

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
Δ/ντρια : Καθηγήτρια Ελένη Ασκητοπούλου

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**"ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΤΗΤΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΣΤΙΣ
ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ"**

ΝΥΚΤΑΡΗ ΒΑΣΙΛΕΙΑ

Αναισθησιολόγος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2010

Τριμελής Επιτροπή

Επιβλέπουσα:

Ασκητοπούλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής ,
Πανεπιστήμιο Κρήτης.

Μέλη τριμελούς επιτροπής:

Γεωργόπουλος Δημήτρης, Καθηγητής Εντατικής Ιατρικής Τμήμα Ιατρικής ,
Πανεπιστήμιο Κρήτης.

Βελεγράκης Γιώργος, Καθηγητής ΩΡΛ, Τμήμα Ιατρικής , Πανεπιστήμιο Κρήτης.

Επταμελής επιτροπή

1. Επιβλέπουσα: **Ασκητοπούλου Ελένη**, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας ΠΚ
2. Μέλος 3μελούς: **Γεωργόπουλος Δημήτρης**, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, ΠΚ
3. Μέλος 3μελούς: **Βελεγράκης Γεώργιος**, Καθηγητής ΩΡΛ, ΠΚ
4. Μέλος 7μελούς: **Σιαφάκας Νικόλαος**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, ΠΚ
5. Μέλος 7μελούς: **Κατώνης Παύλος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπεδικής, ΠΚ
6. Μέλος 7μελούς: **Κονδύλη Ευμορφία**, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας, ΠΚ
7. Μέλος 7μελούς: **Παπαϊωάννου Αλεξία**, Λέκτορας Αναισθησιολογίας ΠΚ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	3
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
<i>Πειραματικές Μελέτες Επίδρασης Πτητικών Αναισθητικών στις Αντιστάσεις του Αναπνευστικού Συστήματος</i>	
	12
In vitro και in vivo μελέτες σε πειραματόζωα	12
Μελέτες αλοθανίου σε πειραματικά μοντέλα άσθματος.....	13
Συγκριτικές μελέτες νεώτερων πτητικών αναισθητικών.....	17
<i>Κλινικές Μελέτες της Επίδρασης των Πτητικών Αναισθητικών στις Αντιστάσεις του Αναπνευστικού Συστήματος</i>	
	20
Μελέτες σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες	20
Μελέτες πτητικών αναισθητικών σε ασθενείς με άσθμα	21
Μελέτες σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.....	24
<i>Μελέτες της Επίδρασης του Δεσφλουράνιου στις Αντιστάσεις του Αναπνευστικού Συστήματος</i>	
	25
In vitro και in vivo μελέτες σε πειραματόζωα	25
In vitro μελέτες σε ανθρώπινο βρογχικό δέντρο	31
Μελέτες σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες	33
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	39
Πειραματική μελέτη σε μοντέλο πνεύμονα	39
Κλινική μελέτη σε υγιείς ασθενείς.....	39
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	40
Εισαγωγή.....	40

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Στόχος μελέτης.....	41
Υλικό.....	41
Μέθοδος.....	43
Μετρήσεις.....	44
Στατιστική Ανάλυση.....	48
Αποτελέσματα.....	48
ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	55
<i>Οι Αντιστάσεις του Αναπνευστικού Συστήματος κατά τη Διάρκεια Γενικής Αναισθησίας με Ισοφλουράνιο, Σεβοφλουράνιο και Δεσφλουράνιο.....</i>	<i>55</i>
Εισαγωγή.....	55
Στόχος μελέτης.....	56
Υλικό και μέθοδος.....	56
Πρωτόκολλο μελέτης.....	57
Μετρήσεις.....	60
Στατιστική ανάλυση.....	60
Αποτελέσματα.....	61
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	71
<i>Πειραματική Μελέτη.....</i>	<i>71</i>
Σχόλια της μελέτης από άλλους ερευνητές.....	76
<i>Κλινική Μελέτη.....</i>	<i>78</i>
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	87
SUMMARY.....	92
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	94
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ.....	109
<i>Γενικές Πληροφορίες.....</i>	<i>109</i>

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

<i>Τίτλοι – Διπλώματα.....</i>	<i>109</i>
<i>Μετεκπαίδευση.....</i>	<i>110</i>
<i>Δημοσιεύσεις.....</i>	<i>110</i>
Πλήρεις ξενόγλωσσες δημοσιεύσεις	110
Abstracts σε διεθνή περιοδικά	111
Κεφάλαια σε Βιβλία.....	111
<i>Επιστημονική Δραστηριότητα</i>	<i>112</i>
Εισηγήσεις - Διαλέξεις σε Ελληνικά & Διεθνή Συνέδρια.....	112
Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια.....	113
Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια	114
Συμμετοχή σε Ιατρικές Επιστημονικές Εταιρείες.....	115
<i>Εκπαιδευτική Δραστηριότητα ως Εκπαιδευτρια.....</i>	<i>115</i>
<i>Παρακολούθηση Συνεδρίων.....</i>	<i>116</i>
Παρακολούθηση Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων - Σεμιναρίων.....	116
Παρακολούθηση Ελληνικών Συνεδρίων.....	118
Παρακολούθηση Διεθνών Συνεδρίων	119

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή είναι αποτέλεσμα της αρμονικής συνεργασίας με συναδέλφους κυρίως της Κλινικής Αναισθησιολογίας και της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Θέλω ιδιαίτερα να ευχαριστήσω την Καθηγήτριά μου, κ. Ελένη Ασκητοπούλου, που αποτέλεσε και αποτελεί σημείο αναφοράς και πολύτιμη πηγή έμπνευσης και καθοδήγησης όλα τα χρόνια της εκπαίδευσής μου.

Τη Λέκτορα Αναισθησιολογίας κ. Αλεξία Παπαϊωάννου ευχαριστώ θερμά για τη συνεχή και ακούραστη συμμετοχή και βοήθειά της για την υλοποίηση των μελετών και για την πρακτική και ηθική υποστήριξή της σε όλες τις απρογραμμάτιστες αντιξοότητες, που εμφανίστηκαν στη διάρκεια ολοκλήρωσης της παρούσας διατριβής.

Στον καθηγητή Εντατικής Ιατρικής κ. Δημήτρη Γεωργόπουλο θέλω να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου για τα κριτικά του σχόλια και παρατηρήσεις, που συνέβαλαν στη διαμόρφωση και βελτίωση αυτής της διατριβής.

Τέλος, ευχαριστώ τον καθηγητή ΩΡΛ κ. Γ. Βελεγράκη και τον Αναπλ. Διευθυντή Ορθοπαιδικής κ. Κ. Μπαλαλή για τη βοήθειά τους στο να μελετήσω ασθενείς τους.

Βασιλεία Νύκταρη

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2010

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μια σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή που εμφανίζεται σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία αμέσως μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση είναι ο βρογχόσπασμος.¹⁻⁶ Η εμφάνιση βρογχόσπασμου πιθανά ενεργοποιείται από τον ερεθισμό των άφθονων υποδοχέων του λάρυγγα και της τραχείας ενώ ενισχύεται και με αντανακλαστική σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των περιφερικών αεραγωγών.¹⁻⁸ Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση βρογχόσπασμου κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας έχει βρεθεί ότι είναι η ηλικία < 10 ετών, η περιεγχειρητική λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.⁹

Για την εξασθένηση ή αποφυγή της εμφάνισης βρογχόσπασμου, που σχετίζεται με την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, έχουν χρησιμοποιηθεί προφυλακτικά διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες, ειδικά σε ασθενείς με υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς ή πνευμονική νόσο.¹⁰⁻¹³ Οι περισσότεροι πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη, αλοθάνιο, ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο, έχουν μελετηθεί ως προς την ικανότητά τους να μειώνουν τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος προκαλώντας βρογχοδιαστολή. Έχει αναφερθεί ότι η χρήση τους μπορεί να εξασθενήσει το βρογχόσπασμο, που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας.¹⁴⁻⁵¹ Λιγότερα στοιχεία υπάρχουν για το δεσφλουράνιο, τον πιο σύγχρονο πτητικό αναισθητικό παράγοντα.

Οι μηχανισμοί επίδρασης των πτητικών αναισθητικών στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν αντικείμενο έρευνας μέχρι σήμερα. Στην πλειοψηφία τους οι μελέτες αναφέρονται στη μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος από τα περισσότερα πτητικά αναισθητικά σε συνθήκες αυξημένου τόνου των αεραγωγών (βρογχόσπασμο). Η δράση αυτή επιτυγχάνεται πιθανά με πολυπαραγοντικό τρόπο, που σε ένα βαθμό είναι κοινός για όλους τους πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί της βρογχοδιασταλτικής δράσης είναι η άμεση χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, η αναστολή της

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

απελευθέρωσης χημικών διαβιβαστών, η αναστολή νευρικών οδών και η ενίσχυση της β-αδρενεργικής δράσης.¹⁵⁻¹⁹ Λόγω αυτής της προτεινόμενης βρογχοδιασταλτικής δράσης τα πτητικά αναισθητικά θεωρούνται χρήσιμα για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου που σχετίζεται με την αναισθησία.²⁰⁻²³

Το πιο ευρέως χρησιμοποιημένο για τις βρογχοδιασταλτικές του ιδιότητες πτητικό αναισθητικό είναι το αλοθάνιο. Όσον αφορά τα νεώτερα πτητικά αναισθητικά οι μελέτες συμφωνούν ότι το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο κατέχουν βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες^{14,16,20-22} σε αντίθεση με το δεσφλουράνιο, όπου τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα.^{21,24-26}

Το δεσφλουράνιο είναι ο πιο σύγχρονος πτητικός αναισθητικός παράγοντας. Χαρακτηρίζεται από μικρό συντελεστή διαλυτότητας στο αίμα μια ιδιότητα, που επιτρέπει τη γρήγορη προσαρμογή του βάθους αναισθησίας, όπως συμβαίνει και με το σεβοφλουράνιο.²⁷ Αντίθετα όμως με το σεβοφλουράνιο, το δεσφλουράνιο έχει ερεθιστική οσμή, που μπορεί να οδηγήσει κατά την εισαγωγή στην αναισθησία σε κράτημα της αναπνοής και λαρυγγόσπασμο και για αυτό το λόγο δεν αποτελεί παράγοντα εκλογής για εισαγωγή στην αναισθησία.²⁷⁻²⁸

Κατά συνέπεια ήταν αναμενόμενο οι ερευνητές να στρέψουν το ενδιαφέρον τους στο δεσφλουράνιο προκειμένου να διασαφηνίσουν την επίδρασή του στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ο παράγοντας αυτός προκαλεί διέγερση του συμπαθητικού²⁸⁻³¹ και επομένως θεωρητικά αναμενόταν να προκαλεί βρογχοδιαστολή. Οι επακόλουθες όμως μελέτες πάνω στην επίδραση του δεσφλουρανίου στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος χαρακτηρίζονται από αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Πειραματικές μελέτες καταδεικνύουν ότι το δεσφλουράνιο προκαλεί άμεση χάλαση των λείων μυϊκών ινών σε συνθήκες βρογχόσπασμου τόσο στα πειραματόζωα,^{17,32,35,47} όσο και *in vitro* στο απομονωμένο ανθρώπινο βρογχικό δέντρο.²⁶ Μελέτες όμως *in vivo* δείχνουν ότι το δεσφλουράνιο αυξάνει τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς που καπνίζουν²¹ ή σε ασθενείς με άσθμα,²⁵ ακόμη και σε ασθενείς χωρίς υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς.³³ Οι περισσότερες από τις πειραματικές μελέτες που

υποστηρίζουν την ύπαρξη των βρογχοδιασταλτικών ιδιοτήτων του δεσφλουρανίου αναφέρονται στη δράση του σε πειραματικά μοντέλα βρογχόσπασμου σε πειραματόζωα ή σε απομονωμένο ανθρώπινο βρογχικό δένδρο.^{17, 26,32,34,35}

Υπάρχουν λίγες μόνο κλινικές μελέτες που διερευνούν την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος οι οποίες δε δίνουν σαφή και τεκμηριωμένα αποτελέσματα.^{21,25,33}

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διασαφηνίσει την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος και να την συγκρίνει με αυτήν του ισοφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου. Για το σκοπό αυτό έγινε πειραματική μελέτη σε πειραματικό μοντέλο πνεύμονα και κλινική τυχαίοποιημένη μελέτη σε τρεις ομάδες ασθενών.

Το αντικείμενο της πειραματικής μελέτη ήταν η διερεύνηση της επίδρασης των φυσικών ιδιοτήτων, και κυρίως της πυκνότητας, των τριών πτητικών αναισθητικών στις αντιστάσεις ενός πειραματικού μοντέλου πνεύμονα.³⁶

Το αντικείμενο της κλινικής μελέτης ήταν διπλό.

Πρώτον, η διερεύνηση της επίδρασης του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, όταν χορηγούνταν για χρονικό διάστημα 30 λεπτών για διατήρηση της αναισθησίας σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες, σε δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις 1,0 και 1,5 MAC.

Δεύτερον, η σύγκριση της επίδρασης του δεσφλουρανίου με τις αντίστοιχες επιδράσεις του σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου σε αντίστοιχες ομάδες ασθενών και σε ισοδύναμες MAC συγκεντρώσεις.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΠΤΗΤΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΣΤΙΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

In vitro και in vivo μελέτες σε πειραματόζωα

Με την εισαγωγή των πρώτων εισπνεόμενων πτητικών αναισθητικών το ενδιαφέρον στράφηκε στη μελέτη της επίδρασής τους στον τόνο των βρόγχων και βρογχιολίων και στη διασαφήνιση του μηχανισμού δράσης τους στο αναπνευστικό σύστημα.

Οι Adriani και συνεργάτες το 1943 μελέτησαν την επίδραση των νεώτερων τότε πτητικών (του κυκλοπροπανίου, βινυλ-αιθέρα, προπυλ-μεθυλ-αιθέρα, κυκλοπροπυλ-μεθυλ-αιθέρα) σε παρασκευάσματα απομονωμένου βρογχικού δέντρου από αρουραίους, γάτες και ανθρώπους και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα πτητικά αναισθητικά είχαν άμεση δράση στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων.³⁷

Μετά την ανακάλυψη και κλινική χρήση του αλοθανίου, οι Klide και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που πρότειναν ότι ο παράγοντας αυτός προκαλούσε ισχυρή βρογχοδιαστολή μέσω διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων των αεραγωγών.³⁸ Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν πειραματόζωα (18 σκύλοι) και παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση αλοθανίου (σε μίγμα με οξυγόνο) σε συγκεντρώσεις 0.5% έως 3.0% προκάλεσε τη μείωση των συνολικών πνευμονικών αντιστάσεων και την αύξηση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος. Η αύξηση των επιπέδων του αλοθανίου στο αρτηριακό αίμα από 15 σε 30 mg/100 ml προκάλεσε μείωση των πνευμονικών αντιστάσεων κατά 40% και αύξηση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος κατά 24%. Η μείωση των πνευμονικών αντιστάσεων από το αλοθάνιο επέμενε και μετά την αμφοτερόπλευρη οξεία ή χρόνια συμπαθεκτομή της ανώτερης θωρακικής μοίρας της συμπαθητικής αλύσου, την αμφοτερόπλευρη εκτομή επινεφριδίων και την ενδοφλέβια χορήγηση ρεσερπίνης, γουανεθιδίνης ή βρετυλίου. Μόνον η χορήγηση ενός β-αδρενεργικού αποκλειστή οδήγησε

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

σε εξάλειψη της επαγόμενης από το αλοθάνιο βρογχοδιαστολής. Οι μελετητές συμπέραναν ότι το αλοθάνιο προκαλούσε βρογχοδιαστολή μέσω της διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων των αεραγωγών.³⁸

Στη συνέχεια, οι Fletcher και συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση τριών αναισθητικών παραγόντων, της θειοπεντάλης, του αλοθανίου και του διαιθυλ-αιθέρα σε απομονωμένη τραχειακή άλυσσο χοιριδίων Γουινέας.³⁹ Σε αντίθεση με τη θειοπεντάλη και τον διαιθυλαιθέρα, το αλοθάνιο προκαλούσε άμεση χάλαση των λείων μυϊκών ινών της τραχειακής αλύσου και ανταγωνιζόταν το βρογχόσπασμο που προκαλούνταν από την ακετυλχολίνη.³⁹

Συμπερασματικά, οι αρχικές πειραματικές μελέτες σε πειραματόζωα τόσο *in vitro* σε απομονωμένα απονευρωμένα παρασκευάσματα βρογχικού δέντρου πειραματόζωου όσο και *in vivo* συνηγορούσαν στην ύπαρξη βρογχοδιασταλτικής δράσης του αλοθανίου με κύριο μηχανισμό την άμεση δράση στις λείες μυϊκές ίνες και επιπρόσθετα την ενίσχυση του β-αδρενεργικού τόνου και την αναστολή της δράσης της ακετυλχολίνης.

Μελέτες αλοθανίου σε πειραματικά μοντέλα άσθματος

Ο προβληματισμός για τον αναισθητικό παράγοντα εκλογής σε ασθενείς με άσθμα οδήγησε σε μια σειρά πειραματικών μελετών με κύριο στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης των πτητικών αναισθητικών παραγόντων σε συνθήκες βρογχόσπασμου.

Ήταν αναμενόμενο το ενδιαφέρον των ερευνητών να στραφεί στην πιθανή χρήση του αλοθανίου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για βρογχόσπασμο κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, συμπεριλαμβάνοντας κυρίως τους ασθενείς με υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς, ιστορικό άσθματος ή χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Οι πρώτες *in vivo* μελέτες έγιναν σε πειραματικά μοντέλα άσθματος σε πειραματόζωα, προκειμένου να επιβεβαιωθεί *in vivo* η βρογχοδιασταλτική δράση του αλοθανίου σε συνθήκες βρογχόσπασμου και να διασαφηνιστεί ο μηχανισμός δράσης του.

Στη μελέτη των Hickey και συνεργατών σε πειραματικά μοντέλα βρογχόσπασμου αποδείχτηκε για πρώτη φορά η ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση του αλοθανίου.⁴⁰ Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν πειραματόζωα (σκύλους) και συνέκριναν τη

βρογχοδιασταλτική δράση του αλοθανίου και του κυκλοπροπανίου σε φυσιολογικούς αεραγωγούς καθώς και μετά από πρόκληση βρογχόσπασμου μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ισταμίνης. Η μελέτη συμπέρανε ότι το αλοθάνιο ήταν πιο ισχυρός βρογχοδιασταλτικός παράγοντας από το κυκλοπροπάνιο τόσο σε συνθήκες φυσιολογικής διαμέτρου αεραγωγών όσο και μετά από βρογχόσπασμο επαγόμενο από την ενδοφλέβια χορήγηση ισταμίνης.⁴⁰

Οι Hirshman και συνεργάτες χρησιμοποίησαν ένα άλλο πειραματικό μοντέλο άσθματος σε έξι σκύλους με πρόκληση βρογχόσπασμου μετά από εισπνοή νεφελοποιημένων αντιγόνων του *Ascaris*.⁴¹ Μετρήθηκαν οι πνευμονικές αντιστάσεις και η ενδοτικότητα του πνεύμονα αμέσως μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, μετά την εισπνοή του αλλεργιογόνου παράγοντα και μετά τη χορήγηση των πτητικών παραγόντων. Οι διαπνευμονικές πιέσεις μετρήθηκαν μέσω μπαλονιού, που τοποθετήθηκε στον οισοφάγο και μιας βελόνας που τοποθετήθηκε στο άκρο του σωλήνα τραχειοστομίας, ενώ η ροή μετρήθηκε με τη χρήση πνευμοταχογράφου. Απέδειξαν, ότι η χορήγηση αλοθανίου ή ενφλουρανίου σε κλινικές συγκεντρώσεις 1.0 MAC (0,87% και 2,2% αντίστοιχα) 10 λεπτά μετά τη χορήγηση του αλλεργιογόνου, περιόριζε την αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων που προκαλούνταν από την εισπνοή του αλλεργιογόνου.⁴¹

Η ίδια ομάδα ερευνητών σε μεταγενέστερη μελέτη προσπάθησε να διασαφηνίσει το μηχανισμό βρογχοδιαστολής του αλοθανίου και του ισοφλουρανίου σε συνθήκες βρογχόσπασμου, με κύριο ερώτημα να διευκρινιστεί αν η βρογχοδιαστολή οφείλονταν σε άμεση χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών ή ήταν αποτέλεσμα αναστολής νευρικών αντανακλαστικών.⁴² Για το σκοπό αυτό χρησιμοποίησαν πειραματικό μοντέλο άσθματος σε Basenji – Greyhound (BG) σκύλους, προκαλώντας βρογχόσπασμο με δυο τρόπους. Είτε με εισπνοή νεφελοποιημένης μεταχολίνης, που προκαλεί άμεσο ερεθισμό των χολινεργικών υποδοχέων των λείων μυϊκών ινών και βρογχόσπασμο χωρίς έμμεσα νευρικά μονοπάτια, είτε με εισπνοή αντιγόνου *Ascaris*, που προκαλεί τόσο άμεσα όσο και έμμεσα βρογχόσπασμο μέσω ενεργοποίησης νευρικών αντανακλαστικών. Αυτό το μοντέλο σύμφωνα με τους μελετητές μιμείται σε μεγαλύτερο βαθμό το συμπτωματικό άσθμα σε ανθρώπους σε σύγκριση με προηγούμενα μοντέλα σε πειραματόζωα, ως προς τις αλλαγές

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

του όγκου μετά την πρόκληση βρογχόσπασμου, το μέγεθος του βρογχόσπασμου και την παρουσία μη ειδικής υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών.

Βρέθηκε ότι και οι δυο αναισθητικοί παράγοντες εξασθενούσαν το βρογχόσπασμο που προκαλούνταν από τις ανωτέρω ουσίες. Το αλοθάνιο μείωνε τις αντιστάσεις του αναπνευστικού σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με το ισοφλουράνιο. Οι μελετητές συμπέραναν ότι ο μηχανισμός βρογχοδιαστολής σε συνθήκες κρίσης άσθματος ήταν κοινός και για τους δυο αναισθητικούς παράγοντες, αλλά πρότειναν ότι ήταν πολυσύνθετος. *Τα πτητικά ΚΥΡΙΩΣ προκαλούσαν καταστολή των αντανακλαστικών των αεραγωγών και σε μικρότερο βαθμό είχαν άμεση δράση στις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών στις κλινικά χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις (μέχρι 1,5 MAC).*

Το 1984, οι Hermens και συνεργάτες χρησιμοποίησαν το ίδιο πειραματικό μοντέλο άσθματος σε BG σκύλους, προκαλώντας βρογχόσπασμο μετά εισπνοή αντιγόνου *Ascaris*, και προσπάθησαν να συσχετίσουν τη βρογχοδιασταλτική δράση του αλοθανίου με τη μείωση των επιπέδων ισταμίνης στο αίμα. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν επιβεβαίωσαν την αρχική υπόθεση ότι το αλοθάνιο προκαλεί βρογχοδιαστολή μέσω μείωσης της απελευθέρωσης της ισταμίνης σε συνθήκες κρίσης άσθματος.⁴³

Το 1986, οι Shah και συνεργάτες αναζητώντας τον κύριο μηχανισμό της βρογχοδιασταλτικής δράσης του αλοθανίου σε συνθήκες άσθματος, χρησιμοποίησαν το ίδιο πειραματικό μοντέλο σκύλων BG με μη-ειδική υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών. Συνέκριναν τις καμπύλες δόσης-αποτελέσματος μετά τη χορήγηση αεροζόλ ισταμίνης τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά τη διάρκεια αναισθησίας με αλοθάνιο, πριν και μετά χορήγηση ατροπίνης. Η μελέτη έδειξε ότι οι αεραγωγοί των BG σκύλων αντιδρούσαν στην ισταμίνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ένα σημαντικό μέρος αυτής της απόκρισης γινόταν μέσω των αντανακλαστικών οδών του πνευμονογαστρικού. Αν είχε προηγηθεί η χορήγηση ατροπίνης, υπήρχε εξασθένηση του δοσοεξαρτώμενου βρογχόσπασμου που προκαλούσε η ισταμίνη. Το αλοθάνιο σε συγκεντρώσεις 1,0 MAC επίσης μείωνε το βρογχόσπασμο, αλλά δεν τον εξαφάνιζε εντελώς. Η σύγκριση μεταξύ αλοθανίου και ατροπίνης έδειξε ότι η προστασία από το αλοθάνιο δεν ήταν μεγαλύτερη από αυτή που παρείχε η προηγηθείσα χορήγηση ατροπίνης από μόνη της. Ο συνδυασμός ατροπίνης και αλοθανίου δεν ενίσχυε τη

βρογχοδιασταλτική δράση. Τελικά οι μελετητές κατέληξαν ότι το αλοθάνιο οδηγούσε σε εξασθένηση του βρογχόσπασμου από ισταμίνη κυρίως μέσω αναστολής των αντανακλαστικών του πνευμονογαστρικού.⁴⁴

Καθώς αναδεικνυόταν ο κύριος ρόλος του πνευμονογαστρικού στην πρόκληση βρογχόσπασμου, το επόμενο βήμα ήταν να μελετηθεί η επίδραση των πτητικών αναισθητικών σε πειραματικά μοντέλα βρογχόσπασμου με διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου. Έτσι, Οι Warner και συνεργάτες διερεύνησαν την επίδραση του αλοθανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού σε σκύλους που υποβλήθηκαν σε διέγερση του πνευμονογαστρικού.⁴⁵ Οι μελετητές για πρώτη φορά διαχώρισαν τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε αντιστάσεις των αεραγωγών και σε ιστικές αντιστάσεις. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια της διέγερσης του πνευμονογαστρικού, (που προκαλούσε αύξηση των συνολικών αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος), το αλοθάνιο μείωνε τόσο τις αντιστάσεις των αεραγωγών όσο και των ελαστικών στοιχείων των ιστών και αύξανε την ενδοτικότητα των πνευμόνων. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το αλοθάνιο προκαλούσε αλλαγές τόσο στη διάμετρο των αεραγωγών όσο και στην ιστική αντίσταση του πνεύμονα, όπως φάνηκε και από την υστέρηση της καμπύλης πίεσης-όγκου του πνεύμονα.⁴⁵

Συμπερασματικά, οι πρώτες *in vivo* μελέτες αλοθανίου έγιναν σε πειραματικά μοντέλα άσθματος, κυρίως σε σκύλους. Εστιάστηκαν (α) στη διερεύνηση της ύπαρξης βρογχοδιασταλτικής δράσης του αλοθανίου σε συνθήκες αυξημένων αντιστάσεων του αναπνευστικού και (β) στη διασαφήνιση των μηχανισμών μέσω των οποίων προκαλείται αυτή η βρογχοδιασταλτική δράση. Χρησιμοποιήθηκαν διάφορα μοντέλα βρογχόσπασμου (με χορήγηση ακετυλχολίνης, μεταχολίνης, ισταμίνης ή αντιγόνων *Ascaris* ή με διέγερση του πνευμονογαστρικού) και μελετήθηκε η επίδραση του αλοθανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε συνθήκες αυξημένου τόνου των αεραγωγών. Τα αποτελέσματα των μελετών υποδείκνυαν έναν πολυσύνθετο μηχανισμό δράσης, (α) στους β-υποδοχείς των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, (β) άμεσα στις λείες μυϊκές ίνες, και (γ) μέσω νευρικών οδών. Η πλειοψηφία των μελετών οδήγησε στο συμπέρασμα ότι σε πειραματικές συνθήκες κρίσης άσθματος το αλοθάνιο μείωνε τον βρογχόσπασμο και ότι ο

κύριος μηχανισμός πρόκλησης της βρογχοδιαστολής ήταν η αναστολή της δράσης του πνευμονογαστρικού.

Συγκριτικές μελέτες νεώτερων πτητικών αναισθητικών

Αφού επιβεβαιώθηκε η ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση του αλοθανίου, και με την εισαγωγή στην κλινική πράξη των νεώτερων πτητικών αναισθητικών, οι μελέτες στράφηκαν στη σύγκριση των βρογχοδιασταλτικών ιδιοτήτων του αλοθανίου με αυτές του ενφλουρανίου, ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου. Η πλειοψηφία αυτών των μελετών πάλι χρησιμοποίησε πειραματικά μοντέλα άσθματος και η επίδραση των πτητικών μελετήθηκε σε συνθήκες αυξημένων αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος.

Όπως αναφέρθηκε, από το 1978 οι Hirshman και συνεργάτες είχαν αποδείξει ότι μετά από πρόκληση βρογχόσπασμου η χορήγηση αλοθανίου ή ενφλουρανίου περιόριζε την αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων που προκαλούνταν από την εισπνοή του αλλεργιογόνου.⁴¹

Το 1988, οι Vetterman και συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση του ενφλουρανίου, ισοφλουρανίου, βεκουρονίου, ατρακούριου και πανκουρόνιου στις πνευμονικές αντιστάσεις σε 30 σκύλους υπό γενική αναισθησία στους οποίους είχε προηγηθεί βαγοτομή. Σε συνθήκες μη ερεθισμού των αεραγωγών κανένας από τους ανωτέρω παράγοντες δεν επηρέασε τις πνευμονικές αντιστάσεις. Όταν προκαλούνταν αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων με ηλεκτρική διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου τότε τόσο το ενφλουράνιο όσο και το ισοφλουράνιο εξασθενούσαν την αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.⁴⁶

Το 1975, η εξασθένηση της προκαλούμενης από υποκαπνία αύξησης των αντιστάσεων με τη χορήγηση αλοθανίου, ενφλουρανίου και ισοφλουρανίου είχε αποδειχθεί από τους Conn και συνεργάτες σε απομονωμένο απονευρωμένο άνω λοβό αριστερού πνεύμονα σε σκύλους.⁴⁷ Στη μελέτη του Conn ο απομονωμένος απονευρωμένος πνεύμονας βρισκόταν σε κατάσταση ελάχιστου μυϊκού τόνου των αεραγωγών και η χορήγηση των πτητικών αναισθητικών έγινε μετά την πρόκληση βρογχόσπασμου από υποκαπνία.

