, ο χρόνος που μεσολαβούσε από το τέλος της αναισθησίας, μέχρι το άνοιγμα των ματιών σε λεκτική εντολή ήταν $18,6 \pm 2,0$ min στην ομάδα του ισοφλουρανίου και $7,5 \pm 0,5$ min στην ομάδα του σεβοφλουρανίου ($p < 0,001$).⁶⁶ Όταν σε παρόμοια μελέτη χορηγήθηκε προποφόλη στην εισαγωγή, για χειρουργείο διάρκειας 2,5 ωρών, η ομάδα του σεβοφλουρανίου - πρωτοξειδίου είχε χρόνους εγρήγορσης $4,1 \pm 2,2$ min, που ήταν σημαντικά ταχύτεροι σε σχέση με αυτούς της ομάδας του ισοφλουρανίου $6,7 \pm 2,2$ min.²⁷ Σε τυχαίοποιημένη μελέτη των Fredman και συν., συγκρίθηκαν τρεις ομάδες ασθενών, που έλαβαν αναισθησία για γυναικολογικές επεμβάσεις μιας ημέρας ή για ωτορινολαρυγγολογικές επεμβάσεις. Η μία ομάδα έλαβε συνεχή έγχυση προποφόλης με ποικίλο ρυθμό και η άλλη ομάδα έλαβε σεβοφλουράνιο και πρωτοξείδιο για τη διατήρηση της αναισθησίας, ενώ και οι δύο ομάδες έλαβαν προποφόλη στην εισαγωγή. Η τρίτη ομάδα έλαβε σεβοφλουράνιο - πρωτοξείδιο για την εισαγωγή και τη διατήρηση της αναισθησίας. Δεν υπήρξαν διαφορές στους άμεσους και στους απώτερους χρόνους ανάνηψης, αλλά ούτε και στα ψυχοκινητικά τέστ.¹³⁰

Η ανάνηψη με τη χρήση των νεώτερων πτητικών αναισθητικών, φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από το χρόνο έκθεσης σε αυτά, ενώ αντίθετα για τους πιο λιποδιαλυτούς παράγοντες, η ανάνηψη εξαρτάται από τον χρόνο έκθεσης σε αυτούς.¹³¹ Οι χρόνοι ανάνηψης του σεβοφλουρανίου παραμένουν σταθεροί σε ένα μεγάλο εύρος διάρκειας αναισθησίας (1 - 7 MAC - ώρες) σε ασθενείς χωρίς προβλήματα, που υποβάλλονται σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις, δεν συμβαίνει όμως το ίδιο με το ισοφλουράνιο.⁶⁶ Όταν συγκρίθηκε το σεβοφλουράνιο με το δεσφλουράνιο, σε λαπαροσκοπικές γυναικολογικές επεμβάσεις, παρά την ταχύτερη εγρήγορση στην ομάδα του δεσφλουρανίου σε σχέση με το σεβοφλουράνιο ($4,8 \pm 2,4$ min έναντι $7,8 \pm 3,8$ min αντίστοιχα), οι υπόλοιπες παράμετροι ανάνηψης (π.χ ο προσανατολισμός, η έγερση και η έξοδος από το νοσοκομείο) και τα ψυχοκινητικά τεστ, δεν διέφεραν στις δύο ομάδες. Αυτό σημαίνει ότι τα δύο νεώτερα πτητικά αναισθητικά δεν έχουν ουσιαστικές διαφορές, όσον αφορά στην αναισθησία για νοσηλεία μιας ημέρας.¹³²

Σε μία μεταανάλυση έντεκα συνολικά εργασιών, οι οκτώ αφορούσαν στη σύγκριση της ανάνηψης μεταξύ σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου, ενώ οι τρεις αφορούσαν τη σύγκριση μεταξύ σεβοφλουρανίου και προποφόλης. Τα αποτελέσματα της στατιστικής επεξεργασίας έδειξαν ότι το σεβοφλουράνιο είχε μικρότερους χρόνους εγρήγορσης, απάντησης σε λεκτικά παραγγέλματα, προσανατολισμού και απαίτησης χορήγησης αναλγησίας για πρώτη φορά μετά το τέλος της επέμβασης, σε σχέση με το ισοφλουράνιο, όμως όσον αφορά στον τελικό χρόνο εξόδου από την αίθουσα μετεγχειρητικής φροντίδας δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο πτητικών αναισθητικών. Με το ισοφλουράνιο, οι χρόνοι ανάνηψης που αναφέρθηκαν πιο πάνω παρατεινόταν με την παράταση της διάρκειας της επέμβασης, ενώ δεν παρατηρήθηκε το ίδιο με

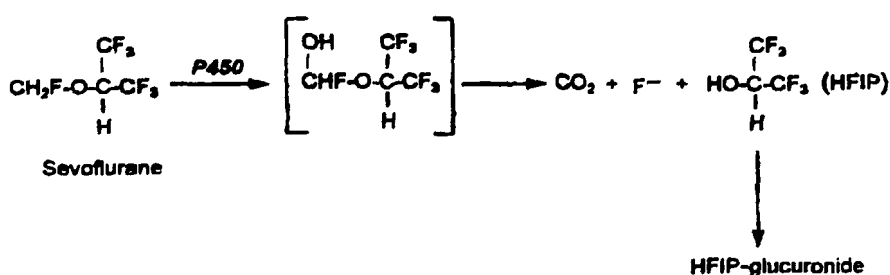
το σεβοφλουράνιο. Επίσης, ασθενείς άνω των 65 ετών, είχαν παρατεταμένους χρόνους ανάνηψης σε σχέση με νεότερες ηλικίες, όμως και εδώ, η ομάδα του σεβοφλουρανίου είχε μικρότερους χρόνους ανάνηψης σε σχέση με την ομάδα του ισοφλουρανίου. Όταν συγκρίθηκε η προποφύλη με το σεβοφλουράνιο δεν βρέθηκαν διαφορές στους χρόνους ανάνηψης μεταξύ των δύο ομάδων.¹³³ Σε μία άλλη μελέτη συγκρίθηκε το σεβοφλουράνιο με το ισοφλουράνιο για την εισαγωγή και την διατήρηση στην αναισθησία και βρέθηκε ότι οι ασθενείς άνοιγαν τα μάτια τους σε μικρότερη τελοεκπνευστική συγκέντρωση σεβοφλουρανίου και ένιωθαν λιγότερο ζαλισμένοι και ανήμποροι, σε σχέση με την ομάδα του ισοφλουρανίου.¹³⁴

Στη μελέτη των Welbott σε παιδιά, η εγρήγορση ήταν καθυστερημένη στην ομάδα του σεβοφλουρανίου (11 ± 4 min) σε σύγκριση με την ομάδα του δεσφλουρανίου (5 ± 2 min). Όμως, η ταχύτερη εγρήγορση στην ομάδα του δεσφλουρανίου, συνοδευόταν και από επεισόδια διέγερσης (55%) και νευρικότητας σ'αυτά τα παιδιά και ενώ η άμεση ανάνηψη ήταν καθυστερημένη στην ομάδα του σεβοφλουρανίου (19 ± 7 min) σε σχέση με την ομάδα του δεσφλουρανίου (11 ± 4 min), οι δύο ομάδες δεν είχαν καμία διαφορά στην απώτερη ανάνηψη.¹³⁵ Σε άλλη μελέτη, που αφορούσε παιδιατρικό πληθυσμό, όταν η εισαγωγή και η διατήρηση στην αναισθησία γινόταν με αλοθάνιο ή σεβοφλουράνιο, η ομάδα του σεβοφλουρανίου ήταν πιο γρήγορη στο άνοιγμα των ματιών μετά το τέλος της αναισθησίας ($4,3 \pm 1,1$ min), από ότι η ομάδα του αλοθανίου ($9,5 \pm 2,7$ min) και αυτή η διαφορά παρέμενε και σε όλα τα επόμενα στάδια ανάνηψης, με αποτέλεσμα τα παιδιά που έλαβαν σεβοφλουράνιο, να παίρνουν εξιτήριο από το νοσοκομείο περίπου 50 min νωρίτερα, από ότι τα παιδιά της ομάδας του αλοθανίου.¹³⁶ Οι Epstein και συν. διαπίστωσαν και αυτοί ότι στα παιδιά, η ανάνηψη από την αναισθησία με σεβοφλουράνιο, είναι ταχύτερη σε σχέση με αυτή της αναισθησίας με αλοθάνιο ($9,9 \pm 2,9$ min έναντι $12,5 \pm 4,7$ min) παρόλο που οι τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις του σεβοφλουρανίου στο τέλος της αναισθησίας ήταν υψηλότερες.¹³⁷



1. 1. 7 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Το σεβοφλουράνιο μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ισοένζυμο 2E1 του κυτοχρώματος P450, σε εξαφθοριοισοπροπανόλη και ανόργανο ιόν φθορίου, σε ποσοστό 5% (Εικόνα 4).^{138,139} Ο μεταβολισμός του σεβοφλουρανίου, σε αντίθεση με τα άλλα πτητικά, δεν οδηγεί στο σχηματισμό αλογονομένων ακυλίων, επομένως δεν σχηματίζονται ακυλιωμένες ηπατικές πρωτεΐνες, ούτε αντισώματα έναντι αυτών.¹⁴⁰ Από αυτή την άποψη το σεβοφλουράνιο διαφέρει από όλα τα υπόλοιπα πτητικά αναισθητικά (ισοφλουράνιο, ενφλουράνιο, αλοθάνιο και ίσως δεσφλουράνιο) που τα μεταβολικά τους προϊόντα μπορούν να δημιουργήσουν νεοαντιγόνα και να προκαλέσουν διασταυρούμενη αντίδραση με αντισώματα.¹⁴¹



Εικόνα 4: Μεταβολισμός του σεβοφλουρανίου.

Επιπτώσεις στους νεφρούς

Οι κλινικές μελέτες με το μεθοξυφλουράνιο έδειξαν, ότι όταν η συγκέντρωση των ιόντων ανόργανου φθορίου στο πλάσμα υπερβαίνει τα 50 $\mu\text{mol/l}$, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να εμφανιστεί έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.¹⁴² Ο μηχανισμός με τον οποίο το ιόν φθορίου μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη δεν είναι επακριβώς γνωστός. Είναι γνωστό ότι το ιόν φθορίου συνδέεται με κατιόντα μετάλλων όπως είναι το Mg^{++} και το Ca^{++} προκαλώντας έτσι αναστολή αρκετών ενζυμικών συστημάτων καθώς και μεταβολικών οδών, όπως είναι η γλυκόλυση.¹⁴³ Ακόμη έχει βρεθεί ότι το ιόν φθορίου αναστέλλει την δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης πάνω στα αθροιστικά σωληνάρια του νεφρού, μέσω της αναστολής που προκαλεί στα ενδοκυττάρια συστήματα δεύτερου αγγελιοφόρου, παραμένει όμως άγνωστη η ακριβής θέση δράσης.¹⁴⁴

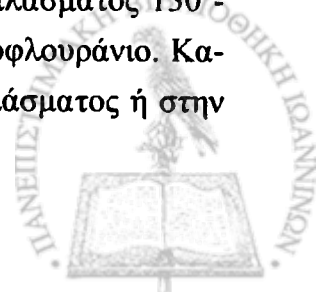
Οι Holaday και συν., χορήγησαν σε έξι εθελοντές, μία ώρα αναισθησία με σεβοφλουράνιο και βρήκαν ότι η μέση συγκέντρωση του ιόντος φθορίου του πλάσματος, ανερχόταν σε 22 $\mu\text{mol/l}$.¹² Οι Smith και συν., μετά τη χορήγηση 135 min αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γυναικολογικές επεμβάσεις, βρήκαν ότι η συγκέντρωση του ιόντος φθορίου του πλάσματος, αυξανόταν εκθετικά σε σχέση με το χρόνο έκθεσης στο σεβοφλουράνιο με μέση τιμή στο τέλος της επέμβασης 25 $\mu\text{mol/l}$.²⁷ Οι Frink και συν. διαπίστωσαν ότι 2 ώρες μετά από 1-7 MAC - ώρες αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, η μέση συγκέντρωση

φθορίου στο πλάσμα ήταν 29,3 $\mu\text{mol/Lt}$.¹⁴⁵ Οι Newman και συν. βρήκαν ότι η μέση τιμή των υψηλότερων τιμών του φθορίου που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα, μετά από 50 - 350 min αναισθησίας με σεβοφλουράνιο σε 25 ασθενείς, ήταν 25 $\mu\text{mol/Lt}$, ενώ η υψηλότερη μεμονωμένη τιμή που παρατηρήθηκε ήταν 40,4 $\mu\text{mol/Lt}$.¹⁴⁶

Σε άλλη μελέτη, φάνηκε ότι όταν η διάρκεια αναισθησίας είναι μικρότερη από 2 MAC - ώρες, οι συγκεντρώσεις ανόργανου φθορίου στο πλάσμα είναι μικρότερες από 50 $\mu\text{mol/Lt}$. Αντίθετα, όταν η αναισθησία διαρκεί πάνω από 4,7 MAC - ώρες η μέγιστη συγκέντρωση φθορίου του πλάσματος υπερέβαινε τα 50 $\mu\text{mol/Lt}$.¹⁴⁵ Οι Smith και συν. ανέφεραν συγκεντρώσεις φθορίου πλάσματος 51,4 $\mu\text{mol/Lt}$, μετά από αναισθησία με σεβοφλουράνιο διάρκειας 7,9 MAC - ώρες.²⁷ Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει με τα άλλα πτητικά αναισθητικά, η συγκέντρωση των ιόντων φθορίου που παράγονται σε ασθενείς με κακοήθη παχυσαρκία, που εκτίθενται σε σεβοφλουράνιο, δεν διαφέρει από αυτή που παρατηρείται σε ασθενείς με φυσιολογικό σωματικό βάρος.¹⁴⁷ Στη μελέτη των Matsumura και συν., καμία μεταβολή δεν διαπιστώθηκε στη μετεγχειρητική νεφρική λειτουργία, μετά από αναισθησία με σεβοφλουράνιο (0,8 - 2%) διάρκειας 9 - 10 ωρών, παρόλο που η μέγιστη συγκέντρωση φθορίου ήταν πάνω από 50 $\mu\text{mol/Lt}$.¹⁴⁸

Σε εθελοντές μετά από έκθεση σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο ή ενφλουράνιο διάρκειας 3,6 και 9 MAC - ώρες, υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις φθορίου πλάσματος παρατηρήθηκαν στην ομάδα του σεβοφλουρανίου. Παρόλα αυτά, το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωση φθορίου - χρόνος ήταν το ίδιο και στις δύο ομάδες, για συγκεκριμένη διάρκεια έκθεσης (λόγω χαμηλότερης διαλυτότητας του σεβοφλουρανίου) και δεν παρατηρήθηκε μείωση της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών σε κανένα εθελοντή.¹⁴⁹ Σε άλλη έρευνα σε εθελοντές με σεβοφλουράνιο και ενφλουράνιο, η διάρκεια της αναισθησίας ήταν 9 MAC - ώρες και η μέση μέγιστη συγκέντρωση ιόντων φθορίου στο πλάσμα ήταν για την ομάδα του σεβοφλουρανίου 47 $\mu\text{mol/Lt}$, ενώ σε τρεις από τους επτά εθελοντές παρατηρήθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος που ξεπερνούσαν τα 50 $\mu\text{mol/Lt}$. Σε κανέναν δεν διαπιστώθηκε ελάττωση της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών. Στην ομάδα όμως του ενφλουρανίου, δύο από τους επτά εθελοντές παρουσίασαν ελάττωση της μέγιστης ωσμωτικότητας των ούρων στη δοκιμασία με δεσμοπρεσσίνη (σε σύγκριση πάντα με τις προεγχειρητικές τιμές), αν και οι μέγιστες τιμές ανόργανου φθορίου πλάσματος, σ' αυτή την ομάδα, δεν ξεπέρασαν τα 23 $\mu\text{mol/Lt}$.¹⁵⁰

Η επίδραση του σεβοφλουρανίου και του ενφλουρανίου μελετήθηκε σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη πλάσματος $>1,5 \text{ mg/dl}$). Αν και οι μέγιστες συγκεντρώσεις φθορίου ήταν 25 και 13 $\mu\text{mol/Lt}$ για την ομάδα του σεβοφλουρανίου και ενφλουρανίου αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν ασθενή επιδείνωση ή μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές των δεικτών της νεφρικής λειτουργίας.¹⁵¹ Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και μία άλλη μελέτη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη πλάσματος 130 - 260 $\mu\text{mol/Lt}$) που υποβλήθηκαν σε 0,8 - 6,5 MAC - ώρες αναισθησίας με σεβοφλουράνιο. Καμία μεταβολή δεν παρατηρήθηκε μετεγχειρητικά στις τιμές της κρεατινίνης πλάσματος ή στην κάθαρση της κρεατινίνης.¹⁵²



Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η νεφροτοξικότητα, δεν σχετίζεται απόλυτα με κάποιο όριο συγκέντρωσης του ανόργανου ιόντος φθορίου στο πλάσμα. Απαιτείται λοιπόν προσοχή όταν η νεφροτοξικότητα όλων των πτητικών αναισθητικών αποδίδεται στο ίδιο μοντέλο, βάση του οποίου θεωρήθηκε ότι προκαλείται νεφροτοξικότητα από το μεθοξυφλουράνιο.¹⁵³ Παρόλο που *in vitro* ο ρυθμός μεταβολισμού του σεβοφλουρανίου και του μεθοξυφλουρανίου είναι παρόμοιος, *in vivo* δεν συμβαίνει το ίδιο. Η χαμηλή διαλυτότητα του σεβοφλουρανίου επιτρέπει τη γρήγορη απομάκρυνσή του από τον οργανισμό και έτσι μικρότερη ποσότητα είναι διαθέσιμη για μεταβολισμό στο ήπαρ και κατά συνέπεια παράγεται μικρότερη ποσότητα οργανικού φθορίου.¹⁵⁴ Οι Kharasch και συν., έδειξαν ότι το μεθοξυφλουράνιο (και πιθανώς το ενφλουράνιο) μεταβολίζεται στους νεφρούς, από τα κυτοχρώματα P450-2A6 και P450-3A, ενώ το σεβοφλουράνιο δεν είναι υπόστρωμα για αυτά τα ένζυμα. Έτσι, φαίνεται ότι η ενδονεφρική παραγωγή ιόντων φθορίου είναι περισσότερο υπεύθυνη για την νεφρική ανεπάρκεια που παρατηρείται μετά αναισθησία με μεθοξυφλουράνιο, παρά η μέγιστη συγκέντρωση φθορίου στο πλάσμα.¹⁵⁵



Επιπτώσεις στο ήπαρ

Ένα άλλο σημαντικό προϊόν μεταβολισμού του σεβοφλουρανίου, είναι η εξαφθοριοισοπροπανόλη (HFIP), ένα οργανικό μόριο φθορίου, που αποβάλλεται στα ούρα, αφού πρώτα υποστεί γλυκορουνιδίωση.¹² Η σύζευξη με το γλυκορουνίδιο γίνεται πολύ γρήγορα, το ίδιο και η αποβολή με τα ούρα, έτσι ώστε η μεγαλύτερη ποσότητα γλυκορουνιδιωμένου προϊόντος να έχει αποβληθεί μέσα σε 12 ώρες, ενώ δεν ανιχνεύεται στον οργανισμό μετά την πάροδο 2 ημερών.¹³⁸ Χορηγώντας έναν ειδικό αναστολέα της υποομάδας 2E1 του κυτοχρώματος P450, όπως είναι η δισουλφιράμη,¹³⁹ μπορούμε να ελαττώσουμε την παραγωγή των προϊόντων μεταβολισμού του σεβοφλουρανίου, όμως αυτό στην κλινική πράξη δεν φαίνεται να είναι απαραίτητο.

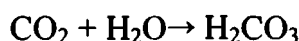
Υψηλές συγκεντρώσεις HFIP, πολύ μεγαλύτερες από τις μέγιστες που παρατηρούνται σε ανθρώπους, έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν *in vivo* καταστολή του ΚΝΣ σε επίμυς¹⁵⁶ καθώς και κυτταροτοξικότητα στο ήπαρ επίμυων *in vitro*.¹⁵⁷ Έχουν αναφερθεί τρία περιστατικά ηπατικής δυσλειτουργίας στην ιαπωνική βιβλιογραφία, πιθανώς από την έκθεση σε σεβοφλουράνιο, όμως επειδή είναι δύσκολο να αποκλειστεί, η μετεγχειρητική ηπατική δυσλειτουργία από άλλους παράγοντες, είναι πρώιμο να θεωρηθεί ότι το σεβοφλουράνιο είναι ηπατοτοξικό.¹⁵⁸ Όσον αφορά στην επανειλημμένη έκθεση στο σεβοφλουράνιο αναφέρεται ένα περιστατικό ενός δεκάχρονου αγοριού, το οποίο έλαβε 5 φορές αναισθησία με σεβοφλουράνιο και δεν εμφάνισε ηπατική βλάβη για το διάστημα των 40 ημερών που βρισκόταν σε παρακολούθηση.¹⁵⁹

Η ηπατική λειτουργία κατά την αναισθησία με πτητικά, εξαρτάται από την ηπατική αιματική ροή κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, από την αυξημένη συγκέντρωση ασβεστίου στα ηπατικά κύτταρα, από μεταβολίτες των αναισθητικών και από άλλα φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Η ηπατική αιματική ροή δεν διέφερε, όταν συγκρίθηκε το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο, ενώ και τα δύο πτητικά αναισθητικά διατηρούν ή αυξάνουν την ροή μέσα στην ηπατική αρτηρία.¹⁶⁰ Η αιματική ροή στην πυλαία φλέβα, φαίνεται ότι με το σεβοφλουράνιο ελαττώνεται, όπως και η προσφορά οξυγόνου, ενώ δεν συμβαίνει αντίστοιχη ελάττωση και της κατανάλωσης οξυγόνου, όπως το αλοθάνιο.¹⁶¹ Οι Franks και συν., μελέτησαν τη δυνατότητα των πτητικών αναισθητικών να καταστέλλουν την σύνθεση των πρωτεϊνών στο ήπαρ. Όλα τα πτητικά, σε συγκεντρώσεις 1,3 MAC καταστέλλουν τη σύνθεση του ινωδογόνου, της τρανσφερίνης και της αλβουμίνης. Πιο συγκεκριμένα το σεβοφλουράνιο καταστέλλει σε ποσοστό 60-70% τη σύνθεση και των τριών πρωτεϊνών.¹⁶² Σε μια αναδρομική μελέτη των Nishiyama και συν., επανειλημμένη έκθεση σε σεβοφλουράνιο ή ισοφλουράνιο δεν προκαλεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων.¹⁶³

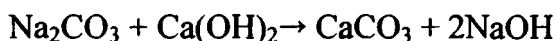


1. 1. 8 ΑΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕ ΠΡΟΣΡΟΦΗΤΕΣ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ

Η αποτελεσματική απορρόφηση του διοξειδίου του άνθρακα είναι υψίστης σημασίας στην ασφαλή χορήγηση οξυγόνου και αναισθητικών από το αναισθητικό μηχάνημα. Οι προσροφητές ασβεστίου που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα είναι η νατράσβεστος (soda lime) και η βαριούχος άσβεστος (baralyme). Η νατράσβεστος αποτελείται από 95% CaOH₂ μαζί με NaOH ή KOH και με κάποια ποσότητα νερού (2 - 18%). Το δεύτερο περιέχει 80% CaOH₂ μαζί με 20% BaOH₂ 8H₂O. Τα οκτώ μόρια νερού κρυσταλλοποίησης στο μόριο της βαριούχου ασβέστου, χρησιμεύουν στο να συγκρατούν το μίγμα, έτσι ώστε αυτό να μην χάνει το σχήμα του, όταν θερμαίνεται ή όταν υγραίνεται. Η παρουσία νερού στους προσροφητές ασβεστίου είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική απορρόφηση του διοξειδίου του άνθρακα. Παρακάτω φαίνονται σχηματικά, οι χημικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα, στην περίπτωση της νατρασβέστου:



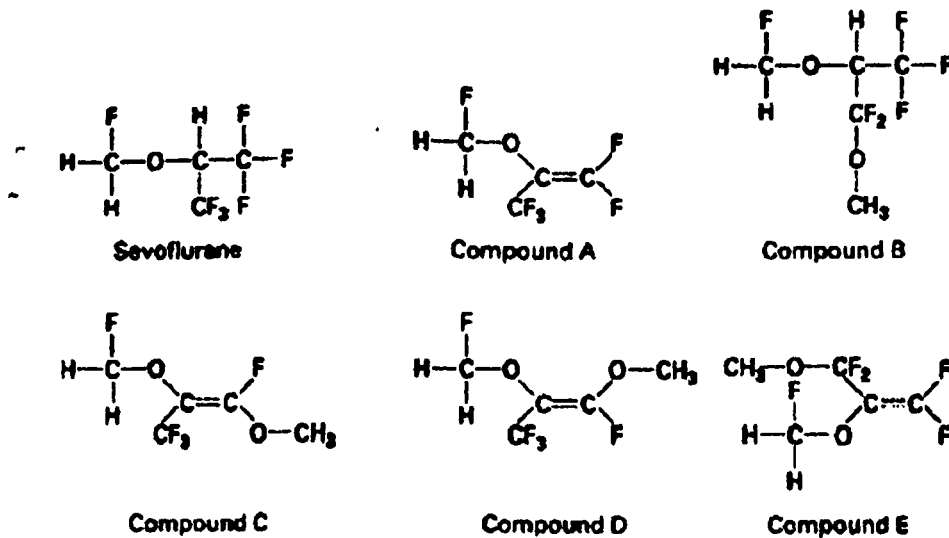
(γρήγορη αντίδραση)



(αργή αντίδραση)

Για πολλά χρόνια ήταν γνωστό ότι τα υλικά που χρησιμοποιούνται στους προσροφητές ασβεστίου, μπορούν να προκαλέσουν αποδόμηση των πτητικών αναισθητικών. Στην παρουσία νατρασβέστου, το αλοθάνιο μετατρέπεται σε 2-βρωμο-2-χλωρο-1,1-διφλουροαιθυλένιο. Αυτή η ουσία, ανιχνευόταν μετά από έκθεση ασθενών σε αλοθάνιο με κλειστό ή ημίκλειστο σύστημα και με προσροφητή διοξειδίου τη νατράσβεστο.¹⁶⁴ Το σεβοφλουράνιο διασπάται σε υψηλές θερμοκρασίες παρουσία νατρασβέστου ή βαριούχου ασβέστου.¹⁶⁵ Παρόλα αυτά, όταν χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα ξηροί προσροφητές διοξειδίου, δεν παράγεται μονοξείδιο του άνθρακα, επειδή στο μόριο του σεβοφλουρανίου δεν περιέχεται ομάδα CF₂H, όπως στα άλλα πτητικά, εκτός του αλοθανίου.¹⁶⁶ Η αποδόμηση του σεβοφλουρανίου, με τις ισχυρές βάσεις που υπάρχουν στους προσροφητές διοξειδίου, οδηγεί στην παραγωγή φθοριομεθυλ-2,2-διφθοριο-1(τριφθοριομεθυλ)βινυλαιθέρα (Ένωση Α, Compound A).¹⁰ Όταν το σεβοφλουράνιο, αναμιχθεί με νατράσβεστο σε έναν ασκό και θερμανθεί, παράγονται συνολικά 5 προϊόντα από την αντίδραση αυτή: ένωση Α, Β, C, D και E (Εικόνα 5).¹³ Παρόλα αυτά, μόνο η ένωση Α (και ίσως σε λιγότερο βαθμό η ένωση Β) παράγεται σε συνθήκες συνθήκες.