Το 1985, οι Alexander και συνεργάτες συσχέτισαν το αλοθάνιο και το ισοφλουράνιο με τη μείωση των αντιστάσεων των παράπλευρων αεραγωγών, που προκαλούσε η υποκαπνία.⁴⁸ Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν την τεχνική της απόφραξης της ροής σε πειραματικό μοντέλο σε σκύλους και απέδειξαν ότι τα πτητικά αναισθητικά καθιστούσαν την υποκαπνική αύξηση των αντιστάσεων του πνεύμονα λιγότερο αποτελεσματική. Αυτή η επίδραση ήταν συμβατή με την έως τότε αναφερόμενη επίδραση του αλοθανίου στους αεραγωγούς. Η χορήγηση αλοθανίου αν και δεν είχε επίδραση στις αντιστάσεις του αναπνευστικού σε συνθήκες μη ερεθισμού, μείωνε τις αντιστάσεις μόνον όταν προϋπήρχε αύξηση του τόνου των βρόγχων.^{37-41, 44-46}

Στη συνέχεια, οι Brown και συνεργάτες χρησιμοποίησαν υψηλής ανάλυσης αξονική τομογραφία για να εκτιμήσουν σε πειραματικό μοντέλο βρογχόσπασμου μετά χορήγηση ισταμίνης σε σκύλους την απόκριση των αεραγωγών στη χορήγηση αυξανόμενων συγκεντρώσεων αλοθανίου και ισοφλουρανίου.⁴⁹ Η ισταμίνη προκάλεσε μείωση της επιφάνειας των αεραγωγών κατά $34 \pm 2.5\%$. Στις συνθήκες αυξημένων αντιστάσεων του αναπνευστικού λόγω πρόκλησης βρογχόσπασμου, το αλοθάνιο και το ισοφλουράνιο προκαλούσαν βρογχοδιαστολή με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε συγκεντρώσεις 0,6, 1,1 και 1,7 MAC. Σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις το αλοθάνιο είχε πιο αποτελεσματική βρογχοδιασταλτική δράση σε σύγκριση με ισοδύναμες MAC συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου.

Οι Mitsuata και συνεργάτες συνέκριναν τη βρογχοδιασταλτική δράση του σεβοφλουρανίου και του ισοφλουρανίου σε συγκεντρώσεις 1.0 MAC σε σκύλους που είχαν εκτεθεί σε αντιγόνα *Ascaris*.⁵⁰ Βρήκαν ότι και το σεβοφλουράνιο ήταν το ίδιο αποτελεσματικό με το ισοφλουράνιο στην εξασθένιση του βρογχόσπασμου που σχετίζεται με την αναφυλαξία. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι το σεβοφλουράνιο μπορεί να αποτελέσει μια χρήσιμη εναλλακτική επιλογή του αλοθανίου, του ισοφλουρανίου ή του ενφλουρανίου στην αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου που εμφανίζεται στα πλαίσια άσθματος ή αναφυλαξίας.

Η επίδραση του σεβοφλουρανίου, του ισοφλουρανίου, του ενφλουρανίου και του αλοθανίου στο βρογχόσπασμο που προκαλείται από ισταμίνη μελετήθηκε από τους Satoh

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

και συνεργάτες σε οκτώ σκύλους.⁵¹ Το σεβοφλουράνιο ήταν λιγότερο αποτελεσματικό σε σύγκριση με το αλοθάνιο στη μείωση των πνευμονικών αντιστάσεων. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ σεβοφλουρανίου, ισοφλουρανίου και ενφλουρανίου.

Οι Ishikawa και συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση του σεβοφλουρανίου και του ισοφλουρανίου στην ανομοιογένεια αερισμού του πνεύμονα και τις πνευμονικές αντιστάσεις σε πειραματικό μοντέλο ασθματικού πνεύμονα σε σκύλους.⁵² Και οι δυο αναισθητικοί παράγοντες μείωναν τις πνευμονικές αντιστάσεις, όμως το ισοφλουράνιο μείωνε την ανομοιογένεια αερισμού σε μεγαλύτερο βαθμό.

Κατά τους Kai και συνεργάτες τα πτητικά αναισθητικά αλοθάνιο, σεβοφλουράνιο και ισοφλουράνιο σε ισοδύναμες αναισθητικές συγκεντρώσεις προκαλούν διαφορετική αναστολή της ευαισθησίας στα ιόντα Ca^{+2} κατά τη διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων των λείων μυών των αεραγωγών σκύλων.¹⁹ Πιο ισχυρή μείωση της ευαισθησίας στα ιόντα Ca^{+2} παρατηρήθηκε με το αλοθάνιο.

Συμπερασματικά, μετά την επιβεβαίωση της βρογχοδιασταλτικής δράσης του αλοθανίου, οι μελέτες στράφηκαν σε νεώτερα πτητικά αναισθητικά, όπως το ισοφλουράνιο, ενφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο. Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν πειραματικά μοντέλα με αυξημένες αντιστάσεις αναπνευστικού (αυξημένος τόνος αεραγωγών μετά από πρόκληση βρογχόσπασμου), οπότε η χορήγηση των πτητικών αναισθητικών οδηγούσε σε μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού. Τα εισπνεόμενα αναισθητικά κατείχαν βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες σε συνθήκες βρογχόσπασμου, ενώ σε συνθήκες φυσιολογικού τόνου των αεραγωγών η χορήγηση των πτητικών αναισθητικών δε συσχετίστηκε με πρόκληση βρογχοδιαστολής.^{46,53,54}

Η νέα γνώση που προστέθηκε ως προς τον τρόπο δράσης αφορούσε την άμεση επίδραση στις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών εμπλέκοντας ενδοκυττάριας λειτουργίες που εξαρτιόνταν από ιόντα ασβεστίου.¹⁸⁻¹⁹ Λίγες μελέτες αναφέρονταν σε επίδραση των πτητικών αναισθητικών σε νευρικά μονοπάτια.^{41,46}

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΠΤΗΤΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΣΤΙΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Μελέτες σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες

Το 1997, οι Rooke και συνεργάτες μελέτησαν σε 66 ασθενείς μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση την επίδραση του αλοθανίου, ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και της θειοπεντάλης στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.¹⁴ Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με χορήγηση φεντανύλης 2 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$, θειοπεντάλης 5 mg.Kg^{-1} και σουκυνλχολίνης 1 mg.Kg^{-1} . Ακολούθως χορηγήθηκε πανκουρόνιο ή βεκουρόνιο για να εξασφαλιστούν συνθήκες επαρκούς μιοχάλασης. Οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος μετρήθηκαν αμέσως μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση χρησιμοποιώντας την ισο-ογκομετρική (isovolume) τεχνική. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν για τη συντήρηση της αναισθησίας θειοπεντάλη 0,25 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ με 50% συγκέντρωση υποξειδίου του αζώτου ή τελικο-εκπνευστική συγκέντρωση 1.1 MAC αλοθανίου, ισοφλουρανίου ή σεβοφλουρανίου. Στη συνέχεια μετρήθηκαν ξανά οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος μετά από 5 και 10 λεπτά γενικής αναισθησίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε η θειοπεντάλη δεν παρατηρήθηκε μείωση στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Αντίθετα, στις ομάδες των πτητικών αναισθητικών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος στα 5 λεπτά με μικρή επιπρόσθετη μείωση στα 10 λεπτά. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι το σεβοφλουράνιο ήταν το ίδιο ή και περισσότερο αποτελεσματικό στο να μειώνει τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος αμέσως μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση σε σύγκριση με το αλοθάνιο ή το ισοφλουράνιο σε ασθενείς χωρίς άσθμα.

Συμπερασματικά, οι πρώτες μελέτες της επίδρασης των πτητικών αναισθητικών στο αναπνευστικό σύστημα σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες, έδειξαν ότι το αλοθάνιο, το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο κατείχαν ισοδύναμες βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες και μείωναν τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος αμέσως μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση.

Μελέτες πτητικών αναισθητικών σε ασθενείς με άσθμα

Το 1959, οι Brown και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που πρότειναν τη χρήση του αλοθανίου για τη βρογχοδιασταλτική του δράση σε παιδιά που υποβάλλονταν σε βρογχοσκόπηση.⁶⁶

Το 1961, οι Shnider και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά σε μια περίοδο 18 μηνών ασθενείς με ιστορικό άσθματος που έλαβαν αναισθησία.⁶⁷ Από αυτούς τους ασθενείς, οι 638 δεν είχαν συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα ενώ οι 49 είχαν βρογχόσπασμο προ της αναισθησίας. Το αλοθάνιο χορηγήθηκε σε 149 ασθενείς σε συγκεντρώσεις 0,8-2,0% και φάνηκε ότι ήταν πολύτιμος παράγοντας για τη διατήρηση αναισθησίας σε ασθενείς με άσθμα καθώς και για την αντιμετώπιση κρίσης άσθματος κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

Το 1978, οι Colaco και συνεργάτες⁶⁸ δημοσίευσαν μια αναφορά ασθενούς με απειλητική για τη ζωή κρίση άσθματος, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χορήγηση αλοθανίου ενώ παρόμοια αποτελέσματα δημοσίευσαν και το 1985 οι Rosseel και συνεργάτες, οι οποίοι ανέλυσαν αναδρομικά στοιχεία από 22 ασθενείς με απειλητικό για τη ζωή άσθμα.⁶⁹ Δεκαπέντε ασθενείς χρειάστηκαν υποστήριξη με μηχανικό αερισμό, ενώ τρεις ασθενείς πέθαναν. Σε πέντε ασθενείς η χορήγηση αλοθανίου χρησιμοποιήθηκε ως τελευταία επιλογή και ήταν επιτυχής.

Την επίδραση του αλοθανίου, ενφλουρανίου και ισοφλουρανίου στις αντιστάσεις και την ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με άσθμα ή χρόνια αποφρακτική νόσο μελέτησαν το 1991, οι Pasch και συνεργάτες.⁷⁰ Η μελέτη περιέλαβε 31 ασθενείς με ιστορικό βρογχικού άσθματος ή ΧΑΠ ($FEV_1/FVC < 65\%$) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση στους παραρρινίους κόλπους. Αφού προηγήθηκε προνάρκωση με ενδομυϊκή χορήγηση ατροπίνης και προμεθαζίνης, η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με διαζεπάμη, φεντανύλη, ετομιδάτη και σουκινυλχολίνη και διατηρήθηκε με μίγμα 50% υποξειδίου του αζώτου με οξυγόνο και αλοθάνιο ή ενφλουράνιο ή ισοφλουράνιο. Οι εισπνευστικές και εκπνευστικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος υπολογίστηκαν μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, 15 λεπτά μετά την προσθήκη του πτητικού αναισθητικού παράγοντα (1.25 MAC), κάθε 15 λεπτά κατά τη διάρκεια της

χειρουργικής επέμβασης και στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε ασθενείς με άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος δεν άλλαζαν κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με αλοθανίο ή ενφλουράνιο. Με το ισοφλουράνιο, όμως, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος, αλλά όχι σε βαθμό που να είναι στατιστικά σημαντικός. Επιπρόσθετα, στην ομάδα του ισοφλουρανίου παρατηρήθηκε εκσεσημασμένος βρογχόσπασμος σε 2 ασθενείς. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα τρία πτητικά αναισθητικά δεν είναι ισοδύναμα ασφαλή και αποτελεσματικά στην πρόληψη βρογχόσπασμου σε ασθενείς με υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς.

Στη συνέχεια οι Habre και Matsumoto συνέκριναν την επίδραση της προποφόλης και του αλοθανίου στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος σε 60 παιδιά, ηλικίας 2-12 ετών με ή χωρίς άσθμα.⁷¹ Στόχος της μελέτης ήταν να διασαφηνίσει αν η χορήγηση προποφόλης για εισαγωγή της αναισθησίας σε παιδιά με ή χωρίς άσθμα προκαλεί αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος και αν η ακόλουθη χορήγηση αλοθανίου μπορούσε να μειώσει τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Μετά από ενδοφλέβια εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη, φεντανύλη και ατρακούριο γινόταν αρχικά διατήρηση της αναισθησίας με έγχυση προποφόλης $10 \text{ mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ και 50% υποξείδιο του αζώτου σε μίγμα O_2 . Αρχικά έγιναν 3 διαδοχικές μετρήσεις των αναπνευστικών παραμέτρων, διάρκειας 20 δευτερολέπτων, στο σύντομο χρονικό διάστημα μετά την εισαγωγή και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση υπό την έγχυση της προποφόλης. Στη συνέχεια διακοπτόταν η έγχυση προποφόλης και άρχιζε η χορήγηση αλοθανίου σε συγκέντρωση 1 MAC, οπότε και γίνονταν νέες μετρήσεις. Η χορήγηση προποφόλης φάνηκε ότι δεν επηρέασε σημαντικά τις μετρούμενες αναπνευστικές παραμέτρους καθώς δεν υπήρξε διαφορά στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού ανάμεσα στις 2 ομάδες παιδιών χωρίς και με άσθμα. Σε αυτό το συμπέρασμα οδηγούσε και η παρατήρηση ότι η ακόλουθη χορήγηση αλοθανίου προκαλούσε μικρή μόνο μείωση των αντιστάσεων υποδεικνύοντας μικρή βρογχοδιασταλτική δράση. Οι ερευνητές πρότειναν τη χρήση του αλοθανίου για διατήρηση της αναισθησίας σε ασθματικά παιδιά.

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Λίγα χρόνια αργότερα οι Habre και Scalfaro συνεχίζοντας τη μελέτη τους εξέτασαν την επίδραση της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο σε παιδιά με και χωρίς άσθμα.⁷² Στη μελέτη πήραν μέρος 52 παιδιά, στα οποία έγινε εισπνευστική εισαγωγή στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο μέχρι 8%, σε μίγμα με 50% υποξείδιο του αζώτου και διατήρηση της αναισθησίας με 3 % σεβοφλουράνιο. Πριν την ενδοτραχειακή διασωλήνωση μετρούνταν οι πιέσεις διάνοιξης (airway opening pressure) και η ροή. Μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση γίνονταν μετρήσεις των αναπνευστικών παραμέτρων σε συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου 3% και 4.2%. Οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος και η ενδοτικότητα κατά την εκπνοή υπολογίζονταν χρησιμοποιώντας ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης (multilinear regression analysis) των πιέσεων διάνοιξης και της ροής. Οι δυο ομάδες από 22 υγιή παιδιά και 22 με άσθμα ήταν συγκρίσιμες ως προς την ηλικία, το βάρος, τις μεταβλητές αερισμού και τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος. Στα ασθματικά παιδιά η διασωλήνωση υπό αναισθησία με σεβοφλουράνιο σχετιζόταν με στατιστικά σημαντική αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος ($17\% \pm 49\%$), ενώ στα υγιή παιδιά παρατηρήθηκε μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού ($24\% \pm 39\%$). Στη συγκέντρωση 4.2% του σεβοφλουρανίου οι αντιστάσεις του αναπνευστικού μειώθηκαν και στις δυο ομάδες. *Το συμπέρασμα της μελέτης* ήταν ότι σε ασυμπτωματικά παιδιά με ήπιο προς μέτριο άσθμα η ενδοτραχειακή διασωλήνωση υπό αναισθησία με σεβοφλουράνιο 1.2 MAC σχετιζόταν με αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού (18%), αύξηση που δεν εμφάνισαν τα παιδιά με υγιείς πνεύμονες. Αν και αυτή η αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού δε συνοδευόταν από κάποιο δυσμενές σύμβαμα κλινικά, προτείνεται από τους συγγραφείς προσοχή στη χρήση του σεβοφλουρανίου για εισαγωγή στην αναισθησία και ενδοτραχειακή διασωλήνωση σε ασθματικά παιδιά, ειδικά αν έχουν πιο σοβαρό ή μη καλά ρυθμιζόμενο άσθμα.

Η μελέτη αυτή καταλήγει στην πρόταση προσεκτικής χορήγησης του σεβοφλουρανίου σε ασθματικά παιδιά. Αυτή η πρόταση ήταν αντίθετη με μελέτες σε πειραματόζωα^{50,51,54,73} αλλά και σε ανθρώπους^{21,23,25} που δείχνουν ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση του σεβοφλουρανίου. Σχολιάστηκε από τους Bishop και Rooke, οι οποίοι αμφισβήτησαν την εγκυρότητα του συμπεράσματος της ανωτέρω μελέτης.⁷⁴ Η

αντίθεσή τους στηρίχτηκε στην έλλειψη ομάδας ελέγχου καθώς και στο ότι η αναφερόμενη αύξηση της αντίστασης του αναπνευστικού συστήματος κατά 17% είναι ουσιαστικά χωρίς κλινική σημασία. Σχολίασαν ότι η ενδοτραχειακή διασωλήνωση αποτελεί σημαντικό ερέθισμα για την πρόκληση βρογχόσπασμου ειδικά σε ασθενείς με υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς. Τονίζουν ότι αν οι Habre και συνεργάτες είχαν ομάδα ελέγχου, όπου η διασωλήνωση γινόταν μετά από εισαγωγή με πεντοθάλη ή προποφόλη ή ακόμη και αλοθάνιο πιθανά θα ανακάλυπταν μια ακόμη μεγαλύτερη αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού. Ο Bishop, σε προηγούμενη μελέτη το 2000, βρήκε μέση αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού της τάξης του 300-400% σε ομάδα ασθματικών, που διασωληνώθηκαν μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη. Έτσι, ο Bishop αμφισβητεί την ερμηνεία των ευρημάτων των Habre και συνεργατών που θα έπρεπε να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι το σεβοφλουράνιο είναι εξαιρετικός αναισθητικός παράγοντας για την εισαγωγή στην αναισθησία σε ασθματικούς ασθενείς.

Συμπερασματικά, οι μελέτες της επίδρασης των πτητικών αναισθητικών στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με άσθμα ή υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς δεν καταλήγουν σε σαφή αποτελέσματα. Οι αναφορές περιστατικών ασθενών με απειλητικό για τη ζωή άσθμα προτείνουν ως αποτελεσματική θεραπεία τελευταίας γραμμής τη χρήση πτητικών αναισθητικών. Οι προοπτικές μελέτες, όμως, αδυνατούν να καταλήξουν σε σαφή αποτελέσματα για τη χρήση των πτητικών αναισθητικών σε ασθενείς με άσθμα ή υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς. Διαφορές στη μεθοδολογία εγείρουν ερωτήματα ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των ανωτέρω μελετών, ενώ σημαντικός περιορισμός όλων των μελετών είναι η αδυναμία μέτρησης των αντιστάσεων του αναπνευστικού πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση.

Μελέτες σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Το 2006, οι Volta και συνεργάτες εξέτασαν την επίδραση του ισοφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.²³ Η διάγνωση της ΧΑΠ βασιζόταν στην παρουσία

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

απόφραξης αεραγωγών με μερική και όχι πλήρη αναστροφή της μετά από θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά. Στη μελέτη συμμετείχαν 96 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις στο θώρακα για περιφερικό καρκίνο του πνεύμονα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δυο ομάδες με βάση τον προεγχειρητικό λόγο FEV₁/FVC (>70% και <70%). Μετρήθηκε η ελάχιστη αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος μετά από 5 και 10 λεπτά διατήρησης της αναισθησίας, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο τελικο-εισπνευστικής παύσης σε μοντέλο αερισμού σταθερής ροής. Η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν είτε με θειοπεντάλη 0.30mg.kg⁻¹min⁻¹ είτε με τελικο-εκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου ή σεβοφλουρανίου ισοδύναμη με 1,1 MAC. Στην ομάδα διατήρησης της αναισθησίας με θειοπεντάλη δεν παρατηρήθηκε μείωση της ελάχιστης αντίστασης του αναπνευστικού συστήματος ενώ και οι δυο πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες μείωσαν τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με ΧΑΠ, προκαλώντας βρογχοδιαστολή σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ΧΑΠ, τα αποτελέσματα των μελετών συμφωνούν στην ύπαρξη βρογχοδιασταλτικής δράσης των πτητικών αναισθητικών σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η χρήση του ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου για διατήρηση της αναισθησίας συνοδεύεται από μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΔΕΣΦΛΟΥΡΑΝΙΟΥ ΣΤΙΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

In vitro και in vivo μελέτες σε πειραματόζωα

Το δεσφλουράνιο αρχικά σχετίστηκε με δυσμενείς επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα, όπως το κράτημα αναπνοής, ο βήχας και ο λαρυγγόσπασμος κατά την εισαγωγή στην αναισθησία και για αυτό το λόγο δεν κρίθηκε κατάλληλο για εισπνευστική εισαγωγή στην αναισθησία.^{27-28,60} Αυτές οι ανεπιθύμητες επιδράσεις αφορούσαν τον ανώτερο αεραγωγό και δεν είχε διευκρινιστεί αν το δεσφλουράνιο είχε παρόμοια βρογχοσπαστική δράση στους περιφερικούς αεραγωγούς.

Οι Mazzeo και συνεργάτες εξέτασαν τις άμεσες επιδράσεις του δεσφουρανίου και του αλοθανίου σε αεραγωγούς 3^{ης} και 6^{ης} γενιάς,³⁵ που θεωρούνται οι πιο πιθανές περιοχές αντιστάσεων στη ροή.^{60,61} Μελέτησαν την επίδραση τριών διαφορετικών συγκεντρώσεων αλοθανίου και δεσφλουρανίου (0,9 MAC, 1,9 και 2,8 MAC) στις λείες μυϊκές ίνες του εγγύς και απώτερου απομονωμένου βρογχικού δέντρου σκύλων (mongrel dogs), στους οποίους είχε προηγηθεί χορήγηση ακετυλχολίνης για την πρόκληση βρογχόσπασμου. Η ύπαρξη άμεσης δράσης στις λείες μυϊκές ίνες των περιφερικών αεραγωγών θα είχε κλινική σημασία καθώς μειώνεται η νευρώσή του βρογχικού δέντρου προς την περιφέρεια. Επιπρόσθετα, στους απώτερους αεραγωγούς το βρογχικό δέντρο είναι πιο ευαίσθητο και υπεραντιδραστικό σε σύγκριση με τους εγγύς αεραγωγούς, απαιτώντας μικρότερη ποσότητα αγωνιστή για μια δεδομένη απόκριση. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το δεσφλουράνιο προκαλούσε πιο ισχυρή βρογχοδιαστολή στο απώτερο βρογχικό δέντρο σε σύγκριση με το αλοθάνιο, σε συγκεντρώσεις 1,9 και 2,8 MAC, ενώ στο εγγύς βρογχικό δέντρο ήταν λιγότερο ισχυρό, υπερβαίνοντας τη βρογχοδιασταλτική δράση του αλοθανίου μόνο σε συγκέντρωση 2,8 MAC. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει την ύπαρξη βρογχοδιασταλτικής δράσης του δεσφλουρανίου όχι μόνο στους εγγύς μεγάλης διαμέτρου αεραγωγούς αλλά και σε απώτερους αεραγωγούς μικρότερης διαμέτρου, που κλινικά μετέχουν σε μεγαλύτερο βαθμό στις πνευμονικές αντιστάσεις.

Ήδη οι Brown και συνεργάτες είχαν αποδείξει τη διαφορετική επίδραση των πτητικών αναισθητικών στους μεγάλους εγγύς και στους μικρότερους απώτερους αεραγωγούς.⁴⁹ Η μελέτη τους συμπέρανε ότι το αλοθάνιο και το σεβοφλουράνιο σε συγκεντρώσεις > 1.1 MAC προκαλούσαν μεγαλύτερη βρογχοδιαστολή σε αεραγωγούς διαμέτρου < 3 χιλιοστά σε σύγκριση με μεγαλύτερους αεραγωγούς > 7 χιλιοστά και ότι το ισοφλουράνιο ήταν πιο ισχυρό από το αλοθάνιο στους απώτερους αεραγωγούς.⁴⁹

Μεταγενέστερη μελέτη των Wiklund και συνεργατών επιβεβαιώνει την ύπαρξη βρογχοδιασταλτικής δράσης του δεσφλουρανίου.¹⁷ Οι ερευνητές μελέτησαν τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών που προκαλείται από το δεσφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο και το αλοθάνιο σε απομονωμένο βρογχικό δένδρο χοιριδίων Γουινέας. Σε αυτή τη μελέτη εφαρμόστηκε ηλεκτρική διέγερση προκειμένου να προκληθεί χολινεργική σύσπαση των

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

λείων μυϊκών ινών και στη συνέχεια χορηγήθηκαν οι ανωτέρω αναισθητικοί παράγοντες σε συγκεντρώσεις 0,5 και 1,0 MAC. Η προσθήκη των πτητικών αναισθητικών εξασθένησε τη χολινεργική σύσπαση των λείων μυϊκών ινών, που προκαλείτο από ηλεκτρική διέγερση. Το κύριο εύρημα της μελέτης ήταν ότι το αλοθάνιο, το σεβοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών μέσω αναστολής της χολινεργικής μεταβίβασης, δρώντας τόσο προσυναπτικά μειώνοντας την απελευθέρωση ακετυλχολίνης όσο και μετασυναπτικά, στα λεία μυϊκά κύτταρα. Αυτό που είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι σε ισοδύναμες αναισθητικές συγκεντρώσεις το σεβοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο είχαν πιο ισχυρή δράση σε σύγκριση με το αλοθάνιο, τόσο προσυναπτικά όσο και μετασυναπτικά.

Το 2001, οι Habre και συνεργάτες διερεύνησαν σε αρουραίους την ικανότητα των αλοθανίου, ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου να παρέχουν προστασία στην ανάπτυξη του βρογχόσπασμου, που προκαλείται από τη μεταχολίνη.³⁴ Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα πτητικά αναισθητικά που χρησιμοποιούνταν στην κλινική πράξη παρείχαν σε μεγάλο βαθμό προστασία έναντι του βρογχόσπασμου. Το σεβοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο ήταν το ίδιο αποτελεσματικά με το αλοθάνιο, που μέχρι τότε θεωρούνταν ο παράγοντας εκλογής για την αποφυγή βρογχόσπασμου. Δεν παρατηρήθηκε σχέση δόσης-αποτελέσματος καθώς η αύξηση της συγκέντρωσης των πτητικών από 1 σε 2.0 MAC δεν αύξησε το βαθμό προστασίας από βρογχόσπασμο. Η έλλειψη δοσοεξάρτησης είχε καταδειχτεί και από προηγούμενες μελέτες.^{41,44,45,51,54}

Οι Schutz και Habre σε μελέτη, που δημοσιεύτηκε το 2004, διερεύνησαν την ικανότητα του αλοθανίου, του ισοφλουρανίου και του δεσφλουρανίου να αντιστρέφουν το βρογχόσπασμο που προκαλείται μετά από παρατεταμένη διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων χοιριδίων Γουινέας που είχαν ευαισθητοποιηθεί σε ovalbumin.⁶³ Και οι τέσσερις αναισθητικοί παράγοντες προκάλεσαν αρχικά μείωση του βρογχόσπασμου από μεταχολίνη, την οποία όμως ακολούθησε μια σταδιακή αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών. Η βρογχοδιασταλτική δράση του ισοφλουρανίου ήταν η πιο ισχυρή και διαρκούσε περισσότερο. Το σεβοφλουράνιο και το αλοθάνιο είχαν πιο βραχεία και ήπια επίδραση, ενώ το δεσφλουράνιο προκάλεσε κυμαινόμενες αλλαγές στην αντίσταση των αεραγωγών με μια τάση να ενισχύει τον τόνο των αεραγωγών. Η μελέτη αυτή συμπεραίνει

ότι οι πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες μπορούν να αντιστρέψουν παροδικά μόνο, σοβαρό και παρατεταμένο βρογχόσπασμο από μεταχολίνη σε ευαισθητοποιημένα χοιρίδια Γουινέας. Το ισοφλουράνιο φάνηκε να είναι το πιο χρήσιμο στην παροδική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας παρουσία σοβαρού βρογχόσπασμου αλλεργικής αιτιολογίας, ενώ το δεσφλουράνιο δυνητικά θα μπορούσε να επιφέρει επιδείνωση του βρογχόσπασμου. Η μελέτη αυτή είναι πολύ σημαντική καθώς σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες αναδεικνύεται η τάση του δεσφλουρανίου σε συνθήκες σοβαρού βρογχόσπασμου να επιδεινώνει την αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού.