Εικόνα 5: Προϊόντα αλληλεπίδρασης του σεβοφλουρανίου με την νατράσβεστο σε πειραματικές συνθήκες (> 65° C).¹⁶⁷

Κάποιες μελέτες έδειξαν, ότι αυτές οι ενώσεις είναι τοξικές σε επίμυς.¹⁶⁷ Σε επίμυς η τοξικότητα της ένωσης Α, αφορά στη νεφρική, ηπατική και εγκεφαλική βλάβη. Είναι όμως το ίδιο τοξική και στον άνθρωπο; Όλα τα στοιχεία δείχνουν, ότι οι συγκεντρώσεις της ένωσης Α που παρατηρούνται στην κλινική πράξη, είναι πολύ χαμηλότερες από αυτές που προκαλούν τοξικότητα στα πειραματόζωα. Οι Bito και συν., εξέθεσαν ασθενείς σε σεβοφλουράνιο, με διαφορετικές ροές φρέσκων αερίων. Η ένωση Α ήταν η μοναδική που παρήχθη και στις τρεις ροές. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση της ένωσης Α ήταν $19,7 \pm (4,3)$, $8,1 \pm (2,7)$ και $2,1 \pm (1,0)$ ppm σε ροές 1, 3 και 6 l/min αντίστοιχα. Επίσης, οι συγκεντρώσεις της ένωσης Α παρέμεναν οι ίδιες για διάρκεια έκθεσης 1 ή 3 ώρες και στις τρεις ροές.¹⁶⁸ Οι Frink και συν. μελέτησαν τα προϊόντα αποδομής του σεβοφλουρανίου σε πολύ χαμηλές ροές, όταν ο προσροφητής διοξειδίου ήταν η νατράσβεστος ή η βαριούχος άσβεστος. Σε όλους τους ασθενείς, χορηγήθηκαν αναισθητικές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου για 3 ώρες. Η ένωση Α ήταν το μόνο προϊόν που παρήχθη. Η μέγιστη συγκέντρωση της ένωσης Α, όταν στο αναισθητικό κύκλωμα χρησιμοποιήθηκε νατράσβεστος, ήταν $8,2 \pm 2,7$ ppm, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκε η βαριούχος άσβεστος ήταν $20,3 \pm 8,7$ ppm. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν ήταν 15,2 ppm με τη νατράσβεστο και 60,8 ppm με τη βαριούχο άσβεστο. Η συγκέντρωση της ένωσης Α, αυξανόταν προοδευτικά για 4 ώρες και κατόπιν ελαττωνόταν όσο προχωρούσε η διάρκεια της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο.¹⁶⁹ Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μία άλλη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκαν εξαιρετικά χαμηλές ροές (350 ml/min) σε συνδυασμό με τη νατράσβεστο. Οι 17 ασθενείς έλαβαν αναισθησία με σεβοφλουράνιο για 2,3 MAC - ώρες και η μέση μέγιστη συγκέντρωση της ένωσης Α ήταν 6 ppm, με μεγαλύτερη τιμή 22 ppm.¹⁷⁰ Μετά από 9 ώρες αναισθησίας με σεβοφλουράνιο 1 - 1,2 MAC και ροή φρέσκων αερίων 5 l/min, η

μέση μέγιστη συγκέντρωση της ένωσης A ήταν μόνο $7,6 \pm 1,0$ ppm. Αξιόλογη ήταν η παρατήρηση, ότι η μέγιστη τιμή παρουσιάζονταν μετά από 2 ώρες αναισθησίας και παρέμενε σταθερή και για τις επόμενες ώρες, χωρίς περαιτέρω αύξηση.¹⁷¹

Στην περίπτωση παρατεταμένης έκθεσης (μέχρι 18 ώρες), σε χαμηλή ροή φρέσκων αερίων (1 lt/min), όταν στο αναισθητικό κύκλωμα χρησιμοποιήθηκε η νατράσβεστος ως προσροφητικό μέσο, η μέση μέγιστη συγκέντρωση της ένωσης A ήταν 23,6 ppm και όταν χρησιμοποιήθηκε η βαριούχος άσβεστος ήταν 32 ppm. Η υψηλότερη παρατηρηθείσα συγκέντρωση της ένωσης A στην ομάδα με τη νατράσβεστο ήταν 37,4 ppm, ενώ στην ομάδα με τη βαριούχο άσβεστο ήταν 41,2 ppm. Η ένωση A, παρουσίαζε ένα μέγιστο συγκέντρωσης στις δύο πρώτες ώρες της αναισθησίας, παρέμενε σταθερή για 4 - 10 ώρες και στη συνέχεια ελαττωνόταν όσο προχωρούσε η διάρκεια της αναισθησίας. Η ένωση B ανευρέθη σε χαμηλές συγκεντρώσεις ($< 0,2$ ppm) μόνο σε δύο ασθενείς της ομάδας με τη βαριούχο άσβεστο, ενώ δεν ανιχνεύτηκε στην ομάδα με νατράσβεστο.¹⁷² Σε μία άλλη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε τελείως κλειστό αναισθητικό κύκλωμα, μετά την πάροδο μίας ώρας αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, η συγκέντρωση της ένωσης A ήταν $19,5 \pm 5,4$ ppm και παρέμενε σταθερή στη διάρκεια των 4 ωρών αναισθησίας και κατόπιν ελαττωνόταν ελαφρώς, καθώς συνεχιζόταν η αναισθησία. Η υψηλότερη συγκέντρωση που καταγράφηκε σε ασθενή ήταν 30 ppm. Η ένωση B ανιχνεύτηκε στο 70% των ασθενών, αν και η συγκέντρωσή της δεν ξεπερνούσε σε κανέναν ασθενή τα 1,5 ppm.¹⁷³

Η αποδόμηση του σεβοφλουρανίου εξαρτάται από τη θερμοκρασία.¹⁶⁷ Η υψηλότερη συγκέντρωση της ένωσης A που παράγεται όταν στο κύκλωμα χρησιμοποιηθεί βαριούχος άσβεστος, οφείλεται στις μεγαλύτερες θερμοκρασίες που αναπτύσσονται με αυτό το προσροφητικό διοξειδίου.¹⁶⁹ Οι Eger και συν., σε μελέτη τους *in vitro* έδειξαν ότι όταν το πτητικό είναι το σεβοφλουράνιο, η αφυδάτωση του προσροφητή διοξειδίου έχει ως αποτέλεσμα, στην περίπτωση της βαριούχου ασβέστου, να αυξάνεται η παραγωγή ένωσης A μέχρι επτά φορές, ενώ στην περίπτωση της νατρασβέστου ελαττώνεται η παραγωγή της.¹⁷⁴ Η θερμοκρασία του κυκλώματος αυξάνει, όταν έχουμε αυξημένη παραγωγή διοξειδίου και αυξημένο κατά λεπτό αερισμό, με αποτέλεσμα να αυξάνει και η παραγωγή της ένωσης A.¹⁷⁵

Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η τοξικότητα της ένωσης A, πιθανώς οφείλεται, στον ίδιο μηχανισμό που αφορά και στα αλογονομένα αλκένια δηλ. το μεταβολισμό μέσω της οδού της β-λυάσης σε ενεργή θειόλη.¹⁷⁶ Άλλοι υποστηρίζουν, ότι η τοξικότητα οφείλεται στο γεγονός ότι η ένωση A είναι ένας αλκυλιωτικός παράγοντας (συνδέεται με πρωτεΐνες)¹⁷⁷ που κάνει δεσμούς με σουλφυδρικές ομάδες¹⁷⁸ και πολλοί αλκυλιωτικοί παράγοντες (όπως η σις - πλατίνη, ή η ισοφωσφαμίδη) προκαλούν βλάβη στα νεφρικά σωληνάκια.¹⁷⁹ Σε μία μελέτη των Eger και συν., δύο ομάδες εθελοντών έλαβαν 8 ώρες αναισθησία με 1,25 MAC σεβοφλουρανίου ή δεσφλουρανίου, με ροή φρέσκων αερίων 2 lt/min. Στην ομάδα του σεβοφλουρανίου βρέθηκαν τιμές μη φυσιολογικές, ιδίως τη 2η και 3η μετεγχειρητική μέρα, στις 24ωρες μετρήσεις ούρων σε αλβουμίνη, σε γλυκόζη, σε α-γλουταθειόνη-S-τρανσφεράση και σε π-γλουταθειόνη-S-τρανσφεράση (ένζυμα που βρίσκονται στο εγγύς και άπω εσπειραμένο σωληνάριο αντίστοιχα). Όμως δεν βρέθηκαν διαφορές στις τιμές BUN και κρεατινίνης του πλάσμα-

τος. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν, ότι το σεβοφλουράνιο μπορεί να προκαλέσει νεφροτοξικότητα λόγω σχηματισμού της ένωσης A και όχι μέσω του ανόργανου φθορίου, διότι σ' αυτή την περίπτωση η απάντηση στη χορήγηση βασοπρεσίνης θα έδειχνε μειωμένη συμπτωκωτική ικανότητα.¹⁸⁰ Στη μελέτη των Kharash και συν.,¹⁸¹ η μία ομάδα ασθενών έλαβε αναισθησία με σεβοφλουράνιο και η άλλη με ισοφλουράνιο με ροές 1 lt/min. Μετρήθηκαν τα ίδια ένζυμα, όπως και στην προηγούμενη μελέτη και επιπλέον η N-ακετυλο-β-D-γλυκοσαμινιδάση (NAG), που θεωρείται πιο αξιόπιστος δείκτης νεφροτοξικότητας.¹⁸² Επίσης, μετρήθηκαν η πρωτεΐνη των ούρων, η κρεατινίνη του πλάσματος και το BUN, την 1η έως την 3η μετεγχειρητική μέρα και δεν διαπιστώθηκαν διαφορές, ανάμεσα ή μεταξύ των ομάδων. Η μέση μέγιστη εισπνεόμενη συγκέντρωση της ένωσης A ήταν 27 ± 13 ppm για αναισθησία διάρκειας 3,6 MAC ώρες.

Παρόμοιο σχεδιασμό είχε και η μελέτη των Bito και συν., οι οποίοι όμως μέτρησαν την απέκριση του NAG, καθώς και της αλανίνης αμινοπεπτιδάσης (AAP) στα ούρα, (που είναι ευαίσθητος δείκτης της βλάβης στο κροσσωτό επιθήλιο του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου).¹⁸³ Επίσης, μελετήθηκαν ακόμη δύο ομάδες σεβοφλουρανίου, με χαμηλή και με υψηλή ροή φρέσκων αερίων (6 lt/min). Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων ισοφλουρανίου - σεβοφλουρανίου, αλλά ούτε και μεταξύ σεβοφλουρανίου με υψηλή και με χαμηλή ροή αερίων.¹⁸⁴ Οι Higuchi και συν., σε μελέτη τους έδειξαν ότι, χαμηλής ροής αναισθησία με σεβοφλουράνιο, διάρκειας 6,7 ωρών, σχετιζόταν με αύξηση της πρωτεϊνουρίας, η οποία όμως ήταν παροδική και δεν συσχετιζόταν με παράλληλη αύξηση των συγκεντρώσεων της κρεατινίνης και της BUN του πλάσματος, αλλά ούτε και με αύξηση της κάθαρσης της κρεατινίνης.¹⁸⁵ Παρόλα αυτά, η συγκέντρωση της N-ακετυλο-β-γλυκοσαμινιδάσης των ούρων ήταν αυξημένη, ανεξάρτητα από χαμηλή ή υψηλή ροή αερίων. Το ένζυμο αυτό βρίσκεται στα λυσοσώματα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και απελευθερώνεται στον αυλό του σωληναρίου μετά από κυτταρική νέκρωση. Όμως, η αυξημένη ενζυματουρία, δεν έχει αποδειχτεί ακόμη ότι είναι ένας αξιόπιστος δείκτης νεφρικής βλάβης στον άνθρωπο.¹⁸⁶

Οι Frink και συν., μελέτησαν την παραγωγή της ένωσης A, σε παιδιά που έλαβαν αναισθησία για 4 ώρες με σεβοφλουράνιο, σε τελοεκπνευστική μέση συγκέντρωση 2,8%. Βρήκαν ότι οι συγκεντρώσεις της ένωσης A, ήταν μικρότερες από 15 ppm ενώ, ο βιοχημικός έλεγχος για την νεφρική και ηπατική λειτουργία ήταν φυσιολογικός, μέχρι και 24 ώρες μετά την αναισθησία. Επίσης, στην ίδια μελέτη, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος και της παραγωγής της ένωσης A, καθώς και μεταξύ της θερμοκρασίας της νατρασβέστου και της παραγωγής ένωσης A.¹⁸⁷

Το γεγονός ότι η ένωση A είναι πιθανώς αλκυλιωτικός παράγοντας, οδηγεί στην υπόθεση, ότι μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο γενετικό υλικό. Ο Eger και συν., ξεκινώντας από αυτή την υπόθεση μελέτησαν *in vitro* ωάρια πειραματόζωων, τα οποία τα αρχικά εκτίθονταν για 2 ώρες σε διαφορετικές συγκεντρώσεις ένωσης A, ενώ στη συνέχεια επωάζονταν για άλλες 34 ώρες. Μελετήθηκε ο αριθμός των ανταλλαγών του γενετικού υλικού μεταξύ των αδελφών χρωματίδων και διαπιστώθηκε ότι η χαμηλότερη συγκέντρωση της ένωσης A, που προκαλεί ανταλλαγή χρωματίδων, χωρίς την προσθήκη μεταβολικού ενεργοποιητή, είναι 27 ppm. Η

διαπίστωση αυτή, δείχνει μιν ότι ο παράγοντας που μελετάται συνδέεται με πρωτείνες, δεν αποδεικνύει όμως ότι προκαλεί και βλάβη στο DNA.¹⁸⁸

Η φαρμακοκινητική της ένωσης Α, μελετήθηκε σε εθελοντές που έλαβαν οκτάωρη αναισθησία και είναι παρόμοια με αυτή του ισοφλουρανίου δηλ, μιας ουσίας που έχει συντελεστή διαλυτότητας αίμα - αέρας 0,8. Επίσης, η καμπύλη αποβολής της ένωσης Α, έχει ιδιαιτερότητες, παρουσιάζοντας ένα αρχικό απότομο σκαλοπάτι ελάττωσης και μετά ένα σταθερό πλατό. Έτσι, το απότομο κομμάτι της καμπύλης παριστάνει την αρχική αποβολή από τους πνεύμονες, ενώ το πλατό δείχνει μία βραδεία απομάκρυνση, από μία αποθήκη βραδείας απομάκρυνσης, όπως είναι το λίπος. Αυτό δείχνει ότι η ένωση Α συνδέεται ή μεταβολίζεται με όλους τους άλλους ιστούς, εκτός από το λίπος.²⁵

Πρόσφατα έχει παρουσιαστεί ένας καινούριος προσροφητής διοξειδίου με το όνομα Amsorb, που περιέχει υδροξείδιο του ασβεστίου μαζί με έναν υγραντικό παράγοντα το χλωριούχο ασβέστιο. Αυτή η σύνθεση δεν περιέχει ισχυρές βάσεις όπως είναι το υδροξείδιο του νατρίου ή του καλίου, αλλά περιέχει δύο άλλους παράγοντες που βελτιώνουν την σκληρότητα και την πορώδη υφή του: το θειϊκό ασβέστιο και την πολυβινυλοπυρολιδίνη. Το καινούριο αυτό υλικό δοκιμάστηκε στο εργαστήριο για την αντοχή του, την πορώδητά του και την ικανότητα να προσροφά διοξείδιο. Ταυτόχρονα, υπέστη έκθεση σε σεβοφλουράνιο, δεσφλουράνιο, ισοφλουράνιο και ενφλουράνιο *in vitro*, για να μελετηθεί η παραγωγή ένωσης Α ή μονοξειδίου του άνθρακα. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά που προέκυψαν από τα δύο εμπορικά σκευάσματα της νατρασβέστου. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι, το καινούριο αυτό υλικό, δεν αντιδρά με τα πτητικά που μελετήθηκαν, ενώ διαθέτει την ίδια αποτελεσματικότητα στην προσρόφηση διοξειδίου με τα ήδη υπάρχοντα υλικά.¹⁸⁹



1.2 ΣΚΟΠΟΣ

Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα που παρατέθησαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, προκύπτει ότι το σεβοφλουράνιο αποτελεί ένα νέο πτητικό αναισθητικό, που πλησιάζει το ιδανικό αναισθητικό.

Σκοπός της μελέτης I είναι, να ερευνηθεί η δυνατότητα χορήγησης του σεβοφλουρανίου, ως μοναδικού αναισθητικού παράγοντα, σε επεμβάσεις μικρής και μεσαίας βαρύτητας και σύντομης διάρκειας, όπως είναι και οι επεμβάσεις για νοσηλεία μιας ημέρας. Πιο συγκεκριμένα, να μελετηθεί η ταχύτητα εισαγωγής στην αναισθησία, η δυνατότητα εισαγωγής της λαρυγγικής μάσκας χωρίς τη χορήγηση μυοχάλασης, να καταγραφούν οι τυχόν επιπλοκές που θα παρουσιαστούν κατά την εισαγωγή της λαρυγγικής μάσκας, να ερευνηθεί η δυνατότητα διατήρησης της αυτόματης αναπνοής διεγχειρητικά και τέλος να εκτιμηθεί η άμεση ανάνηψη των ασθενών αυτών.

Σκοπός της μελέτης II είναι, να ερευνηθεί εάν η φυσοστιγμίνη, ένα αντιχολινεστερασικό φάρμακο, που διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ανταγωνίζεται την αναισθησία με σεβοφλουράνιο και εάν επιταχύνει την άμεση ανάνηψη αυτών των ασθενών.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.0 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για να δοθεί απάντηση στα ερωτήματα που τέθηκαν στην προηγούμενη ενότητα, εφαρμόστηκαν δύο ερευνητικά πρωτόκολλα.

2.1 ΜΕΛΕΤΗ Ι

Μελετήθηκαν 57 γυναίκες ασθενείς ASA I - II, ηλικίας 16 - 49 ετών, που υποβλήθηκαν σε ογκεκτομή μαστού με γενική αναισθησία, μετά από έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας του Νοσοκομείου και του ΕΟΦ, καθώς και γραπτή έγκριση από τις ίδιες τις ασθενείς (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Στοιχεία ασθενών

N=57	Min-Max
Ηλικία (έτη)	16-49
Βάρος (kg)	45-80
Ύψος (cm)	154-178
ΔΜΣ (kg/m ²)	17-32

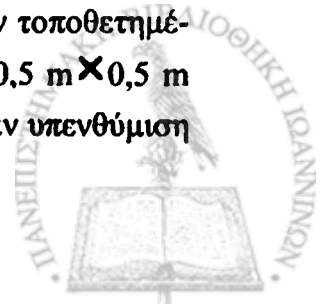
ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

Max: μέγιστη παρατηρηθείσα τιμή

Min: ελάχιστη παρατηρηθείσα τιμή

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν: η εγκυμοσύνη, βάρος σώματος πάνω από 20-25% του προβλεπόμενου, χρήση αλκοολούχων ή ναρκωτικών ουσιών, αναπνευστική, καρδιακή, ηπατική, νεφρική ή ψυχική νόσος, ιστορικό κακοήθους υπερθερμίας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Καμία από τις ασθενείς δεν ήταν σε θεραπεία με φάρμακα κατασταλτικά ή διεγερτικά του ΚΝΣ.

Προεγχειρητικά, οι ασθενείς υποβαλλόταν στη δοκιμασία «συλλογής των σπύρων». Σύμφωνα με αυτή τη δοκιμασία, η ασθενής καλούνταν να συλλέξει στο ένα της χέρι (δεξί για τις δεξιόχειρες και αριστερό για τις αριστερόχειρες) επτά σπύρα, τα οποία ήταν τοποθετημένα σε συγκεκριμένες θέσεις, πάνω σε ξύλινη επίπεδη επιφάνεια, διαστάσεων 0,5 m X 0,5 m και καταγραφόταν ο χρόνος συλλογής, με ψηφιακό χρονόμετρο. Επίσης, γινόταν υπενθύμιση στην ασθενή της τρέχουσας ημέρας και ημερομηνίας.



Πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, τοποθετούνταν φλεβοκαθετήρας 20 F στο αντίθετο χέρι, από αυτό που χρησιμοποιήθηκε για τη δοκιμασία «συλλογής των σπύρων» και εφαρμόζονταν το σύνηθες monitoring, που περιλάμβανε οξυμετρία, ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση, αναίμακτη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με τη μέθοδο της ταλαντοσιμετρίας (Cardiocap II, Datex, Finland), αναλυτή αερίων για την καταγραφή του τελοεκπνευστικού διοξειδίου (EtCO₂) και της εισπνευστικής (Fisevo) και τελοεκπνευστικής (Etsevo) συγκέντρωσης σεβοφλουρανίου (Capnomac Ultima™ Datex, Helsinki, Finland). Ακολούθως, χορηγούνταν 10 mg μετοκλοπραμίδης, 4 mg οντασετρόνης και 0,25 mg δροπεριδόλης ενδοφλεβίως (iv). Η προοξυγόνωση των ασθενών γινόταν από ξεχωριστή πηγή οξυγόνου, για 5 min, με κύκλωμα Mapleson C, ενώ το αναισθητικό κύκλωμα είχε κορεσθεί προηγουμένως σε 8% σεβοφλουρανίου. Ο κορεσμός του κυκλώματος γινόταν ως εξής: στην άκρη του τμήματος Y του αναισθητικού κυκλώματος, τοποθετούνταν με τη σειρά καπνογράφος για την καταγραφή της συγκέντρωσης του πτητικού αναισθητικού και τραχειοσωλήνας, στην άκρη του οποίου προσαρμοζόταν με στεγανό τρόπο ένας πλαστικός σάκος. Όταν εξασφαλιζόταν ότι όλες οι συνδέσεις ήταν στεγανές, τοποθετούνταν το ροόμετρο στα 8 lt/min και ο εξαερωτήρας σεβοφλουρανίου στην ένδειξη 8%. Η διαδικασία ολοκληρωνόταν όταν, η Fisevo ήταν 6%. Με τον τρόπο αυτό περιοριζόταν η ατμοσφαιρική ρύπανση της χειρουργικής αίθουσας.

Η χρονική στιγμή έναρξης της αναισθησίας καταγραφόταν και η εισαγωγή στην αναισθησία γινόταν ως εξής: η ασθενής καλούνταν να αναπνεύσει ήρεμα, μέσα από καλά εφαρμοσμένη προσωπίδα του αναισθητικού κυκλώματος, με ένδειξη εξαερωτήρα 8% σε οξυγόνο και ροή 6 lt/min. Καταγράφηκε ο χρόνος απώλειας του βλεφαρικού αντανακλαστικού. Εάν η ασθενής έχανε την αυτόματη αναπνοή, ο υπεύθυνος για την αναισθησία αναισθησιολόγος αναλάμβανε τον αερισμό με απλή συμπίεση του ασκού. Τρία λεπτά μετά την έναρξη της αναισθησίας, γινόταν προσπάθεια εισαγωγής λαρυγγικής μάσκας (ΛΜ), μεγέθους No 4 (Intravent, UK).

Κατά την εισαγωγή της ΛΜ αξιολογήθηκαν τα εξής:

α) η εμφάνιση βήχα: καθόλου βήχας βαθμολογούνταν με 1 βαθμό, βήχας μία ή δύο φορές βαθμολογούνταν με 2 βαθμούς και βήχας τρεις ή περισσότερες φορές βαθμολογούνταν με 3 βαθμούς β) η εμφάνιση κινητικής αντίδρασης της ασθενούς γ) η διατήρηση ή μη της αυτόματης αναπνοής δ) η εμφάνιση εκπνευστικού συριγμού ή δακρύων και ε) η αντίσταση της κάτω γνάθου: με 1 βαθμό βαθμολογήθηκε η χαλαρή κάτω γνάθος, με 2 βαθμούς η ήπια αντίσταση, με 3 βαθμούς η έντονη αντίσταση, που όμως δεν εμποδίζει την διάνοιξη του στόματος και με 4 βαθμούς το τελείως κλειστό στόμα.

Μετά την εισαγωγή της ΛΜ η ασθενής, συνδεόταν με το αναισθητικό κύκλωμα (Jolly 2, Soxil), διατηρώντας αυτόματη αναπνοή σε Etsevo 3% σε οξυγόνο. Γινόταν καταγραφή της συστολικής (ΣΑΠ), της διαστολικής (ΔΑΠ), της μέσης (ΜΑΠ) αρτηριακής πίεσης, των καρδιακών σφύξεων (ΚΣ), προεγχειρητικά, 1 min πριν, αμέσως μετά την εισαγωγή της ΛΜ και ανά 10 min, έως 30 min μετά την έναρξη της αναισθησίας. Το EtCO₂ καταγράφηκε αμέσως μετά την εισαγωγή της ΛΜ και ανά 10 min, έως 30 min μετά την έναρξη της αναισθησίας.

Λίγο πριν την έναρξη συρραφής του δέρματος ελαττωνόταν σταδιακά η ένδειξη στον εξαερωτήρα, έτσι ώστε, να διατηρείται πάντα κατάσταση εξισορρόπησης, μεταξύ της Fisevo και Etsevo ως την τιμή 0,9%. Γινόταν νέα καταγραφή των ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΜΑΠ, ΚΣ και EtCO₂ και μετά μηδενιζόταν η ένδειξη στον εξαερωτήρα. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβούσε από τη στιγμή μηδενισμού της Fisevo ως την αφαίρεση της ΛΜ, το άνοιγμα των ματιών και την λεκτική απάντηση καταγράφηκε.

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν αμέσως, 15 και 30 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ, στον προσανατολισμό, στην καταστολή, στην ικανότητα καθίσματος, στη «δοκιμασία συλλογής των σπύριτων». Η αξιολόγηση του προσανατολισμού γινόταν με τέσσερις ερωτήσεις: που βρίσκεσαι; ποια είναι η τρέχουσα ημερομηνία; ποια είναι η τρέχουσα ημέρα; ποια είναι η ημερομηνία γενεθλίων σου; Οι ασθενείς βαθμολογούνταν με ένα βαθμό για κάθε σωστή απάντηση.

Η καταστολή βαθμολογούνταν ως εξής: κάθε ασθενής έπαιρνε 0 βαθμούς αν ήταν κοιμισμένη, 1 βαθμό αν ήταν κοιμισμένη, που αφυπνίζεται όμως εύκολα, 2 βαθμούς αν ήταν σε πλήρη εγρήγορση. Επίσης, καταγραφόταν η ικανότητα καθίσματος στο χειρουργικό τραπέζι με ή χωρίς βοήθεια. Ακολουθούσε η δοκιμασία «συλλογής των σπύριτων».

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν για 24 ώρες μετεγχειρητικά για την εμφάνιση ναυτίας ή εμέτων, οπότε σ' αυτή την περίπτωση χορηγούνταν 4 mg οντασετρόνης iv και καταγράφονταν η συνολικώς χορηγηθείσα δόση. Σε όλες τις ασθενείς, χορηγήθηκε αναλγητική αγωγή με δεξτροπροποξυφαίνη 75 mg και παρακεταμόλη 600 mg, ενδομυϊκώς (im).



2.2 ΜΕΛΕΤΗ ΙΙ

Μελετήθηκαν 40 γυναίκες ασθενείς ASA I - II, ηλικίας 18 - 40 ετών, που υποβλήθηκαν σε ογκεκτομή μαστού με γενική αναισθησία, μετά από έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας του Νοσοκομείου και του ΕΟΦ, καθώς και γραπτή έγκριση από τις ίδιες τις ασθενείς (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Στοιχεία ασθενών

N=40	Min-Max
Ηλικία (έτη)	18-40
Βάρος (kg)	45-82
Ύψος (cm)	156-181
ΔΜΣ (kg/m ²)	16,6-26,6

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

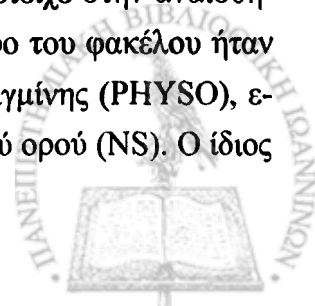
Max: μέγιστη παρατηρηθείσα τιμή

Min: ελάχιστη παρατηρηθείσα τιμή

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν: η εγκυμοσύνη, βάρος σώματος πάνω από 20-25% του προβλεπόμενου, χρήση αλκοολούχων ή ναρκωτικών ουσιών, αναπνευστική, καρδιακή, ηπατική, νεφρική ή ψυχική νόσος, ιστορικό κακοήθους υπερθερμίας ή γαστροεισοφαγικής παλινδρόμησης. Καμία από τις ασθενείς δεν ήταν σε θεραπεία με φάρμακα κατασταλτικά ή διεγερτικά του ΚΝΣ.