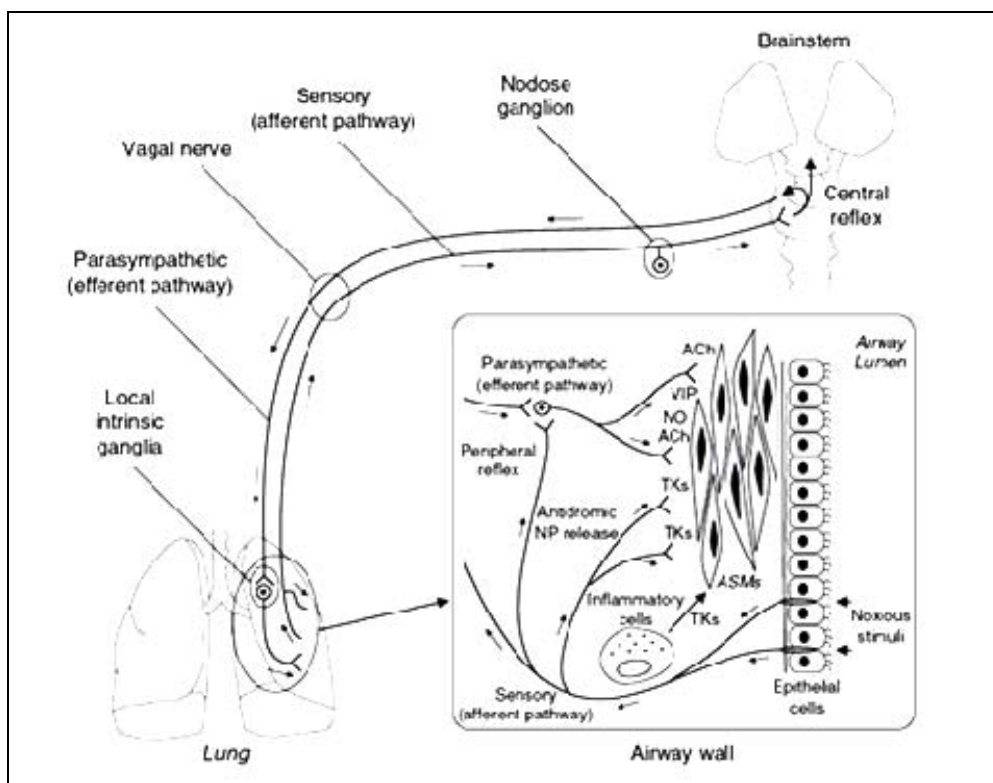
Μια πολύ πρόσφατη μελέτη από τους Satoh και συνεργάτες προσπαθεί να διερευνήσει το μηχανισμό δράσης του δεσφλουρανίου στο αναπνευστικό σύστημα.²⁴ Προσπαθεί να απαντήσει στα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών πάνω στη δράση του δεσφλουρανίου *in vitro* και *in vivo*. Οι *in vitro* μελέτες σε απομονωμένους απονευρωμένους λείους μυς βρόγχων καταδεικνύουν ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση. Αντίθετα, οι *in vivo* μελέτες δείχνουν απουσία αυτής της βρογχοδιασταλτικής δράσης και τάση του δεσφλουρανίου να επιδεινώσει το βρογχόσπασμο.^{21,25,33} Οι Satoh και συνεργάτες χρησιμοποίησαν χοιρίδια Γουινέας στα οποία είτε δεν είχε χορηγηθεί τίποτα, είτε είχε χορηγηθεί ατροπίνη, είτε είχε γίνει βαγοτομή, είτε είχε χορηγηθεί κάποιος ανταγωνιστής ταχυκινίνης, είτε είχε προηγηθεί χρόνια θεραπεία με καψαϊσίνη. Μελετήθηκαν οι επιδράσεις του δεσφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου στις συνολικές αντιστάσεις του πνεύμονα και στη δυναμική ενδοτικότητα του πνεύμονα.

Σε συνθήκες ηρεμίας, όταν δεν είχε προηγηθεί χορήγηση κάποιου από τους ανωτέρω παράγοντες ή δεν είχε γίνει βαγοτομή, η χορήγηση δεσφλουρανίου σε συγκέντρωση 2.0 MAC (συγκέντρωση 12.8%) για 10 λεπτά αύξησε τις πνευμονικές αντιστάσεις με διφασικό τρόπο και δοσοεξαρτώμενα.²⁴ Στα 3-4 λεπτά χορήγησης παρατηρήθηκε μια πρώτη αιχμή (peak) αύξησης των πνευμονικών αντιστάσεων κατά 180% και στα 7-8 λεπτά χορήγησης μια δεύτερη αιχμή αύξησης κατά 230%. Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε μείωση της πνευμονικής ενδοτικότητας. Μετά τη διακοπή χορήγησης του δεσφλουρανίου οι αναπνευστικές παράμετροι επέστρεψαν στις αρχικές τιμές ηρεμίας σε ένα χρονικό διάστημα μιας ώρας. Αντίθετα το σεβοφλουράνιο στην ίδια συγκέντρωση των 2.0 MAC δεν

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

είχε επίδραση στις πνευμονικές αντιστάσεις, ενώ σχετίστηκε με μικρή αύξηση της ενδοτικότητας του πνεύμονα κατά 10%. Αν και η βαγοτομή ανέστειλε μερικώς την πρώτη αιχμή αύξησης των πνευμονικών αντιστάσεων κατά 30%, ούτε η βαγοτομή ούτε η ατροπίνη είχαν περαιτέρω επίδραση στην απόκριση του αναπνευστικού στη χορήγηση δεσφλουρανίου.²⁴ Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων ταχυκινίνης των λείων μυϊκών ινών εξάλειψε την αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων από το δεσφλουράνιο. Επιπρόσθετα η χορήγηση καψαϊσίνης, που απευαισθητοποιεί τις προσαγωγές C-ίνες, οι οποίες περιέχουν ταχυκινίνη, τότε το δεσφλουράνιο είχε ελάχιστη επίδραση στις αναπνευστικές παραμέτρους.²⁴

Εικόνα 1. Έμμεση ρύθμιση του τόνου των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών μέσω δυο διαφορετικών μηχανισμών. Το απαγωγό μονοπάτι του παρασυμπαθητικού και το αισθητικό προσαγωγό μονοπάτι των C-ινών. (Από τους Satoh JI, et al. Br J Anaesth 2009).



Το συμπέρασμα της μελέτης των Satoh και συνεργατών ήταν ότι μόνο το δεσφλουράνιο, και όχι το σεβοφλουράνιο, προκαλούσε αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων με ταυτόχρονη μείωση της ενδοτικότητας του πνεύμονα. Αυτή η αύξηση των

πνευμονικών αντιστάσεων από το δεσφλουράνιο θα μπορούσε να αποδοθεί σε αντίδρομη απελευθέρωση ταχυκινίνης από τις προσαγωγές C-ίνες, αλλά όχι στην απελευθέρωση ακετυλχολίνης από τις παρασυμπαθητικές απαγωγές ίνες. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 1 ο τόνος των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών ρυθμίζεται έμμεσα μέσω δυο διαφορετικών μηχανισμών.²⁴

Είναι γνωστό ότι οι ταχυκινίνες που απελευθερώνονται από τις προσαγωγές νευρικές ίνες μπορεί να προκαλέσουν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τη χολινεργική σύσπαση.⁵⁵ Ο ενδοφλέβιος αναισθητικός παράγοντας θειοπεντάλη έχει βρεθεί ότι προκαλεί βρογχόσπασμο μέσω διέγερσης των χολινεργικών ινών.⁵⁶ Υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποια πτητικά αναισθητικά μπορεί να προκαλούν διέγερση των απαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού.⁵⁷ Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι καθώς το δεσφλουράνιο, αλλά όχι το σεβοφλουράνιο, έχει εξαιρετικά ερεθιστική οσμή,⁵⁸ μπορεί να ενεργοποιεί και τις δυο νευρικές οδούς.

Το 1998, οι Cervin και συνεργάτες είχαν επίσης αναφέρει ότι το δεσφλουράνιο προκαλούσε αύξηση της βλεννοκροσσωτής δραστηριότητας με διφασικό τρόπο και ότι αν προηγούνταν χορήγηση ενός ανταγωνιστή ταχυκινίνης τότε καταργούνταν αυτή η απόκριση.⁶⁴ Παρά το γεγονός ότι τα μονοπάτια ταχυκινίνης πιθανά έχουν κάποιο ρόλο στις επιδράσεις του δεσφλουρανίου, δεν είναι ξεκάθαρη η σημασία της διφασικής απόκρισης.

Στην αμέσως επόμενη μελέτη τους οι Satoh και συνεργάτες χρησιμοποιώντας πάλι χοιρίδια Γουινέας βρήκαν ότι το δεσφλουράνιο σε συγκέντρωση 2.0 MAC προκαλούσε βρογχόσπασμο ενεργοποιώντας τον υποδοχέα «irritant gas receptor transient receptor potential A¹» (TRPA¹) που βρίσκεται στις προσαγωγές C-ίνες, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ταχυκινινών που οδηγούν σε σύσπαση των λείων μυϊκών ινών.⁶⁵

Συμπερασματικά, οι *in vitro* μελέτες σε πειραματόζωα αναδεικνύουν την ικανότητα του δεσφλουρανίου να μειώσει τις αντιστάσεις του αναπνευστικού επιδρώντας άμεσα στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων.^{17,35,49} Οι *in vivo* μελέτες αποτυγχάνουν να επιδείξουν βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες του δεσφλουρανίου, ενώ δείχνουν ότι τόσο σε συνθήκες

σοβαρού βρογχόσπασμου όσο και σε συνθήκες ηρεμίας το δεσφλουράνιο μπορεί να αυξήσει τις αντιστάσεις του αναπνευστικού μέσω διαφορετικών νευρικών οδών, που σχετίζονται όχι μόνο μέσω της διέγερσης του πνευμονογαστρικού, αλλά και με την απελευθέρωση ταχυκινινών από τις C-νευρικές ίνες.⁶²⁻⁶⁵

In vitro μελέτες σε ανθρώπινο βρογχικό δέντρο

Οι *in vitro* μελέτες σε πειραματικά μοντέλα από διαφορετικά ζωικά είδη απέδειξαν την άμεση δράση των πτητικών αναισθητικών στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων. Όμως, ο βαθμός βρογχοδιαστολής από τα πτητικά αναισθητικά ποικίλει σε μεγάλο βαθμό στις διάφορες μελέτες. Παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτή την ποικιλομορφία αποτελεσμάτων περιλαμβάνουν την εκάστοτε χρησιμοποιούμενη συγκέντρωση των πτητικών αναισθητικών, το βαθμό προηγηθείσας σύσπασης των λείων μυϊκών ινών, τη διάμετρο των αεραγωγών, τη διαφορά ισχύος των διαφορετικών πτητικών αναισθητικών και τα διαφορετικά ζωικά είδη. Υπήρξε έντονος προβληματισμός αν το ανθρώπινο βρογχικό δέντρο με τη διαφορετική δομή *in vitro* θα είχε κοινές αποκρίσεις στη χορήγηση πτητικών αναισθητικών καθώς μέχρι το 2002 δεν υπήρχαν *in vitro* μελέτες για την επίδραση των πτητικών αναισθητικών σε ανθρώπινο βρογχικό δέντρο.

Το 2002, έγινε η πρώτη πειραματική μελέτη σε απομονωμένους δακτυλίους ανθρώπινου βρογχικού δέντρου από τους Mercier και συνεργάτες.²⁶ Οι δακτύλιοι απομονώθηκαν από ασθενείς που υποβάλλονταν σε επέμβαση για καρκίνο του πνεύμονα. Ο ιστός που λήφθηκε ήταν από περιοχές απομακρυσμένες από τις καρκινικές βλάβες και οι δακτύλιοι που μελετήθηκαν προέρχονταν είτε από εγγύς βρόγχους (εσωτερικής διαμέτρου 4–5 mm) είτε από απώτερους βρόγχους (εσωτερικής διαμέτρου 0.5–1 mm).

Καταγράφηκαν οι ισομετρικές χαλάσεις που προκλήθηκαν από το αλοθάνιο, ισοφλουράνιο και δεσφλουράνιο όταν χορηγήθηκαν σε παρασκεύασμα ανθρώπινων βρογχικών δακτυλίων που βρίσκονταν σε κατάσταση μέτριας και μεγάλης σύσπασης λείων μυϊκών ινών μετά από έκθεση σε καρβαχόλη. Τα πτητικά αναισθητικά προκάλεσαν μια δοσο-εξαρτώμενη χάλαση σε συγκεντρώσεις 0,66 MAC, 1,33 και 2 MAC. Η χάλαση ήταν μεγαλύτερη όταν υπήρχε προηγηθείσα μέτρια παρά μεγάλη σύσπαση των λείων μυών των βρόγχων από την καρβαχόλη.

Σημαντικές ήταν οι παρατηρήσεις ως προς τη δράση των πτητικών στο εγγύς και άπω βρογχικό δέντρο. Η μελέτη έδειξε ότι το αλοθάνιο ήταν πιο ισχυρό στη χάλαση των *απώτερων* σε σύγκριση με τους εγγύς βρόγχους. Αυτή η διαφοροποίηση ήταν λιγότερο εμφανής με το ισοφλουράνιο και δεν παρατηρήθηκε με το δεσφλουράνιο. Ενώ τα τρία πτητικά αναισθητικά προκαλούσαν παρόμοια χάλαση στους εγγύς βρόγχους, το αλοθάνιο ήταν πολύ πιο ισχυρό από το δεσφλουράνιο στους απώτερους βρόγχους, ενώ το ισοφλουράνιο είχε μια ενδιάμεση επίδραση. *Το συμπέρασμα της μελέτης* ήταν ότι το αλοθάνιο, το ισοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο προκαλούσαν παρόμοια δοσοεξαρτώμενη βρογχοδιαστολή σε απομονωμένους δακτυλίους από το εγγύς βρογχικό δέντρο ανθρώπου. Αντίθετα, στους απώτερους αεραγωγούς τα πτητικά αναισθητικά είχαν διαφορετική επίδραση. Είναι αξιοσημείωτο ότι το δεσφλουράνιο ήταν σημαντικά λιγότερο αποτελεσματικό στους απώτερους αεραγωγούς σε σύγκριση με το αλοθάνιο σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες σε πειραματόζωα. Αυτή η παρατήρηση θα μπορούσε εν μέρει μόνο να εξηγήσει τις δυσμενείς επιπτώσεις του δεσφλουρανίου στο αναπνευστικό σύστημα σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία, παρά την ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση που έχει επιδειχθεί σε πειραματόζωα.

Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με αυτά προηγούμενων μελετών που αφενός δεν είχαν βρει σχέση συγκέντρωσης και αποτελέσματος^{41,44,45,51,53} αφετέρου έδειχναν ότι το δεσφλουράνιο είχε πιο ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση στους απώτερους αεραγωγούς σε σύγκριση με το αλοθάνιο³⁵ ενώ το αλοθάνιο ήταν πιο ισχυρό στο εγγύς βρογχικό δέντρο.⁴⁹

Συμπερασματικά, η μοναδική *in vitro* μελέτη σε απομονωμένο, απονευρωμένο ανθρώπινο βρογχικό δέντρο έδειξε ότι το δεσφλουράνιο έχει διαφορετική δράση στο εγγύς και άπω βρογχικό δέντρο. Στους εγγύς αεραγωγούς είχε ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση, παρόμοια με του αλοθανίου. Στους απώτερους αεραγωγούς είχε ασθενέστερη βρογχοδιασταλτική δράση. Τα ευρήματα αυτά έρχονταν σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες σε πειραματόζωα, όπου το δεσφλουράνιο είχε πιο ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση στους απώτερους αεραγωγούς.

Μελέτες σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες

Υπάρχουν μόνο δυο μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του δεσφλουρανίου στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος σε ενήλικες ασθενείς με υγιείς πνεύμονες κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας.^{21,33}

Οι Goff και συνεργάτες συνέκριναν την επίδραση του σεβοφλουρανίου και του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε έναν πληθυσμό 50 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία.²¹ Οι ασθενείς δε λάμβαναν β₂-αγωνιστές, στεροειδή ή θεοφυλλίνη. Πριν τη χορήγηση προνάρκωσης γινόταν βασική μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας, που περιελάμβανε τη μέτρηση της μέγιστης εκπνευστικής ροής με τον ασθενή σε καθιστή θέση. Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με μιδαζολάμη, φεντανύλη, θειοπεντάλη και σουκινυλχολίνη ακολουθούσε η ενδοτραχειακή διασωλήνωση και η έναρξη του μηχανικού αερισμού σε μοντέλο ελεγχόμενου όγκου και ροής με συγκεκριμένες αναπνευστικές παραμέτρους [αναπνευστική συχνότητα = 8 αναπνοές/λεπτό, αναπνεόμενος όγκος $V_T = 10$ ml/kg, ροή φρέσκων αερίων (FGF) = 4 l.min⁻¹, σχέση χρόνου εισπνοής/εκπνοή (I:E) = 1:3]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν για διατήρηση της αναισθησίας δεσφλουράνιο ή σεβοφλουράνιο ή θειοπεντάλη (ομάδα ελέγχου). Χρησιμοποιήθηκαν εισπνευστικές συγκεντρώσεις ισοδύναμες με 1.0 MAC των πτητικών αναισθητικών (7% δεσφλουρανίου ή 2,3% σεβοφλουρανίου) σε μίγμα οξυγόνου και αέρα (F_iO₂ 70%). Στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε έγχυση θειοπεντάλης 0.25 mg⁻¹.Kg⁻¹.min⁻¹ για δέκα λεπτά για διατήρηση της αναισθησίας. Στη συνέχεια έγιναν μετρήσεις των πιέσεων και της ροής τις χρονικές στιγμές 2.5 min, 5 min, 7.5 min και 10 min μετά την έναρξη του πτητικού αναισθητικού ή της θειοπεντάλης. Οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος υπολογίστηκαν με βάση την ισο-ογκομετρική (isovolume) τεχνική.⁷⁵ Η τεχνική βασίζεται στη μέτρηση των πιέσεων των αεραγωγών και της ροής σε όμοιους όγκους κατά την εισπνοή και εκπνοή και εκτιμά το άθροισμα της αντίστασης από το θωρακικό τοίχωμα και τις ελαστικές δυνάμεις του πνεύμονα καθώς και τις αντιστάσεις από τους μικρούς και μεγάλους αεραγωγούς.

Το κύριο εύρημα αυτής της μελέτης ήταν ότι οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος αυξήθηκαν κατά 5% στην ομάδα ασθενών που έλαβαν δεσφλουράνιο ενώ μειώθηκε κατά 15% στην ομάδα ασθενών που έλαβαν σεβοφλουράνιο. Το δεσφλουράνιο

είχε παρόμοια επίδραση στο αναπνευστικό σύστημα με αυτή της θειοπεντάλης. Η μεγαλύτερη αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού από το δεσφλουράνιο παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος, ενώ το ιστορικό καπνίσματος δεν επηρέασε τις αντιστάσεις του αναπνευστικού στους ασθενείς που έλαβαν σεβοφλουράνιο. *Στα τελικά συμπεράσματα της μελέτης ανατρέπεται η αρχική υπόθεση των συγγραφέων ότι το δεσφλουράνιο λόγω διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος θα έπρεπε να προκαλέσει βρογχοδιαστολή και αναφέρεται ότι μόνο το σεβοφλουράνιο είναι ένας αποτελεσματικός βρογχοδιασταλτικός πτητικός αναισθητικός παράγοντας, ενώ το δεσφλουράνιο όχι μόνο δεν προκαλεί βρογχοδιαστολή τα πρώτα δέκα λεπτά μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση αλλά μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο σε ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος.*

Στους περιορισμούς της μελέτης σύμφωνα με τους ερευνητές είναι ότι μέτρησαν τις συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε χρονική διάρκεια *μόνο δέκα λεπτών* με εισπνεόμενη συγκέντρωση του πτητικού αναισθητικού ισοδύναμη με 1 MAC. Δε χρησιμοποίησαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πτητικών αναισθητικών για να αποφύγουν αιμοδυναμικές αλλαγές, ενώ το χρονικό διάστημα χορήγησης ήταν μικρό. *Επομένως, παραμένει αδιευκρίνιστο αν χαμηλότερες ή υψηλότερες συγκεντρώσεις του δεσφλουρανίου προκαλούν αύξηση ή μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού,* καθώς και αν η χορήγηση δεσφλουρανίου προκαλεί βρογχοδιαστολή σε συγκεντρώσεις ισοδύναμες με 1.0 MAC για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και όχι αμέσως μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, που αποτελεί από μόνη της ερέθισμα για βρογχόσπασμο και αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων.

Η δεύτερη μελέτη έγινε από την ομάδα του Dikmen και είχε στόχο να διερευνήσει την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος μετά την ενδοφλέβια εισαγωγή στην αναισθησία και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση και να συγκρίνει αυτή τη δράση με την αντίστοιχη του σεβοφλουρανίου και του ισοφλουρανίου.³³ Στη μελέτη συμμετείχαν εξήντα επτά ασθενείς ASA I-II που θα υποβάλλονταν σε προγραμματισμένη επέμβαση στο γαστρεντερικό σύστημα. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν το ιστορικό καπνίσματος και χρόνιας αποφρακτικής

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

πνευμονοπάθειας καθώς και η θεραπεία με συμπαθομιμητικά φάρμακα ή κορτικοστεροειδή.

Στη συνέχεια οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με τον αναισθητικό παράγοντα που χρησιμοποιούνταν μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση για διατήρηση της αναισθησίας: την ομάδα του ισοφλουρανίου (22 ασθενείς), την ομάδα σεβοφλουρανίου (23 ασθενείς) και την ομάδα του δεσφλουρανίου (22 ασθενείς). Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης 2 mg.Kg^{-1} και φεντανύλης $1 \mu\text{g.Kg}^{-1}$. Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση έγινε μετά τη χορήγηση σισ-ατρακούριου $0,2 \text{ mg Kg}^{-1}$ χρησιμοποιώντας ενδοτραχειακό σωλήνα με αεροθάλαμο, εσωτερικής διαμέτρου 7,5 χιλιοστά. Οι ασθενείς λάμβαναν μίγμα O_2 /αέρα ($F_{\text{I}\text{O}_2} = 50\%$) και ροή φρέσκων αερίων 3-5 λίτρα/λεπτό. Οι παράμετροι του αναπνευστήρα ορίστηκαν ως εξής: αναπνεόμενος όγκος $V_T = 8 \text{ ml.Kg}^{-1}$, αναπνευστική συχνότητα = 12/λεπτό. Χρησιμοποιήθηκε ένας αισθητήρας ροής, που τοποθετήθηκε ανάμεσα στον ενδοτραχειακό σωλήνα και το Y τμήμα του αναπνευστικού κυκλώματος για τη μέτρηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος, της δυναμικής ενδοτικότητας και της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης. Οι μετρήσεις έγιναν σε τρεις χρονικές στιγμές. Μετά από τρεις εισπνοές από την έναρξη του μηχανικού αερισμού (T_1), μετά από 5 λεπτά εισπνοής του εισπνεόμενου παράγοντα σε συγκέντρωση 1.0 MAC (T_2) και μετά από 5 λεπτά εισπνοής του εισπνεόμενου παράγοντα σε συγκέντρωση 2.0 MAC (T_3).

Οι ισοδύναμες συγκεντρώσεις των πτητικών αναισθητικών για την επίτευξη 1.0 MAC ήταν 1,15% για το ισοφλουράνιο, 2% για το σεβοφλουράνιο και 6% για το δεσφλουράνιο. Για την επίτευξη 2.0 MAC οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις ήταν 2.3%, 4% και 12%. Η μελέτη σταματούσε μετά τις 3 μετρήσεις και ακολουθούσε η έναρξη της επέμβασης. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων έδειξαν ότι μετά από 5 λεπτά εισπνοής του πτητικού αναισθητικού σε συγκέντρωση 1.0 MAC (T_2) και οι τρεις αναισθητικοί παράγοντες προκάλεσαν στατιστικά σημαντική μείωση της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης και των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος σε σύγκριση με τις μετρήσεις ελέγχου (T_1). Μετά από 5 λεπτά εισπνοής με συγκέντρωση 2.0 MAC (T_3) στην ομάδα του ισοφλουρανίου δεν παρατηρήθηκε καμιά αλλαγή στη μέγιστη εισπνευστική πίεση και στις αντιστάσεις του αναπνευστικού. Στην ομάδα του σεβοφλουρανίου παρατηρήθηκε μείωση των

αντιστάσεων του αναπνευστικού χωρίς αλλαγή στη μέγιστη εισπνευστική πίεση, ενώ στην ομάδα του δεσφλουρανίου και οι δυο ανωτέρω παράμετροι αυξήθηκαν.

Το τελικό συμπέρασμα της μελέτης του Dikmen και συνεργατών ήταν ότι όταν το δεσφλουράνιο χορηγείται σε συγκέντρωση 1 MAC, τότε έχει βρογχοδιασταλτική δράση παρόμοια με αυτή του ισοφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου. Όμως, όταν αυξάνεται η εισπνεόμενη συγκέντρωση του δεσφλουρανίου στα 2 MAC, τότε αυξάνονται οι αντιστάσεις του αναπνευστικού, σε αντίθεση με το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο που εξακολουθούν να έχουν βρογχοδιασταλτική δράση και σε εισπνεόμενη συγκέντρωση ισοδύναμη με 2 MAC.

Παρά τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα, δεν υπάρχουν άλλες μελέτες in vivo, που να αξιολογούν την επίδραση του δεσφλουρανίου στη μηχανική των πνευμόνων και να τη συγκρίνουν με αυτή του σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου.

Συμπερασματικά, δυο μόνο μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς χωρίς πνευμονοπάθεια μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Σε συγκέντρωση 1 MAC τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, καθώς στη μελέτη του Goff και συνεργατών αναφέρεται αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού ενώ στη μελέτη των Dikmen και συνεργατών αναφέρεται βρογχοδιασταλτική δράση παρόμοια με αυτή του σεβοφλουρανίου. Οι ανωτέρω μελέτες έχουν σημαντικούς περιορισμούς και διαφορές στη μεθοδολογία και δεν οδηγούν σε αξιόπιστα συμπεράσματα για την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Το αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να διερευνηθεί την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Για το σκοπό αυτό διεξήχθησαν δυο μελέτες.

Πειραματική μελέτη σε μοντέλο πνεύμονα

Σκοπός της πειραματικής μελέτης ήταν να διερευνηθεί την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις ενός πειραματικού μοντέλου πνεύμονα με προκαθορισμένη αντίσταση, όταν χορηγείτο αυτός ο πτητικός παράγοντας σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Επιπρόσθετα, μα συγκρίνει αυτή την επίδραση με τις αντίστοιχες επιδράσεις του αλοθανίου, ισοφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου στις ίδιες συγκεντρώσεις.

Χρησιμοποιήθηκε εργαστηριακό μοντέλο πνεύμονα για να αποκλειστεί η επίδραση των πτητικών αναισθητικών στο μυϊκό τόνο των αεραγωγών και την ανομοιογένεια αερισμού του πνευμονικού παρεγχύματος (λόγω της μη ύπαρξης διαφορετικών χρονικών σταθερών στις κυψελιδικές μονάδες του πειραματικού μοντέλου). Με αυτόν τον τρόπο μπορούσε να εξασφαλιστεί ότι οποιαδήποτε αύξηση ή μείωση των μετρούμενων αντιστάσεων των αεραγωγών του πειραματικού πνεύμονα οφείλεται στις φυσικές ιδιότητες του μίγματος των εισπνεόμενων αερίων.

Κλινική μελέτη σε υγιείς ασθενείς

Σκοπός της κλινικής μελέτης ήταν (1) να διερευνηθεί η επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε ενήλικες ασθενείς με υγιείς πνεύμονες που υποβάλλονταν υπό γενική αναισθησία σε προγραμματισμένες επεμβάσεις στα περιφερικά άκρα ή στην περιοχή του τραχήλου, όταν το δεσφλουράνιο χρησιμοποιείτο σε διαφορετικές συγκεντρώσεις για τη διατήρηση της αναισθησίας για χρονικό διάστημα 30 λεπτών και (2) να συγκριθεί αυτή η επίδραση του δεσφλουρανίου με τις αντίστοιχες επιδράσεις του ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου σε ισοδύναμες συγκεντρώσεις.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Εισαγωγή

Οι αντιστάσεις των αεραγωγών στη ροή ενός εισπνεόμενου αερίου εξαρτώνται από τη γεωμετρία των αεραγωγών, τη ροή την πυκνότητα και γλοιότητα του αερίου.^{77,78} Όταν η ροή είναι γραμμική, ο μόνος παράγοντας από τις φυσικές ιδιότητες του αερίου που επηρεάζει τις αντιστάσεις των αεραγωγών είναι η γλοιότητα του εισπνεόμενου αερίου. Όταν η ροή είναι στροβιλώδης η αντίσταση εξαρτάται κυρίως από την πυκνότητα του εισπνεόμενου αερίου.

Οι τιμές γλοιότητας και πυκνότητας των αερίων-φορέων (αέρα, οξυγόνου και υποξειδίου του αζώτου) μπορούν να εξαχθούν από τους πίνακες των φυσικών ιδιοτήτων τους και οι τιμές πυκνότητας των πτητικών αναισθητικών μπορούν να υπολογιστούν με βάση τη μοριακή τους δομή. Μέχρι το 2001 δεν ήταν γνωστό με ποιο τρόπο οι διαφορετικοί πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες επηρέαζαν την πυκνότητα και τη γλοιότητα μιγμάτων εισπνεόμενων αερίων που περιελάμβαναν αέρια-φορείς, όπως αέρας, οξυγόνο και υποξείδιο του αζώτου. Επομένως δε γνωρίζαμε με ποιο τρόπο η προσθήκη ενός πτητικού αναισθητικού σε ένα μίγμα εισπνεόμενων αερίων επηρέαζε τις μετρήσεις της ροής (μέσω ενός resistive type πνευμοταχογράφου) και επομένως και των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος.