Προεγχειρητικά, όλες οι ασθενείς υποβλήθηκαν στη δοκιμασία «συλλογής των σπύρων». Σύμφωνα με αυτή τη δοκιμασία, η ασθενής καλούνταν να συλλέξει στο ένα της χέρι (δεξί για τις δεξιόχειρες και αριστερό για τις αριστερόχειρες) επτά σπύρα, τα οποία ήταν τοποθετημένα σε συγκεκριμένες θέσεις πάνω σε ξύλινη επίπεδη επιφάνεια, διαστάσεων 0,5 m X 0,5 m και καταγραφόταν ο χρόνος συλλογής, με ψηφιακό χρονόμετρο. Επίσης, γινόταν υπενθύμιση στην ασθενή της τρέχουσας ημέρας και ημερομηνίας.

Από είκοσι φακέλους με ζυγά νούμερα και είκοσι φακέλους με μονά νούμερα, επιλεγμένα από πίνακες τυχαίων αριθμών, ανοιγόταν κάθε φορά ένας φάκελος, με την είσοδο της ασθενούς στο χειρουργείο, από έναν αναισθησιολόγο που δεν συμμετείχε στην αναισθησία των ασθενών, ούτε στην επεξεργασία των δεδομένων. Αν το νούμερο του φακέλου ήταν μονός αριθμός, η ασθενής συμπεριλαμβανόταν στην ομάδα της φυσιοστιγμίνης (PHYSO), ενώ αν ήταν ζυγός αριθμός, συμπεριλαμβανόταν στην ομάδα φυσιολογικού ορού (NS). Ο ίδιος



αναισθησιολόγος ετοίμαζε μία σύριγγα των 10 ml που περιείχε 2 mg φυσοστιγμίνης, αραιωμένη με 8 ml φυσιολογικού ορού, ή μία σύριγγα που περιείχε 10 ml φυσιολογικού ορού μόνο.

Πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, τοποθετούνταν φλεβοκαθετήρας 20 F στο αντίθετο χέρι, από αυτό που χρησιμοποιήθηκε για τη δοκιμασία «συλλογής των σπύριτων» και εφαρμόζοταν το σύνηθες monitoring, που περιλάμβανε οξυμετρία, ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση, αναίμακτη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με τη μέθοδο της ταλαντοσιμετρίας (Cardiocap II, Datex, Finland), αναλυτή αερίων για την καταγραφή του EtCO₂, Fisevo και Etsevo (Capnomac Ultima™ Datex, Helsinki, Finland). Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα λαμβανόταν με ηλεκτρόδιο Zipprep™ (Aspect Medical system, MA, USA) που τοποθετούνταν μετωποκροταφικά. Η συνεχής καταγραφή του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και του Διαφασματικού Δείκτη (BIS) εμφανιζόταν στην οθόνη του ηλεκτροεγκεφαλογραφικού monitor (Bispectral Index™ software version 3.66.24, Spacelabs Medical, Redmond, WA, USA). Ακολούθως σε όλες τις ασθενείς χορηγούνταν 10 mg μετοκλοπραμίδης και 0,25 mg δροπεριδόλης, iv. Η προοξυγόνωση των ασθενών γινόταν από ξεχωριστή πηγή οξυγόνου για 5 min, με κύκλωμα Mapleson C, ενώ το αναισθητικό κύκλωμα είχε προηγουμένως κορεσθεί σε 8% σεβοφλουρανίου. Ο κορεσμός του κυκλώματος γινόταν ως εξής: στην άκρη του τμήματος Y του αναισθητικού κυκλώματος, τοποθετούνταν με τη σειρά καπνογράφος για την καταγραφή της συγκέντρωσης του πτητικού αναισθητικού και τραχειοσωλήνας, στην άκρη του οποίου προσαρμοζόταν με στεγανό τρόπο ένας πλαστικός σάκος. Όταν εξασφαλιζόταν ότι όλες οι συνδέσεις ήταν στεγανές, τοποθετούνταν το ροόμετρο στα 8 l/min και ο εξαερωτήρας σεβοφλουρανίου στην ένδειξη 8%. Η διαδικασία ολοκληρωνόταν, όταν η Fisevo ήταν 6%. Με τον τρόπο αυτό, περιοριζόταν η ατμοσφαιρική ρύπανση της χειρουργικής αίθουσας.

Η εισαγωγή στην αναισθησία, γινόταν με την μοναδική εισπνοή ζωτικής χωρητικότητας, με τον εξαερωτήρα στην ένδειξη 8% σεβοφλουρανίου σε οξυγόνο και ροή 6 l/min. Όταν η τιμή του BIS έπεφτε στο 70, χορηγούνταν 0,6 mg/kg ροκουρόνιου iv και 2 min μετά τη χορήγηση γινόταν διασωλήνωση της τραχείας με τραχειοσωλήνα Portex (ID 7,5). Καταγράφηκαν οι ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΚΣ, πριν την αναισθησία, πριν τη διασωλήνωση, αμέσως μετά και 5 min μετά τη διασωλήνωση. Το BIS καταγράφηκε πριν και μετά τη διασωλήνωση. Η Fisevo, ρυθμιζόταν έτσι, ώστε να διατηρείται το BIS μεταξύ 30 - 40 κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Μετά τη συρραφή του δέρματος, η χορηγούμενη συγκέντρωση σεβοφλουρανίου παρέμενε στο 0,6%, ώστε να επιτευχθεί κατάσταση ισορροπίας μεταξύ Fisevo και Etsevo.

Καταγράφηκαν οι ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΚΣ, BIS, EtCO₂ και αμέσως μετά οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης έλαβαν φυσοστιγμίνη 2 mg iv, ενώ οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν φυσιολογικό ορό iv. Οι ίδιες παράμετροι καταγράφηκαν 5, 8 και 10 min μετά τη φυσοστιγμίνη ή τον φυσιολογικό ορό. Κατόπιν, σταματούσε η χορήγηση σεβοφλουρανίου και χορηγούνταν σε όλες τις ασθενείς ανεξαρτήτως ομάδος 40 mg μεθυλπρεδνιζολόνης iv, ως αντιμεπι-



Καταγράφηκε, ο χρόνος από τον τερματισμό χορήγησης του πτητικού αναισθητικού ως την αποσωλήνωση, καθώς το BIS και το Etsevo κατά την αποσωλήνωση. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν αμέσως, 15 και 30 min μετά την αποσωλήνωση, στον προσανατολισμό, στην καταστολή, στην ικανότητα καθίσματος, στη «δοκιμασία συλλογής των σπύρων». Η αξιολόγηση του προσανατολισμού γινόταν με τέσσερις ερωτήσεις: που βρίσκεσαι; ποια είναι η τρέχουσα ημερομηνία; ποια είναι η τρέχουσα ημέρα; ποια είναι η ημερομηνία γενεθλίων σου; Οι ασθενείς βαθμολογούνταν με ένα βαθμό για κάθε σωστή απάντηση.

Η καταστολή βαθμολογούνταν ως εξής: κάθε ασθενής έπαιρνε 0 βαθμούς αν ήταν κοιμισμένη, 1 βαθμό αν ήταν κοιμισμένη, που αφυπνίζεται όμως εύκολα, 2 βαθμούς αν ήταν σε πλήρη εγρήγορση. Επίσης, καταγραφόταν η ικανότητα καθίσματος στο χειρουργικό τραπέζι με ή χωρίς βοήθεια. Ακολουθούσε η δοκιμασία «συλλογής των σπύρων».

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν για 30 min μετεγχειρητικά για την εμφάνιση ναυτίας ή εμέτων, οπότε σ' αυτή την περίπτωση χορηγούνταν 4 mg οντασετρόνης iv και καταγράφηκε η συνολικώς χορηγηθείσα δόση. Σε όλες τις ασθενείς, χορηγήθηκε αναλγητική αγωγή με δεξτροπροποξυφαίνη 75 mg και παρακεταμόλη 600 mg, im.



2.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

2.3.1 ΜΕΛΕΤΗ I

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS (version 8.0). Οι αναγραφόμενες τιμές είναι μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση, mean \pm sd. Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών, καθώς και τα δεδομένα αξιολόγησης των συνθηκών τοποθέτησης της ΛΜ: εμφάνιση βήχα, κινητικής αντίδρασης, εκπνευστικού συριγμού, δακρύων, αντίστασης της κάτω γνάθου και κατάργησης της αυτόματης αναπνοής, επεξεργάστηκαν με τη δοκιμασία Frequencies. Με την ίδια δοκιμασία επεξεργάστηκαν και τα χρονικά διαστήματα από τον μηδενισμό της Fisevo, ως την στιγμή της αφαίρεσης της ΛΜ, του ανοίγματος των ματιών και της λεκτικής απάντησης. Η ανάλυση των ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΜΑΠ, ΚΣ, EtCO₂ και οι επιδόσεις στη δοκιμασία «συλλογής των σπύρων», έγινε με την μέθοδο ANOVA Repeated Measures, με διόρθωση κατά Bonferroni. Η ανάλυση των δεδομένων του προσανατολισμού, της καταστολής, της ικανότητας καθίσματος και της εμφάνισης ναυτίας ή / και εμέτων, έγινε με τη δοκιμασία χ^2 ή με τη δοκιμασία Fisher's exact. Το $p < 0,05$ θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντικό.

2.3.2 ΜΕΛΕΤΗ II

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS (version 8.0). Οι αναγραφόμενες τιμές είναι μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση, mean \pm sd. Οι μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή, σύμφωνα με τον έλεγχο κατά Kolmogorov - Smirnov αναλύθηκαν με παραμετρικές δοκιμασίες, ενώ όσες ακολουθούσαν μη κανονική κατανομή αναλύθηκαν με μη παραμετρικές δοκιμασίες.

Η ανάλυση των σωματομετρικών χαρακτηριστικών των ασθενών και των τιμών Etsevo κατά την αποσωλήνωση έγινε με το Student's test. Οι τιμές του BIS πριν και μετά την διασωλήνωση αναλύθηκαν με τη δοκιμασία Wilcoxon Signed Ranks. Οι τιμές των ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΚΣ, κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, οι τιμές των BIS, ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΚΣ, EtCO₂ πριν, 5, 8 και 10 min μετά την χορήγηση φυσοστιγμίνης ή φυσιολογικού ορού, καθώς και οι επιδόσεις στην δοκιμασία «συλλογής των σπύρων» αναλύθηκαν με τη δοκιμασία ANOVA Repeated measures, με διόρθωση κατά Bonferroni. Η τιμή του BIS πριν και μετά την αποσωλήνωση και ο χρόνος αποσωλήνωσης αναλύθηκε με τη δοκιμασία Mann-Whitney.

Η αξιολόγηση του προσανατολισμού, της καταστολής, της ικανότητας καθίσματος, της εμφάνισης ναυτίας ή / και εμέτων, αναλύθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 ή με τη δοκιμασία Fisher's exact. Το $p < 0,05$ θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντικό.



3.0 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΜΕΛΕΤΗ Ι

3.1.1 Περιγραφή σωματομετρικών στοιχείων, διάρκειας επέμβασης και απώλειας βλεφαρικού αντανακλαστικού

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Πίνακας 3. Σωματομετρικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Οι τιμές είναι μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (mean \pm sd).

	Mean \pm sd	Min	Max
Ηλικία (έτη)	36 \pm 8,6	16	49
Ύψος (cm)	163 \pm 5,3	154	178
Βάρος (kg)	59 \pm 6,8	45	80
ΔΜΣ (Kg/m ²)	22 \pm 2,7	17	32

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

Max: μέγιστη παρατηρηθείσα τιμή

Min: ελάχιστη παρατηρηθείσα τιμή

Η μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση της διάρκειας των επεμβάσεων, από την έναρξη της αναισθησίας ως την αφαίρεση της ΛΜ ήταν 54 \pm 13,6 min. Κατά την εισαγωγή στην αναισθησία η μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση του χρόνου απώλειας του βλεφαρικού αντανακλαστικού ήταν 56 \pm 17 sec.



3. 1. 2 Ανάλυση αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές διεγχειρητικά φαίνονται στον Πίνακα 4 και στην Εικόνα

6.

Πίνακας 4. Η συστολική, η διαστολική, η μέση (ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΜΑΠ) αρτηριακή πίεση (mmHg) και οι καρδιακές σφύξεις (ΚΣ) (σφύξεις/min) διεγχειρητικά. Οι τιμές είναι μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση.

	ΣΑΠ	ΔΑΠ	ΜΑΠ	ΚΣ
X ₁	128 ± 16	77 ± 12	94 ± 12	82 ± 19
X ₂	111 ± 15	70 ± 14	84 ± 14	78 ± 16
X ₃	145 ± 25	94 ± 21	111 ± 21	106 ± 21
X ₄	113 ± 15	70 ± 14	84 ± 14	89 ± 21
X ₅	106 ± 14	65 ± 13	79 ± 13	84 ± 20
X ₆	103 ± 15	60 ± 13	74 ± 13	79 ± 17
X ₇	126 ± 25	83 ± 21	97 ± 22	90 ± 20

X₁: προεγχειρητικά

X₂: ένα λεπτό πριν την εισαγωγή της ΛΜ

X₃: αμέσως μετά την εισαγωγή της ΛΜ

X₄: 10 min μετά την εισαγωγή της ΛΜ

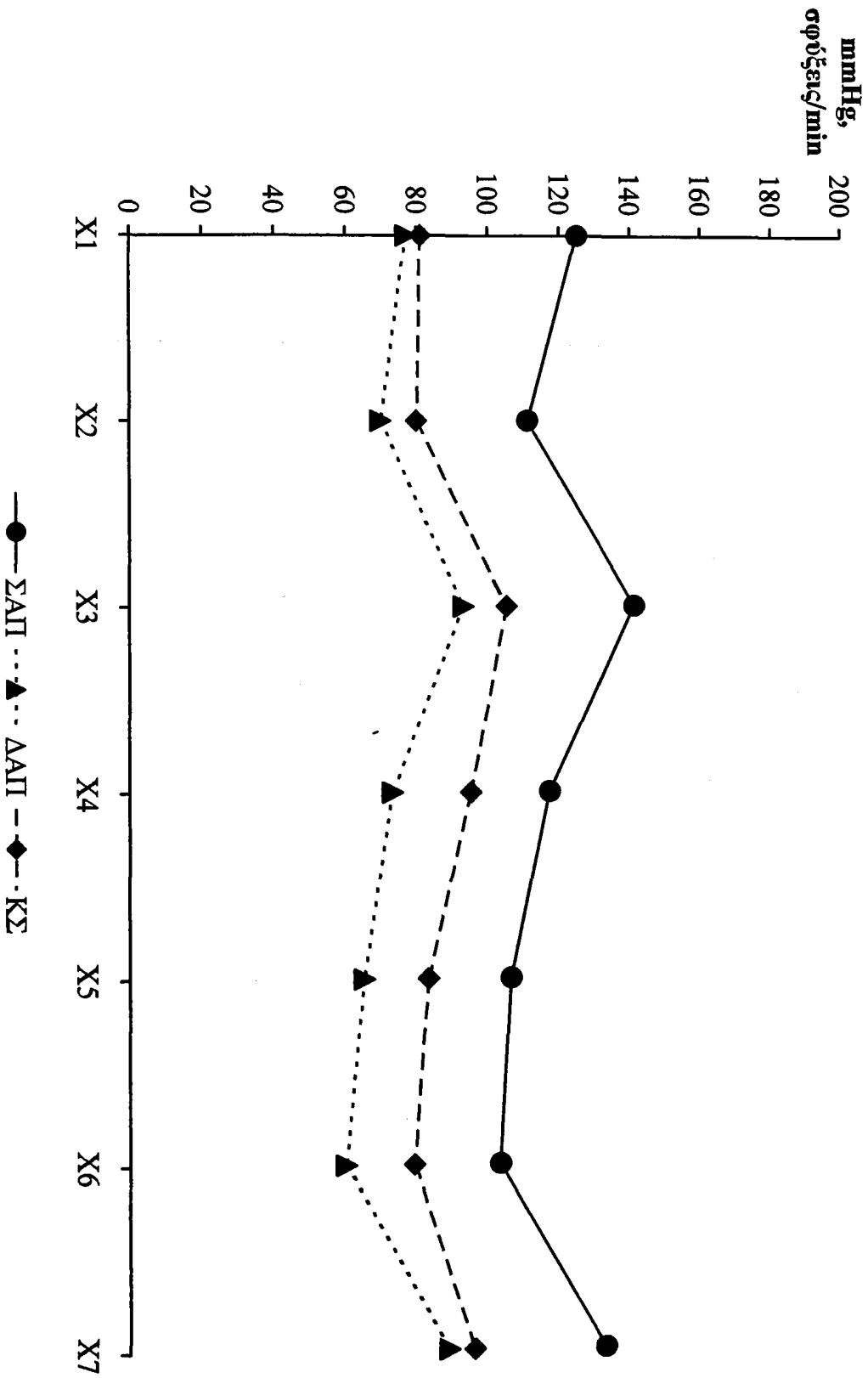
X₅: 20 min μετά την εισαγωγή της ΛΜ

X₆: 30 min μετά την εισαγωγή της ΛΜ

X₇: σε EtSevo 0,9%



Δημοδυναμικές παράμετροι



Εικόνα 6



Όσον αφορά στη μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση της ΜΑΠ, στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των χρονικών στιγμών

X1 και X2, X3, X4, X5, X6 ($p < 0,001$),

X2 και X1, X3, X5, X6, X7 ($p < 0,05$),

X3 και όλων των υπολοίπων ($p \leq 0,001$),

X4 και X1, X3, X5, X6, X7 ($p < 0,05$),

X5 και όλων των υπολοίπων ($p < 0,05$),

X6 όλων των υπολοίπων ($p < 0,05$),

X7 και X2, X3, X4, X5, X6 ($p < 0,01$).

Όσον αφορά στη μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση των ΚΣ, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των χρονικών στιγμών:

X1 και X3 ($p < 0,001$),

X2 και X3, X7 ($p < 0,01$),

X3 και όλες τις άλλες χρονικές στιγμές ($p < 0,001$),

X4 και X3 ($p < 0,01$),

X5 και X3 ($p < 0,05$),

X6 και X3, X7 ($p < 0,01$),

X7 και X2, X3, X6 ($p \leq 0,001$).



3. 1. 3 Ανάλυση των τιμών EtCO₂

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, εκτός από την τιμή του EtCO₂, 30 min μετά την τοποθέτηση της ΛΜ που διέφερε με όλες τις άλλες τιμές ($p < 0,05$) (Πίνακας 5, Εικόνα 7).

Πίνακας 5. Μεταβολές του Et CO₂ (mmHg) διεγχειρητικά. Οι τιμές είναι μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση.

	Et CO ₂
X ₃	36 ± 7
X ₄	38 ± 5
X ₅	39 ± 6
X ₆	42 ± 6*
X ₇	39 ± 4

X₃: αμέσως μετά την εισαγωγή της ΛΜ

X₄: 10 min μετά την εισαγωγή της ΛΜ

X₅: 20 min μετά την εισαγωγή της ΛΜ

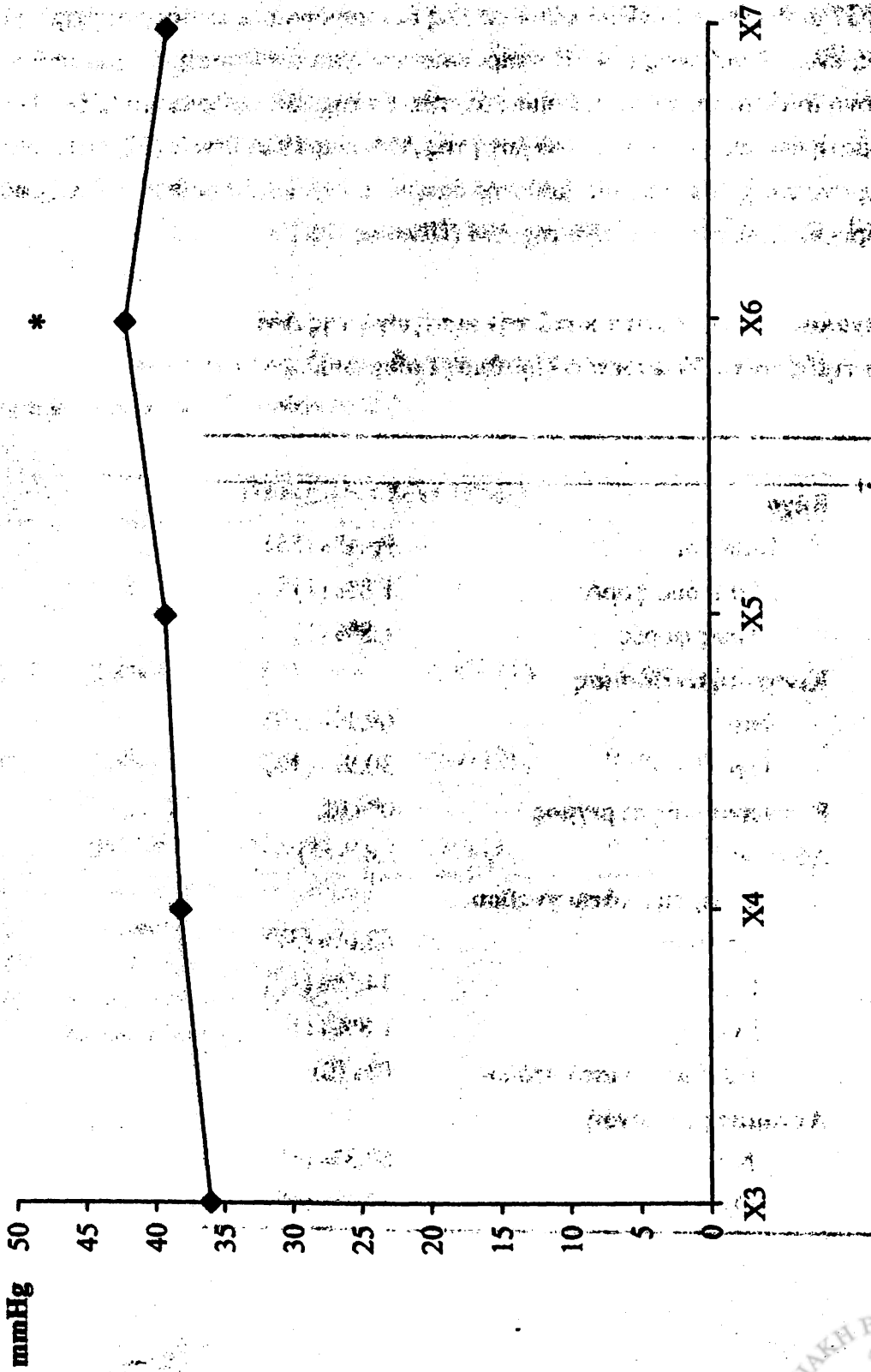
X₆: 30 min μετά την εισαγωγή της ΛΜ

X₇: σε EtSevo 0,9%

*: $p < 0,05$



EtCO₂



3. 1. 4 Επιπλοκές κατά την εισαγωγή της λαρυγγικής μάσκας

Κατά την εισαγωγή της ΛΜ, μία ασθενής παρουσίασε βήχα μία-δύο φορές, ενώ μία ασθενής παρουσίασε βήχα πάνω από τρεις φορές. Επίσης, 39 ασθενείς (69,1%) παρουσίασαν κινητική αντίδραση κατά την εισαγωγή της ΛΜ, ενώ 18 ασθενείς (30,9%) δεν κουνήθηκαν. Σε 37 ασθενείς (63,6%), η κάτω γνάθος δεν παρουσίαζε αντίσταση στην διάνοιξη του στόματος, ενώ 19 ασθενείς (34,5%) παρουσίασαν ήπια αντίσταση και μία ασθενής παρουσίασε έντονη αντίσταση, το στόμα όμως άνοιγε. Επίσης, 38 ασθενείς (67,3%) διατηρούσαν την αυτόματη αναπνοή μετά την εισαγωγή της ΛΜ, ενώ 19 ασθενείς (32,7%) παρουσίασαν κράτημα της αναπνοής. Επίσης, μία ασθενής δάκρυσε, ενώ καμία ασθενής δεν εμφάνισε εκπνευστικό συριγμό κατά την εισαγωγή της ΛΜ (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Συμβάματα κατά την εισαγωγή της ΛΜ.

Οι τιμές είναι: % ασθενών (αριθμός ασθενών).

Βήχας	
Καθόλου	96,4% (55)
Μία ή δύο φορές	1,8% (1)
>Τρεις φορές	1,8% (1)
Κινητική αντίδραση	
Ναι	69,1% (39)
Όχι	30,9% (18)
Εκπνευστικός συριγμός	0% (0)
Δάκρυα	1,8% (1)
Αντίσταση της κάτω γνάθου	
Καθόλου	63,6% (37)
Ήπια	34,5% (19)
Έντονη	1,8% (1)
Τελείως κλειστό στόμα	0% (0)
Αυτόματη αναπνοή	
Ναι	67,3% (38)
Όχι	32,7% (19)



3. 1. 5 Ανάλυση των δεδομένων αφύπνισης

Οι χρόνοι (μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση) αφαίρεσης της ΛΜ, ανοίγματος των ματιών και λεκτικής απάντησης ήταν: $1,7 \pm 1,2$ sec, $4,1 \pm 2$ sec, $5,1 \pm 2,3$ sec αντίστοιχα. Όσον αφορά στον προσανατολισμό, αμέσως μετά την αφαίρεση της ΛΜ, βαθμολογία 0 είχαν 7 ασθενείς (12,3%), βαθμολογία 1 είχαν 5 ασθενείς (8,8%), βαθμολογία 2 είχαν 9 ασθενείς (15,7%), βαθμολογία 3 είχαν 13 ασθενείς (22,8%) και βαθμολογία 4 είχαν 23 ασθενείς (40,4%). Δεκαπέντε λεπτά μετά την αφαίρεση της ΛΜ, βαθμολογία 1 είχε μόνο μία ασθενής (1,8%), βαθμολογία 2 είχε μόνο μία ασθενής (1,8%), βαθμολογία 3 είχαν 2 ασθενείς (3,5%) και βαθμολογία 4 είχαν 53 ασθενείς (93%). Τριάντα λεπτά μετά την αφαίρεση της ΛΜ, υπήρξε μόνο μία ασθενής (1,8%) που είχε βαθμολογία 3, ενώ 56 ασθενείς (98,2%) είχαν βαθμολογία 4 (Πίνακας 7, Εικόνα 8).

Πίνακας 7. Ο προσανατολισμός αμέσως, 15 και 30 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ. Οι τιμές είναι: % ασθενών (αριθμός ασθενών).

ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ					
	0	1	2	3	4
0 min	12,3% (7)	8,8% (5)	15,7% (9)	22,8% (13)	40,4% (23)
5 min	0% (0)	1,8% (1)	1,8% (1)	3,5% (2)	93% (53)
30 min	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1,8% (1)	98,2% (56)

0: δεν απαντά σωστά σε καμία από τις τέσσερις ερωτήσεις

1: απαντά σωστά σε μία από τις τέσσερις ερωτήσεις

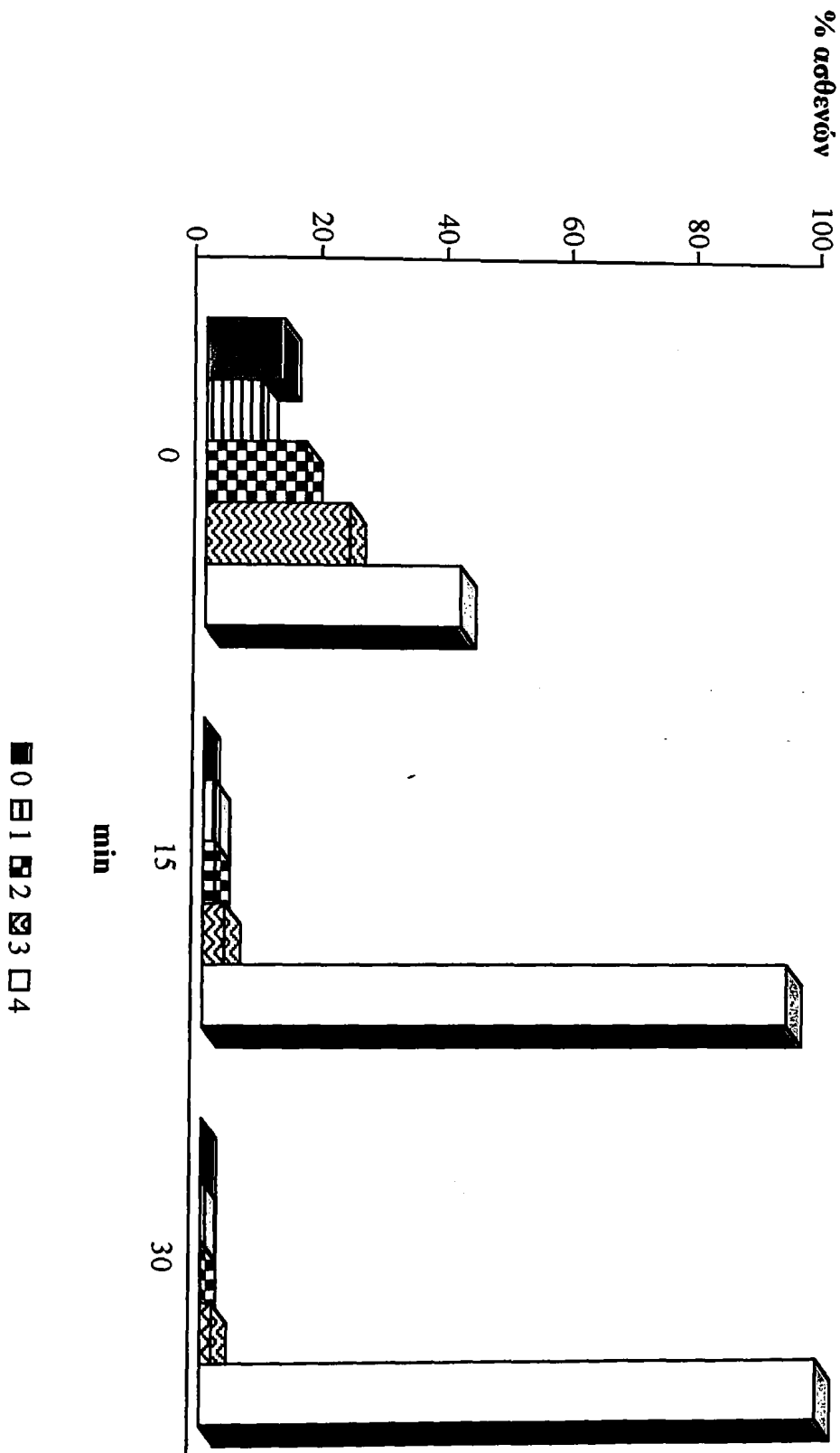
2: απαντά σωστά σε δύο από τις τέσσερις ερωτήσεις

3: απαντά σωστά σε τρεις από τις τέσσερις ερωτήσεις

4: απαντά σωστά και στις τέσσερις ερωτήσεις



Προσανατολισμός



Εικόνα 8



Όσον αφορά στην καταστολή, αμέσως μετά την αφαίρεση της ΛΜ, 6 ασθενείς (10,5%) είχαν βαθμολογία 0 (κοιμισμένες), 27 ασθενείς (47,4%) είχαν βαθμολογία 1 (κοιμισμένες που αφυπνίζονται εύκολα) και 24 ασθενείς (42,1%) είχαν βαθμολογία 2 (πλήρης εγρήγορση). Δεκαπέντε λεπτά μετά την αφαίρεση της ΛΜ, 7 ασθενείς (12,3%) ήταν κοιμισμένες που αφυπνίζονται εύκολα και 50 ασθενείς (87,7%) ήταν σε πλήρη εγρήγορση. Τριάντα λεπτά μετά την αφαίρεση της ΛΜ, 55 ασθενείς (96,5%) ήταν σε πλήρη εγρήγορση και μόνο 2 ασθενείς (3,5%) ήταν κοιμισμένες που αφυπνίζονταν εύκολα (Πίνακας 8, Εικόνα 9).

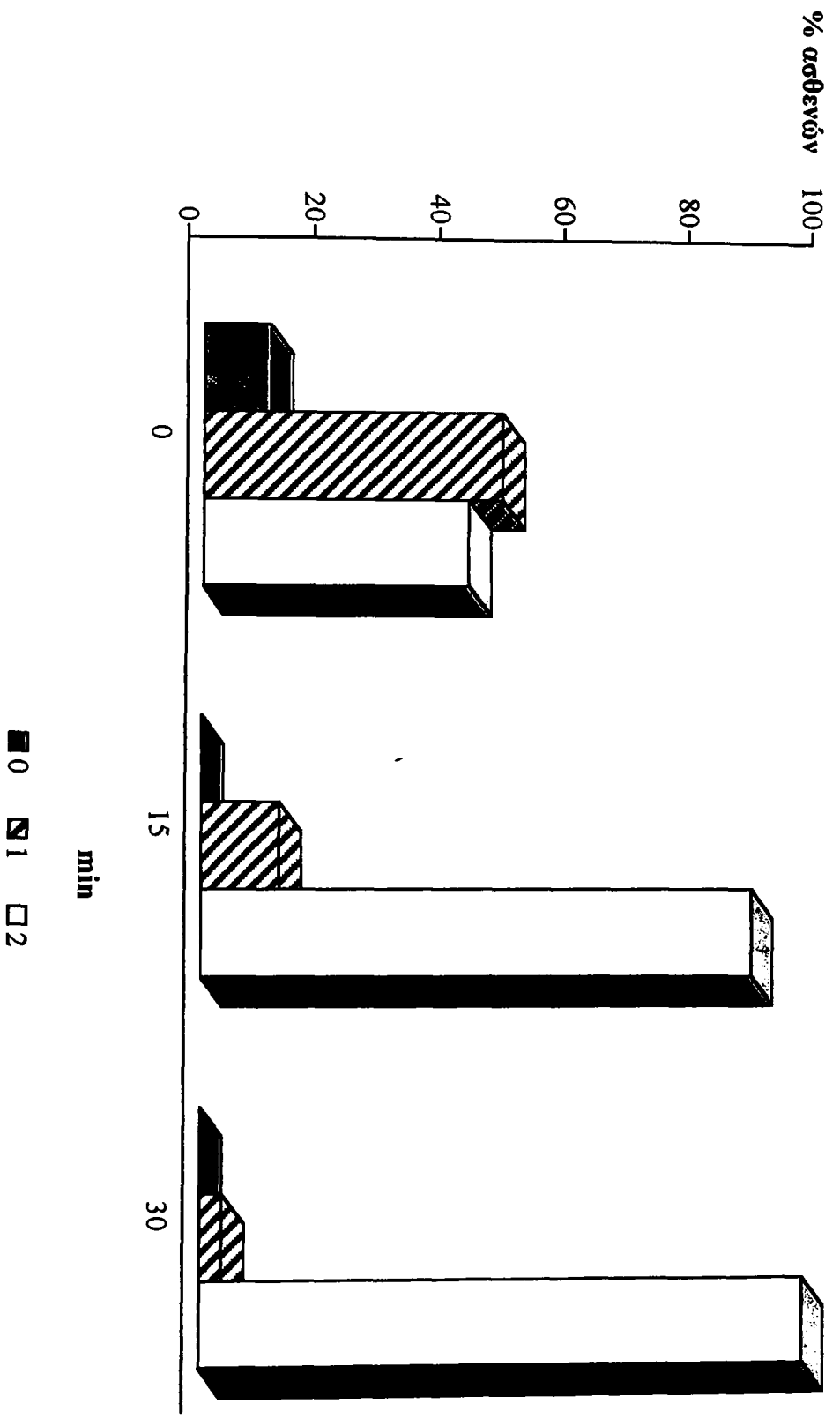
Πίνακας 8. Η καταστολή αμέσως, 15 και 30 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ. Οι τιμές είναι: % ασθενών (αριθμός ασθενών).

ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

	Κοιμισμένες	Κοιμισμένες που αφυπνίζονται εύκολα	Πλήρης εγρήγορση
0 min	10,5% (6)	47,4% (27)	42,1% (24)
15 min	0% (0)	12,3% (7)	87,7% (50)
30 min	0% (0)	3,5% (2)	96,5% (55)



Καταστολή



Εικόνα 9

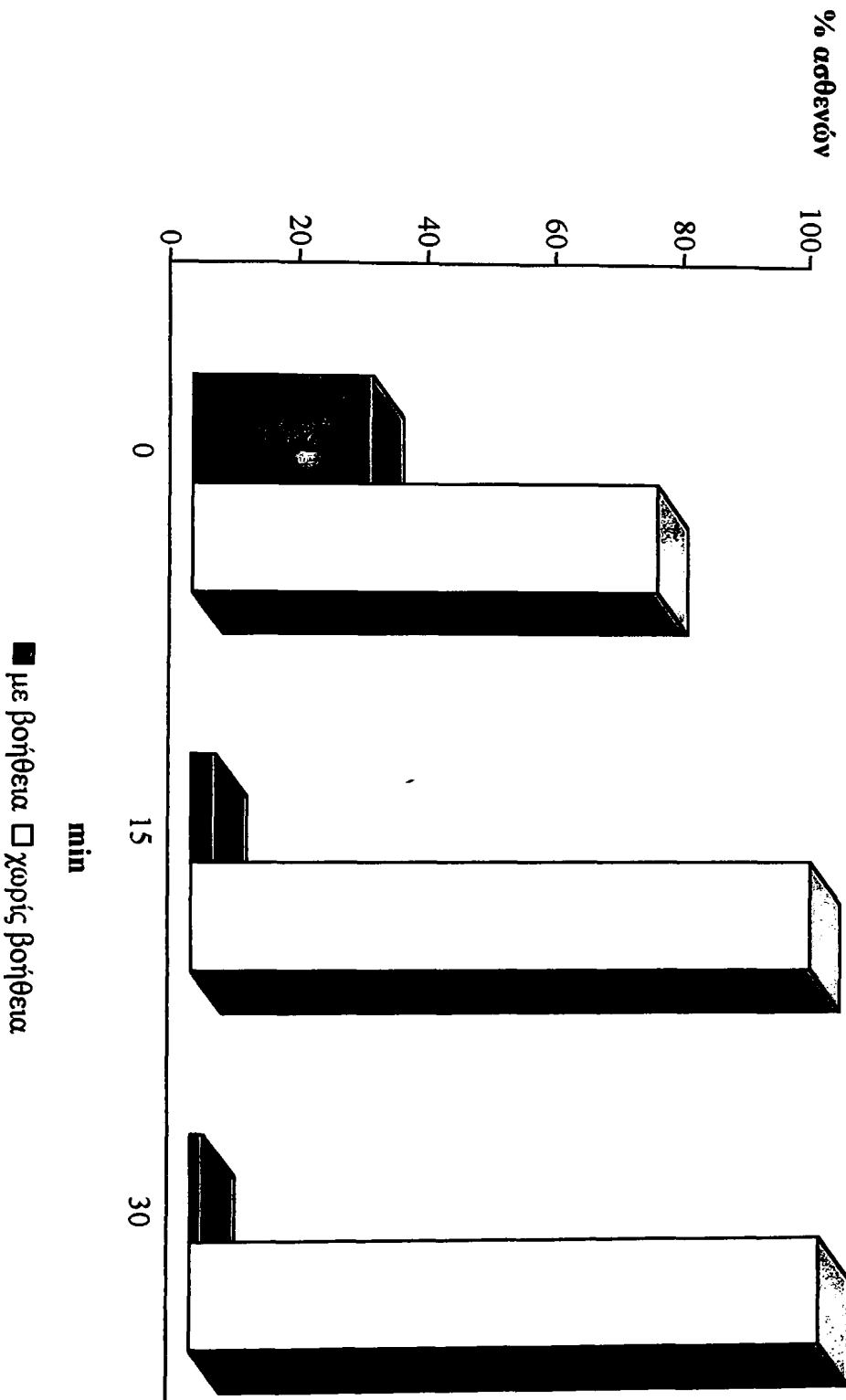
Από τις 57 ασθενείς, οι πενήντα τέσσερις ασθενείς μελετήθηκαν για το αν μπορούν να καθίσουν στο χειρουργικό τραπέζι με ή χωρίς βοήθεια. Αμέσως μετά την αφαίρεση της ΛΜ, 15 ασθενείς (27,8%) χρειάστηκαν βοήθεια, ενώ 39 ασθενείς (72,2%) κάθισαν μόνες τους. Δεκαπέντε λεπτά μετά την αφαίρεση της ΛΜ, μόνο δύο ασθενείς (3,7%) χρειάστηκαν βοήθεια, ενώ τριάντα λεπτά μετά την αφαίρεση της ΛΜ μόνο μία ασθενής (1,8%) χρειάστηκε βοήθεια (Πίνακας 9, Εικόνα 10).

Πίνακας 9. Ικανότητα καθίσματος αμέσως, 15 και 30 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ. Οι τιμές είναι: % ασθενών (αριθμός ασθενών).

ΚΑΘΙΣΜΑ		
	Με βοήθεια	Χωρίς βοήθεια
0 min	27,8% (15)	72,2% (39)
15 min	3,7% (2)	96,3% (52)
30 min	1,8% (1)	98,2% (53)



Κάθισμα



Εικόνα 10



Οι χρόνοι συλλογής των σπύρων αμέσως, 15 και 30 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους, αλλά και με τις προεγχειρητικές τιμές ($p < 0,05$), (Πίνακας 10, Εικόνα 11).

Πίνακας 10. Οι χρονικές επιδόσεις (sec) κατά την δοκιμασία «συλλογής των σπύρων», προεγχειρητικά, αμέσως, 15 min και 30 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ.

Οι τιμές είναι μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση.

ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΤΩΝ ΣΠΥΡΩΝ

X	6,6 \pm 1,4
X₀	17,7 \pm 9,1*
X₁₅	9 \pm 2,4*
X₃₀	7,7 \pm 2,2*

X: προεγχειρητικά

X₀: αμέσως μετά την αφαίρεση της ΛΜ

X₁₅: 15 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ

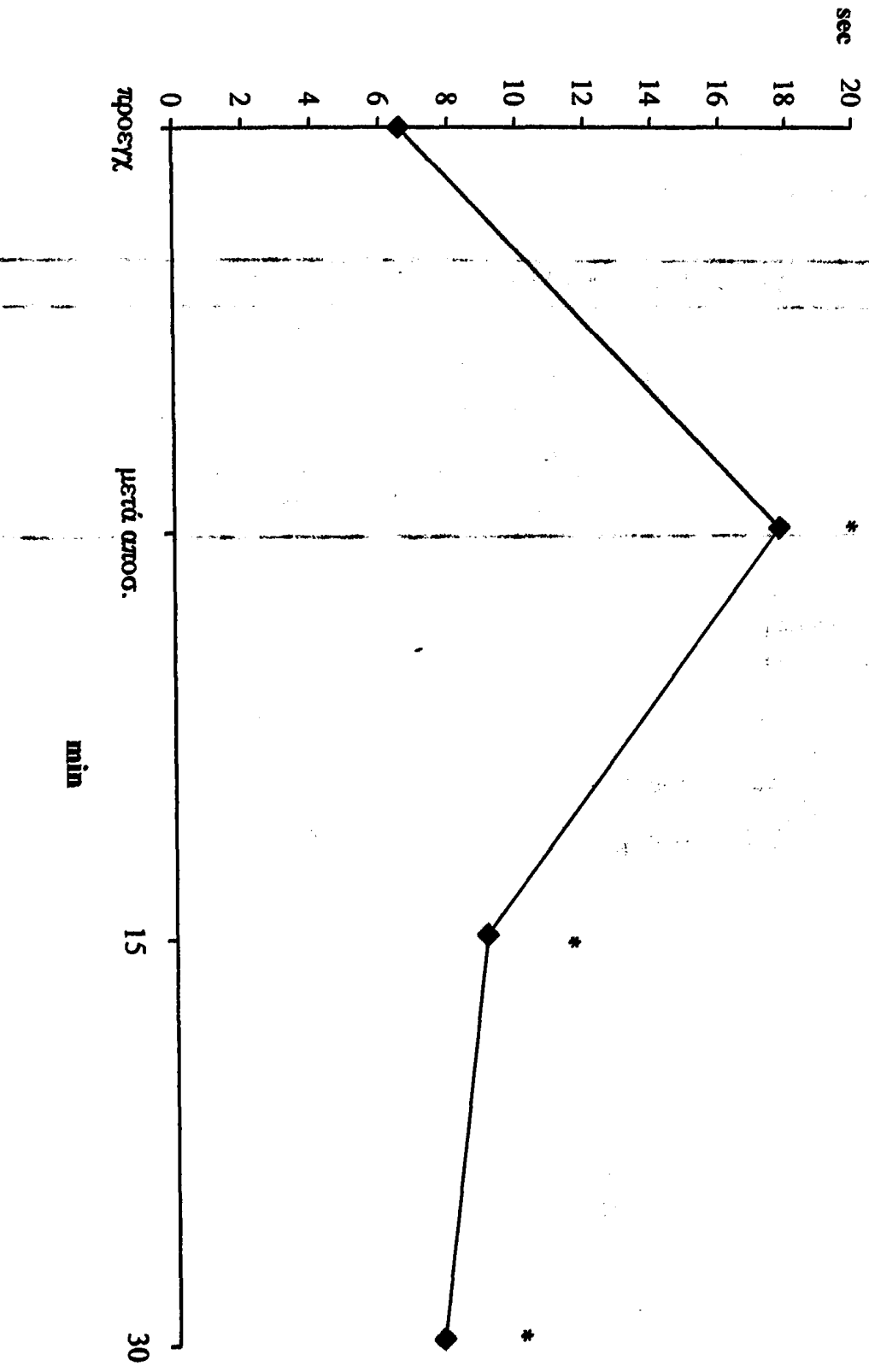
X₃₀: 30 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ

*: $p < 0,05$

Καμία ασθενής δεν εμφάνισε ναυτία ή έμετο κατά τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά.



Συλλογή στίπτων



Εικόνα 11



3.2 ΜΕΛΕΤΗ II

3.2.1 Ανάλυση σωματομετρικών χαρακτηριστικών και διάρκεια αναισθησίας

Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους, όσον αφορά στην ηλικία, στο βάρος, στο ύψος (Πίνακας 11), ούτε στην διάρκεια της αναισθησίας ($42 \pm 9,9$ και $40 \pm 8,5$ min για την ομάδα της PHYSO και την ομάδα του NS αντίστοιχα). Επίσης, οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους στην επίπτωση του καπνίσματος.

Πίνακας 11. Σωματομετρικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Οι τιμές είναι μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση.

	PHYSO		NS	
	Mean \pm sd	Min-Max	Mean \pm sd	Min-Max
Ηλικία (έτη)	$29 \pm 6,2$	18-39	$30 \pm 7,1$	19-40
Βάρος (kg)	$59 \pm 9,3$	46-82	$59 \pm 6,7$	48-72
Ύψος (cm)	$166 \pm 5,9$	156-181	$167 \pm 6,7$	158-178
$\Delta\text{ΜΣ}$ (kg/m^2)	$21,6 \pm 2,5$	16,6-26,6	$21 \pm 2,1$	18,3-25

PHYSO: ομάδα φυσιοσιγμίνης

NS: ομάδα φυσιολογικού ορού

$\Delta\text{ΜΣ}$: δείκτης μάζας σώματος

Min: ελάχιστη παρατηρηθείσα τιμή

Max: μέγιστη παρατηρηθείσα τιμή



3. 2. 2 Ανάλυση αιμοδυναμικών παραμέτρων

Από τη σύγκριση των αιμοδυναμικών παραμέτρων η ΣΑΠ, η ΔΑΠ και οι ΚΣ παρουσίαζαν σημαντική αύξηση, αμέσως μετά τη διασωλήνωση, σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές ($p < 0,001$) (Εικόνα 12). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη ΣΑΠ και ΔΑΠ, τόσο μέσα όσο και μεταξύ των ομάδων αμέσως πριν τη χορήγηση, 5, 8 και 10 min μετά την χορήγηση φουσοστιγμίνης ή φυσιολογικού ορού. Οκτώ λεπτά μετά την χορήγηση φουσοστιγμίνης, οι ΚΣ ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα PHYSO σε σχέση με την ομάδα NS (119 ± 17 και 97 ± 23 αντίστοιχα) ($p < 0,05$) (Πίνακας 12).

Πίνακας 12. Η συστολική (ΣΑΠ), διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση (mmHg) και οι καρδιακές σφύξεις (ΚΣ) (σφύξεις/min), αμέσως πριν, 5, 8 και 10 min μετά την χορήγηση φουσοστιγμίνης ή φυσιολογικού ορού. Οι τιμές είναι μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση.

		ΣΑΠ	ΔΑΠ	ΚΣ
0 min	PHYSO	133 ± 19	85 ± 14	92 ± 22
	NS	139 ± 25	93 ± 20	103 ± 23
5 min	PHYSO	129 ± 18	83 ± 14	107 ± 24
	NS	139 ± 28	97 ± 24	100 ± 30
8 min	PHYSO	143 ± 17	90 ± 14	$119 \pm 17^*$
	NS	137 ± 23	88 ± 18	$97 \pm 23^*$
10 min	PHYSO	135 ± 10	84 ± 14	118 ± 21
	NS	135 ± 18	84 ± 190	99 ± 25

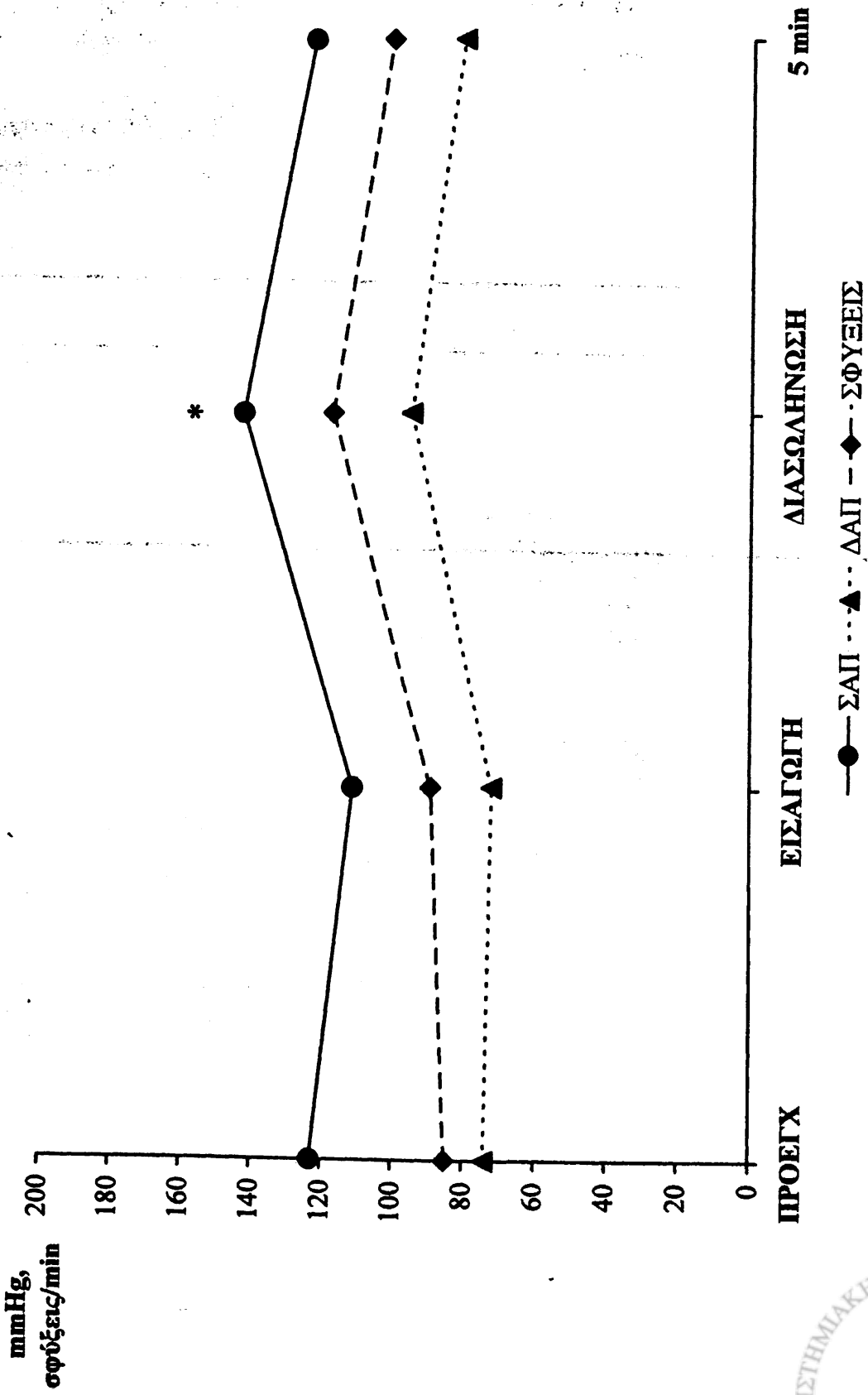
PHYSO: ομάδα φουσοστιγμίνης

NS: ομάδα φυσιολογικού ορού

*: $p < 0,05$



Αιμοδυναμικές παράμετροι



3. 2. 3 Ανάλυση BIS, EtCO₂, Etsevo, αποσωλήνωσης

Επειδή, μέχρι την συρραφή του δέρματος, δεν είχε γίνει ακόμα καμία παρέμβαση, οι δύο ομάδες θεωρήθηκαν ως μία. Η μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση του BIS πριν τη διασωλήνωση ήταν $18 \pm 9,6$ και δεν διέφερε με την αντίστοιχη τιμή αμέσως μετά τη διασωλήνωση που ήταν $20 \pm 9,6$. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο BIS σε κανένα από τα χρονικά σημεία που καταγράφηκαν, (Πίνακας 13, Εικόνα 13), ούτε κατά την αποσωλήνωση.

Πίνακας 13. Το BIS αμέσως πριν, 5, 8, 10 min μετά τη χορήγηση φυσοστιγμίνης ή φυσιολογικού ορού και κατά την αποσωλήνωση. Οι τιμές είναι μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση.