Σε μια πρόσφατη μελέτη το 2001, οι Habre και συνεργάτες έδειξαν ότι η σύνθεση ενός μίγματος εισπνεόμενων αερίων επιδρά στη γλοιότητα του μίγματος των εισπνεόμενων αερίων και όχι η συγκέντρωση του πτητικού αναισθητικού παράγοντα.⁷⁹ Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι οι συγκεντρώσεις του πτητικού παράγοντα επηρέαζαν την πυκνότητα του μίγματος εισπνεόμενων αερίων. Από τους πτητικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν (αλοθάνιο, ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο και δεσφλουράνιο) το δεσφλουράνιο στις κλινικά χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις επηρέαζε τόσο τη γλοιότητα αλλά κυρίως την πυκνότητα του μίγματος εισπνεόμενων αερίων. Σε μίγμα δεσφλουρανίου με αέρα, όταν το δεσφλουράνιο χρησιμοποιούνταν σε συγκεντρώσεις ισοδύναμες με 2.0 MAC

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

παρατηρούνταν μείωση της γλοιότητας κατά 3.3-3.5% και μέγιστη αύξηση της πυκνότητας του μίγματος εισπνεόμενων αερίων κατά 47,7%. Οι μεγάλες αλλαγές που προκλήθηκαν από το δεσφλουράνιο στην πυκνότητα και γλοιότητα του μίγματος εισπνεόμενων αερίων αποδόθηκαν στις υψηλές συγκεντρώσεις που απαιτούνταν για να επιτευχθεί 1 και 2.0 MAC και όχι σε ασυνήθιστες τιμές γλοιότητας και πυκνότητας του συγκεκριμένου παράγοντα. Από τα αέρια-φορείς η συγκέντρωση οξυγόνου επηρέαζε περισσότερο την πυκνότητα του μίγματος αερίων.

Η πυκνότητα του μίγματος εισπνεόμενων αερίων έχει σημασία στη μέτρηση της ροής ειδικά όταν είναι στροβιλώδης αλλά έχει βρεθεί ότι επηρεάζει και τη μέτρηση των πιέσεων από μορφομετατροπείς πιέσεων που τοποθετούνται πλάγια στο κύκλωμα, μέσω του φαινομένου Bernoulli.⁸⁰

Στόχος μελέτης

Ο στόχος της πειραματικής μελέτης ήταν να «συγκρίνει την επίδραση διαφορετικών συγκεντρώσεων ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου στη μέτρηση των πνευμονικών αντιστάσεων υπό πειραματικές συνθήκες» σε εργαστηριακό μοντέλο πνεύμονα με καθορισμένη αντίσταση.

Υποθέσεις προς διερεύνηση:

(α) «Οι πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες με υψηλή πυκνότητα, που αυξάνουν την πυκνότητα του εισπνεόμενου μίγματος, προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων σε σύγκριση με αναισθητικά με χαμηλή πυκνότητα»;

(β) «Η επίδραση αυτή επιτείνεται όταν αυξάνονται οι συγκεντρώσεις των πτητικών αναισθητικών με υψηλή πυκνότητα»;

Υλικό

Για το πειραματικό μέρος της μελέτης χρησιμοποιήθηκε εργαστηριακό μοντέλο πνεύμονα δυο θαλάμων (5600i Dual Adult System; Michigan Instruments, Grand Rapids, MI) με γνωστή αντίσταση. Το μοντέλο συνδέθηκε με το μηχάνημα αναισθησίας (Julian;

Draeger Medical, Lübeck, Germany) σε ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό σταθερού όγκου με σταθερή ροή, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.

Εικόνα 2. Πειραματικό μοντέλο πνεύμονα 2 θαλάμων. Ο πνεύμονας (1) συνδέεται με το μηχάνημα αναισθησίας (2), ο πνευμοταχογράφος (3) και ο μορφομετατροπέας πίεσης συνδέονται μεταξύ του ενδοτραχειακού σωλήνα και του Υ τμήματος (4) του αναπνευστικού κυκλώματος για τη συνεχή καταγραφή της ροής, του αναπνεόμενου όγκου και των εισπνευστικών πιέσεων. (Από τους Nyktari VG, et al. Anesthesiology 2006).³⁶



Ο πειραματικός πνεύμονας χρησιμοποιήθηκε ως ένα ποσοτικό, βαθμονομημένο ανάλογο του ενήλικου ανθρώπινου πνεύμονα. Η ελαστικότητα και η αντίσταση των αεροθαλάμων του πνεύμονα καθορίστηκε σε $20 \text{ cmH}_2\text{O.L}^{-1}$ και $15 \text{ cmH}_2\text{O.L}^{-1}\text{.sec}^{-1}$ αντίστοιχα.⁸¹ Χρησιμοποιήθηκε η συγκεκριμένη τιμή αντίστασης, καθώς σύμφωνα με τη μελέτη των Dikmen και συνεργατών αντιστοιχεί κλινικά στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος ασθενών με υγιείς πνεύμονες αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, την ενδοτραχειακή διασωλήνωση με σωλήνα εσωτερικής διαμέτρου 7.5 mm και τη σταθεροποίηση του μηχανικού αερισμού (οι αντιστάσεις στις 3 ομάδες ασθενών στη μελέτη του Dikmen κυμαινόταν από 17.9 ± 2.1 μέχρι $19.9 \pm 4 \text{ cm H}_2\text{O H}_2\text{O.L}^{-1}\text{.sec}^{-1}$).³³

Για τη συνεχή καταγραφή της ροής, του αναπνεόμενου όγκου και των εισπνευστικών πιέσεων (P_{peak} και P_{plateau}) χρησιμοποιήθηκαν ένας θερμαινόμενος πνευμοταχογράφος με οθόνη, που χρησιμοποιεί ένα αισθητήρα ροής βασιζόμενο σε διαφορά πιέσεων (RSS100-

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

HR; Hans Rudolph, Kansas City, MO) και ένας μορφομετατροπέας πιέσεων, τα οποία τοποθετήθηκαν μεταξύ του ενδοτραχειακού σωλήνα και του Υ τμήματος του αναπνευστικού κυκλώματος. Ο συγκεκριμένος πνευμοταχογράφος καταγράφει την κυματομορφή της ροής κάνοντας διόρθωση για την πυκνότητα, τη γλοιότητα, τη θερμοκρασία του μίγματος των εισπνεόμενων αερίων και τη βαρομετρική πίεση.

Επιπρόσθετα, για να εξασφαλιστεί ακρίβεια στις μετρήσεις, έγινε σύγκριση των ροών που μετρήθηκαν πριν (τιμές ελέγχου) και μετά την εισαγωγή των πτητικών αναισθητικών παραγόντων στο μίγμα εισπνεόμενων αερίων. Επειδή στον πειραματικό πνεύμονα εφαρμόστηκε αερισμός σταθερού όγκου αναμενόταν η ροή να παραμένει σταθερή και να καταγραφούν μόνο ελάχιστονες διακυμάνσεις της ροής από αναπνοή σε αναπνοή.

Οι MAC συγκεντρώσεις για κάθε πτητικό αναισθητικό παράγοντα υπολογίστηκαν από τον αναλυτή αερίων (IRIA; Draeger Medical, Lübeck, Germany) του μηχανήματος αναισθησίας, χρησιμοποιώντας την τελικο-εκπνευστική συγκέντρωση του πτητικού παράγοντα και διορθώνοντας για την ηλικία (προκαθορισμένη ηλικία 40 ετών) και το μίγμα αερίων. Ο IRIA μετράει τη συγκέντρωση των αναισθητικών βασιζόμενος στην απορρόφηση υπέρυθρης ακτινοβολίας. Η διόρθωση της MAC συγκέντρωσης για την ηλικία γινόταν με την εφαρμογή της εξίσωσης Mapleson:

$$MAC_{\eta\lambda\iota\kappa\iota\alpha} = MAC_{40} \times 10^{-0.00269 \times (\eta\lambda\iota\kappa\iota\alpha - 40)}.^{82}$$

Μέθοδος

Οι παράμετροι αερισμού του πειραματικού πνεύμονα με μοντέλο σταθερού όγκου και ροής ήταν ίδιες σε όλες τις μετρήσεις. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες ρυθμίσεις: αναπνεόμενος όγκος (V_T) = 600 ml, αναπνευστική συχνότητα = 8/λεπτό, θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP) = 0 cmH₂O, $T_I:T_E = 1:1.5$, $T_I:T_{Iplateau} = 50\%$, και ροή φρέσκων αερίων FGF = 8 L.min⁻¹.

Αρχικά υπολογίστηκαν οι συνολικές πνευμονικές αντιστάσεις R_{plm} σε μίγμα 25% O₂ με αέρα χωρίς την παρουσία πτητικού αναισθητικού παράγοντα (τιμή ελέγχου). Στη συνέχεια έγινε υπολογισμός των αντιστάσεων του πειραματικού πνεύμονα σε μίγματα 25% O₂ και αέρα με 1.0, 1.5 και 2.0 MAC ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και

δεσφλουρανίου. Για τη μέτρηση των πνευμονικών αντιστάσεων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της τελικο-εισπνευστικής απόφραξης της ροής.

Επιπρόσθετα, για να διακριθεί η επίδραση της συγκέντρωσης των αναισθητικών από την επίδραση του είδους του πτητικού παράγοντα, μετρήθηκε η αντίσταση του πειραματικού πνεύμονα στις ίδιες χαμηλές (1,2%) και υψηλές (4%) συγκεντρώσεις των ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου σε μίγμα 25% O₂ με αέρα. Επιλέχθηκαν οι συγκεκριμένες συγκεντρώσεις γιατί 1,2% αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 1.0 MAC του ισοφλουρανίου και 4% είναι η μέγιστη συγκέντρωση που μπορεί να χορηγηθεί από τον εξαερωτήρα του ισοφλουρανίου.

Μετρήσεις

Μέτρηση αντιστάσεων πειραματικού πνεύμονα

Μέθοδος τελικο-εισπνευστικής απόφραξης της ροής

Αν και υπάρχουν πιο σύνθετες μέθοδοι υπολογισμού των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος, η μέθοδος τελικο-εισπνευστικής απόφραξης της ροής έχει αποδειχθεί ότι είναι ακριβής.^{83,85}

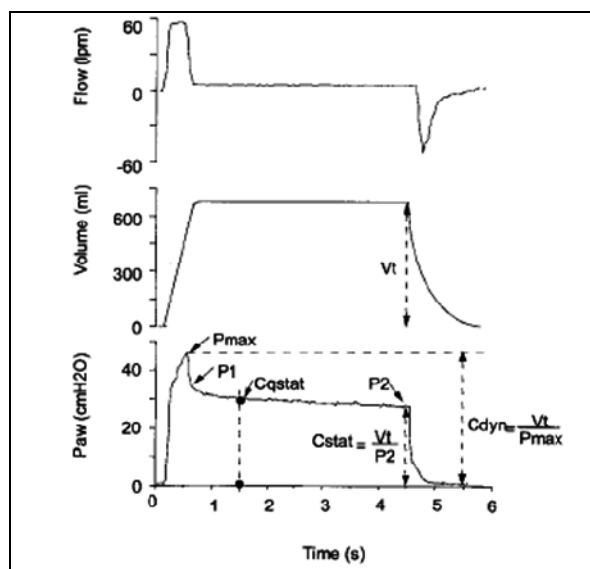
Με τη μέθοδο της τελικο-εισπνευστικής διακοπής της ροής εκτιμάται η ενδοτικότητα και οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού ελεγχόμενου όγκου και σταθερής ροής. Κατά την απόφραξη της εκπνευστικής βαλβίδας η ροή μηδενίζεται απότομα και ο αναπνεόμενος όγκος παγιδεύεται για μικρό χρονικό διάστημα μέσα στον πνεύμονα καθιστώντας εφικτή τη μέτρηση των στατικών πιέσεων των αεραγωγών. Η κυματομορφή των πιέσεων έχει χαρακτηριστική μορφή (Εικόνα 3) με τη μέγιστη τιμή στο τέλος της εισπνοής (μέγιστη εισπνευστική πίεση P_{peak} ή P_{max}) που ακολουθείται από μια γρήγορη πτώση αμέσως μετά την απόφραξη της εκπνευστικής βαλβίδας και το μηδενισμό της ροής (P1) και μια πιο αργή πτώση μέχρι τη σταθεροποίηση της πίεσης σε ένα plateau (P_{plat} ή P2 στην Εικόνα 3).^{83,85}

Η P_{plat} ή P2 είναι η στατική πίεση του αναπνευστικού συστήματος που απουσία ροής ισοδυναμεί με την κυψελιδική πίεση και αντανακλά την δύναμη ελαστικής επαναφοράς

ΠΗΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

ολόκληρου του αναπνευστικού συστήματος. Η πτώση της πίεσης από την P_{peak} στην $P1$ ($DP = P_{peak} - P1$) αντιπροσωπεύει την πίεση που απαιτείται για την επίτευξη της ροής στους αεραγωγούς χωρίς τη συμμετοχή των κυψελίδων, αντανακλώντας την πίεση που απαιτείται για την υπερνίκηση των αντιστάσεων.

Εικόνα 3. Γραφήματα ροής, όγκου και πιέσεων αεραγωγών (P_{aw}) κατά την απόφραξη της εκπνευστικής βαλβίδας στο τέλος της εισπνοής. Η P_{max} είναι η μέγιστη εισπνευστική πίεση. Η $P1$ αντιστοιχεί στο σημείο μηδενισμού της ροής, εκεί που σταματά η απότομη πτώση των πιέσεων. Η $P2$ αντιστοιχεί στο τέλος της πτώσης της πίεσης όταν σταθεροποιείται στο plateau. C_{stat} είναι η στατική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος, V_T είναι ο αναπνεόμενος όγκος και C_{dyn} είναι η δυναμική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος. (Από τους Lucangelo U, et al. *Respir Care* 2005).⁸⁵



Η αργή πτώση μετά την απόφραξη της εκπνευστικής βαλβίδας από την $P1$ στην P_{plat} ή $P2$ εξαρτάται από τις ελαστικές ιδιότητες του συστήματος και από την ανομοιογένεια των χρονικών σταθερών των κυψελιδικών μονάδων. Κατά την περίοδο μετά την απόφραξη γίνεται μια δυναμική ελαστική ανακατανομή του όγκου του πνεύμονα, που επιτρέπει την εξισορρόπηση των πιέσεων μεταξύ κυψελίδων με διαφορετικές χρονικές σταθερές (εξαρτάται από την ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος). Οι περιοχές του πνεύμονα που έχουν μικρές χρονικές σταθερές (γρήγορες ζώνες), όπου η κυψελιδική πίεση αυξάνεται ταχέως, αδειάζουν στις περιοχές του πνεύμονα που έχουν μεγαλύτερες χρονικές

σταθερές (αργές ζώνες), όπου η πίεση αυξάνεται πιο αργά λόγω μεγαλύτερων αντιστάσεων ή μικρότερης ενδοτικότητας.⁸⁶⁻⁹¹

Όπως ήδη αναφέρθηκε η πίεση plateau ή P2 (P_{plat}) αντιπροσωπεύει τη στατική ελαστική τελικο-εισπνευστική πίεση επαναφοράς του αναπνευστικού συστήματος ($P_{el,st}$). Διαιρώντας τη διαφορά πιέσεων $DP = P_{peak} - P1$ με τη ροή αμέσως πριν την απόφραξη της εκπνευστικής βαλβίδας μπορεί να υπολογιστεί η ελάχιστη αντίσταση (minimal resistance, R_{min}) ή αντίσταση διακοπής (interrupter resistance, $R_{int,rs}$). Διαιρώντας τη διαφορά πιέσεων $DP = P1 - P_{plat}$ με την ίδια ροή, μπορεί να υπολογιστεί η επιπρόσθετη ελαστική αντίσταση ($DRrs$).

Η συνολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος R_{max} ή Rrs είναι το άθροισμα της R_{min} και της ελαστικής αντίστασης $DRrs$. Η R_{min} αντανακλά κυρίως τις αντιστάσεις των αεραγωγών και η $DRrs$ αντανακλά την κατανάλωση ενέργειας για την υπερνίκηση των ελαστικών ιδιοτήτων του πνευμονικού παρεγχύματος στον φυσιολογικό πνεύμονα⁹² καθώς επίσης και την ανομοιογένεια των χρονικών σταθερών των κυψελίδων σε μη υγιείς πνεύμονες.^{93,94}

Εφαρμογή της μεθόδου εισπνευστικών πιέσεων στον πειραματικό πνεύμονα

Η μέτρηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος έγινε μετά από καταγραφή σε προκαθορισμένους χρόνους των κυματομορφών:

1. της ροής και του αναπνεόμενου όγκου (μέσω θερμαινόμενου πνευμοταχογράφου τύπου Hans-Rudolf 3700, Kansas, USA, τοποθετημένου μεταξύ του πειραματικού πνεύμονα και του Υ του αναπνευστικού κυκλώματος),
2. των πιέσεων των αεραγωγών, P_{peak} , $P1$, P_{plat} (μέσω μορφομετατροπέα πίεσης από οπή ευρισκόμενη μεταξύ του πνευμοταχογράφου και του μοντέλου των πνευμόνων).

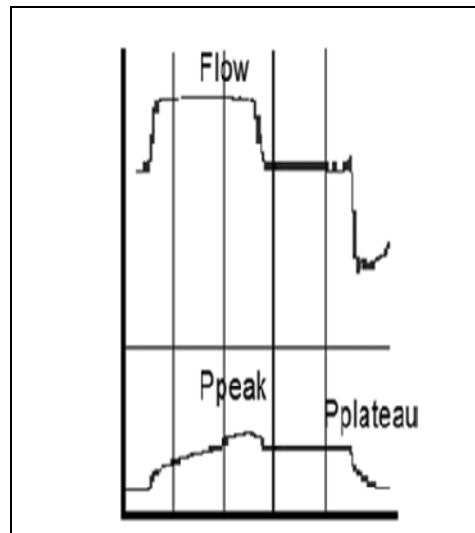
Οι πνευμονικές αντιστάσεις (R_{plm}) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη βασική αρχή της μεθόδου τελικοεισπνευστικής απόφραξης της ροής. Η τεχνική είναι εύκολο να εφαρμοστεί δίνοντας την εντολή στον αναπνευστήρα να κάνει μια εισπνευστική παύση

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

διάρκειας 3 δευτερολέπτων.⁹⁵ Για να επιτευχθεί η τελικο-εισπνευστική παύση αυξήθηκε ο χρόνος του εισπνευστικού plateau χρησιμοποιώντας την επιλογή $T_{IP}/T_I = 50\%$, όπου T_{IP} είναι ο χρόνος του εισπνευστικού plateau και T_I είναι ο συνολικός χρόνος της εισπνοής.

Από τις κυματομορφές των εισπνευστικών πιέσεων μετρήθηκαν οι εισπνευστικές πιέσεις P_{peak} και $P_{plateau}$ (Εικόνα 4). Η ροή υπολογίστηκε από την κυματομορφή του πνευμοταχογράφου. Για κάθε συγκέντρωση πτητικού αναισθητικού καταγράφονταν 10 μετρήσεις. Από τις ανωτέρω παραμέτρους υπολογίστηκε η μέγιστη αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος (R_{max}).

Εικόνα 4. Καταγραφές ροής και πιέσεων αεραγωγών (P_{aw}) σε μοντέλο αερισμού σταθερού όγκου με εφαρμογή τελικο-εισπνευστικής παύσης. P_{max} είναι η μέγιστη εισπνευστική πίεση. Η P1 αντιστοιχεί στο σημείο μηδενισμού της ροής, εκεί που σταματά η απότομη πτώση των πιέσεων. Η P_{plat} αντιστοιχεί στο τέλος της πτώσης της πίεσης όταν σταθεροποιείται στο plateau. (Από τους Nyktari VG, et al. *Anesthesiology* 2006).³⁶



Χρόνοι μετρήσεων

Για κάθε πτητικό αναισθητικό έγιναν 4 σειρές μετρήσεων στις ακόλουθες συγκεντρώσεις:

- 0 MAC
- 1.0 MAC
- 1.5 MAC

- 2.0 MAC

Σε κάθε συγκέντρωση λαμβανόταν ο μέσος όρος 10 κύκλων αναπνοών.

Στατιστική Ανάλυση

Όλες οι τιμές αντιπροσωπεύουν τις μέσες τιμές από ένα σύνολο δέκα αναπνοών. Η αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων από τα πτητικά αναισθητικά εκφράστηκε ως ποσοστιαία μεταβολή από τις τιμές ελέγχου. Χρησιμοποιήθηκε "analysis of variance for repeated measurements, and post hoc Tukey and least significant difference tests." Όλες οι τιμές εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm σταθερά απόκλισης (mean \pm SD).

Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 1 φαίνονται οι τελικο-εκπνευστικές συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου στις τρεις τιμές MAC/συγκεντρώσεις που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη.

Πίνακας 1. Τελικο-εκπνευστικές συγκεντρώσεις (%) ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου στις αντίστοιχες ελάχιστες κυψελιδικές συγκεντρώσεις (MAC), όπως μετρήθηκαν από τον αναλυτή αερίων του αναισθησιολογικού μηχανήματος.

	1 MAC	1.5 MAC	2 MAC
Ισοφλουράνιο	1.2	1.8	2.4
Σεβοφλουράνιο	1.8	2.8	3.6
Δεσφλουράνιο	6.6	9.7	13.3

Επειδή το δεσφλουράνιο είναι το λιγότερο ισχυρό από τα τρία πτητικά αναισθητικά που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, χορηγήθηκε σε υψηλότερες τελικο-εκπνευστικές συγκεντρώσεις σε όλες τις MAC συγκεντρώσεις (6.6, 9.7, και 13.3% που αντιστοιχούν σε 1, 1.5, και 2 MAC).

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Πίνακας 2. Μετρήσεις της ροής ($L \cdot \text{min}^{-1}$) στις διάφορες συγκεντρώσεις πτητικών αναισθητικών εκφρασμένες ως μέση τιμή \pm SD. Καμιά διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. (MAC = ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση, NS = μη σημαντική διαφορά.)

	Μέση τιμή	SD	p
Τιμή ελέγχου (baseline)	30.8	0.60	—
Ισοφλουράνιο			
1 MAC	30.8	0.60	NS
1.5 MAC	30.72	0.60	NS
2 MAC	30.78	0.24	NS
4%	30.76	0.60	NS
Σεβοφλουράνιο			
1 MAC	30.8	0.00	NS
1.5 MAC	30.8	0.48	NS
2 MAC	30.78	0.24	NS
1,2%	30.8	0.00	NS
4%	30.	8 0.00	NS
Δεσφλουράνιο			
1 MAC	30.81	0.24	NS
1.5 MAC	30.78	0.24	NS
2 MAC	30.77	0.06	NS
1.2%	30.8	0.00	NS
4%	30.78	0.24	NS

Πίνακας 3. Αντιστάσεις πειραματικού πνεύμονα ($cm.H_2O.l^{-1}.sec^{-1}$) στις διαφορετικές συγκεντρώσεις των πτητικών αναισθητικών που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, εκφρασμένες ως μέση τιμή και σταθερά απόκλισης *SD* και οι αντίστοιχες ποσοστιαίες αυξήσεις από την τιμή ελέγχου. (MAC = ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση NS = μη σημαντικό.)

	Μέση τιμή	SD	% αύξηση από την τιμή ελέγχου	p
<i>Τιμή ελέγχου</i>	15.64	0.1565	—	—
Ισοφλουράνιο				
1 MAC	16.21	0.2396	3.6	NS
1.5 MAC	17.06	0.2219	9	NS
4 %	20.14	0.29	28	<0.001
Σεβοφλουράνιο				
1 MAC	16.53	0.4461	5.7	NS
1.5 MAC	18.43	0.3256	17.8	<0.001
2 MAC	19.30	0.3146	23.3	< 0.001
1.2%	15.87	0.0541	1.5	NS
4%	20.16	0.3250	28.9	< 0.001
Δεσφλουράνιο				
1 MAC	22.60	0.2499	44.5	< 0.001
1.5 MAC	25.30	0.1870	63.7	< 0.001
2 MAC	29.24	0.2507	87	< 0.001
1.2%	16,186	0.0581	3.45	NS
4%	19.67	0.0212	25.8	< 0.001

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Στον Πίνακα 2. φαίνονται οι μετρήσεις της ροής για όλα τα μίγματα αερίων. Δεν καταγράφηκε καμιά σημαντική διαφορά στις μετρούμενες ροές των αερίων. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνει την ακρίβεια των μετρήσεων του πνευμοταχογράφου, καθώς με την εφαρμογή αερισμού σταθερού όγκου ήταν αναμενόμενο η εισπνευστική ροή να παραμένει σταθερή. Ελάχιστες διακυμάνσεις της ροής από αναπνοή σε αναπνοή θα γίνονταν αποδεκτές. Σε αντίθετη περίπτωση, ο πνευμοταχογράφος θα μετρούσε λάθος τις ροές επηρεαζόμενος από τις αλλαγές των φυσικών ιδιοτήτων του μίγματος των εισπνεόμενων αερίων.

Η τιμή ελέγχου (baseline) των αντιστάσεων του πειραματικού πνεύμονα σε μίγμα 25% οξυγόνου με αέρα ήταν $15.64 \pm 0.15 \text{ cm H}_2\text{O L}^{-1} \text{ sec}^{-1}$. Οι επιδράσεις των διαφορετικών συγκεντρώσεων του ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου σε μίγμα 25% οξυγόνου με αέρα στις αντιστάσεις του πειραματικού πνεύμονα φαίνονται στον Πίνακα 3 και στην Εικόνα 5.

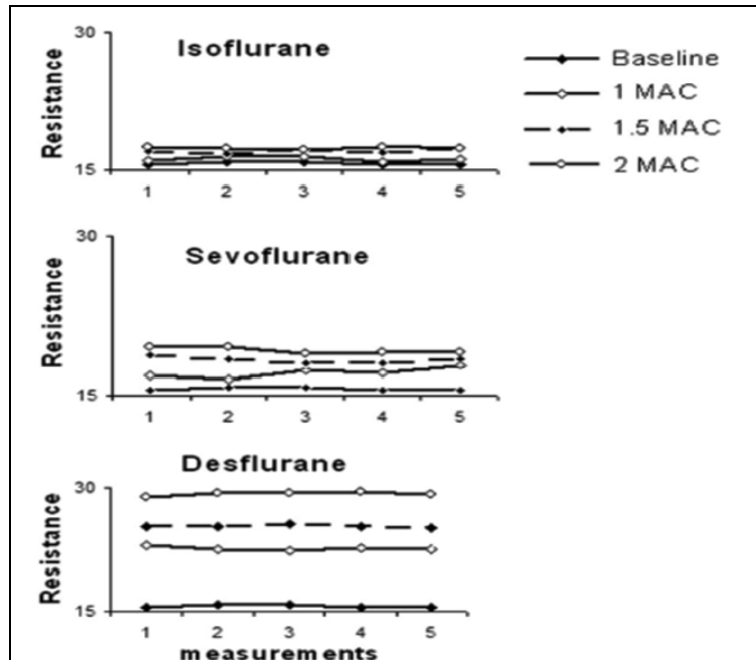
Σύγκριση των πτητικών αναισθητικών σε ισοδύναμες MAC συγκεντρώσεις

Το ισοφλουράνιο προκάλεσε σε σύγκριση με την τιμή ελέγχου σημαντική αύξηση των αντιστάσεων του πειραματικού πνεύμονα μόνο σε συγκέντρωση 2.0 MAC ($p < 0.005$).

Το σεβοφλουράνιο προκάλεσε αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων σε συγκεντρώσεις 1.5 και 2.0 MAC κατά 17.8% και 23.3% αντίστοιχα ($p < 0.001$ και για τις δυο συγκρίσεις) σε σύγκριση με την τιμή ελέγχου.

Το δεσφλουράνιο προκάλεσε αύξηση της υπολογιζόμενης αντίστασης του πειραματικού πνεύμονα σε όλες τις συγκεντρώσεις που χρησιμοποιήθηκαν ($p < 0.001$ για όλες τις συγκεντρώσεις). Σε συγκέντρωση 1.0 MAC, όπου η τελικο-εκπνευστική συγκέντρωση ήταν 6.6%, η αύξηση των αντιστάσεων του πειραματικού πνεύμονα ήταν 44.5% πάνω από την τιμή ελέγχου. Σε συγκέντρωση 1.5 MAC του δεσφλουρανίου, όπου η τελικο-εκπνευστική συγκέντρωση ήταν 9.7% παρατηρήθηκε αύξηση των αντιστάσεων του πειραματικού πνεύμονα 63.7% πάνω από την τιμή ελέγχου. Η μέγιστη αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων κατά 87% παρατηρήθηκε σε συγκέντρωση ισοδύναμη με 2.0 MAC, όπου η τελικο-εκπνευστική συγκέντρωση του δεσφλουρανίου ήταν 13.3%.

Εικόνα 5. Σύγκριση της επίδρασης του ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου σε συγκεντρώσεις 1.0, 1.5 και 2.0 MAC στις αντιστάσεις του πειραματικού πνεύμονα. Το ισοφλουράνιο προκάλεσε στατιστικά σημαντική ($p < 0.005$) αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων σε σύγκριση με την τιμή ελέγχου σε συγκέντρωση 2 MAC. Το σεβοφλουράνιο προκάλεσε σημαντική αύξηση των αντιστάσεων σε συγκεντρώσεις 1.5 και 2.0 MAC σε σύγκριση με την τιμή ελέγχου ($p < 0.001$ και στις δυο μετρήσεις). Το δεσφλουράνιο προκάλεσε σημαντική αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων σε σύγκριση με την τιμή ελέγχου και στις τρεις συγκεντρώσεις που μελετήθηκαν ($p < 0.001$ σε όλες τις συγκρίσεις).

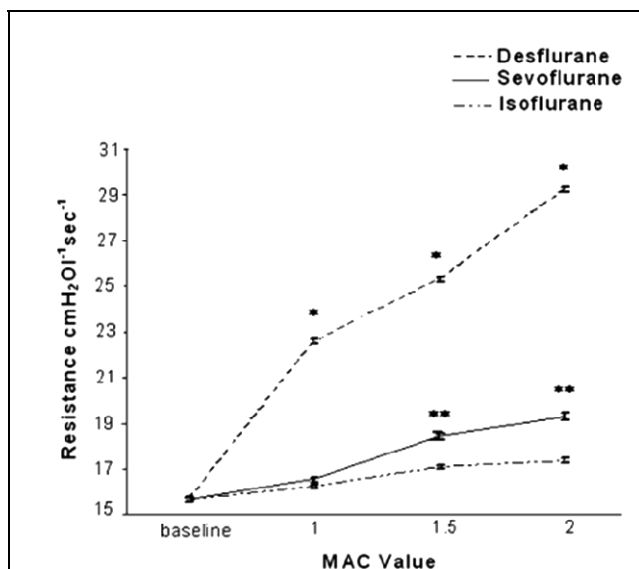


Όταν έγινε σύγκριση της επίδρασης ισοδύναμων MAC συγκεντρώσεων των τριών πτητικών αναισθητικών στις αντιστάσεις του πειραματικού πνεύμονα, βρέθηκε ότι σε συγκέντρωση 1.0 MAC το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο είχαν παρόμοια επίδραση στις πνευμονικές αντιστάσεις ενώ το δεσφλουράνιο προκαλούσε μια σημαντική αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων σε σύγκριση με τους δυο άλλους πτητικούς παράγοντες ($p < 0.001$, Εικόνα 6).