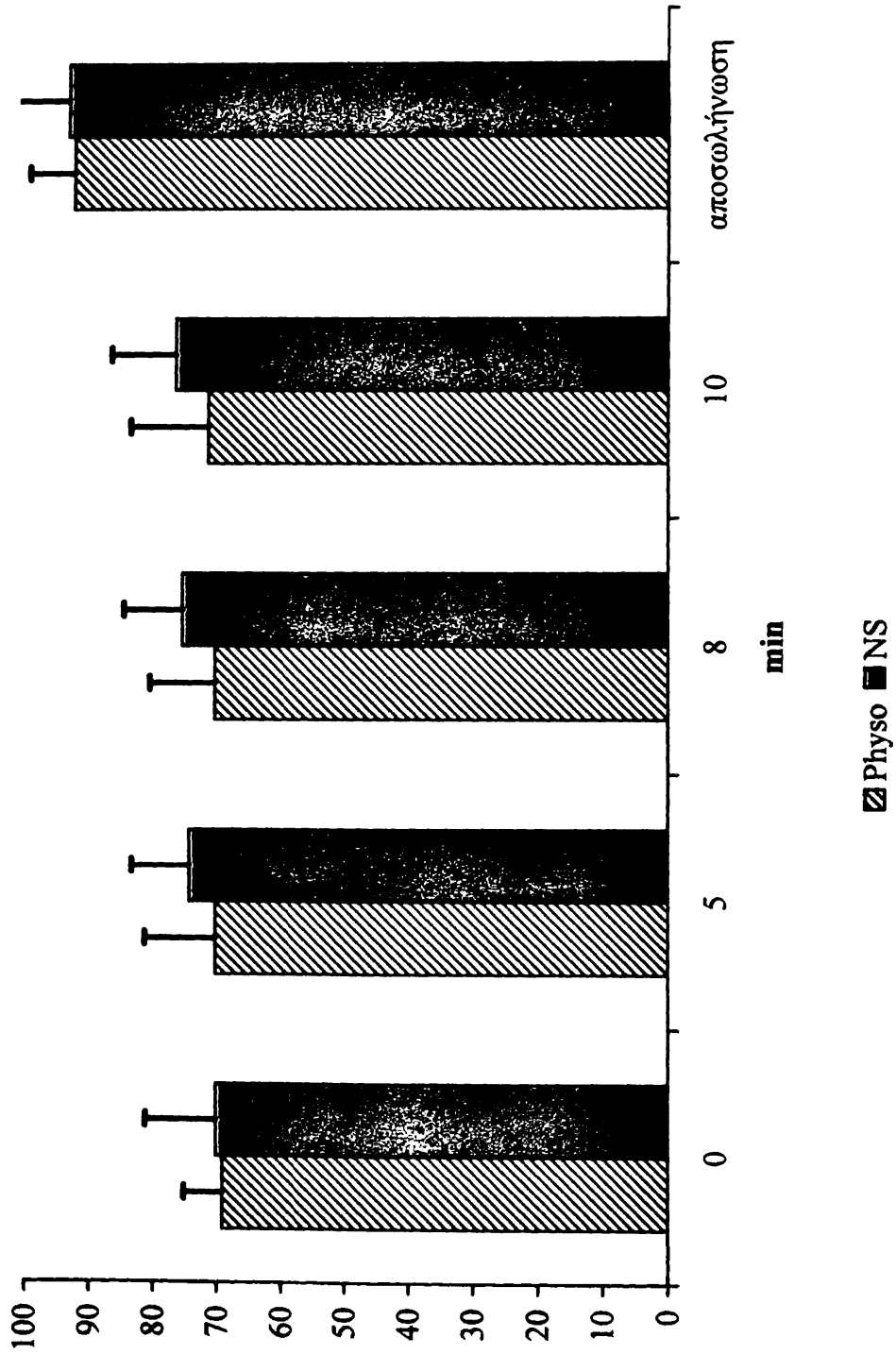
	BIS				
	0 min	5 min	8 min	10min	αποσωλ.
PHYSO	69 ± 6	70 ± 11	70 ± 10	71 ± 12	92 ± 7
NS	70 ± 11	74 ± 9	75 ± 9	76 ± 10	93 ± 9

PHYSO: ομάδα φυσοστιγμίνης

NS: ομάδα φυσιολογικού ορού



BIS



Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους στον χρόνο αποσωλήνωσης, που ήταν ο χρόνος από την στιγμή μηδενισμού της Fisevo ως τη στιγμή της αποσωλήνωσης ($4,4 \pm 2,8$ min για την ομάδα PHYSO και $5,2 \pm 2,5$ min για την ομάδα NS).

Κατά την στιγμή της αποσωλήνωσης, οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς το Etsevo που ήταν $0,18\% \pm 0,06$ για την ομάδα της PHYSO και $0,15\% \pm 0,05$ για την ομάδα του NS. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς το EtCO₂, σε καμία χρονική στιγμή (Πίνακας 14).

Πίνακας 14. Το EtCO₂ (mmHg), αμέσως πριν, 5, 8, 10 min μετά τη χορήγηση φυσοστιγμίνης ή φυσιολογικού ορού. Οι τιμές είναι μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση.

		EtCO ₂
0 min	PHYSO	$32,6 \pm 2,1$
	NS	$33,1 \pm 2,8$
5 min	PHYSO	$33,4 \pm 2,3$
	NS	$33,5 \pm 2,4$
8 min	PHYSO	$32,3 \pm 7,6$
	NS	$33,7 \pm 2,6$
10 min	PHYSO	$33,5 \pm 2,3$
	NS	$33,8 \pm 3$

PHYSO: ομάδα φυσοστιγμίνης

NS: ομάδα φυσιολογικού ορού



3. 2. 4 Ανάλυση των δεδομένων αφύπνισης

Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά σε καμία χρονική στιγμή, όσον αφορά στον προανατολισμό. Αμέσως μετά την αποσωλήνωση 19 ασθενείς (95%) στην ομάδα PHYSO και 17 ασθενείς (85%) της ομάδας NS, είχαν βαθμολογία 4 (Πίνακας 15, Εικόνα 14). Δεκαπέντε, αλλά και τριάντα λεπτά μετά την αποσωλήνωση, όλες οι ασθενείς ήταν πλήρως προανατολισμένες.

Πίνακας 15. Ο προανατολισμός, αμέσως μετά την αποσωλήνωση.

Οι τιμές είναι: % ασθενών (αριθμός ασθενών).

ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ			
	0-2	3	4
PHYSO	0% (0)	5% (1)	95% (19)
NS	0% (0)	15% (3)	85% (17)

PHYSO: ομάδα φυσιοστιγμίνης

NS: ομάδα φυσιολογικού ορού

0: δεν απαντά σωστά σε καμία από τις τέσσερις ερωτήσεις

1: απαντά σωστά σε μία από τις τέσσερις ερωτήσεις

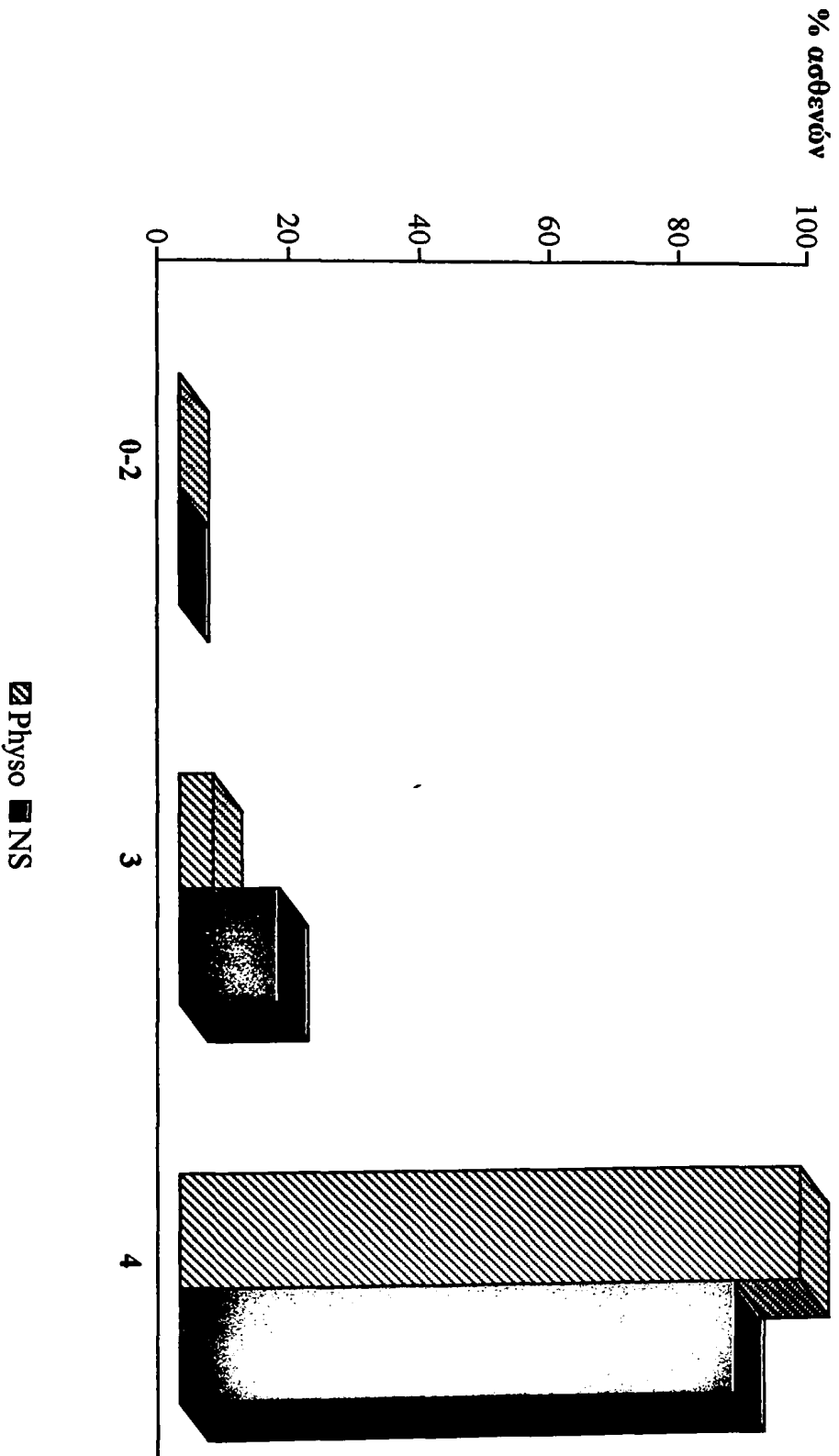
2: απαντά σωστά σε δύο από τις τέσσερις ερωτήσεις

3: απαντά σωστά σε τρεις από τις τέσσερις ερωτήσεις

4: απαντά σωστά και στις τέσσερις ερωτήσεις



Προσανατολισμός



Εικόνα 14



Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σε καμία χρονική στιγμή στην καταστολή. Αμέσως μετά την αποσωλήνωση, 13 ασθενείς (65%) στην ομάδα PHYSO και 16 ασθενείς (80%) στην ομάδα NS είχαν βαθμολογία 2 (πλήρης εγρήγορση), 7 ασθενείς (35%) στην ομάδα PHYSO και 3 ασθενείς (15%) στην ομάδα NS είχαν βαθμολογία 1 (κοιμισμένες που αφυπνίζονται εύκολα) και μόνο μία ασθενής (5%) στην ομάδα του NS είχε βαθμολογία 0 (κοιμισμένη) (Πίνακας 16, Εικόνα 15). Δεκαπέντε λεπτά μετά την αποσωλήνωση, 95% των ασθενών και στις δύο ομάδες ήταν σε πλήρη εγρήγορση και μόνο μία ασθενής σε κάθε ομάδα ήταν κοιμισμένη. Τριάντα λεπτά μετά την αποσωλήνωση όλες οι ασθενείς ήταν σε πλήρη εγρήγορση.

Πίνακας 16. Η καταστολή, αμέσως μετά την αποσωλήνωση.

Οι τιμές είναι: % ασθενών (αριθμός ασθενών).

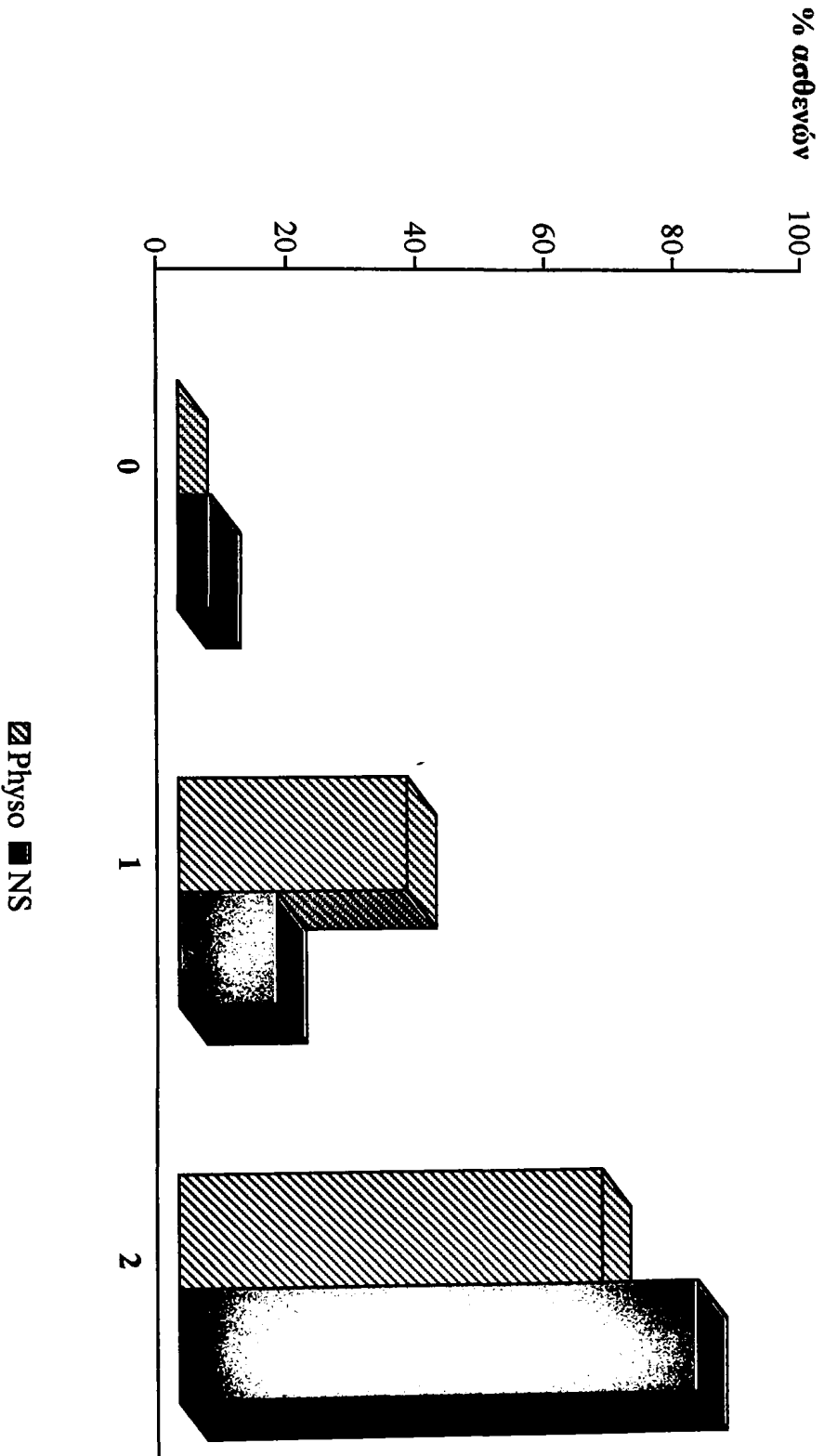
ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ			
	Κοιμισμένες	Κοιμισμένες που αφυπνίζονται εύκολα	Πλήρης εγρήγορση
PHYSO	0% (0)	35% (7)	65% (13)
NS	5% (1)	15% (3)	80% (16)

PHYSO: ομάδα φυσοστιγμίνης

NS: ομάδα φυσιολογικού ορού



Καταστολή



Εικόνα 15



Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους, ως προς την ικανότητα καθίσματος στο χειρουργικό τραπέζι, με ή χωρίς βοήθεια. Μελετήθηκαν 19 ασθενείς στην ομάδα PHYSO και 18 ασθενείς στην ομάδα NS. Αμέσως μετά την αποσωλήνωση 15 ασθενείς (78,9%) στην ομάδα PHYSO και 14 ασθενείς (77,8%) στην ομάδα NS, είχαν την ικανότητα να κάθονται μόνες τους στο χειρουργικό τραπέζι, ενώ 4 ασθενείς (21,1%) στην ομάδα της PHYSO και 4 ασθενείς (22,2%) στην ομάδα του NS χρειάστηκαν βοήθεια (Πίνακας 17, Εικόνα 16). Δεκαπέντε και τριάντα λεπτά μετά την αποσωλήνωση, όλες οι ασθενείς μπορούσαν να καθίσουν χωρίς βοήθεια.

Πίνακας 17. Η ικανότητα καθίσματος αμέσως μετά την αποσωλήνωση. Οι τιμές είναι: % ασθενών (αριθμός ασθενών).

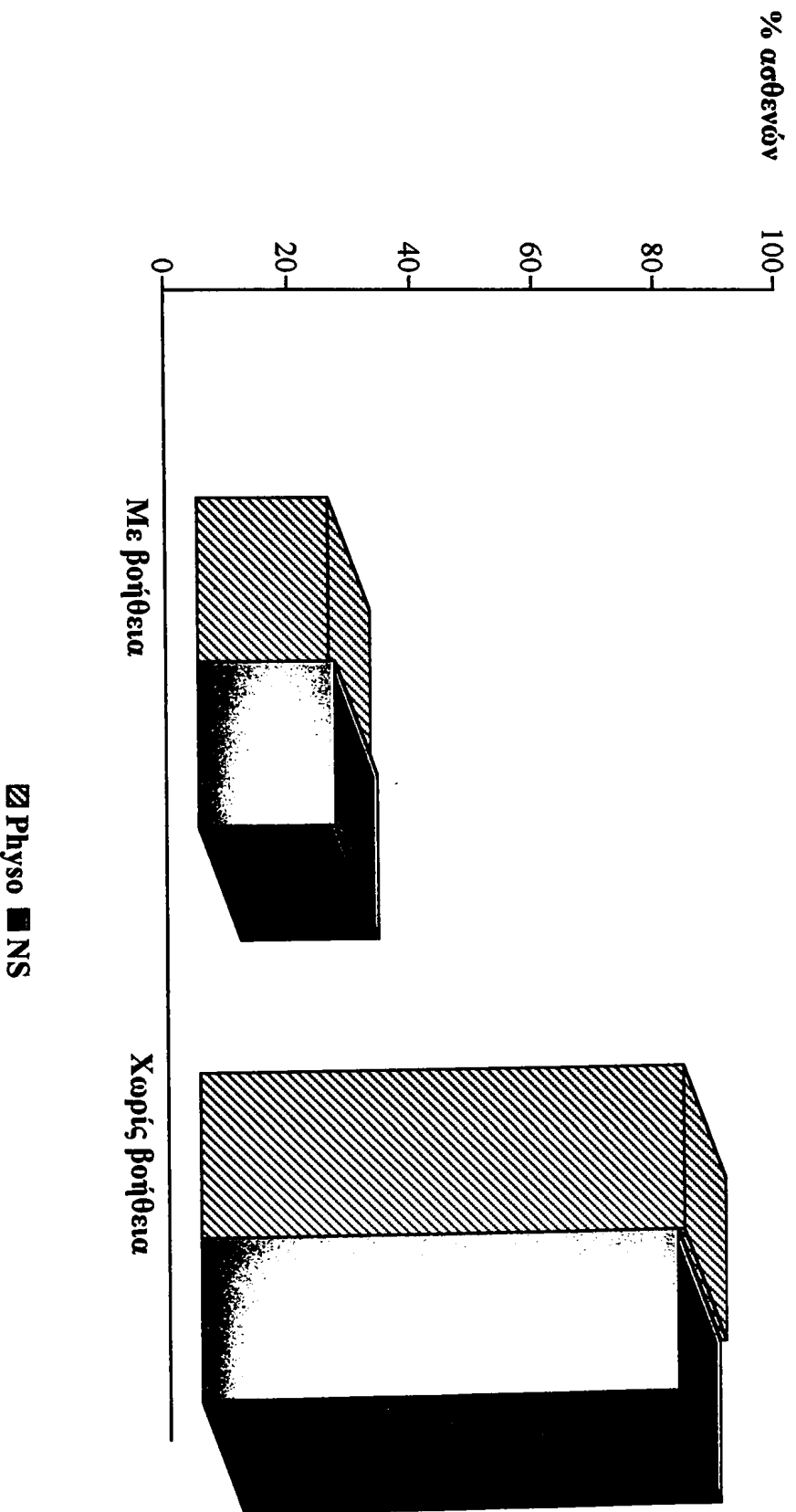
ΚΑΘΙΣΜΑ		
	Με βοήθεια	Χωρίς βοήθεια
PHYSO	21,1% (4)	78,9% (15)
NS	22,2% (4)	77,8% (14)

PHYSO: ομάδα φυσοστιγμίνης

NS: ομάδα φυσιολογικού ορού



Κάθισμα



Εικόνα 16



Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, μεταξύ των ομάδων στις επιδόσεις κατά τη δοκιμασία «συλλογής των σπύρων» προεγχειρητικά, αμέσως, 15 και 30 min μετά την αποσωλήνωση (Πίνακας 18, Εικόνα 17).

Πίνακας 18. Οι χρονικές επιδόσεις (sec) κατά την δοκιμασία «συλλογής των σπύρων», προεγχειρητικά, αμέσως, 15 min και 30 min μετά την αποσωλήνωση.

Οι τιμές είναι μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση.

TAXYTHTA SYLLOGHES TON SPIRTON

	X_{π}	X_0	X_{15}	X_{30}
PHYSO	6,5 ± 1,6	10,7 ± 7	6,9 ± 2,1	6,3 ± 1,8
NS	7 ± 1,2	13,2 ± 8,4	9,1 ± 3,3	8,2 ± 2,5

PHYSO: ομάδα φυσοστιγμίνης

NS: ομάδα φυσιολογικού ορού

X_{π} : προεγχειρητικά

X_0 : αμέσως μετά την αποσωλήνωση

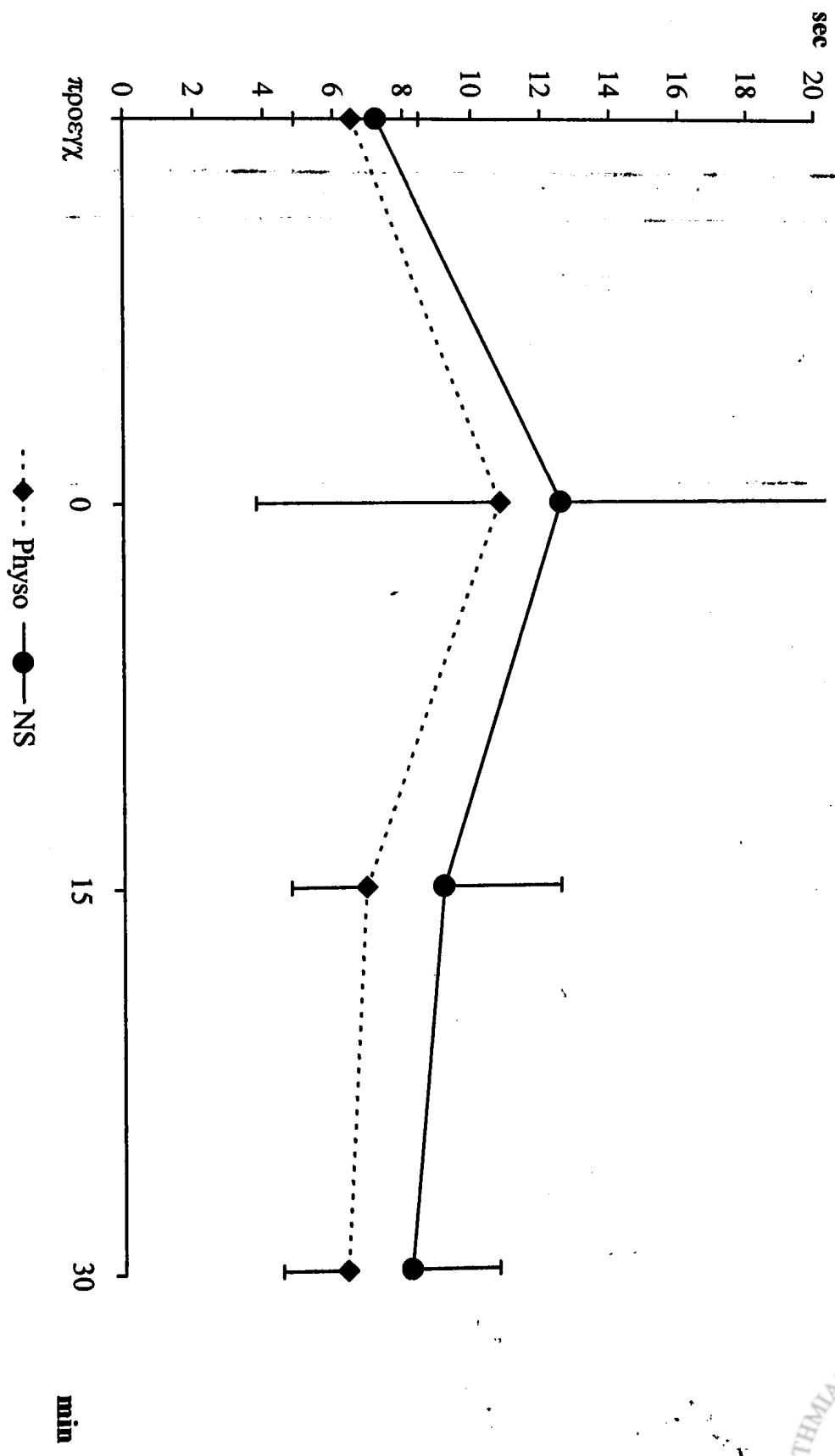
X_{15} : 15 min μετά την αποσωλήνωση

X_{30} : 30 min μετά την αποσωλήνωση

Επίσης δεν υπήρχε διαφορά, ανάμεσα στις δύο ομάδες, ως προς την συχνότητα εμφάνισης ναυτίας ή εμέτου για χρονικό διάστημα 30 min μετά το τέλος της επέμβασης. Μόνο μία ασθενής στην κάθε ομάδα, εμφάνισε έμετο, που αντιμετωπίστηκε με χορήγηση 4 mg οντασετρόνης iv.



Συλλογή στίρτων



Εικόνα 17



4.0 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

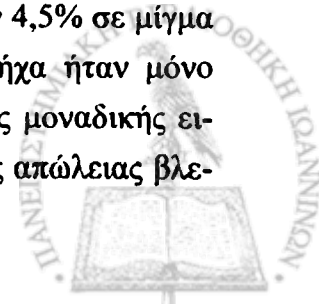
4.1 ΜΕΛΕΤΗ Ι

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας, έδειξαν ότι, το σεβοφλουράνιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια, ως μοναδικός αναισθητικός παράγοντας, τόσο για την εισαγωγή, όσο και για τη διατήρηση της αναισθησίας, σε επεμβάσεις μικρής ή μεσαίας βαρύτητας και περιορισμένης διάρκειας.

Η απώλεια του βλεφαρικού αντανακλαστικού επήλθε σε 56 ± 17 sec και η τοποθέτηση της ΛΜ ήταν δυνατή 3 min μετά την έναρξη της αναισθησίας, χωρίς μυοχάλαση. Η επιλογή της συγκεκριμένης χρονικής στιγμής για την τοποθέτηση της ΛΜ, έγινε αφού αποδείχτηκε ως καταλληλότερη, μετά από πιλοτική μελέτη. Τα συμβάματα κατά την εισαγωγή και τοποθέτηση της ΛΜ, ήταν ελάχιστα. Μόνο δύο ασθενείς παρουσίασαν βήχα κατά την εισαγωγή της ΛΜ, ενώ καμία δεν εμφάνισε λαρυγγόσπασμο και εκπνευστικό συριγμό. Στη μελέτη μας 69% των ασθενών, εμφάνισαν κινητική αντίδραση κατά την εισαγωγή της ΛΜ, που όμως δεν εμπόδισε την διαδικασία. Ακόμη 34,5% των ασθενών, εμφάνισαν ήπια αντίσταση της κάτω γνάθου και μόνο μία ασθενής, εμφάνισε έντονη αντίσταση, χωρίς όμως να παρεμποδίζεται η διάνοιξη του στόματος. Επίσης, μόνο μία ασθενής δάκρυσε κατά την τοποθέτηση της ΛΜ.