Εικόνα 6. Σύγκριση της επίδρασης των τριών πτητικών αναισθητικών σε ισοδύναμες MAC συγκεντρώσεις στις συνολικές πνευμονικές αντιστάσεις. Σε συγκέντρωση ισοδύναμη με

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

1.0 MAC μόνον το δεσφλουράνιο αυξάνει σημαντικά τις αντιστάσεις του πειραματικού πνεύμονα σε σύγκριση με το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Η διαφορά ανάμεσα στο ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.15$). Σε συγκέντρωση ισοδύναμη με 1.5 MAC, το σεβοφλουράνιο προκάλεσε σημαντική αύξηση ($p < 0.015$) της συνολικής αντίστασης του πνεύμονα, ενώ το δεσφλουράνιο προκάλεσε μια πιο εκσεσημασμένη αύξηση σε σύγκριση με το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Τα ίδια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε συγκεντρώσεις 2.0 MAC. Το σεβοφλουράνιο προκάλεσε σημαντικότερη αύξηση από το ισοφλουράνιο ($p < 0.001$) και το δεσφλουράνιο προκάλεσε σημαντικότερη αύξηση σε σύγκριση με τους δυο άλλους παράγοντες ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). [** αυξημένη αντίσταση του πνεύμονα σε σύγκριση με το σεβοφλουράνιο και το ισοφλουράνιο, και ** αυξημένη αντίσταση του πνεύμονα σε σύγκριση με το ισοφλουράνιο.*]



Σε συγκέντρωση 1.5 MAC το σεβοφλουράνιο προκάλεσε μια σημαντική αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων σε σύγκριση με το ισοφλουράνιο ($p < 0.001$) ενώ το δεσφλουράνιο προκάλεσε τη μεγαλύτερη αύξηση σε σύγκριση με τους δυο άλλους αναισθητικούς πτητικούς παράγοντες ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Το σεβοφλουράνιο αύξησε τις αντιστάσεις κατά 17.8% και το δεσφλουράνιο κατά 63.7%.

Σε συγκέντρωση ισοδύναμη με 2.0 MAC, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση των αντιστάσεων του πειραματικού πνεύμονα και με τους τρεις παράγοντες. Το

σεβοφλουράνιο είχε μεγαλύτερη επίδραση από το ισοφλουράνιο ($p < 0.001$) και το δεσφλουράνιο προκάλεσε τη μεγαλύτερη αύξηση σε σύγκριση με τους άλλους δυο παράγοντες ($p < 0.001$ και για τις δυο συγκρίσεις, Πίνακας 3 και Εικόνα 6).

Σύγκριση των πτητικών αναισθητικών στις ίδιες απόλυτες συγκεντρώσεις

Δεν υπήρξε σημαντική αύξηση των αντιστάσεων του πνεύμονα από την τιμή ελέγχου όταν χρησιμοποιήθηκαν οι τρεις πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες στην ίδια χαμηλή συγκέντρωση 1.2%, ενώ στη συγκέντρωση 4% και οι τρεις παράγοντες προκάλεσαν σημαντική αύξηση που κυμαινόταν από 25,8% για το δεσφλουράνιο, 28% για το ισοφλουράνιο και 28.9% για το σεβοφλουράνιο ($p < 0.001$ για τους τρεις παράγοντες). Οι διαφορές στην επίδραση των αντιστάσεων του πειραματικού πνεύμονα ανάμεσα στους τρεις αναισθητικούς παράγοντες στις ανωτέρω συγκεντρώσεις ήταν στατιστικά μη σημαντική.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΟΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΓΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΜΕ ΙΣΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ, ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ ΚΑΙ ΔΕΣΦΛΟΥΡΑΝΙΟ

Εισαγωγή

Στην κλινική πράξη η εμφάνιση βρογχόσπασμου που σχετίζεται με την αναισθησία είναι σπάνια. Η διαδικασία της λαρυγγοσκόπησης και της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης σχετίζεται με τη διέγερση μηχανο-υποδοχέων στη μύτη, το λάρυγγα και τους αεραγωγούς με αποτέλεσμα την πρόκληση αντανακλαστικού βρογχόσπασμου και παραγωγής βλέννης, που μπορούν να αυξήσουν τις αντιστάσεις του αναπνευστικού μέχρι 40%.¹⁻⁷

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα πτητικά αναισθητικά μπορούν να μειώσουν τις πνευμονικές αντιστάσεις και την ελαστικότητα του αναπνευστικού συστήματος προκαλώντας άμεση χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών μέσω δύο μηχανισμών: (1) μέσω αναστολής απελευθέρωσης χημικών διαβιβαστών και καταστολής νευρικών οδών και (2) μέσω ενίσχυσης του β-αδρενεργικού τόνου.^{17-18,52}

Έχει ήδη αναφερθεί ότι οι βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες του αλοθανίου, ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου έχουν αποδειχθεί τόσο σε μελέτες σε πειραματόζωα όσο και σε κλινικές μελέτες. Η πλειοψηφία των μελετών σε πειραματόζωα αναφέρει ότι οι ανωτέρω πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες προκαλούν χάλαση των λείων μυών των βρόγχων σε συνθήκες βρογχόσπασμου.^{32,34-35,43-45,49-50,63,105-106} Κλινικές μελέτες σε ανθρώπους επίσης καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο στις κλινικά χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις σχετίζονται με μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος.^{14,20-21,33,107-114}

Τα ευρήματα των μελετών για την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αναπνευστικές αντιστάσεις είναι αντικρουόμενα. Αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα αποδεικνύουν την ικανότητα του δεσφλουρανίου να προκαλεί βρογχοδιαστολή τόσο στο εγγύς όσο και στο

απώτερο βρογχικό δέντρο και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με το αλοθάνιο.^{32,35}

Από την άλλη πλευρά, οι κλινικές μελέτες απέτυχαν να καταδείξουν τις βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες αυτού του παράγοντα. Τα αποτελέσματα των μελετών για την επίδραση του δεσφλουρανίου στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού ποικίλουν, δείχνοντας μια τάση επιδείνωσης του βρογχόσπασμου.^{21,63}

Στόχος μελέτης

Η παρούσα κλινική μελέτη είχε δυο στόχους.

Πρώτον, να διερευνήσει την επίδραση του δεσφλουρανίου στις συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος (Rrs) και στα τμήματα που την απαρτίζουν (Rmin και DR) κατά τη διάρκεια διατήρησης της γενικής αναισθησίας για 30 λεπτά με δεσφλουράνιο σε συγκεντρώσεις 1.0 και 1.5 MAC σε ασθενείς χωρίς πνευμονοπάθεια.

Δεύτερον, να επιβεβαιώσει τη βρογχοδιασταλτική δράση του ισοφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου σε συγκεντρώσεις 1.0 και 1.5 MAC σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες και να συγκρίνει την επίδρασή τους με αυτή του δεσφλουρανίου.

Υλικό και μέθοδος

Μετά από έγκριση της μελέτης από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου, γινόταν ενημέρωση και λαμβανόταν γραπτή συναίνεση από όλους τους υποψήφιους ασθενείς. Υποψήφιοι να συμμετάσχουν στη μελέτη ήταν ασθενείς ηλικίας 18 έως 75 ετών, που θα υποβάλλονταν σε προγραμματισμένη μη- κοιλιακή και μη- θωρακική επέμβαση υπό γενική αναισθησία. Κριτήρια αποκλεισμού συμμετοχής στη μελέτη ήταν το ιστορικό άσθματος, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) ή κακοήθους υπερπυρεξίας, καθώς και προηγούμενη αγωγή με φάρμακα που δρουν στο αναπνευστικό, όπως οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές ή ανταγωνιστές, η θεοφυλλίνη, αντιχολινεργικά φάρμακα και κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς που συμφώνησαν να συμμετέχουν στη μελέτη

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες, ανάλογα με τον πτητικό αναισθητικό παράγοντα που θα χρησιμοποιούνταν για τη διατήρηση της αναισθησίας:

- (1) στην ομάδα του ισοφλουρανίου (ομάδα I),
- (2) στην ομάδα του σεβοφλουρανίου (ομάδα S) και
- (3) στην ομάδα του δεσφλουρανίου (ομάδα D), χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των τυχαίων αριθμών.

Πρωτόκολλο μελέτης

Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν προνάρκωση με ενδομυϊκή χορήγηση μιδαζολάμης σε δόση $0.05\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ μια ώρα πριν τη χειρουργική επέμβαση. Με την άφιξη στη χειρουργική αίθουσα οι ασθενείς συνδέονταν σε συσκευές βασικής παρακολούθησης: συνεχούς ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης (ΗΚΓ), μη επεμβατικής μέτρησης αρτηριακής πίεσης και σφυγμικής οξυμετρίας (SpO_2). Διεχειρητικά παρακολουθούνταν οι εισπνεόμενες συγκεντρώσεις οξυγόνου, η καπνογραφία, οι εισπνευστικές και εκπνευστικές συγκεντρώσεις των εισπνεόμενων αναισθητικών αερίων, οι τιμές MAC των πτητικών αναισθητικών, οι πιέσεις των αεραγωγών και ο αναπνεόμενος (V_T) και κατά λεπτό αναπνεόμενος όγκος. Οι τιμές MAC για κάθε πτητικό αναισθητικό παράγοντα υπολογίζονταν από αναλυτή αερίων που βασιζόταν στην απορρόφηση υπέρυθρου φωτός (IRIA; Draeger Medical, Lübeck, Germany). Η διόρθωση της τιμής MAC γινόταν με βάση την εξίσωση Mapleson για ασθενείς μεγαλύτερους του ενός έτους, ως εξής:

$$\text{MAC}_{\eta\lambda\iota\kappa\iota\alpha} = \text{MAC}_{40} \times 10 [-0.00269 \times (\eta\lambda\iota\kappa\iota\alpha - 40)].^{82}$$

Η εισαγωγή στην αναισθησία γινόταν με ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιφεντανύλης $0.1\ \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$, προποφόλης $2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ και σις-ατρακούριου $0.2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Σε όλους τους ασθενείς η ενδοτραχειακή διασωλήνωση γινόταν μετά από λαρυγγοσκόπηση, υπό άμεση όραση και τη χρήση ενδοτραχειακού σωλήνα εσωτερικής διαμέτρου 7.5 mm με αεροθάλαμο. Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, τοποθετείτο αρτηριακή γραμμή για τη συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και για δειγματοληψία αερίων αίματος.

Χρησιμοποιήθηκε ελεγχόμενο μοντέλο αερισμού, σταθερής ροής και όγκου (Primus, Draeger Medical, Lübeck, Germany) με ρύθμιση των αναπνευστικών παραμέτρων ως εξής:

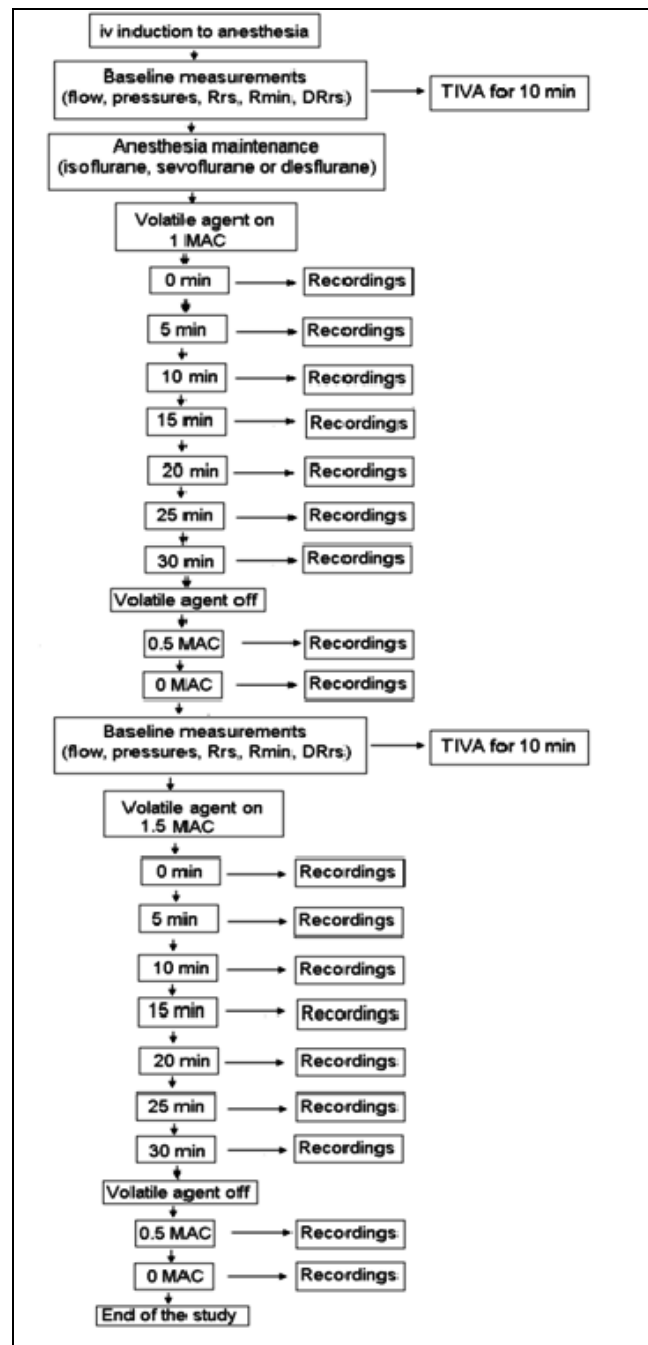
- αναπνεόμενος όγκος (V_T) = $7 \text{ ml} \cdot \text{Kg}^{-1}$ του ιδανικού βάρους σώματος,
- αναπνευστική συχνότητα = 10 αναπνοές ανά λεπτό,
- PEEP = $5 \text{ cmH}_2\text{O}$, χρόνος εισπνευστικού plateau (T_{IP}) ίσος με το 50% του συνολικού χρόνου εισπνοής (T_I) και
- ροή φρέσκων αερίων (FGF) = $5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$.

Για τις μετρήσεις της ροής και του αναπνεόμενου όγκου τοποθετήθηκε ένας πνευμοταχογράφος με αισθητήρα ροής, που βασίζεται στη μέτρηση διαφοράς πιέσεων για τον υπολογισμό της ογκομετρικής ροής (RSS100-HR; Hans Rudolph, Kansas City, MO) ανάμεσα στον ενδοτραχειακό σωλήνα και το Υ του αναπνευστικού κυκλώματος. Ο συγκεκριμένος τύπος πνευμοταχογράφου παρέχει διόρθωση για την πυκνότητα και γλοιότητα του αερίου, τη θερμοκρασία και τη βαρομετρική πίεση. Επίσης, τοποθετήθηκε ένας μορφομετατροπέας πιέσεων ανάμεσα στον ενδοτραχειακό σωλήνα και το Υ του αναπνευστικού κυκλώματος για τη συνεχή καταγραφή των εισπνευστικών πιέσεων.

Αμέσως μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση και πριν τη χορήγηση των πτητικών αναισθητικών έγιναν οι πρώτες μετρήσεις ελέγχου (baseline-1). Μετά τις αρχικές μετρήσεις ελέγχου η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με 1.0 MAC τελικο-εκπνευστικής συγκέντρωσης σεβοφλουρανίου, ισοφλουρανίου ή δεσφλουρανίου. Η ροή και οι εισπνευστικές πιέσεις καταγράφονταν για πέντε διαδοχικές αναπνοές κάθε πέντε λεπτά για χρονικό διάστημα 30 λεπτών. Στη συνέχεια διακόπτονταν η χορήγηση των πτητικών αναισθητικών και γινόταν διατήρηση της αναισθησίας με ολική ενδοφλέβια αναισθησία με εγχύσεις προποφόλης/ρεμιφεντανύλης. Καθώς οι τελικο-εκπνευστικές συγκεντρώσεις του πτητικού αναισθητικού μειώνονταν, δυο περαιτέρω μετρήσεις της ροής, του όγκου και των εισπνευστικών πιέσεων γίνονταν σε τελικοεκπνευστικές συγκεντρώσεις του πτητικού αναισθητικού, ισοδύναμες με 0.5 και 0 MAC. Η ολική ενδοφλέβια αναισθησία διατηρούνταν για δέκα λεπτά μέχρι να ληφθούν οι νέες μετρήσεις ελέγχου (baseline-2) μετά το μηδενισμό της τελικο-εκπνευστικής συγκέντρωσης των πτητικών και πριν τη νέα χορήγησή τους σε υψηλότερη MAC συγκέντρωση.

ΠΗΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Εικόνα 8. Πρωτόκολλο της μελέτης. Οι μετρήσεις (Recordings) περιλαμβάνουν τη μέτρηση της ροής, των εισπνευστικών πιέσεων (P_{insp}), του αναπνεόμενου όγκου (V_T), της συνολικής αντίστασης του αναπνευστικού (Rrs), της ελάχιστης αντίστασης του αναπνευστικού συστήματος ($Rmin$) και της διαφοράς τους ($DRrs$). (TIVA: total intravenous anesthesia= ολική ενδοφλέβια αναισθησία.)



Στη συνέχεια γινόταν διακοπή της προποφύλης και έναρξη χορήγησης πτητικού αναισθητικού σε συγκέντρωση 1.5 MAC και γίνονταν οι ίδιες ακολουθίες μετρήσεων σε σταθερή κατάσταση 1.5 MAC και μετά τη διακοπή του παράγοντα, σε συγκεντρώσεις 0.5 και 0 MAC. Στην Εικόνα 8 φαίνεται η λεπτομερής περιγραφή του πρωτοκόλλου της μελέτης.

Μετρήσεις

Για τον υπολογισμό των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος χρησιμοποιήθηκε η βασική αρχή της μεθόδου τελικο-εισπνευστικής απόφραξης της ροής (βλέπε και μεθοδολογία πειραματικής μελέτης). Εφαρμόστηκε ο χειρισμός της τελικο-εισπνευστικής παύσης της ροής αυξάνοντας το χρόνο του εισπνευστικού πλατώ στο 50% του συνολικού χρόνου εισπνοής. Όπως έχει ήδη περιγραφεί στη μεθοδολογία της πειραματικής μελέτης, κατά την τελικο-εισπνευστική παύση της ροής οι κυματομορφές των στατικών πιέσεων των αεραγωγών έχουν χαρακτηριστική μορφή. Παρατηρείται μια μέγιστη τιμή στο τέλος της εισπνοής [P_{max}], που ακολουθείται από μια γρήγορη πτώση αμέσως μετά το μηδενισμό της ροής [$P1$] και μια αργή μείωση μέχρι να σταθεροποιηθεί σε μια τιμή plateau [P_{plat}]. Η ακρίβεια των αποτελεσμάτων απαιτεί παθητικές συνθήκες και για αυτό το λόγο όλοι οι ασθενείς ήταν υπό βαθιά γενική αναισθησία και με νευρομυϊκό αποκλεισμό.

Η συνολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος (Rrs) και τα τμήματά της, η ελάχιστη αντίσταση ($Rmin$) και η $DRrs$ υπολογίστηκαν με βάση τις εξισώσεις:

$$Rrs = [P_{max} - P_{plat}] / V', Rmin = [P_{max} - P1] / V', DRrs = [P1 - P_{plat}] / V',$$

Όπου: V' = ροή. Οι αναπνευστικές παράμετροι εκφράστηκαν ως μέση τιμή πέντε διαδοχικών αναπνοών.

Στατιστική ανάλυση

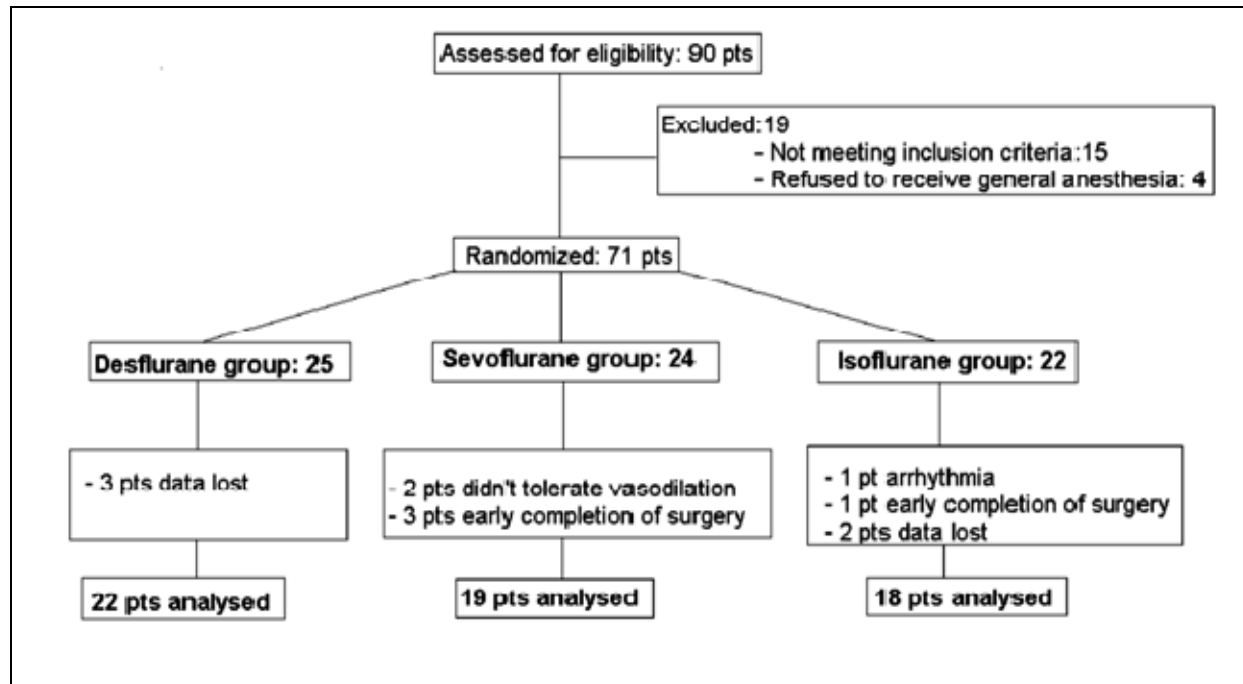
Από προηγούμενες μελέτες ήταν γνωστό ότι για να ανιχνευτεί διαφορά μιας σταθεράς απόκλισης (1 SD) μεταξύ των μετρήσεων αντιστάσεων του αναπνευστικού και

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

για να έχει η μελέτη δύναμη 80% και τύπο λάθους 0.05 χρειαζόταν ένας ελάχιστος αριθμός 16 ασθενών ανά ομάδα.³³

Η στατιστική ανάλυση των δημογραφικών στοιχείων έγινε με one-way ANOVA και unpaired “t” test για ποσοτικά στοιχεία με κανονική κατανομή, Mann-Whitney test για στοιχεία με μη Gaussian κατανομή ή αναλόγως με χ^2 test. Τα στοιχεία εκφράστηκαν ως μέσες τιμές \pm σταθερά απόκλισης (mean values \pm SD). Η στατιστική ανάλυση των τιμών της αντίστασης του αναπνευστικού έγινε με two-way ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και Bonferroni post hoc test. Τα στοιχεία εκφράστηκαν ως μέσες τιμές \pm SEM (mean values \pm SEM). Προκειμένου να γίνει σύγκριση των αλλαγών ανάμεσα στις διάφορες ομάδες όλες οι εκτιμώμενες παράμετροι εκφράστηκαν ως μέσες τιμές \pm SEM (mean values \pm SEM) των ποσοστιαίων μεταβολών από τις τιμές ελέγχου (baseline values). Τιμή $p < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Εικόνα 9. Συμμετοχή ασθενών στη μελέτη.



Αποτελέσματα

Εβδομήντα ένας ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με τον πτητικό παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε για διατήρηση της αναισθησίας: ομάδα δεσφλουρανίου

(n = 25), σεβοφλουρανίου (n = 24), και ισοφλουρανίου (n = 22). Από την τελική ανάλυση των στοιχείων εξαιρέθηκαν 12 ασθενείς (3 στην ομάδα δεσφλουρανίου, 5 στην ομάδα σεβοφλουρανίου και 4 στην ομάδα ισοφλουρανίου), όπως φαίνεται στην Εικόνα 9.

Πίνακας 4. Δημογραφικά στοιχεία. Δεν σημειώθηκαν διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες πτητικών αναισθητικών και στην ομάδα της προποφόλης ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τις δύο μετρήσεις ελέγχου (* αναφέρεται στη μέτρηση ελέγχου (baseline) αμέσως μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση και τη σταθεροποίηση του μηχανικού αερισμού, $Rrs_{baseline}$ = μέτρηση ελέγχου συνολικής αντίστασης, $Rmin_{baseline}$ = μέτρηση ελέγχου ελάχιστης αντίστασης).

	Group D N=22	Group S N=19	Group I N=18	Group P N=16	p
Age (yrs, median ± SD)	67 ± 19.5	71.5 ± 15.8	69.5 ± 14.6	52,5±14,7	NS
Gender (M/F)	8/15	5/15	3/13	6/10	NS
BMI (kg.m ⁻² , mean ± SD)	28.4 ± 5.5	28.7 ± 8.4	31 ± 5.8	27,6±5,27	NS
Smoking (Yes/No)	3/20	3/17	2/14	1/15	NS
$Rrs_{baseline}$ (cmH₂O.L⁻¹.sec⁻¹) (mean ± SD)					
1.0 MAC	8.7 ± 0.8	7.2 ± 4.6	7.9 ± 4.7	7.35±2.49	NS
1.5 MAC	9.35 ± 1.6	7.06 ± 2.8	7.7 ± 4.5	7.35±2.49	NS
$Rmin_{baseline}$ (cmH₂O.L⁻¹.sec¹) (mean ± SD)					
1.0 MAC	6.8 ± 0.7	5.5 ± 2.7	6.6 ± 3.5	5.66 ± 1.9	NS
1.5 MAC	6.9 ± 1.3	5.1 ± 2.5	6.2 ± 3.3	5.66 ± 1.9	NS

Τα δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, ύψος, σωματικό βάρος, λειτουργική κατάταξη κατά ASA και ιστορικό καπνίσματος) δε διέφεραν στις 3 ομάδες (Πίνακας 4). Οι τιμές ελέγχου της συνολικής αντίστασης του αναπνευστικού συστήματος ($Rrs_{baseline}$) ήταν μέσα

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

στο εύρος τιμών που είχαν υπολογιστεί σε υγιείς διασωληνωμένους ασθενείς σε προηγούμενες μελέτες.^{33,115} Τόσο οι τιμές ελέγχου της Rrs όσο και της Rmin δε διέφεραν ανάμεσα στις ομάδες.

Προκειμένου να διευκρινιστεί η ύπαρξη επίδρασης της προποφόλης στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, επιλέχθηκε μια νέα 4^η ομάδα από 16 ασθενείς με υγιείς πνεύμονες με παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά με αυτά των τριών ομάδων των πτητικών αναισθητικών, στους οποίους η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης. Στην ομάδα αυτή έγινε η ίδια ακολουθία μετρήσεων των υπό μελέτη αναπνευστικών παραμέτρων. Στον Πίνακα 4 φαίνονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι μετρήσεις ελέγχου της συνολικής αντίστασης ($Rrs_{baseline}$) και της ελάχιστης αντίστασης ($Rmin_{baseline}$) στην ομάδα της προποφόλης (Group P). Δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφορά από τις αντίστοιχες τιμές των τριών ομάδων των πτητικών. Στην ομάδα της προποφόλης ο χρόνος μετρήσεων που αντιστοιχεί σε 0 min αντιστοιχεί στην καταγραφή μετρήσεων μετά από 6 λεπτά ενδοφλέβιας έγχυσης προποφόλης από τη μέτρηση ελέγχου. Χρησιμοποιήθηκε αυτό το διάστημα των 6 λεπτών για να ορίσει την έναρξη της σταθερής κατάστασης στην ομάδα της προποφόλης, καθώς ήταν ο μέσος χρόνος επίτευξης σταθερής κατάστασης 1.0 και 1.5 MAC μετά τις μετρήσεις ελέγχου (baseline) στις 3 ομάδες των πτητικών αναισθητικών.

Οι μέσες τιμές των εισπνευστικών και εκπνευστικών συγκεντρώσεων των τριών αναισθητικών παραγόντων σε 1.0 και 1.5 MAC φαίνονται στον Πίνακα 5. Οι τιμές ελέγχου των υπό εκτίμηση αναπνευστικών παραμέτρων πριν τη χορήγηση 1.0 MAC (Baseline 1) και 1.5 MAC (Baseline 2) των τριών πτητικών αναισθητικών δε διέφεραν μεταξύ τους (Εικόνα 8 και Πίνακας 4) καθώς και με τις αντίστοιχες τιμές ελέγχου στην ομάδα της προποφόλης (Πίνακας 4).

Οι τιμές των Rrs και Rmin και DRrs σε σχέση με το χρόνο στις ομάδες των τριών πτητικών αναισθητικών παρουσιάζονται για τις συγκεντρώσεις 1.0 MAC στην Εικόνα 10. A, B, C και για συγκεντρώσεις 1.5 MAC στην Εικόνα 10. D, E, F. Οι συγκρίσεις της επίδρασης στις υπό μελέτη παραμέτρους ανάμεσα στις τρεις ομάδες πτητικών αναισθητικών καθώς και με την ομάδα της προποφόλης φαίνονται στις εικόνες 11 και 12.