Ο χρόνος απώλειας του βλεφαρικού αντανακλαστικού στην μελέτη μας, ήταν παρόμοιος με αυτόν της μελέτης των Muzi και συν., (1 min). Σ' αυτή τη μελέτη, ο κατάλληλος χρόνος για την τοποθέτηση της ΛΜ ήταν 1,7 min, σε Fisevo 7% σε μίγμα οξυγόνου 28% και πρωτοξειδίου 66%, ενώ η εισαγωγή γινόταν με τη μέθοδο των τριών μέγιστων εισπνοών.¹⁹⁰ Σε μελέτη των Smith και συν., χορηγήθηκε σε μια ομάδα ασθενών 5% σεβοφλουράνιο σε μίγμα οξυγόνου - πρωτοξειδίου και η αναισθησία επήλθε σε 109 ± 25 sec, ενώ κανένας ασθενής δεν παρουσίασε βήχα, άπνοια ή λαρυγγόσπασμο.²⁷ Σε μελέτη των Yurino και συν., η εισαγωγή σε ομάδα εθελοντών έγινε, ξεκινώντας από 0,5%, με προοδευτικά αυξανόμενες συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου κατά 0,5% κάθε 3 - 4 εισπνοές μέχρι την τιμή των 4,5%, σε μίγμα οξυγόνου - πρωτοξειδίου. Σ' αυτή τη μελέτη, ως χρόνος απώλειας της συνείδησης θεωρήθηκε ο χρόνος απώλειας της λεκτικής απάντησης, ο οποίος ήταν 108 ± 19 sec, δηλ. αρκετά παρατεταμένος, σε σχέση με τον αντίστοιχο χρόνο της μελέτης μας. Σ' αυτή τη μελέτη δεν παρουσιάστηκε λαρυγγόσπασμος, ενώ ήπιος βήχας που δεν προκαλούσε αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης, παρουσιάστηκε μόνο στο 12% των ασθενών.²⁸

Ταχύτεροι χρόνοι απώλειας του βλεφαρικού αντανακλαστικού, παρατηρήθηκαν, όταν η εισαγωγή έγινε με τη μέθοδο της μοναδικής εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας. Σε μελέτη των Yurino και συν., ο χρόνος απώλειας του βλεφαρικού αντανακλαστικού, με την προαναφερθείσα τεχνική, ελαττωνόταν σημαντικά σε 54 ± 10 sec, όταν η Fisevo ήταν 4,5% σε μίγμα οξυγόνου - πρωτοξειδίου, ενώ στην ίδια μελέτη το ποσοστό εμφάνισης βήχα ήταν μόνο 6,3%.²⁸ Οι ίδιοι μελετητές σε μεταγενέστερη μελέτη τους, με την μέθοδο της μοναδικής εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας, κατάφεραν να επιτύχουν ταχύτερους χρόνους απώλειας βλε-



φαρικού αντανακλαστικού (41 ± 16 sec), όταν αύξησαν τη συγκέντρωση του εισπνεόμενου σεβοφλουρανίου σε 7,5%, σε μίγμα οξυγόνου - πρωτοξειδίου.³⁰

Στη μελέτη των Molloy και συν., συγκρίθηκαν οι συνθήκες τοποθέτησης της ΛΜ, μεταξύ ομάδων που έλαβαν προποφύλη και 8% σεβοφλουράνιο, με την τεχνική της μοναδικής εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας και βρέθηκε ότι οι καλύτερες συνθήκες τοποθέτησης της ΛΜ στην ομάδα του σεβοφλουρανίου ήταν 2,2 min από την έναρξη της αναισθησίας. Η συχνότητα κινητικής απάντησης ήταν 68%, ποσοστό που ταιριάζει απόλυτα και με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, ενώ η συχνότητα εμφάνισης βήχα και λαρυγγόσπασμου ήταν αρκετά υψηλότερη (11%).¹⁹¹ Πιθανώς, η μικρή καθυστέρηση στην τοποθέτηση της ΛΜ στις ασθενείς της μελέτης μας, να εξασφάλιζε καλύτερες συνθήκες τοποθέτησης. Σε παρόμοια μελέτη των Τί και συν., με την τεχνική της μοναδικής εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας σε σεβοφλουράνιο 8%, ο χρόνος απώλειας συνείδησης, που θεωρήθηκε ο χρόνος απώλειας της λεκτικής απάντησης, ήταν 40 sec, ενώ ο χρόνος εισαγωγής της ΛΜ ήταν 2 min περίπου. Όμως, μόνο το 55% των ασθενών είχαν ικανοποιητικές συνθήκες διάνοιξης του στόματος, ενώ 26% των περιπτώσεων παρουσίασαν άπνοια.¹⁹²

Οι Nakata και συν., βρήκαν σε μελέτη τους ότι, οι κατά 50% και 95% αποτελεσματικότερες χρονικές συνθήκες, για την τοποθέτηση της λαρυγγικής μάσκας, με μοναδική εισπνοή ζωτικής χωρητικότητας σε σεβοφλουράνιο 5%, είναι 164 και 261 sec αντίστοιχα.¹⁹³ Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με την επιλογή στη μελέτη μας των 3 min, από την έναρξη της αναισθησίας, ως ελάχιστος χρόνος αναμονής για την εισαγωγή της ΛΜ.

Όσον αφορά στις ΚΣ, δεν παρατηρήθηκε αξιόλογη μεταβολή, παρά μόνο μετά την εισαγωγή της ΛΜ, όταν παρατηρήθηκε αύξηση των σφύξεων κατά 30%, σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές ($p < 0,001$) καθώς και στο τέλος της αναισθησίας, σε Fisevo 0,9%, όταν παρατηρήθηκε αύξηση των σφύξεων κατά 10% ($p < 0,001$), σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές. Τα αποτελέσματα αυτά, συμφωνούν με την πλειοψηφία των βιβλιογραφικών δεδομένων, που υποστηρίζουν ότι το σεβοφλουράνιο δεν επηρεάζει τον καρδιακό ρυθμό. Στη μελέτη των Ebert και συν., όταν το σεβοφλουράνιο χορηγήθηκε σε νεαρούς εθελοντές σε συγκεντρώσεις 1% έως 3%, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στις ΚΣ. Ακόμη, το σεβοφλουράνιο δεν προκαλούσε ταχυκαρδία σε απότομες μεταβολές της εισπνευστικής συγκέντρωσης.³⁷ Αντίθετα, το δεσφλουράνιο και σε μικρότερο βαθμό το ισοφλουράνιο προκαλούν ταχυκαρδία όταν πρωτοχορηγηθούν στα εισπνεόμενα αέρια ή όταν αυξάνεται η εισπνευστική τους συγκέντρωση, πιθανώς λόγω διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος εξαιτίας ερεθισμού των ανώτερων αεραγωγών.¹⁹⁴ Επίσης, στη συγκριτική μελέτη των Frink και συν., μελετήθηκε το σεβοφλουράνιο και το ισοφλουράνιο, σε ασθενείς ASA I - II που είχαν λάβει προνάρκωση με μιδαζολάμη. Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με πεντοθάλη, ενώ η διατήρηση στην αναισθησία έγινε με πτητικό αναισθητικό, σε συγκεντρώσεις τέτοιες ώστε, η συστολική αρτηριακή πίεση να διατηρείται στο $\pm 20\%$, η ομάδα του σεβοφλουρανίου παρουσίασε σημαντικά λιγότερες σφύξεις από ότι η ομάδα του ισοφλουρανίου.⁶⁶ Το σεβοφλουράνιο έχει χορηγηθεί χωρίς επιπλοκές, για την αναισθησία σε εξαίρεση φαιοχρωμοκυττώματος.¹⁹⁵

Σχετικά με τις μεταβολές της ΜΑΠ τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν μία προοδευτική ελάττωση διεγχειρητικά, με την πάροδο του χρόνου, έως 20% σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές ($p < 0,05$), ενώ αμέσως μετά την τοποθέτηση της ΛΜ παρατηρήθηκε αύξηση κατά 18% σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές ($p < 0,001$). Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με αυτά των Ebert και συν., οι οποίοι διαπίστωσαν ελάττωση της ΜΑΠ κατά 30% σε εθελοντές, όταν η FiSevo ήταν 1,2 MAC.³⁷ Στη μελέτη των Malan και συν., βρέθηκε ότι, το σεβοφλουράνιο σε υψηλές MAC, έχει μικρότερη επίπτωση υπότασης σε σχέση με το ισοφλουράνιο.⁶¹

Τριάντα λεπτά μετά την έναρξη της αναισθησίας, παρατηρήθηκε αύξηση του EtCO₂ (42 ± 6 mmHg) κατά 17% σε σχέση με την τιμή αμέσως μετά την τοποθέτηση της ΛΜ ($p < 0,05$), που όμως παρέμενε σε αποδεκτά όρια για την διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, που δείχνουν ότι το σεβοφλουράνιο, όπως και τα άλλα πτητικά, προκαλεί αναπνευστική καταστολή, προκαλώντας μείωση του κατά λεπτό αερισμού και αύξηση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου.⁴¹

Στη μελέτη μας, χρησιμοποιήσαμε τρεις κλινικές δοκιμασίες για να εκτιμήσουμε την άμεση ανάνηψη. Η πρώτη δοκιμασία αφορούσε στον προσανατολισμό, διότι είναι μία ανώτερη εγκεφαλική λειτουργία που επανέρχεται αμέσως μετά την αφύπνιση. Η δεύτερη δοκιμασία, έχει χρησιμοποιηθεί και από άλλους ερευνητές και αφορούσε στην ικανότητα καθίσματος χωρίς βοήθεια.¹⁹⁶ Τέλος, η δοκιμασία συλλογής των σπύριτων, είναι καλός δείκτης τόσο του συντονισμού και της επιδεξιότητας, όσο και της συγκέντρωσης των ασθενών¹⁹⁷ και είναι δυνατόν να επιτευχθεί ένα αξιόπιστο αποτέλεσμα αναφοράς, χρησιμοποιώντας το επικρατέστερο άνω άκρο. Η δοκιμασία αυτή παρέχει επίσης έναν ικανοποιητικό βαθμό «ενδιαφέροντος» και μπορεί να επιτελεστεί εύκολα πριν και μετά την αναισθησία.

Αμέσως μετά την αφαίρεση της ΛΜ, το 40% των ασθενών ήταν πλήρως προσανατολισμένες στο χώρο, ενώ 15 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ το 93% των ασθενών ήταν πλήρως προσανατολισμένες. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα που αφορούσαν στην καταστολή: αμέσως μετά την αφαίρεση της ΛΜ, 42% των ασθενών ήταν σε πλήρη εγρήγορση ενώ 15 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ, 88% των ασθενών ήταν σε πλήρη εγρήγορση. Ακόμη, αμέσως μετά την αφαίρεση της ΛΜ 72% των ασθενών κάθισαν χωρίς καμία βοήθεια. Στη δοκιμασία «συλλογής των σπύριτων» 30 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ, η μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση ήταν $7,7 \pm 2,2$ sec και διέφερε στατιστικά σημαντικά με την αντίστοιχη προεγχειρητική τιμή, που ήταν $6,6 \pm 1,4$ sec ($p < 0,05$), χωρίς όμως αυτή η διαφορά να έχει και κλινική σημασία, εφόσον η δοκιμασία αυτή ελέγχει λεπτές κινήσεις συντονισμού και επιδεξιότητας, που πιθανώς δεν επανέρχονται πλήρως στην άμεση ανάνηψη. Επίσης, καμία ασθενής δεν εμφάνισε ναυτία ή έμετο κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την αναισθησία.

Οι συγκριτικές μελέτες μεταξύ σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου, έδειξαν ότι η ταχύτητα αφύπνισης επηρεάζεται από την διάρκεια χορήγησης του πτητικού, στην περίπτωση του ισοφλουρανίου, ενώ στην περίπτωση του σεβοφλουρανίου δεν επηρεάζεται από την διάρκεια αναισθησίας.⁶⁶ Στη μελέτη των Philip και συν., οι ασθενείς έλαβαν, είτε 0,6 MAC -

ώρες αναισθησία με σεβοφλουράνιο, είτε 0,7 MAC - ώρες αναισθησία με ισοφλουράνιο, σε συνδυασμό με χορήγηση φεντανύλης, προποφόλης και μιδαζολάμης. Η εγρήγορση ήταν ταχύτερη με το σεβοφλουράνιο, από ότι με το ισοφλουράνιο και αυτή η διαφορά παρέμενε για την πρώτη ώρα μετά την αφύπνιση, ενώ ο χρόνος εξόδου από την αίθουσα μετεγχειρητικής ανάνηψης δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες. Στην ομάδα του ισοφλουρανίου παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό ζάλης, ναυτίας και εμέτων από ότι στην ομάδα του σεβοφλουρανίου και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε για τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά.¹⁹⁸

Οι Fredman και συν., όταν μελέτησαν την προποφόλη και το σεβοφλουράνιο, ως παράγοντες διατήρησης της αναισθησίας για επεμβάσεις διάρκειας 75 min, δεν διαπίστωσαν διαφορές ως προς το χρόνο ανάνηψης, ούτε ως προς την εμφάνιση ναυτίας ή εμέτων.¹³⁰ Οι Jelish και συν., μελέτησαν τον συνδυασμό σεβοφλουρανίου - πρωτοξειδίου ή την προποφόλη, για την εισαγωγή και διατήρηση στην αναισθησία και δεν βρέθηκε καμία διαφορά, στην επίπτωση των επιπλοκών, όπως έμετος, ναυτία, υπνηλία, ρίγος, τόσο κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, όσο και κατά την αφύπνιση.¹⁹⁹

Αν και η μελέτη μας στερείται συγκριτικού δείγματος, φαίνεται ότι το σεβοφλουράνιο είναι μία από τις επιλογές του αναισθησιολόγου, για την αναισθησία σε επεμβάσεις μικρής διάρκειας και μεσαίας βαρύτητας, όπως είναι επεμβάσεις για νοσηλεία μιας ημέρας. Η προοδευτική ανάπτυξη των μονάδων για αναισθησία σε επεμβάσεις νοσηλείας μιας ημέρας, έχει ήδη ξεκινήσει εδώ και τριάντα χρόνια, πρώτα στις ΗΠΑ και ύστερα στην Ευρώπη, ενώ τελευταία και στη χώρα μας, έχουν αρχίσει οι προσπάθειες για την ανάπτυξη παρόμοιων μονάδων. Στην οικονομοτεχνική μελέτη μιας τέτοιας μονάδας, σίγουρα παίζει σημαντικό ρόλο η ανεύρεση εκείνου του αναισθητικού παράγοντα που παρέχει την καλύτερη ποιότητα αναισθησίας, τη μεγαλύτερη ασφάλεια και επιτρέπει στους ασθενείς να ανανήπτουν γρήγορα, ώστε να υπάρχει γρήγορη διακίνηση περιστατικών, ενώ ταυτόχρονα να έχει και το χαμηλότερο κόστος. Οι οικονομικές μελέτες, είναι δύσκολο να πετύχουν ακριβώς το στόχο τους, διότι το κόστος περιλαμβάνει, εκτός από την τιμή του φαρμάκου, αυτή καθ' αυτή και άλλα «κρυμμένα» έξοδα που σχετίζονται έμμεσα με το φάρμακο, όπως ανάγκη για συγχορήγηση αντιεμετικών, ή / και περισσότερες ώρες απασχόλησης του νοσηλευτικού προσωπικού στην ανάνηψη.

Σε διπλή τυφλή μελέτη των Smith και συν., συγκρίθηκε η συνεχής με αυτορρυθμιζόμενη αντλία χορήγηση προποφόλης, με το σεβοφλουράνιο. Το κόστος ήταν χαμηλότερο στην περίπτωση του σεβοφλουρανίου.²⁰⁰ Αλλά και η έρευνα των Boldt και συν., έδειξε, ότι ενώ δεν υπήρχε διαφορά στο κόστος μεταξύ των πτητικών αναισθητικών (σεβοφλουράνιο, ισοφλουράνιο, δεσφλουράνιο), το κόστος της συνεχούς έγχυσης προποφόλης, ήταν πολύ μεγαλύτερο.²⁰¹

Συμπερασματικά, το σεβοφλουράνιο, είναι ένα πτητικό αναισθητικό, που σε επεμβάσεις μικρής ή μεσαίας βαρύτητας και σύντομης διάρκειας, λόγω των φυσικών ιδιοτήτων του και της απουσίας ερεθισμού των ανώτερων αεραγωγών, επιτρέπει την ασφαλή και γρήγορη εισαγωγή στην αναισθησία σε Fisevo 8%, την εισαγωγή ΛΜ χωρίς την χορήγηση μυοχαλασης, τη διατήρηση της αυτόματη αναπνοής και της καρδιαγγειακής σταθερότητα διεγχειρητι-

κά σε Eitσενσ 3%, αλλά και την ταχεία ανάνηψη, χωρίς μετεγχειρητικές επιπλοκές, όπως είναι η ναυτία και ο έμετος.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΔΙΑΙΤΗΡΑ

4.2 ΜΕΛΕΤΗ ΙΙ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, η φυσοστιγμίνη δεν επιδρά στην ελαφρά αναισθησία με σεβοφλουράνιο, ούτε επιταχύνει την άμεση ανάνηψη, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τον προσανατολισμό, την καταστολή, την ικανότητα καθίσματος και τη δοκιμασία συλλογής των σπύρων.

Το σεβοφλουράνιο, χορηγήθηκε ως μοναδικός αναισθητικός παράγοντας, ώστε να αποφύγουμε αλληλεπιδράσεις από συγχορήγηση άλλων κατασταλτικών του ΚΝΣ. Η τιμή του BIS χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να εκτιμηθεί η πιθανή μεταβολή του βάθους της αναισθησίας, σε σταθερές συνθήκες αναισθησίας σε Etsevo 0,6%. Χρησιμοποιήσαμε μυοχάλαση, για να ελαχιστοποιήσουμε τον κίνδυνο των παρασίτων στην καταγραφή του BIS, εξαιτίας της κίνησης των ασθενών. Η επιλογή της τιμής του BIS 30 - 40, ως επαρκές αναισθητικό βάθος, έγινε με βάση τις πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές, ότι σε τιμές BIS μικρότερες των 50, δεν παρατηρείται επίγνωση.²⁰² Υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ του βάθους της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο και του BIS.^{39,203}

Οι καταγραφές των ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΚΣ και BIS κατά την διασωλήνωση, δείχνουν ότι, το BIS δεν μπορεί να προβλέψει αιμοδυναμικές μεταβολές που σχετίζονται με τη λαρυγγοσκόπηση. Το γεγονός ότι δεν υπάρχει σταθερή συσχέτιση του BIS, με αιμοδυναμικές μεταβολές που παρατηρούνται στη διασωλήνωση ή σε χειρουργικό ερέθισμα, πιθανώς οφείλεται στην ποικιλία των αναισθητικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται και / ή στην διαφορετική έκδοση του BIS που χρησιμοποιήθηκε σε αντίστοιχες μελέτες.^{38,204,205}

Η μελέτη ξεκίνησε μετά την συρραφή του δέρματος, ώστε να εξαλειφθεί η αλληλεπίδραση του χειρουργικού ερεθίσματος με το βάθος της αναισθησίας. Η επιλογή της χορηγηθείσας δόσης της φυσοστιγμίνης, έγινε βάσει προηγούμενων μελετών που ανέφεραν θεραπευτικά αποτελέσματα σε παρόμοια δοσολογικά σχήματα.^{206,207} Η διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων στο μονήρη πυρήνα συμμετέχει στην φυσιολογία του εμέτου, γι αυτό το λόγο χορηγήσαμε πολλαπλή αντιεμετική αγωγή και στις δύο ομάδες, προκειμένου να ελαχιστοποιήσουμε το σφάλμα κατά την έρευνα.

Αν και η φυσοστιγμίνη, έχει χολινεργική δράση, στη μελέτη μας παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των ΚΣ, 8 min μετά τη χορήγηση της, χωρίς να συνοδεύεται από κάποια μεταβολή στην αρτηριακή πίεση. Η ενδοφλέβια χορήγηση φυσοστιγμίνης σε επίμυς, αναισθητοποιημένους και μη, φαίνεται να προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης,²⁰⁸ ενώ μελέτες σε αναισθητοποιημένες γάτες έδειξαν ότι προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσης.²⁰⁹ Οι Shulz και συν., βρήκαν ότι η φυσοστιγμίνη αυξάνει τα επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα αναισθητοποιημένων ποντικών, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει και την ταχυκαρδία που παρατηρήσαμε στην μελέτη μας.²¹⁰ Οι Ally και συν., έδειξαν, ότι η χορήγηση φυσοστιγμίνης στις κοιλίες του ΚΝΣ, προκαλεί αύξηση της ΜΑΠ και των ΚΣ σε γάτες, μάλλον λόγω διέγερσης M2 μουσκαρινικών υποδοχέων και η δράση αυτή αναστέλλεται με την αναισθησία με πεντοβαρβιτάλη.²¹¹

Στη μελέτη μας, χρησιμοποιήσαμε τρεις κλινικές δοκιμασίες για να εκτιμήσουμε την άμεση ανάνηψη. Η πρώτη δοκιμασία αφορούσε στον προσανατολισμό, διότι είναι μία ανώτερη εγκεφαλική λειτουργία που επανέρχεται αμέσως μετά την αφύπνιση. Η δεύτερη δοκιμασία έχει χρησιμοποιηθεί και από άλλους ερευνητές και αφορούσε στην ικανότητα καθίσματος χωρίς βοήθεια.¹⁹⁶ Τέλος η δοκιμασία συλλογής των σπύριτων, είναι καλός δείκτης τόσο του συντονισμού και της επιδεξιότητας, όσο και της συγκέντρωσης των ασθενών και είναι δυνατόν να επιτευχθεί ένα αξιόπιστο αποτέλεσμα αναφοράς, χρησιμοποιώντας το επικρατέστερο άνω άκρο.¹⁹⁷ Η δοκιμασία αυτή παρέχει επίσης έναν ικανοποιητικό βαθμό «ενδιαφέροντος», και μπορεί να επιτελεστεί εύκολα πριν και μετά την αναισθησία.

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα πτητικά αναισθητικά, προκαλούν αναισθησία παραμένει άγνωστος. Πρόσφατα δεδομένα όμως δείχνουν, ότι τα πτητικά αλληλεπιδρούν με τους χολινεργικούς νευρώνες του ΚΝΣ. Μέχρι σήμερα οι χολινεργικές οδοί του ΚΝΣ, έχουν σε μεγάλο βαθμό οργανωθεί και χαρτογραφηθεί:

- 1) με παρασκευή αντισωμάτων έναντι της χολίνης-Ο-ακετυλτρανσφεράσης, του ενζύμου που συνθέτει την ακετυλχολίνη και
- 2) με την ανάπτυξη τεχνικών, για την *in situ* υβριδοποίηση του mRNA της ακετυλχολινεστεράσης. Με αυτές τις τεχνικές διαπιστώθηκε, ότι τα χολινεργικά συστήματα συμπεριλαμβάνουν δύο ομάδες πυρήνων: την ομάδα των πυρήνων του στελέχους και την ομάδα των πυρήνων του βασικού πρόσθιου εμβρυϊκού εγκεφαλικού κυστιδίου. Επίσης, σεροτονινεργικές οδοί με παρόμοια κατανομή, συνυπάρχουν με τις χολινεργικές οδούς, επηρεάζοντας τη συνείδηση.²¹² Ακόμα πιο εξειδικευμένες τεχνικές προσδιορισμού των χολινεργικών οδών έχουν δείξει ότι οι μουσκαρινικοί και οι νικοτινικοί υποδοχείς έχουν τελείως διαφορετική τοπογραφική κατανομή. Στο φλοιό και στον υπόκαμπο, όπου καταλήγουν οι απολήξεις από τα βασικά γάγγλια, επικρατούν κυρίως οι M1 μουσκαρινικοί υποδοχείς και ακολουθούν οι υποκατηγορίες M2, M4 και M3. Τα προσαγωγά ερεθίσματα στους πρωτεύοντες χολινεργικούς πυρήνες προέρχονται από περιοχές του φλοιού, του υπόκαμπου, του ακτινωτού στεφάνου, του θαλάμου, του υποθαλάμου, της αμυγδαλής και πυρήνων του στελέχους. Τα κυριότερα προσαγωγά ερεθίσματα στους χολινεργικούς πυρήνες είναι σεροτονινεργικά, (νορ)αδρενεργικά, ντοπαμινεργικά, GABAμινεργικά.²¹²

Τα πτητικά αναισθητικά φαίνεται ότι δρουν ανασταλτικά στα χολινεργικά συστήματα με τρεις μηχανισμούς: 1) αναστέλλουν τη διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων με δράση απευθείας πάνω στον υποδοχέα ή / και στο σύμπλεγμα της πρωτεΐνης G.^{213,214} 2) αναστέλλουν την υποομάδα των νικοτινικών υποδοχέων $\alpha_4\beta_2$ ^{215,216} και τέλος 3) αναστέλλουν την απελευθέρωση ακετυλχολίνης στο ΚΝΣ.²¹⁷

Παρόλα αυτά, οι παραπάνω μηχανισμοί δεν είναι απαραίτητα υπεύθυνοι για την αναισθητική δράση των πτητικών αναισθητικών. Οι Shishino και συν., μελέτησαν την επίδραση ισοδύναμων αναισθητικών συγκεντρώσεων ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου, και πρωτοξειδίου στην απελευθέρωση ακετυλχολίνης από τον εγκεφαλικό φλοιό επίμυων. Διαπίστωσαν ότι αν και τα δύο πτητικά, αναστέλλουν την απελευθέρωση ακετυλχολίνης, ενώ το πρωτοξει-

διο την αυξάνει, τα πειραματόζωα παρέμεναν σε κατάσταση ηρεμίας και στην περίπτωση του πρωτοξειδίου. Αυτό το αποτέλεσμα, μας οδηγεί στην υπόθεση ότι, η καταστολή των χολινεργικών οδών, πιθανώς να μην είναι ο κύριος μηχανισμός της πρόκλησης αναισθησίας, αλλά το αποτέλεσμα μιας άγνωστης ακόμα δράσης των πτητικών αναισθητικών στο ΚΝΣ.²¹⁷

Τα δεδομένα της μελέτης μας, συμφωνούν με αυτά άλλων μελετών, όπου η φυσοστιγμίνη δεν ευόδωσε την άμεση ανάνηψη, μετά από αναισθησία με πρωτοξειδίο - ενφλουράνιο,²¹⁸ αλοθάνιο,²¹⁹ μεθοεξιτόνη,²²⁰ ή καταστολή με διαζεπάμη.²²¹ Οι Drummond και συν., έδειξαν ότι η φυσοστιγμίνη, δεν επιτάχυνε την ανάνηψη μετά αναισθησία με κεταμίνη, ούτε ελάττωσε τα διεγερτικά φαινόμενα, όπως τους εφιάλτες και τις παραισθήσεις. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι, όταν η φυσοστιγμίνη χορηγούνταν αμέσως μετά το τέλος της αναισθησίας, η ανάνηψη των ασθενών επιβραδυνόταν. Αντίθετα, όταν η χορήγηση της φυσοστιγμίνης γινόταν 30 min μετά την τελευταία δόση κεταμίνης, δεν παρατηρούνταν επιβράδυνση της αφύπνισης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.²²² Άλλες μελέτες όμως δείχνουν ότι η φυσοστιγμίνη αναστρέφει την καταστολή του αναπνευστικού κέντρου που προκαλεί η μορφίνη,^{207,223} ή τη μετεγχειρητική υπνηλία μετά αναισθησία με αλοθάνιο,²²⁴ μιδαζολάμη,²⁰⁶ κεταμίνη,^{225,226} ή προποφόλη.²²⁷ Επίσης, η φυσοστιγμίνη φαίνεται να αυξάνει τις ανάγκες σε προποφόλη κατά την εισαγωγή στην αναισθησία.²²⁸ Αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα, ίσως να οφείλονται σε διαφορετικά αναισθητικά πρωτόκολλα, που συμπεριλαμβάνουν την χορήγηση και άλλων παραγόντων κατασταλτικών του ΚΝΣ, ή μπορεί η φυσοστιγμίνη ανάλογα με τη δόση χορήγησης, την χρονική στιγμή χορήγησης και το βάθος της αναισθησίας κατά τη χορήγηση, να έχει διαφορετικές δράσεις στο ΚΝΣ.²²⁹

Συμπερασματικά, η φυσοστιγμίνη δεν βρέθηκε να έχει κάποια δράση στην ελαφρά αναισθησία με σεβοφλουράνιο, ούτε να επισπεύδει την ανάνηψη.