Πίνακας 5. Συγκεντρώσεις πτητικών αναισθητικών. Μέσες τιμές εισπνευστικών (F_I) και εκπνευστικών (F_{ET}) συγκεντρώσεων του σεβοφλουρανίου, ισοφλουρανίου και δεσφλουρανίου κατά τη χορήγησή τους σε 1.0 και 1.5 MAC.

	MAC	F_I (mean± SD)	F_{ET} (mean± SD)
Δεσφλουράνιο	1.0	7.14 ± 0.17	6.2 ± 0.08
	1.5	10.43 ± 0.27	9.33 ± 0.08
Σεβοφλουράνιο	1.0	2.09 ± 0.08	1.63 ± 0.02
	1.5	3.013 ± 0.09	2.38 ± 0.03
Ισοφλουράνιο	1.0	1.6 ± 0.1	1.07 ± 0.02
	1.5	3.013 ± 0.09	1.57 ± 0.02

Επίδραση 1.0 MAC των πτητικών αναισθητικών στις αντιστάσεις (Rrs , $Rmin$, $DRrs$)

Η χορήγηση συγκεντρώσεων ισοδύναμων με 1.0 MAC των τριών πτητικών αναισθητικών δεν είχε σημαντική επίδραση στις υπό μελέτη αναπνευστικές παραμέτρους Rrs , $Rmin$ και $DRrs$, εκτός από την ομάδα του δεσφλουρανίου όπου παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση κυρίως της $Rmin$.

Πιο αναλυτικά, το δεσφλουράνιο προκάλεσε αύξηση της $Rmin$ πάνω από τις τιμές ελέγχου (baseline) σε 4 χρονικές στιγμές κατά την περίοδο των 30 λεπτών χορήγησής του (0, 5, 10 και 15 min, $p < 0.05$). Η μεγαλύτερη αύξηση κατά 10.1 ± 4.06 επί τοις εκατό (%) πάνω από την τιμή ελέγχου, παρατηρήθηκε στα 15 min (Εικόνα 10.A).

Εικόνα 10. Συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος(Rrs), ελάχιστη αντίσταση ($Rmin$) και $DRrs$ κατά τη χορήγηση των τριών πτητικών αναισθητικών σε συγκεντρώσεις 1.0 MAC (A, B, C) και 1.5 MAC (D, E, F) για διάστημα 30 λεπτών. Η επίδραση του πτητικού παράγοντα εκφράζεται ως ο λόγος της παραμέτρου προς την τιμή ελέγχου ($R/R_{baseline}$). (Σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με την τιμή ελέγχου: * για Rrs , † για $Rmin$ και § για $DRrs$; Σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τις τιμές στο χρόνο 0: ⊥ για $DRrs$). Είναι εμφανές ότι οι

ΠΗΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

πιο σημαντικές αλλαγές παρατηρούνται στην ομάδα του Δεσφλουρανίου σε συγκεντρώσεις 1.5 MAC.



Την ίδια χρονική στιγμή παρατηρήθηκε και η μεγαλύτερη και στατιστικά σημαντική αύξηση της Rrs κατά $7.137 \pm 3,24$ (%) πάνω από την τιμή ελέγχου της ($p < 0.05$ τις χρονικές στιγμές 10 και 15 min). Τις υπόλοιπες χρονικές στιγμές δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά, αν και αναγνωρίστηκε μια τάση για υψηλότερες τιμές της Rrs (Εικόνα 10.A και Εικόνα 11.A).

Στις ομάδες του σεβοφλουρανίου και του ισοφλουρανίου οι Rrs και Rmin δεν είχαν σημαντικές μεταβολές, παρά την παρατήρηση ότι στην ομάδα του ισοφλουρανίου υπήρχε μια τάση προς χαμηλότερες τιμές της Rrs σε σύγκριση με την τιμή ελέγχου (baseline). Κανένας από τους τρεις πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες δεν επηρέασε σημαντικά την DRrs. Η σύγκριση των επιδράσεων ανάμεσα στους τρεις πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές (Εικόνα 11.A, B, C).

Επίδραση 1.5 MAC των πτητικών αναισθητικών στις αντιστάσεις (Rrs, Rmin, DRrs)

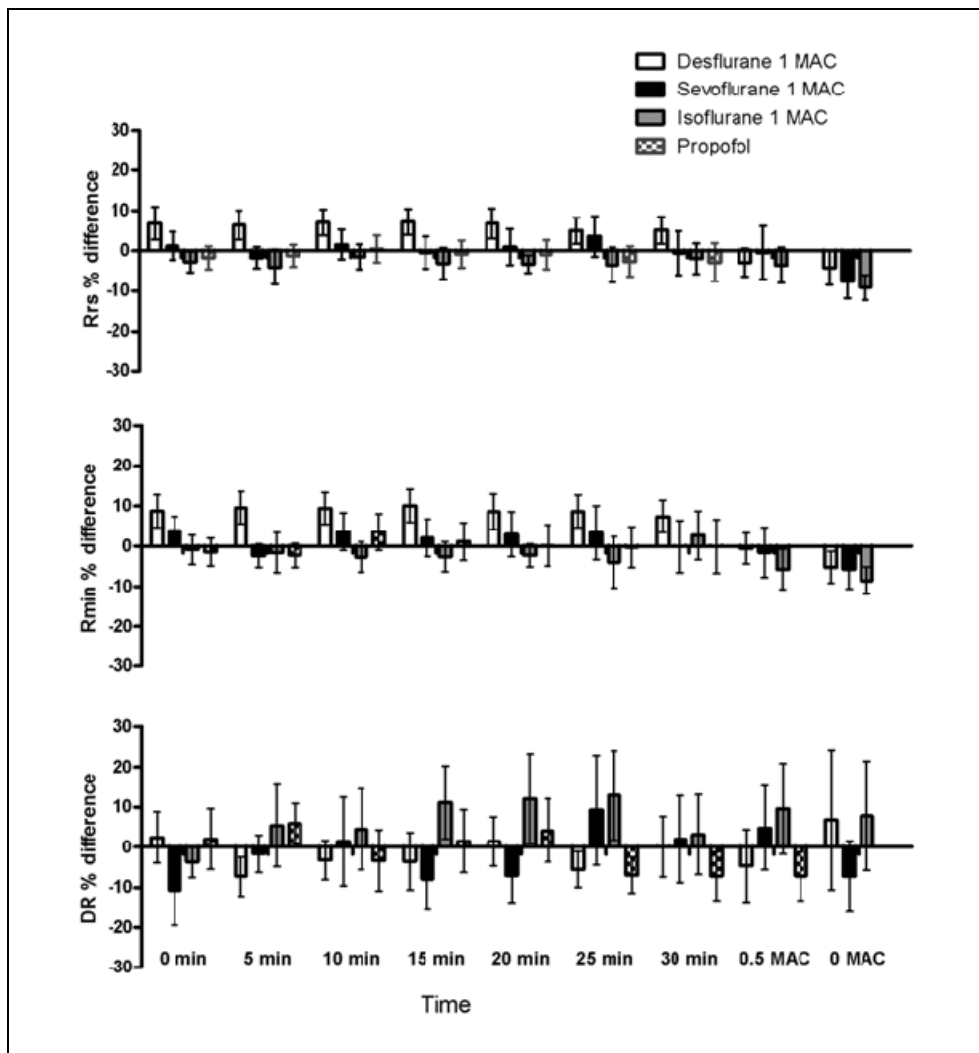
Από τους τρεις πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες που χορηγήθηκαν σε συγκεντρώσεις ισοδύναμες με 1.5 MAC μόνο το δεσφλουράνιο προκάλεσε σημαντική μεταβολή, χαρακτηριζόμενη από αύξηση όλων των υπό μελέτη αναπνευστικών παραμέτρων (Rrs, Rmin και DRrs).

Σε συγκέντρωση 1.5 MAC τόσο η Rrs όσο και η Rmin αυξήθηκαν σημαντικά και παρατεταμένα κατά τη διάρκεια των 30 λεπτών χορήγησης του δεσφλουρανίου ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις), ενώ η αρχική αύξηση της DRrs στη χρονική στιγμή 0 min διατηρήθηκε (Εικόνα 10.D). Συγκεκριμένα, η Rrs εμφάνισε μια πρώιμη αιχμή αύξησης (peak) τη χρονική στιγμή 0 min λόγω αύξησης της τιμής της κατά $25.7 \pm 5.23\%$ πάνω από την τιμή ελέγχου ($p < 0.001$). Η DRrs επίσης εμφάνισε μια πρώιμη αιχμή αύξησης (peak) στη χρονική στιγμή 0 min λόγω αύξησης κατά $45.5 \pm 12.6\%$ πάνω από την τιμή ελέγχου ($p < 0.001$) (Εικόνες 10.D και 12.A). Αντίθετα, η Rmin εμφάνισε μια όψιμη αιχμή αύξησης (peak) στη χρονική στιγμή 10 min λόγω σημαντικής αύξησής της κατά $31.78 \pm 10.31\%$ ($p < 0.001$).

Εικόνα 11. Ποσοστιαία μεταβολή των αναπνευστικών αντιστάσεων από τις τιμές ελέγχου στις ομάδες των τριών πτητικών αναισθητικών σε 1.0 MAC και στην ομάδα της προποφόλης. Στην εικόνα φαίνονται: η συνολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος, Rrs (A), ελάχιστη αντίσταση, Rmin (B) και η διαφορά τους, DRrs (C) κατά τη διάρκεια χορήγησης για 30 λεπτά 1.0 MAC συγκεντρώσεων των τριών πτητικών αναισθητικών παραγόντων. Επιπρόσθετα, περιλαμβάνονται και οι αντίστοιχες μεταβολές της Rrs, Rmin και DRrs στην ομάδα της προποφόλης. Η χρονική στιγμή 0 min αντιστοιχεί στη

ΠΗΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

χρονική στιγμή επίτευξης σταθερής κατάστασης 1.0 MAC στις ομάδες των τριών πτητικών αναισθητικών ενώ στην ομάδα της προποφόλης αντιστοιχεί σε 6 λεπτά μετά τις αρχικές μετρήσεις ελέγχου (*baseline*). Όλες οι τιμές εκφράζονται ως ποσοστιαίες (%) μεταβολές από τις αντίστοιχες τιμές ελέγχου (*mean* \pm *SEM*). Δεν παρατηρείται διαφορά επίδρασης σε *Rrs*, *Rmin* και *DRrs* τόσο ανάμεσα στους τρεις πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες σε συγκέντρωση 1.0 MAC όσο και με την ομάδα της προποφόλης.



Οι *Rrs* και *Rmin* επέστρεψαν κοντά στις αρχικές τιμές ελέγχου μόνο όταν διακόπηκε η χορήγηση του δεσφλουρανίου και μειώθηκε η τελικοεκπνευστική συγκέντρωσή του σε 0.5 MAC και 0 MAC. Η *DRrs* εμφάνισε μια βαθμιαία σημαντική μείωση, που άρχισε στα 5 min και διατηρήθηκε για το υπόλοιπο χρονικό διάστημα ($p < 0.01$ στα 5 min and $p < 0.001$ μετέπειτα, σε σύγκριση με τη μέτρηση που έγινε τη χρονική στιγμή 0 min). Το γεγονός ότι η

DRrs άρχισε να μειώνεται νωρίτερα σε σχέση με την Rmin (πριν το όψιμο peak της στα 10 min) είχε ως αποτέλεσμα τα γραφήματα Rrs και Rmin να μην έχουν παράλληλη πορεία (Εικόνα 10.D).

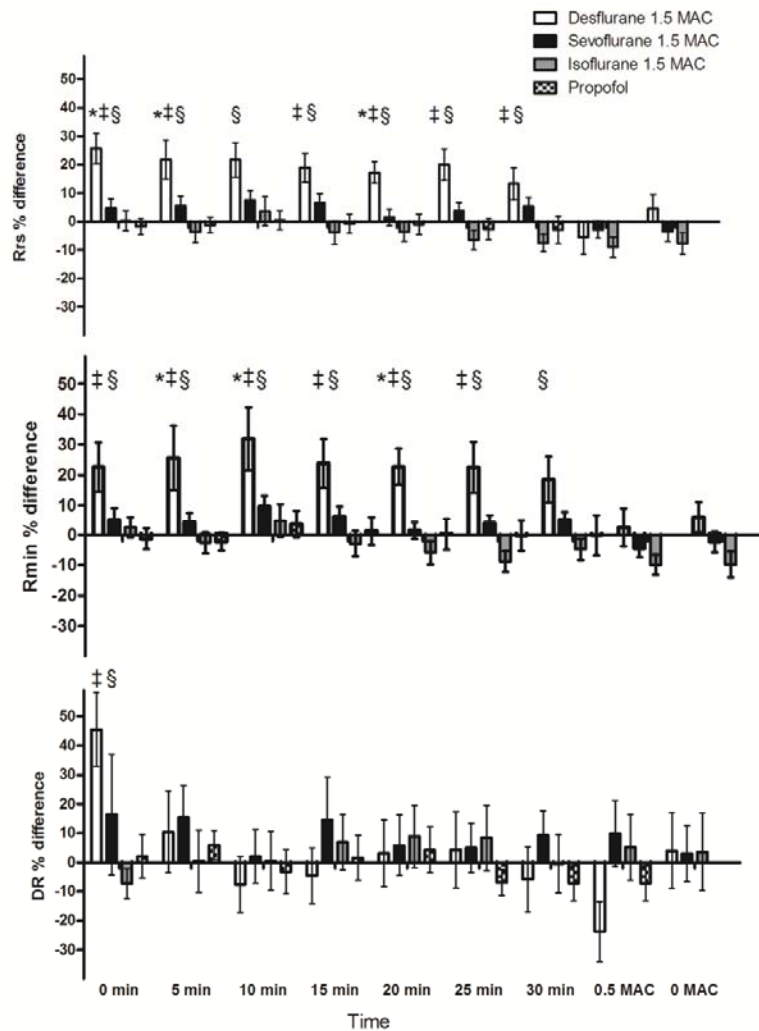
Αν και στην ομάδα του σεβοφλουρανίου παρατηρήθηκε μια τάση προς υψηλότερες τιμές Rmin και DRrs (Εικόνα 10.E) και στην ομάδα του ισοφλουρανίου παρατηρήθηκε μια τάση προς χαμηλότερες τιμές Rmin (Εικόνα 10.F), οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές σε σύγκριση με την τιμή ελέγχου.

Η σύγκριση της επίδρασης των τριών πτητικών αναισθητικών έδειξε ότι σε 1.5 MAC στην ομάδα του δεσφλουρανίου παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές Rrs and Rmin σε σύγκριση με τις ομάδες του ισοφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου (Εικόνα 12.A, B). Πιο συγκεκριμένα, ως προς τη Rrs, η διαφορά του δεσφλουρανίου από το σεβοφλουράνιο ήταν σημαντική τις χρονικές στιγμές 0 min ($p < 0.01$) και στα 5 και 20 min χορήγησης ($p < 0.05$). Αντίθετα, οι διαφορές του δεσφλουρανίου από το ισοφλουράνιο ήταν μεγαλύτερης διάρκειας ($p < 0.001$ σε 0, 5, και 25 min, $p < 0.01$ σε 15 και 20 min και $p < 0.05$ στα 30 min). Ως προς την Rmin η σύγκριση του δεσφλουρανίου με το σεβοφλουράνιο έδειξε ότι οι διαφορές τους ήταν σημαντικές τις χρονικές στιγμές 5, 10 και 20 min ($p < 0.05$) ενώ η σύγκριση με το ισοφλουράνιο έδειξε ότι σε όλη την περίοδο χορήγησής τους οι διαφορές τους ήταν στατιστικά σημαντικές (στις χρονικές στιγμές 0,5, 10,15 και 20 min, $p < 0.01$ στα 25 min $p < 0.001$ και στα 30 min $p < 0.05$). Η σύγκριση της επίδρασης στη DRrs δεν έδειξε διαφορά σε καμιά χρονική στιγμή ανάμεσα στο δεσφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο ενώ η σύγκριση με το ισοφλουράνιο έδειξε διαφορά μόνο σε μια χρονική στιγμή (0 min, $p < 0.01$). Δεν υπήρχε διαφορά στις τιμές των Rrs, Rmin και DRrs ανάμεσα στο ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο (Εικόνα 12.A,B,C).

Εικόνα 12. Ποσοστιαία μεταβολή των αντιστάσεων από τις τιμές ελέγχου στις ομάδες των τριών πτητικών αναισθητικών και την ομάδα της προποφόλης. Απεικονίζονται: η συνολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος Rrs (A), η ελάχιστη αντίσταση Rmin (B) και η διαφορά τους DRrs (C) κατά τη διάρκεια χορήγησης για 30 λεπτά 1.5 MAC των τριών πτητικών αναισθητικών ή προποφόλης. Η χρονική στιγμή 0 min αντιστοιχεί στη χρονική στιγμή επίτευξης σταθερής κατάστασης 1.5 MAC των τριών πτητικών αναισθητικών και στα

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

6 λεπτά προποφόλης μετά τις αρχικές μετρήσεις ελέγχου (*baseline*). Στο 1.5 MAC δεσφλουρανίου παρατηρούνται οι υψηλότερες τιμές *Rrs*, *Rmin* και *DRrs* σε σύγκριση με σεβοφλουράνιο, ισοφλουράνιο και προποφόλη. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στο σεβοφλουράνιο και ισοφλουράνιο, ούτε μεταξύ αυτών των δυο πτητικών και της προποφόλης. Όλες οι τιμές εκφράζονται ως ποσοστιαίες % μεταβολές από τις αντίστοιχες τιμές ελέγχου (*mean ± SEM*). [* σύγκριση δεσφλουρανίου με σεβοφλουράνιο, † σύγκριση δεσφλουρανίου με ισοφλουράνιο, § σύγκριση δεσφλουρανίου με προποφόλη.]



Επίδραση της προποφύλης στις αντιστάσεις (Rrs, Rmin, DRrs)

Η ανάλυση των στοιχείων από την ομάδα της προποφύλης έδειξε ότι η προποφύλη δεν επηρέαζε σημαντικά τις τιμές των Rrs, Rmin και DRrs σε σχέση με το χρόνο, αν και παρατηρήθηκε μια τάση για χαμηλότερες τιμές, χωρίς όμως στατιστική σημασία.

Η σύγκριση της προποφύλης με τους τρεις πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες έδειξε ότι η προποφύλη είχε σημαντικές διαφορές των Rrs, Rmin και DRrs μόνον σε σύγκριση με την ομάδα του δεσφλουρανίου σε συγκέντρωση 1.5 MAC. Οι διαφορές ήταν πιο σημαντικές για την Rrs και παρέμειναν σε όλη τη διάρκεια των 30 λεπτών χορήγησης των αναισθητικών παραγόντων ($p < 0.001$ στις χρονικές στιγμές 0 και 5 min, $p < 0.01$ στα 10 και 25 min και $p < 0.05$ τις υπόλοιπες χρονικές στιγμές χορήγησης). Η Rmin διέφερε σημαντικά στο μεγαλύτερο διάστημα χορήγησης της προποφύλης και του δεσφλουρανίου (στις χρονικές στιγμές 5 και 10 min $p < 0.01$, και στα 0, 15, 20 και 25 min $p < 0.05$). Η DRrs διέφερε μόνο σε μια χρονική στιγμή (0 min, $p < 0.05$) ανάμεσα στην ομάδα της προποφύλης και του δεσφλουρανίου σε 1.5 MAC.

Η επίδραση της προποφύλης στις αναπνευστικές παραμέτρους δεν είχε διαφορά από τις αντίστοιχες επιδράσεις στις ομάδες ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου τόσο σε 1.0 όσο και σε 1.5 MAC. Το προφίλ επίδρασης της προποφύλης ήταν παρόμοιο με του σεβοφλουρανίου, ενώ στην ομάδα του ισοφλουρανίου παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές, χωρίς όμως στατιστική σημασία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι πνευμονικές αντιστάσεις ορίζονται ως «η αντίσταση στη ροή των αερίων που προκαλείται από δυνάμεις τριβής μέσα στο αναπνευστικό σύστημα» και μπορούν να υπολογιστούν σύμφωνα με την εξίσωση: αντιστάσεις = διαφορά πίεσης/ροή. Η απώλεια ενέργειας λόγω τριβής που συμβαίνει στους αεραγωγούς εξαρτάται από τη ροή, τη γεωμετρία των αεραγωγών και τις φυσικές ιδιότητες των αερίων.⁷⁷

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Στην παρούσα μελέτη για τη μέτρηση των συνολικών αντιστάσεων του πειραματικού πνεύμονα χρησιμοποιήθηκε η βασική αρχή της μεθόδου τελικο-εισπνευστικής απόφραξης της ροής. Η μέθοδος αυτή είναι απλή και ακριβής και βασίζεται στην απότομη διακοπή της ροής στο τέλος της εισπνοής σε συνθήκες σταθερής ροής και με ταυτόχρονη μέτρηση των πιέσεων απώτερα του σημείου απόφραξης της εκπνευστικής βαλβίδας. Έχει περιγραφεί πριν ογδόντα χρόνια και έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό πριν σαράντα χρόνια.^{84-91,96-97}

Όπως αναλύθηκε στη μεθοδολογία, κατά τον παθητικό αερισμό η γρήγορη απόφραξη των αεραγωγών στο τέλος της εισπνοής προκαλεί μια άμεση μείωση της διαπνευμονικής πίεσης από την μέγιστη πίεση P_{peak} σε μια χαμηλότερη τιμή P_1 , που ακολουθείται στη συνέχεια από μια πιο προοδευτική μείωση της πίεσης σε μια τιμή πλατώ (P_{plat}) που αντιπροσωπεύει τη στατική δύναμη ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα. Με αυτή τη μέθοδο επιτρέπεται ο διαχωρισμός των αντιστάσεων του πνεύμονα στην αληθή ενδογενή αντίσταση των αεραγωγών $R_{\text{min}} = P_{\text{peak}} - P_1 / \text{ροή}$ και σε μια επιπρόσθετη αντίσταση λόγω ανισοτιμίας των χρονικών σταθερών των κυψελιδικών μονάδων και της αδράνειας των ιστών ($R_L = P_1 - P_{\text{plat}} / \text{ροή}$).⁹⁶

Στην παρούσα μελέτη η χρήση πειραματικού πνεύμονα, που προσομοιάζει τις αναπνευστικές οδούς εξάλειψε την επίδραση που έχει ο όγκος του πνεύμονα και ο τόνος των βρόγχων στις αντιστάσεις των αεραγωγών, καθώς in vivo οι δυο αυτοί παράγοντες

επιηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τις αντιστάσεις των αεραγωγών. Για αυτό το λόγο οποιαδήποτε αλλαγή στην υπολογιζόμενη αντίσταση ήταν αποτέλεσμα των αλλαγών στις φυσικές ιδιότητες του μίγματος αερίων και αλλαγών στη μορφή της ροής που επηρέασαν την πτώση της πίεσης $DP = P_{\text{peak}} - P_{\text{plat}}$.

Ο πειραματικός πνεύμονας αντιπροσωπεύει κατά κύριο λόγο τους κεντρικούς αεραγωγούς και πιο συγκεκριμένα την τραχεία και τους κύριους βρόγχους, ενώ δε μπορεί να προσομοιάσει τις κυψελίδες. Για αυτό το λόγο δεν υπήρξε ανομοιογένεια στις χρονικές σταθερές, δεν παρατηρήθηκε στην κυματομορφή των πιέσεων η πίεση P1 παρά μόνον η μέγιστη πίεση (P_{peak}) και η πίεση πλατώ (P_{plat}). Οι αντιστάσεις του πνεύμονα υπολογίστηκαν από την εξίσωση $R_{\text{plm}} = P_{\text{peak}} - P_{\text{plat}} / \text{ροή}$.

Ο πειραματικός πνεύμονας λειτούργησε ως ένα ποσοτικά βαθμονομημένο «εργαστηριακό μοντέλο», που προσομοίωσε την ανθρώπινη φυσιολογία προκειμένου να χρησιμοποιηθεί στον πειραματικό εξοπλισμό της έρευνας του αναπνευστικού συστήματος. Έχει σχεδιαστεί ώστε να προσομοιάζει με ρεαλιστικό τρόπο τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος. Δεν ήταν ένα λεπτομερές μοντέλο της ανθρώπινης ανατομίας του αναπνευστικού συστήματος και η χρήση του στη μελέτη βοήθησε στη διασαφήνιση του ερωτήματος, αν οι φυσικές ιδιότητες ενός μίγματος αερίων μπορούν να αλλάξουν τις μετρήσεις μια προκαθορισμένης και σταθερής αντίστασης του πειραματικού πνεύμονα.

Οι αεραγωγοί του ενήλικα αναπαρήχθησαν χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο ελαστικού σωλήνα (a hose assembly) και οι αντιστάσεις των αεραγωγών επέδειξαν παραβολικά χαρακτηριστικά όσον αφορά την αλλαγή της πίεσης σε σχέση με τη ροή. Αυτή η μη-γραμμική παραβολική σχέση ήταν όμοια με αυτή που απαντάται στους καθιερωμένους ενδοτραχειακούς σωλήνες.

Παρόμοια πειραματικά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν σε μελέτες των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων κατά τη διάρκεια διαφόρων τύπων μηχανικού αερισμού.^{81,100} Η ενδοτικότητα μπορεί να ρυθμιστεί ανεξάρτητα σε κάθε πνεύμονα χρησιμοποιώντας ένα έλασμα με ακριβή βαθμονόμηση ενώ για την εφαρμογή καθορισμένης αντίστασης χρησιμοποιούνται αντιστάσεις που ενσωματώνονται στον

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

πειραματικό πνεύμονα. Χρησιμοποιήθηκε η συγκεκριμένη αντίσταση $15 \text{ cmH}_2\text{O}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$ ως τιμή ελέγχου (baseline) καθώς παρόμοιες αντιστάσεις έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας.³³

Στο πειραματικό μοντέλο πνεύμονα εφαρμόστηκε αερισμός με σταθερή ροή και όγκους και η εισπνευστική ροή καταγραφόταν μέσω ενός θερμαινόμενου πνευμοταχογράφου που παρείχε διόρθωση των μετρούμενων τιμών για την πυκνότητα, τη γλοιότητα των αερίων, τη θερμοκρασία και τη βαρομετρική πίεση. Αυτός ο τύπος πνευμοταχογράφου έχει μια λεπτή δικτυωτή (fine mesh) επιφάνεια που παρέχει μια μικρή προκαθορισμένη αντίσταση στη ροή. Καθώς το αέριο περνά μέσα από τον πνευμοταχογράφο ένα σύστημα που βασίζεται σε ένα μικροαναλυτή που μετατρέπει τη μετρούμενη διαφορά πίεσης σε ογκομετρική ροή. Ο πνευμοταχογράφος θερμαίνεται ενεργητικά προκειμένου να αποφευχθεί η συμπύκνωση (εφύγρανση των αερίων), που οδηγεί σε αλλαγές της αντίστασης και μη ακριβείς μετρήσεις. Επιπρόσθετα, ήταν εύκολο να επιβεβαιώσουμε την ακρίβειά του συγκρίνοντας τη ροή που μετρήθηκε αρχικά ως τιμή ελέγχου (baseline) και μετά την προσθήκη των αναισθητικών αερίων. Επειδή εφαρμόστηκε αερισμός σταθερού όγκου και ροής ήταν υποχρεωτικό να παραμένει σταθερή η ροή και μόνο μικρές διακυμάνσεις της ροής από αναπνοή σε αναπνοή θα έπρεπε να καταγραφούν. Το γεγονός ότι οι μετρήσεις της ροής έδειξαν σταθερή ροή σε όλα τα μίγματα αερίων επιβεβαιώνει την ακρίβεια του πνευμοταχογράφου.

Τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν με δόσοεξαρτώμενο τρόπο μείωση των αντιστάσεων των αεραγωγών μετά από προκλητό βρογχόσπασμο σε πειραματόζωα.³⁷⁻⁵⁴ Το αλοθάνιο θεωρείται ότι κατέχει τις πιο ισχυρές βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες μέσω μείωσης του τόνου του πνευμονογαστρικού αλλά όλοι οι πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες κατέχουν βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες. Οι Habre και συνεργάτες⁷⁹ υπολόγισαν τις τιμές της γλοιότητας και πυκνότητας των πτητικών αναισθητικών ως ακολούθως:

- ισοφλουράνιο: γλοιότητα $0.892 \text{ Pa s}\cdot 10^{-5}$ και πυκνότητα $5.19 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$,
- σεβοφλουράνιο: γλοιότητα $1.276 \text{ Pa s}\cdot 10^{-5}$ και πυκνότητα $6.12 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$,
- δεσφλουράνιο: γλοιότητα $1.452 \text{ Pa s}\cdot 10^{-5}$ και πυκνότητα $5.44 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$.

Επίσης υπολόγισαν τη γλοιότητα και πυκνότητα των αντίστοιχων μιγμάτων με αέρα, 100% οξυγόνο και 50% οξυγόνο. Συμπέραναν ότι οι πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες στις κλινικά χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις προκαλούσαν μια σχετικά μικρή μείωση της τιμής της γλοιότητας των μιγμάτων των αερίων με μέγιστη μείωση της γλοιότητας κατά 3.3 -3.5% σε συγκεντρώσεις 2.0 MAC δεσφλουρανίου. Αντίθετα, προκαλούσαν σημαντική αύξηση της πυκνότητας των μιγμάτων με μέγιστη αύξηση της πυκνότητας κατά 47.7% σε συγκεντρώσεις 2.0 MAC δεσφλουρανίου με αέρα. Θα πρέπει να ειπωθεί ότι τόσο η αύξηση της πυκνότητας όσο και η μείωση της γλοιότητας του μίγματος εισπνεόμενων αερίων προκαλούν αύξηση των αντιστάσεων του πνεύμονα.

Η παρούσα μελέτη στον πειραματικό πνεύμονα έδειξε με ξεκάθαρο τρόπο ότι το ισοφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο όταν χορηγήθηκαν σε υψηλές συγκεντρώσεις, προκάλεσαν αύξηση της υπολογιζόμενης συνολικής αντίστασης του πνεύμονα, με τη μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται σε υψηλές συγκεντρώσεις δεσφλουρανίου (2MAC). Η σημαντική αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων που παρατηρήθηκε με το δεσφλουράνιο θεωρήθηκε ότι ήταν το αποτέλεσμα των υψηλών συγκεντρώσεων που απαιτήθηκαν για να επιτευχθούν 1.0, 1.5, και 2.0 MAC συγκεντρώσεις (6.6, 9.7, και 13.3%, αντίστοιχα, Πίνακας 1) και όχι από αποκλίσεις στις τιμές της γλοιότητας και πυκνότητας του αμιγούς πτητικού αναισθητικού.⁷⁹ Αυτή η παρατήρηση υποστηρίχθηκε από το εύρημα ότι οι τρεις αναισθητικοί παράγοντες είχαν παρόμοια επίδραση στις αντιστάσεις των αεραγωγών όταν χορηγήθηκαν στην ίδια χαμηλή ή υψηλή συγκέντρωση, υποδεικνύοντας ότι η αλλαγή στις αντιστάσεις προκαλείται από τις συγκεντρώσεις και όχι από τις διαφορές στις φυσικές ιδιότητες των πτητικών που χρησιμοποιούνται.

Παρόμοια ευρήματα αύξησης των μετρούμενων αντιστάσεων έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες των επιδράσεων του Xenon στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος.^{101,102} Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι η υψηλή συγκέντρωση του xenon προκαλούσε αύξηση των πιέσεων των αεραγωγών και των αντιστάσεων σε πειραματόζωα.

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορούν να εξηγήσουν τα αντικρουόμενα αποτελέσματα ανάμεσα στις *in vivo* και *in vitro* μελέτες, που εξετάζουν τις βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες του δεσφλουρανίου. Οι Mercier και συνεργάτες στη μελέτη τους σε απομονωμένο βρογχικό δέντρο ανθρώπου βρήκαν ότι το δεσφλουράνιο προκαλούσε χάλαση των εγγύς βρόγχων με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.²⁶ Σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα, οι Goff και συνεργάτες δεν κατάφεραν να επιδείξουν την ύπαρξη βρογχοδιασταλτικών ιδιοτήτων του δεσφλουρανίου σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία προκειμένου να υποβληθούν σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση.²¹ Στην πρώτη μελέτη, σε απομονωμένο ανθρώπινο βρογχικό δέντρο, η χάλαση των λείων μυών των βρόγχων μετρήθηκε άμεσα ενώ στη δεύτερη κλινική μελέτη χρησιμοποιήθηκε η ισοογκομετρική μέθοδος για την εκτίμηση της συνολικής αντίστασης του αναπνευστικού συστήματος, που επηρεάζεται από τον τόνο των αεραγωγών αλλά και από τον όγκο του πνεύμονα, τη ροή και τις φυσικές ιδιότητες των εισπνεόμενων αερίων.

Η παρούσα εργαστηριακή μελέτη στον πειραματικό πνεύμονα³⁶ μπορεί να εξηγήσει και τα αποτελέσματα της μελέτης από τους Dikmen και συνεργάτες,³³ στην οποία το δεσφλουράνιο σε συγκέντρωση 1.0 MAC προκάλεσε βρογχοδιαστολή, αλλά σε συγκέντρωση 2.0 MAC προκάλεσε αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος. Στις υψηλές συγκεντρώσεις, που χρησιμοποιήθηκαν για να επιτευχθούν 2.0 MAC δεσφλουρανίου η αύξηση της πυκνότητας του μίγματος εισπνεόμενων αερίων μπορεί να κάλυψε την βρογχοδιασταλτική δράση του αναισθητικού παράγοντα με τελικό αποτέλεσμα την μέτρηση αυξημένων αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος.

Θεωρητικά, η αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων που προκαλείται από τις φυσικές ιδιότητες των αναισθητικών θα είχε καταστρεπτικές επιδράσεις σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άσθμα. Παρόλα αυτά το δεσφλουράνιο, που έχει και τη μεγαλύτερη επίδραση στις αντιστάσεις του αναπνευστικού, έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό χωρίς ανεπιθύμητες επιδράσεις ακόμη και σε ασθενείς που αναπνέουν αυτόματα.¹⁰³

Η πιο πρόσφατη μελέτη των Habre και συνεργατών διερεύνησε την επίδραση του δεσφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού σε

παιδιά με υπεραντιδραστικότητα αεραγωγών.²⁵ Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι το σεβοφλουράνιο προκαλεί βρογχοδιαστολή ανεξάρτητα με την ύπαρξη υπεραντιδραστικότητας αεραγωγών στα παιδιά, ενώ το δεσφλουράνιο προκαλεί βρογχόσπασμο στα παιδιά, ο οποίος εμφανίζεται σε εκσεσημασμένο βαθμό αν προϋπάρχει υπεραντιδραστικότητα του αναπνευστικού. Η μελέτη αυτή καταλήγει στην πρόταση να αποφεύγεται το δεσφλουράνιο στα παιδιά που έχουν κλινικό ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης του αναπνευστικού ή κάποια άλλη πνευμονική νόσο που συνδέεται με υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών. Δεν υπάρχουν μελέτες σε ενήλικες που να υποστηρίζουν την προσεκτική χορήγηση του δεσφλουρανίου σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άσθμα.

Συμπερασματικά, η υψηλή πυκνότητα των εισπνεόμενων μιγμάτων αερίων που περιλαμβάνουν πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες αυξάνει σημαντικά τις αναπνευστικές αντιστάσεις. Αυτό το φαινόμενο είναι πιο εκσεσημασμένο με τους λιγότερο ισχυρούς παράγοντες που χορηγούνται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Οι μελέτες που ασχολούνται με την επίδραση των πτητικών αναισθητικών στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι ένα μέρος αυτής της επίδρασης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αλλαγής της πυκνότητας του μίγματος των εισπνεόμενων αερίων.

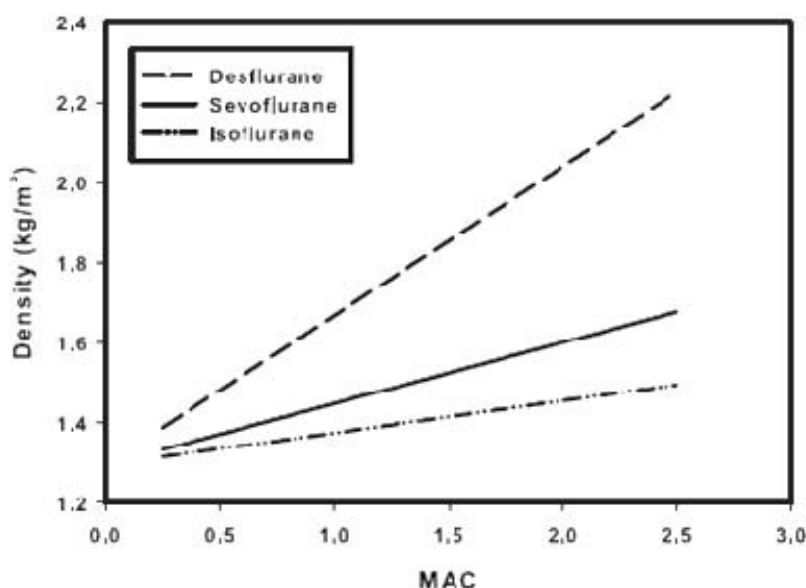
Σχόλια της μελέτης από άλλους ερευνητές

Ο Joel B. Gunter σχολιάζει στο επόμενο (αυτού που δημοσιεύτηκε η μελέτη μας) τεύχος του περιοδικού *Anesthesiology* τα ευρήματα της μελέτης μας στον πειραματικό πνεύμονα και παρατηρεί ότι μπορεί να έχουν κλινική σημασία σε κάποιες κατηγορίες ασθενών.¹⁰⁴ Προτείνει ότι αν αποδεχτούμε πειραματικό μοντέλο με «απλό στόμιο» (simple orifice) η ροή μέσα από το «άνοιγμα» θα είναι ευθέως ανάλογη της τετραγωνικής ρίζας της διαφοράς πίεσης κατά μήκος του «στομίου» και αντιστρόφως ανάλογη της πυκνότητας του αερίου. Αυτή η σχέση εκφράζεται από την εξίσωση $Q \propto \sqrt{DP/\rho}$, όπου: Q είναι η ροή, DP η διαφορά πιέσεων και ρ η πυκνότητα. Η εξίσωση μπορεί να τροποποιηθεί ως εξής, με βάση το νόμο του Ohm: $DP \propto Q \times (Q\rho)$, όπου: το $(Q\rho)$ είναι η αντίσταση. Όταν η ροή είναι σταθερή τότε η αντίσταση θα αυξάνει με γραμμικό τρόπο σε σχέση με την πυκνότητα του

ΠΗΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

αερίου. Αν σχεδιαστεί η πυκνότητα μιγμάτων αερίων που περιλαμβάνουν 25% οξυγόνο, 75% άζωτο και διαφορετικές MAC συγκεντρώσεις του δεσφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου τότε το γράφημα που προκύπτει (Εικόνα 7) μοιάζει με το γράφημα που προκύπτει από τη μελέτη στον πειραματικό πνεύμονα (Εικόνα 6).

Εικόνα 7. Πυκνότητα μιγμάτων διαφόρων MAC συγκεντρώσεων του ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου με 25% οξυγόνο και 75% άζωτο σε κανονικές συνθήκες θερμοκρασίας και πίεσης (0°C και 1atm) (Από το Joel B. Gunter. *Anesthesiology* 2007).¹⁰⁴



Ο Joel B. Gunter προτείνει ότι αν χρησιμοποιηθούν μόνον οι μέσες τιμές της Εικόνας 6, υπάρχει ισχυρή γραμμική σχέση ανάμεσα στη MAC συγκέντρωση και στην αντίσταση (για το ισοφλουράνιο $p = 0.060$, $r^2 = 0.88$, για το σεβοφλουράνιο $p = 0.067$, $r^2 = 0.87$, για το δεσφλουράνιο $p = 0.002$, $r^2 = 0.995$). Επιπρόσθετα, αν ληφθεί υπόψη ότι η κρίσιμη ταχύτητα (η ταχύτητα του αερίου στην οποία γίνεται μετατροπή της ροής από γραμμική σε στροβιλώδη) είναι αντιστρόφως ανάλογη προς την πυκνότητα, γίνεται αντιληπτό ότι τα «ασθενή» πτητικά αναισθητικά μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα στροβιλώδους ροής στους αεραγωγούς σε χαμηλότερες ταχύτητες των αερίων, αυξάνοντας περαιτέρω την αντίσταση.

Ο σχολιαστής καταλήγει ότι αυτές οι βασικές αρχές φυσικής δικαιολογούν τη χρήση του ηλίου, ενός αερίου με χαμηλή πυκνότητα σε ασθενείς με στένωση αεραγωγών. Προτείνει ότι με βάση τα ανωτέρω, το δεσφλουράνιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη αεραγωγών. Σε ασθενείς όπου διατηρείται αυτόματη αναπνοή με απλή προσωπίδα ή χρήση λαρυγγικής μάσκας, όπου η γλωττίδα λειτουργεί ως simple orifice το δεσφλουράνιο μπορεί να αυξήσει το έργο της. Τέλος, τονίζεται η ανάγκη για νέες μελέτες προκειμένου να διασαφηνιστεί η κλινική σημασία των ανωτέρω παρατηρήσεων.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η παρούσα κλινική μελέτη διερεύνησε την επίδραση του δεσφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου στη συνολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος (R_{rs}) και στα τμήματα που την απαρτίζουν, την ελάχιστη αντίσταση (R_{min}) και την αποτελεσματική αντίσταση (effective resistance, DR_{rs}) όταν χρησιμοποιούνται για διατήρηση της αναισθησίας σε συγκεντρώσεις 1.0 και 1.5 MAC για διάστημα 30 λεπτών σε διασωληνωμένους ασθενείς χωρίς πνευμονική νόσο. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι σε συγκεντρώσεις 1.0 MAC κανένας από τους τρεις πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες δεν επηρέασε τις υπό μελέτη αναπνευστικές παραμέτρους σε σημαντικό βαθμό. Σε συγκεντρώσεις ισοδύναμες με 1.5 MAC μόνο το δεσφλουράνιο είχε σημαντική επίδραση στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος (R_{rs} , R_{min} and DR_{rs}). Η σύγκριση της επίδρασης των τριών πτητικών αναισθητικών έδειξε ότι το δεσφλουράνιο σε συγκέντρωση 1.5 MAC σχετιζόταν με σημαντικά αυξημένες τιμές όλων των υπό μελέτη παραμέτρων σε σύγκριση με το σεβοφλουράνιο και το ισοφλουράνιο.

Μέχρι σήμερα η επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε ανθρώπους με υγιείς πνεύμονες έχει διερευνηθεί σε δυο μόνο μελέτες.^{21,33} Τα αποτελέσματα της μελέτης των Goff και συνεργατών, έδειξαν ότι το δεσφλουράνιο σε συγκέντρωση ισοδύναμη με 1.0 MAC δεν κατείχε βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες, αλλά αντίθετα προκαλούσε σημαντική αύξηση των συνολικών αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος.²¹ Στη μελέτη των Dikmen και

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

συνεργατών, το δεσφλουράνιο σε συγκέντρωση ισοδύναμη με 1.0 MAC προκάλεσε μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού, αλλά σε 2.0 MAC προκάλεσε μια σημαντική αύξηση των αναπνευστικών αντιστάσεων.³³ Οι διαφορές στις μεθοδολογίες που χρησιμοποιήθηκαν στις δυο μελέτες κάνουν δύσκολη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Η ισο-ογκομετρική μέθοδος (isovolume technique), που χρησιμοποιήθηκε από τον Goff για τη μέτρηση των αναπνευστικών αντιστάσεων, θεωρείται ότι έχει μικρότερη ευαισθησία σε σύγκριση με τις άλλες μεθόδους ανίχνευσης αλλαγών στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.⁷⁵ Οι Dikmen και συνεργάτες χρησιμοποίησαν για τη μέτρηση των αναπνευστικών παραμέτρων μια εξειδικευμένη συσκευή (Venttrak, Model 1550, Respiratory Mechanics Monitoring System, Novametrics Medical Systems Inc. Wallingford, CT) που βασιζόμενη σε έναν αισθητήρα ροής τοποθετημένο ανάμεσα στον ενδοτραχειακό σωλήνα και το Υ του αναπνευστικού κυκλώματος, μετρούσε τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, τη δυναμική ενδοτικότητα και τις μέγιστες εισπνευστικές πιέσεις. Δε διευκρινίζεται όμως η μέθοδος υπολογισμού των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος. Επιπρόσθετα, στις δυο μελέτες χρησιμοποιήθηκε διαφορετικός αναισθητικός παράγοντας για την εισαγωγή στην αναισθησία. Στη μελέτη του Goff και συνεργατών χρησιμοποιήθηκε θειοπεντάλη, ενώ στη μελέτη του Dikmen χρησιμοποιήθηκε προποφόλη. Υπάρχει αρκετός αντίλογος σχετικά με την επίδραση του αναισθητικού παράγοντα που επιλέγεται για την εισαγωγή στην αναισθησία στην παθογένεση του βρογχόσπασμου που σχετίζεται με την αναισθησία.¹¹⁶

Θα πρέπει να τονιστεί, ότι και οι δυο μελέτες εξετάζουν την επίδραση του δεσφλουρανίου για μικρό χρονικό διάστημα. Στη μελέτη του Goff οι μετρήσεις διαρκούσαν δέκα λεπτά από τη στιγμή έναρξης χορήγησης του πτητικού παράγοντα, ενώ στη μελέτη του Dikmen οι μετρήσεις γίνονταν αρχικά μετά από 5 λεπτά χορήγησης δεσφλουρανίου σε 1.0 MAC και ακολούθως, μετά από 5 λεπτά χορήγησης δεσφλουρανίου σε 2.0 MAC. Δε διερευνήθηκε η επίδραση της χρονικής διάρκειας χορήγησης του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.

Η παρούσα κλινική μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει την επίδραση, που έχουν οι υψηλές συγκεντρώσεις δεσφλουρανίου όταν χορηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Εξετάζεται η επίδραση τόσο στις συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος

όσο και στα μέρη από τα οποία απαρτίζεται (R_{min} και $DRrs$), καθώς η επίδραση του δεσφλουρανίου θεωρείται πολυπαραγοντική και μπορεί να μεταβάλλεται με το χρόνο.

Η μέθοδος της τελικο-εισπνευστικής απόφραξης της ροής που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, επιτρέπει το διαχωρισμό της συνολικής αντίστασης Rrs σε ελάχιστη R_{min} και αποτελεσματική αντίσταση ($DRrs$).¹¹⁸ Είναι μια μέθοδος, που έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε διασωληνωμένους ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό.¹¹⁹⁻¹²¹ Η αξιοπιστία της μεθόδου έχει εξεταστεί σε πολλές μελέτες⁸³⁻⁸⁴ και πλέον θεωρείται μέθοδος αναφοράς.⁹⁷ Μετρήθηκε η συνολική εισπνευστική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος και όχι η πνευμονική αντίσταση για λόγους απλούστευσης και αναπαραγωγιμότητας της μεθόδου. Η ύπτια θέση μπορεί να επηρεάσει τις μετρήσεις των οισοφαγικών πιέσεων και να μειώσει την ακρίβειά τους. Επιπρόσθετα, τεχνικές δυσκολίες προκαλούνται από οισοφαγικές εκκρίσεις και από μετακίνηση του οισοφάγειου καθετήρα με μπαλόνι (balloon catheter) και κάνουν τη μέθοδο λιγότερο αναπαραγωγίμη.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες, το ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο και δεσφλουράνιο σε συγκεντρώσεις ισοδύναμες με 1.0 MAC δεν επηρεάζουν σημαντικά τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Στην ομάδα του δεσφλουρανίου, η παροδική αύξηση της R_{min} κατά 10% δε συνδυάστηκε με κλινικά σημαντική αύξηση της Rrs (7%). Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από την ταυτόχρονη μείωση της $DRrs$.

Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου που ισοδυναμούσαν σε 1.5 MAC (Πίνακας 5) δεν είχαν σημαντική επίδραση στις υπό μελέτη αναπνευστικές παραμέτρους. Αντίθετα, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις του δεσφλουρανίου (1.5 MAC αντιστοιχεί σε $F_i = 10.43 \pm 0.27$, Πίνακας 5) προκάλεσαν σημαντική αύξηση των συνολικών εισπνευστικών αντιστάσεων. Η πρώιμη αιχμή αύξησης (early peak) της Rrs δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στην ταυτόχρονη αύξηση της R_{min} , καθώς τα γραφήματα των Rrs και R_{min} σε σχέση με το χρόνο δεν ακολουθούν παράλληλη πορεία. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 10.A,B,C, προκύπτει ότι η πρώιμη αιχμή αύξησης (early peak) της Rrs θα μπορούσε να αποδοθεί στην ταυτόχρονη αύξηση τόσο της R_{min} όσο και της $DRrs$. Ακολούθως, όμως, υπάρχει ένα χρονικό διάστημα όπου η αντίσταση που εξαρτάται από τη

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

ροή (R_{min}) ακολουθεί μια ανοδική πορεία, η οποία δεν αναπαράγεται στο γράφημα της συνολικής αντίστασης R_{rs} , καθώς ακολουθεί μια καθοδική πορεία, πιθανά από μια ταυτόχρονη μείωση της DR_{rs} . Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι ένα μέρος της αύξησης της R_{min} , η οποία αντανακλά τις αντιστάσεις των αεραγωγών και του ενδοτραχειακού σωλήνα προκλήθηκε από τις υψηλότερες συγκεντρώσεις του δεσφλουρανίου.^{83,85,118} Αντίθετα με τη δυσμενή επίδραση στην R_{min} , οι υψηλές συγκεντρώσεις του δεσφλουρανίου φαίνεται να σχετίζονται με μια ευνοϊκή επίδραση στη DR_{rs} , που αντιπροσωπεύει δυο φαινόμενα: (1) βελτίωση της ανομοιογένειας των χρονικών σταθερών μέσα στον πνεύμονα ή (2) βελτίωση των ιστικών ελαστικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος.^{83,85,118}

Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα της πειραματικής μας μελέτης στο μοντέλο πνεύμονα, που προσομοιάζε μόνο τους κεντρικούς αεραγωγούς.³⁶ Στην πειραματική μελέτη αποδείχτηκε ότι η σημαντική αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών, που παρατηρήθηκε με το δεσφλουράνιο ήταν το αποτέλεσμα των υψηλών συγκεντρώσεων του αναισθητικού παράγοντα που ισοδυναμούσαν σε 2.0 MAC (F_i 13.3%). Οι υψηλές συγκεντρώσεις του δεσφλουρανίου που αύξησαν την πυκνότητα του μίγματος των εισπνεόμενων αερίων ήταν υπεύθυνες για την αύξηση των αντιστάσεων του πειραματικού πνεύμονα και όχι ο ίδιος ο πτητικός αναισθητικός παράγοντας.³⁶ Η σημαντική αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων από υψηλές συγκεντρώσεις δεσφλουρανίου επιβεβαιώνεται και από την πρόσφατη μελέτη των Satoh και συνεργατών σε χοιρίδια Γουινέας. Και σε αυτή τη μελέτη βρέθηκε ότι η χορήγηση δεσφλουρανίου για δέκα λεπτά σε εισπνεόμενη συγκέντρωση 12.8% προκάλούσε σημαντική αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων (μέχρι 230%).²⁴ Η αύξηση αυτή ήταν διφασική, χαρακτηριζόμενη από δυο αιχμές αύξησης (κατά 180% στα 3-4 λεπτά και κατά 230% στα 7-8 λεπτά) και δοσοεξαρτώμενη.²⁴ Η ακόλουθη μελέτη των ίδιων ερευνητών διερεύνησε το μηχανισμό αύξησης των πνευμονικών αντιστάσεων από το δεσφλουράνιο και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι κατά την εισπνοή του δεσφλουρανίου γίνεται απελευθέρωση ταχυκινίνης από τις προσαγωγές αισθητικές C-ίνες των βρόγχων με αποτέλεσμα την πρόκληση βρογχόσπασμου.⁵⁹

Άλλη μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση της παρούσας κλινικής μελέτης είναι η απουσία υπολειπόμενης δράσης των πτητικών αναισθητικών στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος μετά τη διακοπή χορήγησής τους, που αποδεικνύεται από την επιστροφή των τιμών των υπό μελέτη παραμέτρων στις αρχικές τιμές ελέγχου αμέσως μετά τη διακοπή χορήγησης και το μηδενισμό της τελικο-εκπνευστικής τους συγκέντρωσης. Αυτό δε συμφωνεί με τα ευρήματα των Satoh και συνεργατών, όπου φάνηκε ότι μετά από χορήγηση δεσφλουρανίου για δέκα λεπτά και την εξαιρετικά σημαντική αύξηση (μέχρι 230%) των πνευμονικών αντιστάσεων, οι αναπνευστικές παράμετροι επέστρεψαν στις αρχικές τιμές ηρεμίας σε ένα χρονικό διάστημα μιας ώρας μετά τη διακοπή χορήγησης του παράγοντα.

Τα αποτελέσματα της παρούσας κλινικής μελέτης δε μπορούν να επιβεβαιώσουν την ύπαρξη κλινικά σημαντικής βρογχοδιασταλτικής δράσης του ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες. Παρατηρήθηκε ότι η ομάδα του ισοφλουρανίου είχε μια τάση προς χαμηλότερες τιμές Rrs σε σύγκριση με τις τιμές ελέγχου (οι μεταβολές κυμαίνονταν από -1.5% μέχρι -4% σε 1.0 MAC και από -3.5% μέχρι -6.5% σε 1.5 MAC). Ανάλογη τάση μείωσης εμφάνισε και η Rmin (μέχρι -4% σε 1.0 MAC και -8.9% σε 1.5 MAC). Η μείωση, όμως, αυτή δεν ήταν ποτέ στατιστικά σημαντική ενώ είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η κλινική της σημασία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μεγαλύτερη μείωση της Rrs παρατηρήθηκε αμέσως μετά τη διακοπή του ισοφλουρανίου (η Rrs μεταβλήθηκε κατά -9% σε 1.0 MAC και 1.5 MAC και η Rmin κατά -8.5% και -9.9% αντίστοιχα). Η μείωση αυτή δεν μπορεί να διευκρινιστεί αν είναι το αποτέλεσμα της διακοπής του παράγοντα και επομένως και της μείωσης της πυκνότητας του μίγματος εισπνεόμενων αερίων, αν οφείλεται σε υπολειπόμενη δράση του ισοφλουρανίου ή αν οφείλεται στην έγχυση προποφόλης που ξεκινούσε αμέσως μετά τη διακοπή χορήγησης του πτητικού παράγοντα. Αντίθετα, στην ομάδα του σεβοφλουρανίου σε 1.5 MAC υπήρχε μια τάση για υψηλότερες τιμές Rrs και Rmin, με μέγιστη αύξηση της Rrs κατά 7.5% και της Rmin κατά 9.5%. Τα ευρήματα είναι συμβατά με τη μελέτη στον εργαστηριακό πνεύμονα, όπου το σεβοφλουράνιο προκάλεσε αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων σε συγκεντρώσεις 1.5 και 2.0 MAC.³⁶

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Η ανίχνευση βρογχοδιαστολής σε διασωληνωμένους ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό είναι δύσκολη. Προηγούμενες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει ως κριτήριο βρογχοδιαστολής σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) την κατά > 10% μείωση των εισπνευστικών αντιστάσεων του αναπνευστικού (Rrs ή Rmin).¹¹⁷ Οι Dhand και συνεργάτες βρήκαν σε ασθενείς με ΧΑΠ που βρίσκονταν υπό παθητικό μηχανικό αερισμό ότι σε διάστημα μιας ώρας υπήρχε μια μεταβλητότητα της διαμέτρου των αεραγωγών που κυμαινόταν από 1.6% μέχρι 3.9%.¹¹⁸ Οι QUE και συνεργάτες βρήκαν ότι όταν προκαλείτο διέγερση των λείων μυών των βρόγχων με εισπνοή μεταχολίνης σε υγιείς ασθενείς σε καταστολή υπό αυτόματη αναπνοή και σε ύπτια θέση η μεταβλητότητα της διαμέτρου των αεραγωγών ήταν παρόμοια με αυτή αντίστοιχων ασθματικών ασθενών.¹²⁷ Η προσθήκη ενός ερεθίσματος των λείων μυών στην ύπτια θέση φάνηκε να οδηγεί σε μεταβλητότητα της διαμέτρου των αεραγωγών παρόμοια με αυτή ασθματικών ασθενών, όπως εκτιμήθηκε με ταλαντωσιμετρία σε υψηλές συχνότητες (16 Hz) και μέτρηση της εμπέδωσης του αναπνευστικού συστήματος (Zrs).

Σε διασωληνωμένους ασθενείς με υγιείς πνεύμονες που βρίσκονται σε ύπτια θέση υπό γενική αναισθησία και μηχανικό αερισμό είναι δύσκολο να ορισθεί ποιος βαθμός μεταβολής των Rrs, Rmin έχει κλινική σημασία. Επιπρόσθετα, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν βρογχοδιαστολή σε συνθήκες υψηλού τόνου των αεραγωγών.^{39-51,54-55,68-70,73,74,105-114} Όταν το αναπνευστικό σύστημα βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, χωρίς την επίδραση κάποιου ερεθίσματος, ισχυροί βρογχοδιασταλτικοί πτητικοί παράγοντες, όπως το αλοθάνιο, δεν προκαλούν παραπέρα σημαντική μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος.^{40,42,46,59} Η ομαλή εισαγωγή στην αναισθησία και η λαρυγγοσκόπηση και ενδοτραχειακή διασωλήνωση σε μεγάλο βάθος αναισθησίας (BIS=Bispectral Index 20-25) στην παρούσα κλινική μελέτη, πιθανά ήταν υπεύθυνα για την παραμονή του αναπνευστικού συστήματος σε κατάσταση ηρεμίας.

Ένας πιθανός περιορισμός της μελέτης ήταν η χρήση της προποφόλης για την εισαγωγή στην αναισθησία, καθώς έχει προταθεί ότι αυτός ο ενδοφλέβιος αναισθητικός παράγοντας προκαλεί μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού. Οι πρώτες αναφορές στην πιθανή βρογχοδιασταλτική δράση της προποφόλης έγιναν από τους Conti και

συνεργάτες σε διασωληνωμένους ασθενείς με ΧΑΠ υπό μηχανικό αερισμό σε μονάδα εντατικής θεραπείας¹²² και σε ασθενείς με status asthmaticus.¹²³⁻⁴ Επιπρόσθετα, οι Wu και συνεργάτες έδειξαν ότι η εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη μείωνε το βρογχόσπασμο, που προκαλείται από την ενδοτραχειακή διασωλήνωση.¹¹⁵ Στην ίδια μελέτη οι ερευνητές έδειξαν ότι η διατήρηση της αναισθησίας με ισοφλουράνιο μετά από μια σύντομη περίοδο έγχυσης προποφόλης οδήγησε σε μικρό βαθμό επιπρόσθετης βρογχοδιαστολής. Οι ερευνητές κατέληγαν στο συμπέρασμα ότι η προποφόλη προκαλούσε παρόμοια βρογχοδιαστολή με το ισοφλουράνιο. Όταν χρησιμοποιείται θειοπεντάλη για την εισαγωγή στην αναισθησία, όπως στη μελέτη των Volta και συνεργατών,²³ η διατήρηση της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο ή ισοφλουράνιο οδηγούσε σε σημαντική μείωση της R_{min} σε 5 και 10 min από τη χορήγηση του πτητικού αναισθητικού. Με βάση αυτά τα στοιχεία η απουσία επίδειξης βρογχοδιαστολής με το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο θα μπορούσε να εξηγηθεί με τη χρήση της προποφόλης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Αν δεχτούμε αυτήν την υπόθεση, τότε τα ευρήματα για το δεσφλουράνιο ενισχύονται, καθώς φαίνεται να αυξάνει τις αναπνευστικές αντιστάσεις αφού έχει προηγηθεί η χορήγηση βρογχοδιασταλτικού παράγοντα.