5.0 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το σεβοφλουράνιο είναι ένα νέο πτητικό αναισθητικό, που οι χημικές και φυσικές του ιδιότητες το καθιστούν ιδανικό αναισθητικό παράγοντα και εναλλακτική επιλογή έναντι των αναισθητικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται σε επεμβάσεις ενηλίκων για νοσηλεία μιας ημέρας.

Τα ουσιώδη συμπεράσματα της μελέτης μας είναι τα εξής:

A) Με το σεβοφλουράνιο σε εισπνεόμενη συγκέντρωση 8% επιτυγχάνεται η γρήγορη και ασφαλής εισαγωγή στην αναισθησία, ενώ μετά την πάροδο 3 min έχει επέλθει ικανό βάθος αναισθησίας, ώστε η εισαγωγή της ΛΜ να γίνεται εύκολα, χωρίς ανεπιθύμητα συμβάματα. Διεγχειρητικά, η διατήρηση της αναισθησίας σε τελοεκνευστική συγκέντρωση 3% επιτρέπει την αυτόματη αναπνοή, όταν δεν έχουν συγχορηγηθεί, μυοχαλαρωτικά και αναλγητικά φάρμακα. Η επίδραση του σεβοφλουρανίου στο καρδιαγγειακό σύστημα δεν επέφερε μεταβολές μεγαλύτερες του 20% των προεγχειρητικών τιμών της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών σφύξεων. Η αφύπνιση χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάνηψη, χωρίς επιπλοκές. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας σε συνδυασμό με το χαμηλό κόστος του σεβοφλουρανίου, σε σχέση με το κόστος της ολικής ενδοφλέβιας αναισθησίας, το καθιστούν ένα πολύτιμο αναισθητικό φάρμακο.

B) Η φυσοστιγμίνη, ένα αντιχολινεστερασικό φάρμακο που περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, δεν φαίνεται να επηρεάζει το βάθος της αναισθησίας σε τελοεκνευστική συγκέντρωση σεβοφλουρανίου 0,6%, αλλά ούτε να επιταχύνει την ανάνηψη ασθενών στους οποίους χρησιμοποιήθηκε ως μοναδικός αναισθητικός παράγοντας το σεβοφλουράνιο.



6.0 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

6.1 ΜΕΛΕΤΗ Ι

Με την πρώτη μελέτη, εκτιμάται η δυνατότητα χορήγησης του σεβοφλουρανίου, ως μοναδικού αναισθητικού παράγοντα σε επεμβάσεις μικρής ή μεσαίας βαρύτητας και σύντομης διάρκειας. Μελετήθηκαν πενήντα επτά γυναίκες ασθενείς ASA I - II, προγραμματισμένες για βιοψία μαστού. Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με σεβοφλουράνιο 8% σε οξυγόνο, με ήρεμες αναπνοές. Καταγράφηκε η στιγμή απώλειας του βλεφαρικού αντανακλαστικού και 3 min μετά την έναρξη της αναισθησίας, γινόταν προσπάθεια εισαγωγής λαρυγγικής μάσκας (ΛΜ) No 4 (Intravent, UK) και καταγράφηκαν οι συνθήκες εισαγωγής: ο βαθμός αντίστασης της κάτω γνάθου, η εμφάνιση βήχα, κινητικής αντίδρασης, εκπνευστικού συριγμού, δακρύων και η διατήρηση ή μη της αυτόματης αναπνοής. Η διατήρηση στην αναισθησία γινόταν με αυτόματη αναπνοή σε τελοεκπνευστική συγκέντρωση σεβοφλουρανίου (Etsevo) 3% σε οξυγόνο. Καταγράφηκαν η συστολική (ΣΑΠ), η διαστολική (ΔΑΠ), η μέση (ΜΑΠ) αρτηριακή πίεση και οι καρδιακές σφύξεις (ΚΣ) προεγχειρητικά, 1 min πριν, αμέσως μετά την εισαγωγή της ΛΜ και ανά 10 min διεγχειρητικά, έως και 30 min μετά την έναρξη της αναισθησίας, καθώς και κατά την συρραφή του δέρματος σε Etsevo 0,9% σε κατάσταση εξισορρόπησης. Το τελοεκπνευστικό διοξείδιο (EtCO₂) καταγράφηκε αμέσως μετά την εισαγωγή της ΛΜ, ανά 10 min, έως 30 min μετά την έναρξη της αναισθησίας, καθώς και κατά την συρραφή του δέρματος σε Etsevo 0,9%. Αμέσως, 15 και 30 min μετά την αφαίρεση της ΛΜ, γινόταν εκτίμηση του προσανατολισμού, της καταστολής, της ικανότητας καθίσματος και της δοκιμασίας «συλλογής των σπύριτων». Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν 24 ώρες μετεγχειρητικά, για την εμφάνιση ναυτίας ή εμέτων. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 8.0 και όπου υπήρχε ένδειξη, χρησιμοποιήθηκαν οι εξής δοκιμασίες: Frequencies, ANOVA Repeated measures και X² ή Fisher's exact.

Η μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση του χρόνου απώλειας του βλεφαρικού αντανακλαστικού ήταν 56 ± 17 sec. Κατά την εισαγωγή της ΛΜ, 69,1% των ασθενών, παρουσίασαν κινητική αντίδραση, που όμως δεν εμπόδιζε την εισαγωγή της ΛΜ, 63,6% δεν παρουσίαζε αντίσταση κάτω γνάθου, ενώ 34,5% παρουσίασε ήπια αντίσταση και μόνο μία ασθενής εμφάνισε έντονη αντίσταση της κάτω γνάθου. Επίσης, 67,3% των ασθενών, διατηρούσαν αυτόματη αναπνοή κατά την εισαγωγή της ΛΜ. Καμία ασθενής δεν εμφάνισε εκπνευστικό συριγμό και μόνο δύο ασθενείς εμφάνισαν βήχα μία - δύο φορές κατά την εισαγωγή της ΛΜ, ενώ μόνο μία ασθενής δάκρυσε.

Αμέσως μετά την εισαγωγή της ΛΜ, οι ΚΣ παρουσίασαν αύξηση κατά 30% (106 ± 21) σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές (82 ± 19) (p < 0,001), ενώ διεγχειρητικά επανήλθαν στα προεγχειρητικά επίπεδα. Η ΜΑΠ αμέσως μετά την εισαγωγή της ΛΜ, αυξήθηκε κατά 18% (111 ± 21) σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές (94 ± 12) (p < 0,001), ενώ διεγχειρητικά, παρουσίασε προοδευτική ελάττωση, που 30 min μετά την έναρξη της αναισθησίας, έφτα-

νε έως 20% (74 ± 13) σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές ($p < 0,05$). Τριάντα λεπτά μετά την έναρξη της αναισθησίας, το $EiCO_2$ παρουσίασε αύξηση 17% (42 ± 6), σε σχέση με την τιμή αμέσως μετά την εισαγωγή της ΛΜ (36 ± 7) ($p < 0,05$).

Αμέσως μετά την αφαίρεση της ΛΜ, 40,4% των ασθενών ήταν πλήρως προσανατολισμένες, 42,1% ήταν σε πλήρη εγρήγορση και 72,2% μπορούσαν να καθίσουν χωρίς βοήθεια. Δεκαπέντε λεπτά μετά την αφαίρεση της ΛΜ, 93% των ασθενών ήταν πλήρως προσανατολισμένες, 87,8% ήταν σε πλήρη εγρήγορση και 98,2% μπορούσαν να καθίσουν χωρίς βοήθεια. Τριάντα λεπτά μετά την αφαίρεση της ΛΜ, οι επιδόσεις στη «δοκιμασία συλλογής των σπирτων» είχαν πλησιάσει αρκετά τις προεγχειρητικές τιμές ($7,7 \pm 2,2$ sec έναντι $6,6 \pm 1,4$ sec αντίστοιχα, $p < 0,05$). Δεν παρατηρήθηκε ναυτία ή έμετος για 24 ώρες μετεγχειρητικά σε καμία ασθενή.

Το σεβοφλουράνιο, ως μοναδικός αναισθητικός παράγοντας, επιτρέπει την ασφαλή και γρήγορη εισαγωγή στην αναισθησία, την χωρίς επιπλοκές εισαγωγή της ΛΜ, τη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας σε τελοεκπνευστική συγκέντρωση 3%, αλλά και την ταχεία ανάνηψη, χωρίς την εμφάνιση ναυτίας ή εμέτων.



6.2 ΜΕΛΕΤΗ II

Με τη δεύτερη μελέτη εκτιμάται η δράση της φυσοστιγμίνης στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο. Μελετήθηκαν σαράντα γυναίκες ασθενείς ASA I - II, προγραμματισμένες για βιοψία μαστού. Η εισαγωγή στην αναισθησία γινόταν με σεβοφλουράνιο 8% σε οξυγόνο με μοναδική εισπνοή ζωτικής χωρητικότητας. Η διασωλήνωση διευκολυνόταν με ροκουρόνιο 0,6 mg/kg iv και η διατήρηση στην αναισθησία γινόταν με σεβοφλουράνιο σε οξυγόνο, έτσι ώστε ο Διαφασματικός Δείκτης (BIS) να κυμαίνεται διεγχειρητικά 30 - 40. Καταγράφηκε το BIS πριν και μετά τη διασωλήνωση καθώς και η συστολική (ΣΑΠ), η διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση και οι καρδιακές σφύξεις (ΚΣ) προεγχειρητικά, πριν την διασωλήνωση, αμέσως και 5 min μετά τη διασωλήνωση.

Αμέσως μετά τη συρραφή του δέρματος οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, την ομάδα PHYSO και την ομάδα NS. Όταν είχε επιτευχθεί ισορροπία σε εισπνευστική συγκέντρωση (Fisevo) και τελοεκπνευστική συγκέντρωση (Etsevo) σεβοφλουρανίου 0,6%, καταγράφηκαν οι τιμές των: BIS, ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΚΣ και τελοεκπνευστικού διοξειδίου (EtCO₂). Αμέσως μετά χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως (iv), στην ομάδα PHYSO 2 mg φυσοστιγμίνης διαλυμένης σε 8 ml φυσιολογικού ορού και στην ομάδα NS αντίστοιχη ποσότητα φυσιολογικού ορού. Οι καταγραφές των BIS, ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΚΣ και EtCO₂, επαναλαμβάνονταν μετά πάροδο 5, 8 και 10 min από τη στιγμή της χορήγησης. Κατόπιν η ένδειξη σεβοφλουρανίου στον εξαερωτήρα μηδενιζόταν και καταγράφηκε το BIS και το Etsevo πριν και μετά την αποσωλήνωση και ο χρόνος αποσωλήνωσης. Αμέσως, 15 και 30 min μετά την αποσωλήνωση, εκτιμήθηκε ο προσανατολισμός, η καταστολή, η ικανότητα καθίσματος και η δοκιμασία «συλλογής των σπύριτων». Όλες οι ασθενείς αξιολογήθηκαν έως και 30 min μετεγχειρητικά, για την εμφάνιση ναυτίας ή εμέτων. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 8.0 και όπου υπήρχε ένδειξη, χρησιμοποιήθηκαν οι εξής δοκιμασίες: Student's, Wilcoxon Signed Ranks, Mann - Whitney, ANOVA Repeated measures και X² ή Fisher's exact.

Οι ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΚΣ αμέσως μετά τη διασωλήνωση αυξήθηκαν σημαντικά σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές ($p < 0,001$). Καμία διαφορά δεν βρέθηκε στις ΣΑΠ, ΔΑΠ, EtCO₂, εκτός από τις ΚΣ 8 min μετά τη χορήγηση φυσοστιγμίνης (ομάδα PHYSO), που ήταν υψηλότερες σε σχέση με την ομάδα NS (119 ± 17 και 97 ± 23 αντίστοιχα) ($p < 0,05$). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σε καμία χρονική στιγμή στο BIS, αλλά ούτε στο Etsevo ή στον χρόνο αποσωλήνωσης. Ο προσανατολισμός, η καταστολή, η ικανότητα καθίσματος, η δοκιμασία «συλλογής των σπύριτων» δεν διέφεραν σε καμία χρονική στιγμή ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς την συχνότητα εμφάνισης ναυτίας ή εμέτων μετεγχειρητικά. Όταν η φυσοστιγμίνη χορηγείται 10 min πριν το τέλος της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο 0,6%, δεν αναστρέφει την αναισθησία, ούτε επιταχύνει την ανάνηψη.

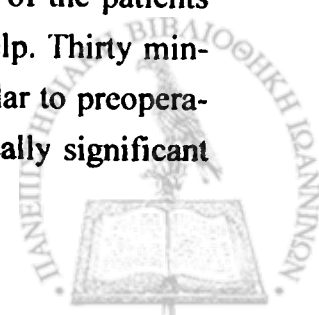


7.0 SUMMARY

7.1 STUDY I

This prospective study evaluates sevoflurane as a single agent, in inducing and maintaining anesthesia, in selective day care anesthesia. Fifty-seven female patients, ASA I - II, scheduled for breast surgery, were induced with sevoflurane 8% in oxygen with a tidal volume technique. The time required for loss of eyelid reflex was recorded. An attempt to insert a laryngeal mask (LM) No 4 (Intravent, UK) was made 3 min after the start of anesthesia and the conditions of insertion (jaw resistance, expiratory stridor, spontaneous ventilation or breath hold, movement, coughing, tearing) were recorded. Maintenance in anesthesia was accomplished with the patient breathing spontaneously sevoflurane in oxygen, at end tidal sevoflurane (Etsevo) 3%. Systolic (SAP), diastolic (DAP), mean (MAP) arterial blood pressure and heart rate (HR), were recorded preoperatively, 1 min before and immediately after LM insertion, as well as every 10 min up to 30 min after induction and prior to skin closure at Etsevo 0.9% at equilibrium. End tidal CO₂ (EtCO₂) was recorded immediately after LM insertion, as well as every 10 min up to 30 min after induction and prior to skin closure, at Etsevo 0.9% at equilibrium. Immediately, 15 and 30 min after LM removal, patients were evaluated for orientation, sedation, sitting ability and the «picking up matches» test. Patients were also evaluated for nausea and vomiting up to 24 h postoperatively. Statistical analysis was performed with SPSS 8.0 and Frequencies, ANOVA Repeated measures and X² or Fisher's exact test were used, when appropriate.

Results showed that mean \pm sd of time from starting induction to loss of eyelid reflex was 56 ± 17 sec. During LM insertion 69.1% of the patients slightly moved, 63.6% had a relaxed jaw, 34.5% had mild jaw resistance, only one patient had tight jaw - which nevertheless did not prevent the LM insertion - and 67.3% of the patients maintained spontaneous ventilation. Only 2 patients coughed once or twice, during LM insertion and tearing occurred only in one patient. No patient developed expiratory stridor. During LM insertion, HR increased 30% (106 ± 21) above preoperative values (82 ± 19) ($p < 0.001$) and MAP increased 18% (111 ± 21) above preoperative values (94 ± 12) ($p < 0.001$). Intraoperatively HR returned to preoperative values, while MAP decreased up to 20% (74 ± 13) at 30 min of anesthesia compared to preoperative values ($p < 0.05$). Thirty minutes after LM insertion, EtCO₂ increased 17% (42 ± 6) above the EtCO₂ observed immediately after LM insertion (36 ± 7) ($p < 0.05$). Immediately after LM removal, 40.4% of the patients were fully orientated, 42.1% were alert and 72.2% were able to sit without help. Fifteen minutes after LM removal, 93% of the patients were fully orientated, 87.8% were alert and 98.2% were able to sit without help. Thirty minutes after LM removal, results in «picking up matches» test were getting similar to preoperative values (7.7 ± 2.2 sec vs 6.6 ± 1.4 sec) although there was still a statistically significant



difference ($p < 0.05$). There was no incidence of nausea or vomiting, during the first 24 hours postoperatively.

Sevoflurane as a single anesthetic agent provides quick, safe and smooth induction in anesthesia, allowing uneventful LM insertion, while patients maintained spontaneous ventilation and hemodynamic stability at Etsevo 3% and had quick recovery, without nausea or vomiting.



7.2 STUDY II

This double-blind randomized study evaluates the effect of physostigmine on sevoflurane anesthesia and recovery. Forty female patients ASA I - II scheduled for breast biopsy were studied. Induction was accomplished with a vital capacity breath technique with sevoflurane 8% in oxygen. Intubation was facilitated with rocuronium 0.6 mg/kg. Anesthesia was maintained with sevoflurane in oxygen, so as to maintain the Bispectral Index (BIS) 30 - 40 throughout the procedure. Systolic (SAP), diastolic (DAP) arterial blood pressure and heart rate (HR), were recorded before anesthesia, before intubation, immediately and 5 min after intubation. BIS was recorded before and after intubation.

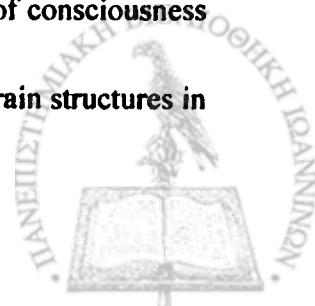
After skin closure equilibrium of inspired and expired sevoflurane of 0.6% in oxygen was obtained and patients were randomly assigned in two groups (group PHYSO or group NS). Baseline measurements of BIS, SAP, DAP, HR and end tidal CO₂ (EtCO₂) were recorded. Either physostigmine 2 mg, diluted in 8 ml of normal saline or equal volume of normal saline, was administered iv, in the group of PHYSO or NS respectively. BIS, SAP, DAP, HR and EtCO₂ were recorded again 5, 8 and 10 min afterwards. Anesthesia was discontinued and BIS and Etsevo were recorded at extubation, as well as the time required from sevoflurane discontinuation to extubation. Patients were evaluated for orientation, sedation, sitting ability and the «picking up matches» test, immediately after extubation, 15 and 30 min later. Patients were also evaluated for nausea and vomiting up to 30 min postoperatively. Statistical analysis was performed with SPSS 8.0 and Student's, Wilcoxon Signed Ranks, Mann-Whitney, ANOVA Repeated measures and X² or Fisher's exact test were used, when appropriate.

Immediately after intubation SAP, DAP HR were significantly increased compared to preoperative values ($p < 0.001$). No difference was found between the two groups in SAP, DAP, EtCO₂, except for the HR at 8 min, that was higher in the PHYSO than the NS group (119 ± 17 vs 97 ± 23 respectively) ($p < 0.05$). BIS did not differ between the two groups at any time. Etsevo or time to extubation did not differ between the two groups. Scores in orientation, sedation, sitting ability and the «picking up matches» test were similar in the two groups. The incidence of vomiting did not differ between the two groups. Physostigmine administered 10 min before the end of 0.6% sevoflurane anesthesia, failed to reverse anesthesia and accelerate recovery.



8.0 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

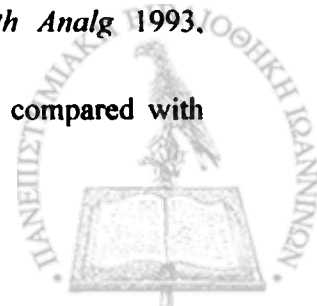
1. Παπαδόπουλος Γ. Η αναισθησία και η αντιμετώπιση του πόνου στην Αρχαία Ελλάδα. Σε: Παπαδόπουλος Γ. *Η εξέλιξη της Αναισθησιολογίας* (πρώτη έκδοση). Θεσσαλονίκη, Universal Studio Press 1999, σελ.19-20.
2. Παπαδόπουλος Γ. Το πρωτοξείδιο του αζώτου. Σε: Παπαδόπουλος Γ. *Η εξέλιξη της Αναισθησιολογίας* (πρώτη έκδοση). Θεσσαλονίκη, Universal Studio Press 1999, σελ.35-45.
3. Lee JA, Atkinson RS. The History of Anaesthesia. In: Lee JA, Atkinson RS (eds). *A synopsis of Anaesthesia* (seventh edition). Bristol, John Wright 1973, pp.1-25.
4. Goldschmidt S, Radvin J, Lucke B, et al. Divinyl ether: experimental and clinical studies. *J Am Med Ass* 1934, 102:21-27
5. Sadove M, Wyant G, Gittelson L. Trichloroethylene in general practice. *Illinois Med J* 1953, 103:95-101
6. Κανιάρης Π. Ιστορική ανασκόπηση. *Ελληνική Αναισθησιολογία* 1996, 30:81-91
7. Black G, McArdle L. The effects of halothane on the peripheral blood vessels. *Anaesthesia* 1962, 17:82-89
8. Grandell W, Pappas S, Mac Donald A. Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1966, 27:591-607
9. Booth HS, Bixby EM. Fluorine derivatives of chloroform. *Industrial and Engineering Chemistry* 1932, 24:637-641
10. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, et al. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 1975, 54:758-765
11. Hitt BA, Mazz RI, Cook TL, et al. Thermoregulatory defect in rats during anesthesia. *Anesth Analg* 1977, 56:9-15
12. Holaday DA, Smith FR. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981, 54:100-106
13. Brown BR jr, Frink EJ jr. Whatever happened to sevoflurane? *Can J Anaesth* 1992, 39:207-209
14. Strum DP, Eger EI II. Partition coefficient for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg* 1987, 66:654-656
15. Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI II. Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia. MAC awake. *Anesthesiology* 1970, 33:5-9
16. Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1987, 66:301-303
17. Sheiller MS, Saidman LJ, Partridge BL. MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Can J Anaesth* 1988, 35:153-156
18. Lerman J, Sikich N, Kleinman S, et al. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology* 1994, 80:814-824
19. Katoh T, Suguro Y, Nakajima R, et al. Blood concentrations of sevoflurane and isoflurane on recovery from anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992, 69:259-262
20. Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998, 88:18-24
21. Rampi IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993, 78:707-712



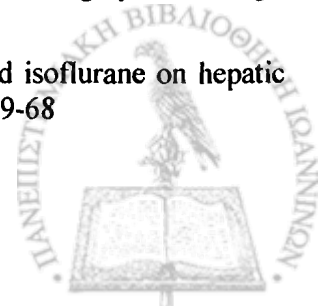
22. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993, 79:1244-1249
23. Roisen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision –MAC-BAR. *Anesthesiology* 1981, 54:390-398
24. Ura T, Higuchi H, Taoda M, et al. Minimum alveolar concentration of sevoflurane that blocks the adrenergic response to surgical incision in women: MAC_{BAR}. *Eur J Anesth* 1999, 16:176-181
25. Eger EI II, Bowland T, Ionescu P, et al. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology* 1997, 87:517-526
26. Yasuda N, Tang AG, Eger EI II: Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg* 1989, 69:370-373
27. Smith I, Ding Y, White PF. Comparison of induction, maintenance and recovery characteristics of sevoflurane –N₂O and propofol-sevoflurane –N₂O. *Anesth Analg* 1992, 74:253-259
28. Yurino M, Kimura H. Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide and oxygen: A comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction (VCR II) techniques. *Anesth Analg* 1993, 76:598-601
29. Yurino M, Kimura H. Vital capacity breath technique for rapid anaesthetic induction: Comparison of sevoflurane and isoflurane. *Anaesthesia* 1992, 47:946-949
30. Yurino M, Kimura H. A comparison of vital capacity breath and tidal breathing techniques for induction of anaesthesia with high sevoflurane concentrations in nitrous oxide and oxygen. *Anaesthesia* 1995, 50:308-311
31. Ti L, Pua H, Lee T. Single vital capacity inhalational anaesthetic induction in adults-isoflurane vs sevoflurane. *Can J Anaesth* 1998, 45:949-953
32. Binstock WB, Berkowitz R, Eyrich K, et al. A comparison of sevoflurane and halothane for induction and maintenance of anesthesia in pediatric ASA I and II outpatients. *Anesthesiology* 1994, 81:A 1313
33. Greenspun JCF, Hannallah RS, Welborn LG, et al. Comparison of sevoflurane and halothane anesthesia in children undergoing outpatient ear, nose, and throat surgery. *J Clin Anesth* 1995, 7:398-402
34. Taivainen T, Tiainen P, Meretoja OA, et al. Comparison of the effects of sevoflurane and halothane on the quality of anaesthesia and serum glutathione transferase alpha and fluoride in pediatric patients. *Br J Anaesth* 1994, 73:590-595
35. Black A, Sury M, Hemington L, et al. A comparison of the induction characteristics of sevoflurane and halothane in children. *Anaesthesia* 1996, 51:539-542
36. Eger EI II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994, 80:906-922
37. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane. *Anesthesiology* 1995, 83:88-95
38. Johansen WJ, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000, 93:1336-1344
39. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998, 88:642-650
40. Doi M, Takahashi T, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane used in combination with nitrous oxide and surgical stimulation. *J Clin Anesth* 1994, 6:1-4
41. Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1987, 66:241-244



42. Kochi T, Izumi Y, Isono S, et al. Breathing pattern and occlusion pressure waveform in humans anesthetized with halothane or sevoflurane. *Anesth Analg* 1991, 73:327-332
43. Ide T, Kochi T, Isono S, et al. Diaphragmatic function during sevoflurane anesthesia in dogs. *Can J Anaesth* 1991, 38:116-120
44. Ide T, Kochi T, Isono S, et al. Different effects of halothane and enflurane on diaphragmatic contractility in vivo. *Anesth Analg* 1990, 70:362-368
45. Sarton E, Van der Wal M, Nieuwenhuijs D, et al. Sevoflurane-induced reduction of hypoxic drive is sex-independent. *Anesthesiology* 1999, 90:1288-1293
46. Sarton E, Teppema L, Dahan A. Sex differences in morphine-induced ventilatory depression reside within the peripheral chemoreceptor loop. *Anesthesiology* 1999, 90:1329-1338
47. Von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 1946, 12:301-320
48. Ishibe Y, Gui X, Uno H, et al. Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction on the perfused rabbit lung. *Anesthesiology* 1993, 79:1348-1353
49. Lesitsky M, Davis S, Murray P. Preservation of hypoxic pulmonary vasoconstriction during sevoflurane and desflurane anesthesia compared to the conscious state in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1998, 89:1501-1508
50. Rooke GA, Choi J-H, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane and thiopental / nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 1997, 86:1294-1299
51. Kai T, Bremerich DH, Jones KA, et al. Drug specific effects of volatile anesthetics on Ca⁺⁺ sensitization in airway smooth muscle. *Anesth Analg* 1998, 87:425-429
52. Kress HG, Müller J, Eisert A, et al. Effects of volatile anesthetics on cytoplasmic Ca⁺⁺ signalling and transmitter release in a neural cell line. *Anesthesiology* 1991, 74:309-319
53. Wiklund C, Lim S, Lindsten U, et al. Relaxation by sevoflurane, desflurane, and halothane in the isolated guinea-pig trachea via inhibition of cholinergic neurotransmission. *Br J Anaesth* 1999, 83:422-429
54. Parnass SM, Feld JM, Chamberlin WH, et al. Status asthmaticus treated with isoflurane and enflurane. *Anesth Analg* 1987, 66:193-195
55. Gao Y, Vanhoutte PM. Epithelium acts as a modulator and a diffusion barrier in the responses of canine airway smooth muscle. *J Appl Physiol* 1994, 76:1843-1847
56. Frossard N, Rhoden KJ, Barnes PJ. Influence of epithelium on guinea pig airway responses to tachykinins: role of endopeptidase and cyclooxygenase. *J Pharmacol Exp Ther* 1989, 248:292-298
57. Vanhoutte PM. Epithelium-derived relaxing factor(s) and bronchial reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 83:855-861
58. Park K, Dai H, Lowenstein E, et al. Epithelial dependence of the bronchodilatory effect of sevoflurane and desflurane in rat distal bronchi. *Anesth Analg* 1998, 86:646-651
59. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990, 72:659-662
60. Hatakeyama N, Ito Y, Momose Y. Effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on mechanical and electrophysiologic properties of canine myocardium. *Anesth Analg* 1993, 76:1327-1332
61. Malan TP, DiNardo JA, Isner RJ, et al. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995, 83:918-928



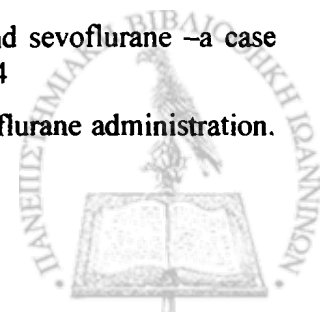
62. Hanouz J, Vivien B, Gueugniaud P, et al. Comparison of effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on rat myocardium. *Br J Anaesth* 1998, 80:621-627
63. Park W, Pancrazio J, Suh C, et al. Myocardial depressant effects of sevoflurane: Mechanical and electrophysiologic actions in vitro. *Anesthesiology* 1996, 84:1166-1176
64. Davies L, Hamilton D, Hopkins P, et al. Concentration –dependent inotropic effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on rat ventricular myocytes. *Br J Anaesth* 1999, 82:723-730
65. Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR, et al. Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1994, 80:814-824
66. Frink EJ jr, Malan TP, Atlas M, et al. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg* 1992, 74:241-245
67. Navaro R, Weiskopf RB, Moore MA, et al. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 1994, 80:545-549
68. Hanouz JL, Vivien B, Gueugniaud PY, et al. Interaction of isoflurane and sevoflurane with α - and β -adrenoceptor stimulations in rat myocardium. *Anesthesiology* 1998, 88:1249-1258
69. Rooke A, Ebert T, Muzi M, et al. The hemodynamic and renal effects of sevoflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1996, 82:1159-1165
70. Ebert T, Kharash E, Rooke A, et al. Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing noncardiac surgery with sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg* 1997, 85:993-999
71. Hirano M, Fujigaki T, Shibata O, et al. A comparison of coronary hemodynamics during isoflurane and sevoflurane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1995, 80:651-656
72. Kersten JR, Bayer AP, Pagel PS, et al. Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994, 81:995-1004
73. Searle N, Martineau R, Conzen P, et al. Comparison of sevoflurane / fentanyl and isoflurane / fentanyl during elective coronary artery bypass surgery. *Can J Anesth* 1996, 43:890-899
74. Kurosawa M, Meguro K, Nagayama T, et al. Effects of sevoflurane on autonomic nerve activities controlling cardiovascular functions in rats. *J Anesth* 1989, 3:109-117
75. Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K, et al. The Effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via a mask in humans. *Anesth Analg* 1996, 82:821-826
76. Ebert TJ, Stowe DF. Peripheral circulation: recent insights into autonomic nervous control and endothelial factors relevant to cardiovascular disease and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 1991, 4:3-11
77. Saeki Y, Hasegawa Y, Shibamoto T, et al. The effects of sevoflurane, enflurane, and isoflurane on baroreceptor sympathetic reflex in rabbits. *Anesth Analg* 1996, 82:342-348
78. Ma D, Sapsed-Byrne S, Chakrabarti M, et al. Effect of sevoflurane on spontaneous sympathetic activity and baroreflexes in rabbits. *Br J Anaesth* 1998, 80:68-72
79. Segawa H, Mori K, Murakawa M, et al. Isoflurane and sevoflurane augment norepinephrine responses to surgical noxious stimulation in humans. *Anesthesiology* 1998, 89:1407-1413
80. Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, et al. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane of hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 1992, 76:85-90
81. Bernard J-M, Doursout M-F, Wouters P, et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1992, 77:49-68



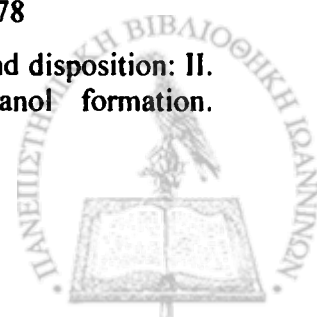
82. Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, et al. Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 1992, 75:1000-1006
83. Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, et al. Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 1992, 74:79-88
84. Schlack W, Preckel B, Stunneck D, et al. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated heart. *Br J Anaesth* 1998, 81:913-919
85. Preckel B, Schlack W, Comfure T, et al. Effects of enflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth* 1998, 81:905-912
86. Nakamura T, Kashimoto S, Oguchi T, et al. Hydroxyl radical formation during inhalation anesthesia in the reperfused working rat heart. *Can J Anaesth* 1999, 46:470-475
87. Yoshida K, Okabe E. Selective impairment of endothelium-dependent relaxation by sevoflurane: oxygen free radicals participation. *Anesthesiology* 1992, 76:440-447
88. Heindi B, Zahler S, Welsch U, et al. Opposite effects of adhesion and degranulation of platelets on myocardial and coronary function in postischemic hearts. *Cardiovasc Res* 1998, 38:383-394
89. Kupatt C, Habazetti H, Zahler S, et al. ACE-inhibition prevents postischemic coronary leucocyte adhesion and leukocyte-dependent reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1997, 36:386-395
90. Heindl B, Reiche F, Zahler S, et al. Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anesthesiology* 1999, 91:521-530
91. Study RE. Isoflurane inhibits multiple voltage-gated calcium currents in hippocampal pyramidal neurons. *Anesthesiology* 1994, 81:104-116
92. Perouansky M, Baradov D, Salman M, et al. Effects of halothane on glutamate receptor-mediated excitatory postsynaptic currents. A patch-clamp study in adult mouse hippocampal slices. *Anesthesiology* 1995, 83:109-119
93. Wu J, Harata N, Akaine N. Sevoflurane-induced ionic current in acutely dissociated CA1 neurons of the rat hippocampus. *Brain Res* 1994, 645:303-308
94. Hirota K, Roth SH. Sevoflurane modulates both GABA A and GABA B receptors in area CA1 of rat hippocampus. *Br J Anaesth* 1997, 78:60-65
95. Franks NP, Lieb WR. Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1982, 300:487-493
96. Miller KW, Pang KY. General anaesthesia can selectively perturb lipid bilayer membranes. *Nature* 1976, 263:253-255
97. Scheller MS, Teteishi A, Drummond JC, et al. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in rabbit. *Anesthesiology* 1988, 68:548-551
98. Matta BF, Mayberg TS, Lam AM. Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane and desflurane during propofol induced isoelectric electroencephalogram in humans. *Anesthesiology* 1995, 83:980-985
99. Hansen TD, Warner DS, Todd MM, et al. The role of cerebral metabolism in determining the local cerebral blood flow effects of volatile anesthetics: Evidence for persistent flow-metabolism coupling. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989, 9:323-328
100. Matta B, Heath K, Tipping K, et al. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 1999, 91:677-680



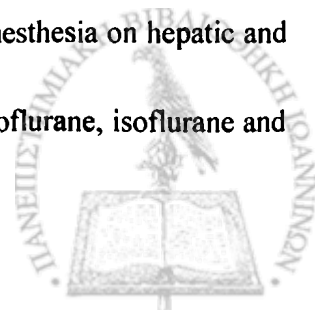
101. Manohar M, Parks CM: Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 1984, 231:640-648
102. Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, et al: Cerebral effects of sevoflurane in the dog: Comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth* 1990, 65:388-392
103. Kitaguchi K, Nakajima T, Takaki O, et al. The change in cerebral blood flow during hypotensive anesthesia induced by prostaglandin E1. *Masui* 1992, 41:766-771
104. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, et al. Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 1993, 79:704-709
105. Kurokawa H, Fujii K, Nakagawa I, et al. Effect of sevoflurane on blood flow velocity in the vertebral artery. *Masui* 1994, 43:1515-1519
106. Cho S, Fujigaki T, Uchiyama Y, et al. Effects of sevoflurane with and without nitrous oxide on human cerebral circulation. *Anesthesiology* 1996, 85:755-760
107. Lenz C, Rebel A, Ackern K, et al. Local cerebral blood flow, local cerebral glucose utilization, and flow-metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1998, 89:1480-1488
108. Scharff O, Foder B: Halothane inhibits hyperpolarization and potassium channels in human red blood cells. *Eur J Pharmacol* 1989, 159:165-173
109. Eskinder H, Gebremedhin D, Lee JG, et al. Halothane and isoflurane decrease the open state probability of K⁺ channels in dog cerebral arterial muscle cells. *Anesthesiology* 1995, 82:479-490
110. Koenig HM, Pelligrino DA, Wang Q, et al. Role of nitric oxide and endothelium in rat pial vessel dilation response to isoflurane. *Anesth Analg* 1994, 79:886-891
111. Moore LE, Kirsch JR, Helfaer MA, et al. Nitric oxide and prostanoids contribute to isoflurane-induced cerebral hyperemia in pigs. *Anesthesiology* 1994, 80:1328-1337
112. Iida H, Ohata H, Iida M, et al. Isoflurane and sevoflurane induce vasodilation of cerebral vessels via ATP-sensitive K⁺ channel activation. *Anesthesiology* 1998, 89:954-960
113. Osawa M, Shingu K, Murakawa M, et al. Effects of sevoflurane on central nervous system electrical activity in cats. *Anesth Analg* 1994, 79:52-57
114. Avramov MN, Shingu K, Omatsu Y, et al. Effects of different speeds of induction with sevoflurane on the EEG in man. *J Anesth* 1987, 1:1-7
115. Adachi M, Ikemoto Y, Kubo K, et al. Seizure-like movements during induction of anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1992, 68:214-215
116. Komatsu H, Taie S, Endo S, et al. Electrical seizures during sevoflurane anesthesia in two pediatric patients with epilepsy. *Anesthesiology* 1994, 81:1535-1537
117. Kurata J, Adachi T, Nakao S, et al. Sevoflurane, enflurane and isoflurane have no persistent postanaesthetic effects on the central nervous system in cats. *Br J Anaesth* 1996, 76:721-725
118. Watts A, Herrick I, McLachlan R, et al. The effect of sevoflurane and isoflurane anesthesia on interictal spike activity among patients with refractory epilepsy. *Anesth Analg* 1999, 89:1275-1281
119. Wells L, Rasch D. Emergence «delirium» after sevoflurane anesthesia: a paranoid delusion? *Anesth Analg* 1999, 88:1308-1310
120. Caussen D, Wutting K, Freudenberg J, et al. Malignant hyperthermia and sevoflurane –a case report. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997, 32:641-644
121. Ducart A, Adnet P, Renaud B, et al. Malignant Hyperthermia during sevoflurane administration. *Anesth Analg* 1995, 80:609-611



122. Ochiai R, Toyoda Y, Nishio I, et al. Possible association of malignant hyperthermia with sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1992, 74:616-618
123. Kunst G, Graf B, Schreiner R, et al. Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on Ca⁺⁺ release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Anesthesiology* 1999, 91:179-186
124. Gambling DR, Sharma SK, White PF, et al. Use of sevoflurane during elective cesarean birth: A comparison with isoflurane and spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1995, 81:90-95
125. Hirakata H, Ushikubi F, Toda H, et al. Sevoflurane inhibits human platelet aggregation and thromboxane A2 formation, possibly by suppression of cyclooxygenase activity. *Anesthesiology* 1996, 85:1447-53
126. Shin Y-S, Miller RD, Caldwell JE, et al. The neuromuscular effects of sevoflurane and isoflurane alone and in combination with vecuronium or atracurium in rat. *J Anaesth* 1992, 6:1-8
127. Kurahashi K, Maruta H. The effect of sevoflurane and isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium continuous infusion. *Anesth Analg* 1996, 82:942-947
128. Wulf H, Ledowski t, Linstedt U, et al. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998, 45:526-532
129. Wulf H, Kahl M, Ledowski T. Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cisatracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane or total iv anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998, 80:308-312
130. Fredman B, Nathanson MH, Smith I, et al. Sevoflurane for outpatient anesthesia: A comparison with propofol. *Anesth Analg* 1995, 81:823-828
131. Eger EI, Johnson BH. Rates of awakenig from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane, and sevoflurane. A test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats. *Anesth Analg* 1987, 66:977-982
132. Nathanson MH, Fredman B, Smith I, et al. Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: A comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth Analg* 1995, 81:1186-1190
133. Ebert T, Robinson B, Uhrich T, et al. Recovery from sevoflurane anesthesia: a comparison to isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1998, 89:1524-1531
134. Sloan M, Conard P, Pattilyn F, et al. Sevoflurane versus isoflurane: induction and recovery characteristics with single -breath inhaled inductions of anesthesia. *Anesth Analg* 1996, 82:528-532
135. Welborn LG, Frazier LJ, Hannallah RS, et al. Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric patients. *Anesth Analg* 1995, 80:S550
136. Naito Y, Tamai S, Shingu K, et al. Comparison between sevoflurane and halothane for pediatric ambulatory anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991, 67:387-389
137. Epstein RH, Mendel HG, Guarnieri KM, et al. Sevoflurane versus halothane for general anesthesia in pediatric patients. A comparative study of vital signs, induction, and emergence. *J Clin Anesth* 1995, 7:237-244
138. Kharash ED, Karol MD, Lanni C, et al. Clinical sevoflurane metabolism and disposition: I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995, 82:1369-1378
139. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, et al. Clinical sevoflurane metabolism and disposition: II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology* 1995, 82:1379-1388



140. Green WB, Eckerson ML, Depa R, et al. Covalent binding of oxidative metabolites to hepatic protein not detectable after exposure to sevoflurane or desflurane. *Anesthesiology* 1994, 81:A437
141. Christ DD, Satoh H, Kenna JG, et al. Potential metabolic basis for enflurane hepatitis and the apparent cross – sensitization between enflurane and halothane. *Drug Metab Dispos* 1988, 16:135-140
142. Cousins MJ, Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity: a study of dose response in man. *Journal of the American Medical Association* 1973, 225:1611-1616
143. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical Toxicology*. New York: Elsevier, 1988
144. Yorio T, Sinclair R, Henry S. Fluoride inhibition of the hydroosmotic response of the toad urinary bladder to antidiuretic hormone. *J Pharmacol Exp Ther* 1981, 219:459-463
145. Frink EJ jr, Ghanious H, Malan TP, et al. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: Correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 1992, 74:231-235
146. Newman PJ, Quinn AC, Hall GM, et al. Plasma inorganic fluoride ion levels following sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994, 72(Suppl.1):A166
147. Frink EJ jr, Malan TP, Brown EA, et al. Plasma inorganic fluoride levels with sevoflurane anesthesia in morbidly obese and nonobese patients. *Anesth Analg* 1993, 76:1333-1337
148. Matsumura C, Kemmotsu O, Kawano Y, et al. Serum and urine fluoride levels following prolonged low-dose sevoflurane anesthesia combined with epidural block. *J Clin Anesth* 1994, 6:419-424
149. Munday IT, Stoddart PA, Jones RM, et al. Serum fluoride concentrations and urine osmolality after enflurane and sevoflurane anesthesia in male volunteers. *Anesth Analg* 1995, 81:353-359
150. Frink EJ jr, Malan TP, Isner RJ, et al. Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1994, 80:1019-1025
151. Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, et al. Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 1995, 81:569-575
152. Mc Grath B, Hodgins L, Frink E, et al. The effect of sevoflurane vs isoflurane on renal function in patients with renal insufficiency. *Anesth Analg* 1995, 80:S312
153. Kharash ED, Hankins DC, Thummel KE. Sevoflurane, fluoride ion, and renal toxicity –In reply. *Anesthesiology* 1995, 83:234-235
154. Cook TL, Beppu WJ, Hitt BA, et al. Renal effects and metabolism of sevoflurane in Fischer 344 rats: An in-vivo and in- vitro comparison with methoxyflurane. *Anesthesiology* 1975, 43:70-77
155. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1995, 82:689-699
156. Crank G, Harding DRK, Sjinai SS. Perfluoroalkyl carbonyl compounds. II. Derivatives of hexafluoroacetone. *J Med Chem* 1970, 13:1215-1217
157. Ghantous HN, Fernando J, Gandolfi AJ, et al. Sevoflurane is biotransformed by guinea pig liver slices but causes minimal cytotoxicity. *Anesth Analg* 1992, 75:436-440
158. Watanabe K, Hatakenaka S, Ikemune K, et al. A case of suspected liver dysfunction induced by sevoflurane anesthesia. *Masui* 1993, 42:902-905
159. Tanikawa M, Mitsuhata H, Shimizu R. Effects of repeated sevoflurane anesthesia on hepatic and renal function in pediatric patient. *Masui* 1994, 43:1593-1595
160. Kanaya N, Nakayama M, Fujita S, et al. Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on indocyanine green clearance. *Br J Anaesth* 1995, 74:164-167



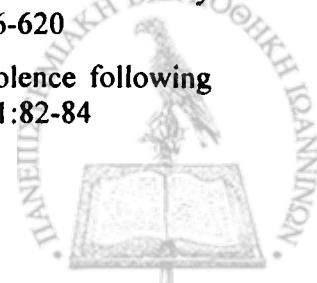
161. Fujita Y, Kimura K, Hamada H, et al. Comparative effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on the liver with hepatic artery ligation in the beagle. *Anesthesiology* 1991, 75:313-318
162. Franks JJ, Kruskal JB, Holaday DA. Immediate depression of fibrinogen, albumin and transferrin synthesis by halothane, isoflurane, sevoflurane and enflurane [abstract]. *Anesthesiology* 1989, 71:A238
163. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K. Liver and renal function after repeated sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998, 45:789-793
164. Sharp JH, Trudell JR, Cohen EN. Volatile metabolites and decomposition products of halothane in man. *Anesthesiology* 1979, 50:2-8
165. Strum DP, Johnson BH, Eger EI II. Stability of sevoflurane in soda lime. *Anesthesiology* 1987, 67:779-781
166. Fang ZX, Eger EI II, Laster MJ, et al. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime Baralyme®. *Anesth Analg* 1995, 80:1187-1193
167. Morio M, Fujii K, Satoh N, et al. Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime: Toxicity of the byproducts. *Anesthesiology* 1992, 77:1155-116
168. Bito H, Ikeda K. Effect of total flow rate on the concentration of degradation products generated by reaction between sevoflurane and soda lime. *Br J Anaesth* 1995, 74:667-669
169. Frink EJ jr, Malan TP, Morgan SE, et al. Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO₂ absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology* 1992, 77:1064-1069
170. Yasuda N, Mishina J, Miyano K, et al. Effects of sevoflurane administered using a low flow system on the liver and kidney. *Anesthesiology* 1991, 75:A345
171. Frink EJ jr, Isner RJ, Malan TP, et al. Sevoflurane degradation product concentrations with soda lime during prolonged anesthesia. *J Clin Anesth* 1994, 6:239-242
172. Bito H, Ikeda K. Long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia using two carbon dioxide absorbants. *Anesthesiology* 1995, 81:340-345
173. Bito H, Ikeda K. Closed circuit anesthesia with sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1994, 80:71-76
174. Eger EI II, Ionescu P, Laster M, et al. Baralyme ® dehydration increases and soda lime dehydration decreases the concentration of compound A resulting from sevoflurane degradation in a standard anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1997, 85:892-898
175. Fang ZX, Eger EI II. Factors affecting the concentration of compound A resulting from the degradation of sevoflurane by soda lime and Baralyme®R in a standart anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1995, 81:564-568
176. Keller KA, Callan C, Prokocimer P, et al. Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1995, 83:1220-1232
177. Eger EI II, Ionescu P, Koblin DD, et al. Compound A: solubility in saline and olive oil; destruction by blood. *Anesth Analg* 1996, 83:849-853
178. Jin L, Baille TA, Davis MR, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane compound A [fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinylether] in rats: evidence for glutathione and cysteine conjugate formation and the role of renal cysteine conjugate β -lyase. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 210:498-506



179. Rieselbach RE, Garnick MB. Nephropathies caused by antineoplastic agents. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds. *Textbook of nephrology*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1995, pp. 936-968
180. Eger EI II, Koblin DD, Bowland T, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997, 84:160-168
181. Kharash ED, Frink EJ jr, Zager R, et al. Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology* 1997, 86:1238-1254
182. Kind PRN: N-Acetyl- β -D-glucosaminidase in urine of patients with renal disease, and after renal transplants and surgery. *Clin Chim Acta* 1982, 119:89-97
183. Scherberich JE, Falkenberg FW, Mondorf AW, et al. Biochemical and immunological studies on isolated brush border membranes of human kidney cortex and their membrane surface proteins. *Clin Chim Acta* 1974, 55:179-197
184. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: Comparison with high flow sevoflurane anesthesia and low flow isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997, 86:1231-1237
185. Higuchi H, Sumita S, Wada H, et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1998, 89:307-32
186. Baines AD. Strategies and criteria for developing new urinalysis tests. *Kidney Intern* 1994, 46 (suppl 47):S 137-141
187. Frink E jr, Green W, Brown E, et al. Compound A concentration during sevoflurane anesthesia in children. *Anesthesiology* 1996, 84:566-571
188. Eger II, Edmond I, Laster M, et al. Compound A induces chromatid exchanges in chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology* 1997, 86:918-922
189. Murray J, Rentrew C, Bedi A, et al. Amsorb: a new carbon dioxide absorbent for use in anesthetic breathing systems. *Anesthesiology* 1999, 91:1342-1348
190. Muzi M, Robinson B, Ebert T, et al. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. *Anesthesiology* 1996, 85:536-543
191. Molloy M, Buggy D, Scanlon P. Propofol or sevoflurane for laryngeal mask airway insertion. *Can J Anesth* 1999, 46:322-326
192. Ti L, Chow M, Lee T. Comparison of sevoflurane with propofol for laryngeal mask airway insertion in adults. *Anesth Analg* 1999, 88:908-912
193. Nakata Y, Goto T, Saito H, et al. The placement of the cuffed oropharyngeal airway with sevoflurane in adults: A comparison with the laryngeal mask airway. *Anesth Analg* 1998, 87:143-146
194. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 1993, 79:444-453
195. Doi M, Ikeda K. Sevoflurane anesthesia with adenosine triphosphate for resection of pheochromocytoma. *Anesthesiology* 1989, 70:360-363
196. Vickers MD. The measurement after recovery from anesthesia. *Br J Anaesth* 1965, 37:296-302
197. Dixon RA, Thorton JA. Tests of recovery from anaesthesia and sedation: Intravenous diazepam in dentistry. *Br J Anaesth* 1973, 45:207-215
198. Philip BK, Kallar SK, Bogetz MS et al. A multicenter comparison of maintenance and recovery with sevoflurane or isoflurane for adult ambulatory anesthesia. *Anesth Analg* 1996, 83:314-319



199. Jellish WS, Lien C, Fontenot HJ, et al. The comparative affects of sevoflurane versus propofol for anesthesia induction and maintenance in adult inpatients. *Anesth Analg* 1996, 82:479-485
200. Smith I, Thwaites A. Target-controlled propofol vs. sevoflurane: a double-blind, randomized comparison in day-case anaesthesia. *Anaesthesia* 1999, 54:745-752
201. Boldt J, Jaun N, Kumle B, et al. Economic considerations of the use of new anesthetics: a comparison of propofol, sevoflurane, desflurane, and isoflurane. *Anesth Analg* 1998, 86:504-509
202. Chan MT, Gin T. What does the bispectral EEG index monitor? (Editorial) *Eur J Anesthesiology* 2000, 17:146-148
203. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997, 87:842-848
204. Mi WD, Sakai T, Takahashi S, et al. Haemodynamic responses to intubation during induction with propofol of propofol / fentanyl. *Can J Anaesth* 1998, 45:19-22
205. Antognini JF, Wang XW, Carstens E. Isoflurane anaesthetic depth in goats monitored using the bispectral index of the electroencephalogram. *Vet Res Commun* 2000; 24:361-370
206. Caldwell CB, Gross JB: Physostigmine reversal of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1982, 57:125-127
207. Snir-Mor I, Weinstock M, Davidson JT, et al. Physostigmine antagonizes morphine-induced respiratory depression in human subjects. *Anesthesiology* 1983, 59:6-9
208. Brezenoff HE, Rusin J. Brain acetylcholine mediates the hypertensive response to physostigmine in the rat. *Eur J Pharmacol* 1974, 29:262-266
209. Hara Y, Ally A, Murayama S. Central cardiovascular effects on physostigmine in anesthetized cats. *Neuropharmacology* 1992, 31:923-928
210. Shultz JA, Hoffmann WE, Albrecht RF. Sympathetic stimulation with physostigmine worsens outcome from incomplete brain ischemia in rats. *Anesthesiology* 1993, 79:114-121
211. Ally A, Wilson LB, Nobrega ACL, et al. Cardiovascular effects elicited by central administration of physostigmine via M2 muscarinic receptors in conscious cats. *Brain Res* 1995, 677:268-276
212. Fisher DM, Durieux ME. Muscarinic signaling in the central nervous system: recent developments and anesthetic implications. *Anesthesiology* 1996, 84:173-189
213. Nietgen GW, Hönemann CW, Chan CK, et al. Volatile anaesthetics have differential effects on recombinant m1 and m3 muscarinic acetylcholine receptor function. *Br J Anaesth* 1998, 81:569-577
214. Durieux ME. Halothane inhibits signaling through m1 muscarinic receptors expressed in xenopus oocytes. *Anesthesiology* 1995, 82:174-182
215. Scheller M, Bufler J, Schneck H, et al. Isoflurane and sevoflurane interact with the nicotinic receptor channels in micromolar concentrations. *Anesthesiology* 1997, 86:118-127
216. Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L. $\alpha_4\beta_2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but α_7 -type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology* 1997, 86:859-865
217. Shishino T, Murakawa M, Adachi T, et al. Effects of inhalation anaesthetics on the release of acetylcholine in the rat cerebral cortex in vivo. *Br J Anaesth* 1998, 80:365-370
218. Kesecioglu J, Ruprecht J, Telchi L, et al. Effect of aminophylline or physostigmine on recovery from nitrous oxide -enflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991, 35:616-620
219. Hartung HJ, Osswald PM, Puhl R, et al. Modification of postoperative somnolence following halothane anesthesia by physostigmine. *Anaesth Intensivther Notfallmed* 1986, 21:82-84



220. Hannalah RS, Abramowitz MD, McGill WA, et al. Rectal methohexitone induction in pediatric outpatients: physostigmine does not enhance recovery. *Can Anaesth Soc J* 1985, 32:231-234
221. Garber JG, Ominsky AJ, Orkin FK, et al. Physostigmine-atropine solution fails to reverse diazepam sedation. *Anesth Analg* 1980, 59:58-60
222. Drummond JC, Brebner J, Galloon S, et al. A randomized evaluation of the reversal of ketamine by physostigmine. *Can Anaesth Soc J*. 1979, 26:288-295
223. Berkenbosch A, Olievier C, Wolsink J, et al. Effects of morphine and physostigmine on the ventilatory response to carbon dioxide. *Anesthesiology* 1994, 80:1303-1310
224. Hill GE, Stanley TH, Sentker CR. Physostigmine reversal of postoperative somnolence. *Can Anaesth Soc J* 1977, 24:707-711
225. Mimura M, Namiki A, Kishi R, et al. Central cholinergic action produces antagonism to ketamine anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992, 36:460-462
226. Toro- Matos A, Rendon-Platas AM, Avila-Valdez E, et al. Physostigmine antagonizes ketamine. *Anesth Analg* 1980, 59:764-767
227. Meuret P, Backman SB, Bonhomme V, et al. Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers. *Anesthesiology* 2000, 93:708-717
228. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Derveniotis CH. Physostigmine increases the dose of propofol required to induce anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997, 44:1148-1151
229. Sitaram N, Wyatt RJ, Dawson S, et al. REM sleep induction by physostigmine infusion during sleep. *Science* 1976, 191:1281-1283