Παραταύτα, ο ρόλος του είδους του αναισθητικού παράγοντα που επιλέγεται για εισαγωγή στην αναισθησία παραμένει σε αμφισβήτηση. Η αδυναμία εκτίμησης των αντιστάσεων του αναπνευστικού αμέσως πριν και μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, η χρήση διαφορετικών αναισθητικών παραγόντων για την εισαγωγή στην αναισθησία και η χρήση διαφορετικών μεθόδων μέτρησης των αντιστάσεων του αναπνευστικού, μπορούν να εξηγήσουν γιατί η μελέτη του Goff, που χρησιμοποίησε θειοπεντάλη για εισαγωγή στην αναισθησία, είχε χαμηλότερες τιμές ελέγχου των αντιστάσεων (9.7 ± 4.2 στην ομάδα δεσφλουρανίου και 11.7 ± 7.8 στην ομάδα σεβοφλουρανίου). Η μελέτη του Dikmen που είχε χρησιμοποιήσει προποφόλη για εισαγωγή στην αναισθησία, είχε υψηλότερες τιμές ελέγχου των αντιστάσεων (19.9 ± 4.0 στην ομάδα δεσφλουρανίου και 17.9 ± 2.1 στην ομάδα σεβοφλουρανίου).

Προκειμένου να διευκρινιστεί αν η εισαγωγή με προποφόλη προκάλεσε βρογχοδιαστολή και κάλυψε τη δράση του ισοφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου,

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη η 4η ομάδα της προποφόλης. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν με τα ίδια κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη, ενώ επιπρόσθετο κριτήριο ήταν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους να μη διαφέρουν από εκείνα των τριών ομάδων των πτητικών αναισθητικών (Πίνακας 4). Η προποφόλη δεν επηρέασε σημαντικά τις τιμές των Rrs, Rmin και DRrs σε σχέση με το χρόνο, αν και παρατηρήθηκε μια τάση για χαμηλότερες τιμές, χωρίς όμως στατιστική σημασία (μέχρι -2.5% σε Rrs, Rmin). Η επίδραση της προποφόλης στις αναπνευστικές παραμέτρους δεν είχε σημαντική διαφορά από τις αντίστοιχες επιδράσεις στις ομάδες ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου τόσο σε 1.0 MAC όσο και σε 1.5 MAC. Σημειώνεται ότι το ισοφλουράνιο σε 1.5 MAC προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση της Rmin (που αντικατοπτρίζει κυρίως τις αντιστάσεις των αεραγωγών και του ενδοτραχειακού σωλήνα) σε σύγκριση με την προποφόλη, αν και η διαφορά της επίδρασής τους (8.5%) δεν ήταν κλινικά και στατιστικά σημαντική.

Από την άλλη πλευρά, πιο πρόσφατες *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι τα πτητικά αναισθητικά έχουν πιο ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση σε σύγκριση με την προποφόλη στις κλινικές δόσεις που χρησιμοποιούνται σε σύγκριση με τα ενδοφλέβια αναισθητικά.¹²⁵ Τα πτητικά αναισθητικά μειώνουν τον τόνο των λείων μυϊκών ινών επιδρώντας στα κανάλια ασβεστίου με δυο διαφορετικούς μηχανισμούς, ενώ οι ενδοφλέβιοι παράγοντες προκαλούν χάλαση μόνο μέσω μείωσης της συγκέντρωσης ασβεστίου.¹²⁶ Με βάση αυτές τις *in vitro* μελέτες ο αντίλογος είναι ότι η προποφόλη δε μπορεί να εξαλείψει τις βρογχοδιασταλτικές δράσεις των πτητικών αναισθητικών στις κλινικές δόσεις που χρησιμοποιούνται. Σε αυτήν την κατεύθυνση είναι και τα ευρήματα του Dikmen που έδειξαν βρογχοδιαστολή από το σεβοφλουράνιο και το ισοφλουράνιο μετά από εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη.

Συμπερασματικά, από τους πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, δε φαίνεται να υπερτερεί κάποιος ως προς την επίδραση στις αναπνευστικές αντιστάσεις, όταν χρησιμοποιούνται σε συγκεντρώσεις 1.0 MAC και για χρονική περίοδο 30 λεπτών. Οι υψηλές συγκεντρώσεις του δεσφλουρανίου που ισοδυναμούν σε 1.5 MAC μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των συνολικών αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος, μια επίδραση που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς. Από την άλλη πλευρά, το δεσφλουράνιο σε 1.5 MAC μπορεί

να σχετίζεται με βελτίωση της ανομοιογένειας των χρονικών σταθερών του πνεύμονα. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθεί αν η παρατεταμένη χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων δεσφλουρανίου βελτιώνει τις ελαστικές ιδιότητες των ιστικών στοιχείων του αναπνευστικού συστήματος και την ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος. Επιπρόσθετα, απαιτούνται και άλλες μελέτες, προκειμένου να διευκρινιστεί αν το βάθος της αναισθησίας ανεξάρτητα από τον αναισθητικό παράγοντα ή το είδος του αναισθητικού παράγοντα που χρησιμοποιείται για την εισαγωγή στην αναισθησία επηρεάζει τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην κλινική πράξη η εμφάνιση βρογχόσπασμου που σχετίζεται με την αναισθησία είναι σπάνια. Η διαδικασία της λαρυγγοσκόπησης και της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης σχετίζεται με τη διέγερση μηχανο-υποδοχέων στη μύτη, το λάρυγγα και τους αεραγωγούς με αποτέλεσμα την πρόκληση αντανακλαστικού βρογχόσπασμου και παραγωγής βλέννης, που μπορούν να αυξήσουν τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος μέχρι 40%.¹⁻⁷

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα πτητικά αναισθητικά μπορούν να μειώσουν τις πνευμονικές αντιστάσεις και την ελαστικότητα του αναπνευστικού συστήματος μέσω διαφόρων μηχανισμών: (1) προκαλώντας άμεση χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, (2) μέσω της αναστολής της απελευθέρωσης χημικών διαβιβαστών και της καταστολής νευρικών οδών και (3) μέσω της ενίσχυσης του β-αδρενεργικού τόνου.^{17-18,52}

Οι βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες των πτητικών αναισθητικών αλοθανίου, ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου έχουν αποδειχθεί τόσο σε μελέτες σε πειραματόζωα όσο και σε κλινικές μελέτες. Η πλειοψηφία των μελετών σε πειραματόζωα αναφέρει ότι οι ανωτέρω πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων σε συνθήκες βρογχόσπασμου.^{32,34-35,43-45,49-50,63,105-106} Οι κλινικές μελέτες επίσης καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι και τα τρία ανωτέρω πτητικά αναισθητικά σε κλινικά χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις προκαλούν μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος.^{14,20-21,33,107-114}

Τα ευρήματα των μελετών για την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αναπνευστικές αντιστάσεις είναι αντικρουόμενα. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει την ικανότητα του δεσφλουρανίου να προκαλεί βρογχοδιαστολή, τόσο στο εγγύς όσο και στο απώτερο βρογχικό δέντρο, και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με το αλοθάνιο, που θεωρείται ο πτητικός παράγοντας αναφοράς για την πρόκληση βρογχοδιαστολής.^{32,35} Αντίθετα, οι κλινικές μελέτες απέτυχαν να καταδείξουν με σαφήνεια την ύπαρξη βρογχοδιασταλτικής δράσης του δεσφλουρανίου.^{21,25,33} Πρόσθετα, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, που διερεύνησαν την επίδραση του δεσφλουρανίου στις μηχανικές

ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος είναι αντικρουόμενα, δείχνοντας, κυρίως, μια τάση επιδείνωσης του βρογχόσπασμου.^{21,25}

Το αντικείμενο της παρούσας διατριβής ήταν να διερευνηθεί την επίδραση του δεσφλουρανίου στις εισπνευστικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος (συνολική αντίσταση = Rrs , ελάχιστη αντίσταση = $Rmin$ και τη διαφορά τους = $DRrs$), όταν χορηγείται σε διαφορετικές συγκεντρώσεις MAC. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκαν δύο μελέτες, μια πειραματική και μια κλινική.

Η πειραματική μελέτη είχε στόχο να συγκρίνει την επίδραση διαφορετικών συγκεντρώσεων ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου στις πνευμονικές αντιστάσεις σε συνθήκες εργαστηριακού μοντέλου πνεύμονα με προκαθορισμένη αντίσταση. Διερευνήθηκαν δύο υποθέσεις: (α) «Οι πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες με υψηλή πυκνότητα, που αυξάνουν την πυκνότητα του εισπνεόμενου μίγματος, μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων σε σύγκριση με αναισθητικά με χαμηλή πυκνότητα»; (β) «Η επίδραση αυτή επιτείνεται όσο υψηλότερες είναι οι συγκεντρώσεις των πτητικών αναισθητικών με υψηλή πυκνότητα;»

Τα αποτελέσματα της πειραματικής μελέτης έδειξαν ότι η προσθήκη πτητικών αναισθητικών σε μίγματα αερίων αυξάνουν την πυκνότητα του μίγματος εισπνεόμενων αερίων, προκαλώντας σημαντική αύξηση στις αναπνευστικές αντιστάσεις. Αυτό το φαινόμενο είναι περισσότερο εκσεσημασμένο με τους λιγότερο ισχυρούς αναισθητικούς παράγοντες, που κατά συνέπεια χορηγούνται σε υψηλές συγκεντρώσεις, όπως το δεσφλουράνιο. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι μελέτες που διερευνούν την επίδραση των πτητικών αναισθητικών στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι ένα μέρος της επίδρασης αυτής οφείλεται στη μεταβολή της πυκνότητας του μίγματος των εισπνεόμενων αερίων και όχι αποκλειστικά στην επίδραση του ίδιου του αναπνευστικού παράγοντα.

Η κλινική μελέτη είχε δύο στόχους: (α) «να διερευνηθεί την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε ενήλικες ασθενείς με υγιείς πνεύμονες, που υποβάλλονταν υπό γενική αναισθησία σε προγραμματισμένες

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

επεμβάσεις στα περιφερικά άκρα ή την περιοχή του τραχήλου», και (β) «να συγκρίνει την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αναπνευστικές αντιστάσεις με τις αντίστοιχες επιδράσεις του ισοφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου με αποδεδειγμένες βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες.»

Τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης έδειξαν για πρώτη φορά ότι κανένας από τους τρεις πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες, που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη κλινική πρακτική, σε συγκεντρώσεις 1.0 MAC και για χρονική περίοδο 30 λεπτών δεν φαίνεται να υπερτερούσε των άλλων ως προς την επίδρασή τους στις αναπνευστικές αντιστάσεις (η διακύμανση της μεταβολής της Rrs από τις τιμές ελέγχου κυμαινόταν από -3% για το ισοφλουράνιο μέχρι +7% για το δεσφλουράνιο). Αντίθετα, το δεσφλουράνιο σε συγκεντρώσεις 1.5 MAC προκάλεσε σημαντική αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος (μεταβολές μέχρι +25.7% για την Rrs και μέχρι 31% για την Rmin από τις τιμές ελέγχου), σε αντιδιαστολή με ισοδύναμες συγκεντρώσεις των άλλων δύο αναισθητικών, που δεν προκάλεσαν σημαντική μεταβολή από τις τιμές ελέγχου (μέχρι +7.5% για την Rrs για το σεβοφλουράνιο και -7.5% για το ισοφλουράνιο). Από την άλλη πλευρά, οι μεταβολές της DRrs έδειξαν ότι το δεσφλουράνιο σε 1.5 MAC μπορεί να σχετίζεται με βελτίωση της ανομοιογένειας των χρονικών σταθερών του πνεύμονα. Το ερώτημα που τίθεται είναι εάν η χορήγηση δεσφλουρανίου σε υψηλότερες συγκεντρώσεις και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θα βελτιώσει τις ελαστικές ιδιότητες των ιστικών στοιχείων του αναπνευστικού συστήματος και την ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος. Για να διερευνηθεί, όμως, αυτό το ερώτημα απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Πρόσθετα, χρειάζεται να διευκρινιστεί και εάν το βάθος της αναισθησίας, αυτό κάθε αυτό, ανεξάρτητα από τον πτητικό ή ενδοφλέβιο αναισθητικό παράγοντα που χρησιμοποιείται για την εισαγωγή στην αναισθησία, επηρεάζει τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα των δύο αυτών μελετών τονίζουν την προσεκτική χορήγηση γενικής αναισθησίας με δεσφλουράνιο σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών. Σε ασθενείς με υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς στους οποίους το δεσφλουράνιο θα έχει αρνητική επίδραση στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Σε ασθενείς με στένωση των αεραγωγών στους οποίους η αύξηση της πυκνότητας του μίγματος των

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

εισπνεομένων αερίων από την προσθήκη υψηλών συγκεντρώσεων δεσφλουρανίου μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες αναπνευστικές αντιστάσεις σε περιοχές στροβιλώδους ροής. Πρόσθετα, η χρήση του δεσφλουρανίου θα πρέπει να είναι προσεκτική και σε ασθενείς που διατηρούν αυτόματη αναπνοή κατά τη γενική αναισθησία με απλή προσωπίδα ή λαρυγγική μάσκα, οπότε το δεσφλουράνιο μπορεί να αυξήσει το έργο της αναπνοής καθώς η γλωττίδα λειτουργεί ως «μοντέλο απλού στομίου».

SUMMARY

Clinically important bronchospasm in anesthetic practice is relatively rare. However, laryngoscopy and endotracheal intubation are associated with stimulation of mechanoreceptors in the nose, larynx or airways precipitating reflex bronchospasm and mucus production, which might cause an increase of airway resistance up to 40%.

Previous studies have shown that volatile anesthetics may decrease lung resistance and elastance by several mechanisms, including direct relaxation of airway smooth muscle, inhibition of the release of chemical mediators and augmentation of β -adrenergic tone. The bronchodilatory action of halothane, isoflurane and sevoflurane has been documented in both animal and clinical studies. The majority of animal studies report that these agents effectively relax constricted bronchial muscles. Studies in humans have also concluded that isoflurane and sevoflurane, at clinically relevant concentrations, are associated with a decrease of respiratory resistance.

Data on desflurane are inconsistent. Several animal studies have demonstrated desflurane's capacity to dilate proximal and distal bronchial musculature to a greater extent than halothane. On the other hand, clinical studies failed to show the bronchodilatory properties of this agent and showed significant variability on desflurane's action on respiratory resistance with a tendency to aggravate bronchoconstriction. It is apparent that the likelihood of bronchospasm in patients with pulmonary disease, but also in patients with normal lungs, becomes a major concern during desflurane anesthesia.

In order to clarify desflurane's effect on respiratory resistance an experimental study in a laboratory lung model and a randomized clinical trial were performed. The aim of the experimental study was to compare the effect of different concentrations of isoflurane, sevoflurane, and desflurane on the measured pulmonary resistance under experimental conditions in a laboratory lung model with fixed resistance. The working hypothesis was that the volatile agents with high density would increase the density of their mixture with 25% oxygen in air and would lead to an increased pulmonary resistance. This effect should

be greater at the higher volatile concentrations. The results of the study confirmed the initial hypothesis and concluded that the high density of volatile anesthetics significantly increased airway resistance. This phenomenon was more pronounced with the less potent agents that are delivered in equivalent high concentrations. Studies of the effects of these agents on airway resistance should take into account that a percent of these effects may result from the altered density of the inspired gas mixture.

The aim of the clinical study was twofold. First, to investigate the effects of desflurane on total inspiratory resistance (R_{rs}) and its components during 30 min administration at 1.0 and 1.5 MAC in patients without pulmonary disease undergoing general anesthesia. Second, to verify the bronchodilating effect of isoflurane and sevoflurane at 1.0 and 1.5 MAC in healthy patients and to compare them to desflurane. The results of the study documented that from the commonly used volatile anesthetics in clinical practice no agent can surpass the others regarding their effect on respiratory resistance, when administered at concentrations of 1.0 MAC for a period of 30 min. The higher concentrations of desflurane at 1.5 MAC caused an increase of total respiratory resistance, an effect that clearly should be taken into account in patients with hyperresponsive airways. This effect of the 1.5 MAC concentrations of desflurane could be attributed to possible improvement of the time-constant inhomogeneities within the lung. Further studies are needed to confirm whether more prolonged administration of high concentrations of desflurane could have a favourable effect on the component of resistance attributed to tissue viscoelastic properties and alveolar time-constant inequality. In addition, further studies are needed to clarify whether anesthesia depth itself, regardless of the anesthetic agent used, intravenous or volatile, affects the resistance of the respiratory system.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thomas J. Gal and Paul M. Suratt. Resistance to Breathing in Healthy Subjects following Endotracheal Intubation under Topical Anesthesia. *Anesth Analg* 1980;59:270-274.
2. Caplan RA, Posner KL, Ward RJ, Cheney FW: Adverse respiratory events in anesthesia: A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1990; 72:828–33.
3. Cheney, Frederick W. M.D.; Posner, Karen L. Ph.D.; Caplan, Robert A. M.D. Adverse Respiratory Events Infrequently Leading to Malpractice Suits A Closed Claims Analysis. *Anesthesiology* 1991;75:932-39.
4. Warner DO, Warner MA, Barnes RD, Offord KP, Schroeder DR, Gray DT, Yunginger JW: Perioperative respiratory complications in patients with asthma. *Anesthesiology* 1996; 85:460–7
5. Warner DO, Warner MA, Offord KP, Schroeder DR, Maxson P, Scanlon PD. Airway obstruction and perioperative complications in smokers undergoing abdominal surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:372–9.
6. Kumeta Y, Hattori A, Mimura M, Kishikawa K, Namiki A. A survey of perioperative bronchospasm in 105 patients with reactive airway disease. *Masui* 1995; 44(3):396-401.
7. Kim ES, Bishop MJ. Endotracheal intubation, but not laryngeal mask airway insertion, produces reversible bronchoconstriction. *Anesthesiology* 1999; 90: 391–4.
8. Berry A, Brimacombe J, Keller C, Verghese C. Pulmonary airway resistance with the endotracheal tube versus laryngeal mask airway in paralyzed anesthetized adult patients. *Anesthesiology* 1999; 90(2):395-7.

ΠΙΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΙΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

9. Olsson GL. Bronchospasm during anaesthesia: a computer aided incidence study of 136,929 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:244 –52.
10. Kil HK, Rooke GA, Ryan-Dykes MA, et al. Effect of prophylactic bronchodilator treatment on lung resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 1994; 81: 43–8.
11. Maslow AD, Regan MM, Israel E, Darvish A, Mehrez M, Boughton R, Loring SH. Inhaled albuterol, but not intravenous lidocaine, protects against intubation-induced broncho-constriction in asthma. *Anesthesiology* 2000; 93:1198–2049.
12. Eames WO, Rooke GA, Wu RS, et al. Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 1996; 84: 1307–11.
13. Groeben H, Schlicht M, Stieglitz S, Pavlakovic G, Peters J. Both local anesthetics and salbutamol pretreatment affect reflex bronchoconstriction in volunteers with asthma undergoing awake fiberoptic intubation. *Anesthesiology* 2002; 97:1445–5
14. Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 1997; 86(6):1294-9.
15. Brichant JF, Gunst SJ, Warner DO, et al. Halothane, enflurane, and isoflurane depress the peripheral vagal motor pathway in isolated canine tracheal smooth muscle. *Anesthesiology* 1991; 74(2):325-32.
16. Yamakage M. Direct inhibitory mechanisms of halothane on canine tracheal smooth muscle contraction. *Anesthesiology* 1992; 77(3):546-53.
17. Wiklund CU, Lindsten U, Lim S, et al. Interactions of volatile anesthetics with cholinergic, tachykinin, and leukotriene mechanisms in isolated Guinea pig bronchial smooth muscle. *Anesth Analg* 2002; 95(6):1650-5

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

18. Yamakage M, Hirshman CA, Croxton TL. Volatile anesthetics inhibit voltage-dependent Ca²⁺ channels in porcine tracheal smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995; 268(2 Pt 1):L187-91.
19. Kai T, Bremerich DH, Jones KA, et al. Drug-specific effects of volatile anesthetics on Ca²⁺ sensitization in airway smooth muscle. *Anesth Analg* 1998; 87(2):425-9.
20. Choi JH, Rooke GA, Wu SC, et al. Reduction in post-intubation respiratory resistance by isoflurane and albuterol. *Can J Anaesth* 1997; 44(7):717-22.
21. Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, et al. Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane and thiopental. *Anesthesiology* 2000; 93(2):404-8.
22. Hirshman CA, Bergman NA. Factors influencing intrapulmonary airway calibre during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 65(1):30-42.
23. Volta CA, Alvisi V, Petrini S, et al. The effect of volatile anesthetics on respiratory system resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg* 2005; 100(2):348-53.
24. Satoh JI, Yamakage M, Kobayashi T, et al. Desflurane but not sevoflurane can increase lung resistance via tachykinin pathways. *Br J Anaesth* 2009; 102(5):704-13.
25. von Ungern-Sternberg BS, Saudan S, Petak F, et al. Desflurane but not sevoflurane impairs airway and respiratory tissue mechanics in children with susceptible airways. *Anesthesiology* 2008; 108(2):216-24.
26. Mercier FJ, Naline E, Bardou M, et al. Relaxation of proximal and distal isolated human bronchi by halothane, isoflurane and desflurane. *Eur Respir J* 2002; 20(2):286-92.
27. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth* 1995; 7(7):564-77.

ΠΙΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΙΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

28. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic activation with desflurane in humans. *Adv Pharmacol* 1994; 31:369-78.
29. Pacentine GG, Muzi M, Ebert TJ. Effects of fentanyl on sympathetic activation associated with the administration of desflurane. *Anesthesiology* 1995; 82(4):823-31.
30. Muzi M, Ebert TJ, Hope WG, et al. Site(s) mediating sympathetic activation with desflurane. *Anesthesiology* 1996; 85(4):737-47.
31. Ebert TJ, Trotier TS, Arain SR, et al. High concentrations of isoflurane do not block the sympathetic nervous system activation from desflurane. *Can J Anaesth* 2001; 48(2):133-8.
32. Wiklund CU, 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(3):422-9.
33. Dikmen Y, Eminoglu E, Salihoglu Z, et al. Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58(8):745-8.
34. Habre W, Petak F, Sly PD, et al. Protective effects of volatile agents against methacholine-induced bronchoconstriction in rats. *Anesthesiology* 2001; 94(2):348-53.
35. Mazzeo AJ, Cheng EY, Bosnjak ZJ, et al. Differential effects of desflurane and halothane on peripheral airway smooth muscle. *Br J Anaesth* 1996; 76(6):841-6.
36. Nyktari VG, Papaioannou AA, Prinianakis G, et al. Effect of the physical properties of isoflurane, sevoflurane, and desflurane on pulmonary resistance in a laboratory lung model. *Anesthesiology* 2006; 104(6):1202-7.
37. Adriani J, Rovenstine EA. The effect of anesthetic drugs upon bronchi and bronchioles of excised lung tissue. *Anesthesiology* 1943;4:253-262.
38. Klide AM, Aviado DM. Mechanism for the reduction in pulmonary resistance induced by halothane. *J Pharm Exper Ther* 1967; 158(1):28-35.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

39. Fletcher SW, Flacke W, Alper MH. The actions of general anesthetic agents on tracheal smooth muscle. *Anesthesiology* 1968; 29(3):517-22.
40. Hickey RF, Graf PD, Nadel JA, et al. The effects of halothane and cyclopropane on total pulmonary resistance in the dog. *Anesthesiology* 1969; 31(4):334-43.
41. Hirshman CA, Bergman NA. Halothane and enflurane protect against bronchospasm in an asthma dog model. *Anesth Analg* 1978; 57(6):629-33.
42. Hirshman CA, Edelstein G, Peetz S, et al. Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways. *Anesthesiology* 1982; 56(2):107-11.
43. Hermens JM, Edelstein G, Hanifin JM, et al. Inhalational anesthesia and histamine release during bronchospasm. *Anesthesiology* 1984; 61(1):69-72.
44. Shah MV, Hirshman CA. Mode of action of halothane on histamine-induced airway constriction in dogs with reactive airways. *Anesthesiology* 1986; 65(2):170-4.
45. Warner DO, Vettermann J, Brusasco V, et al. Pulmonary resistance during halothane anesthesia is not determined only by airway caliber. *Anesthesiology* 1989; 70(3):453-60.
46. Vettermann J, Beck KC et al. Actions of Enflurane, Isoflurane, Vecuronium, Atracium, and Pancuronium on Pulmonary Resistance in Dogs. *Anesthesiology* 1988 Nov;69(5):688-9.
47. Coon RL and Kampine JP. Hypocapnic Bronchoconstriction and Inhalation Anesthetics. *Anesthesiology* 1975; 43(6):635-640.
48. Alexander CM, Chen, L et al. The Influence of Halothane and Isoflurane on Pulmonary Collateral Ventilation. *Anesthesiology* 1985;62(2):135-140.
49. Brown RH, Zerhouni EA, Hirshman CA. Comparison of low concentrations of halothane and isoflurane as bronchodilators. *Anesthesiology* 1993; 78(6):1097-101.

50. Mitsuata H, Saitoh J, Shimizu R, et al. Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. *Anesthesiology* 1994; 81(5):1230-4.
51. Satoh T, Ikeda K. A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine. *Can J Anaesth* 1994; 41(12):1214-9.
52. Ishikawa T, Shinozuka N, Sato J, et al. Inhalation anaesthetics produce asynchronous reversal of ventilation inhomogeneity and increased lung resistance in a canine model of bronchial asthma. *Br J Anaesth* 1998; 80(6):807-13.
53. Sato J, Shinozuka N, Kochi A, Uchida H, Mizuguchi T: Low-dose halothane produces airway dilatation but does not alter parenchymal mechanics in the normal canine lung. *Can J Anaesth* 1995; 42:438-45
54. Habre W, Wildhaber JH, Sly PD. Prevention of methacholine-induced changes in respiratory mechanics in piglets: a comparison of sevoflurane and halothane. *Anesthesiology* 1997; 87(3):585-90.
55. Canning BJ. Reflex regulation of airway smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 2006; 101(3):971-85.
56. Hirota K, Ohtomo N, Hashimoto Y, et al. Effects of thiopental on airway calibre in dogs: direct visualization method using a superfine fiberoptic bronchoscope. *Br J Anaesth* 1998; 81(2):203-7.
57. Mutoh T, Tsubone H, Nishimura R, et al. Responses of laryngeal capsaicin-sensitive receptors to volatile anesthetics in anesthetized dogs. *Respir Physiol* 1998; 111(2):113-25
58. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth* 1995; 7(7):564-77.
59. Satoh J, Yamakage M. Desflurane induces airway contraction mainly by activating transient receptor potential A1 of sensory C-fibers. *J Anesth* 2009;23(4):620-3.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

60. Wartlier DC, Pagel PS. Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane? *Anesth Analg* 1992;75:S17-S31.
61. Shioya T, Munoz NM et al. Effect of resting smooth muscle length on contractile response in resistance airways. *J Appl Phys* 1987;62:711-717.
62. McNamara AE, Muller NL et al. Airway narrowing in excised canine lungs measured by high-resolution computed tomography. *J Appl Phys* 1992; 73:307-16.
63. Schutz N, Petak F, Barazzone-Argiroffo C, et al. Effects of volatile anaesthetic agents on enhanced airway tone in sensitized guinea pigs. *Br J Anaesth* 2004; 92(2):254-60.
64. Cervin A, Lindberg S. Changes in mucociliary activity may be used to investigate the airway-irritating potency of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 1998; 80: 475-80.
65. Satoh J and Yamakage M. Desflurane induces airway contraction mainly by activating transient receptor potential A1 of sensory C-fibers. *J Anesth* 2009; 23:620-623.
66. Brown D. Halothane; oxygen anaesthesia for bronchoscopy: a method suitable for children. *Anaesthesia* 1959; 14(2):135-7.
67. Shnider SM, Papper EM. Anesthesia for the asthmatic patient. *Anesthesiology* 1961; 22:886-92.
68. Colaco CM, Crago RR, Weisbert A. Halothane for status asthmaticus in the intensive care unit--a case report. *Can Anaesth Soc J* 1978; 25(4):329-30.
69. Rosseel P, Lauwers LF, Baute L. Halothane treatment in life-threatening asthma. *Intensive Care Med* 1985; 11(5):241-6.
70. Pasch T, Kamp HD, Petermann H. The effect of halothane, enflurane and isoflurane on resistance and compliance in patients with asthma or chronic obstructive lung diseases. *Anaesthesist* 1991; 40(2):65-71.

ΠΙΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΙΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

71. Habre W, Matsumoto I, Sly PD. Propofol or halothane anaesthesia for children with asthma: effects on respiratory mechanics. *Br J Anaesth* 1996; 77(6):739-43.
72. Habre W, Scalfaro P, Sims C, et al. Respiratory mechanics during sevoflurane anesthesia in children with and without asthma. *Anesth Analg* 1999; 89(5):1177-81.
73. Iwasaki S, Yamakage M, Satoh J, et al. Different inhibitory effects of sevoflurane on hyperreactive airway smooth muscle contractility in ovalbumin-sensitized and chronic cigarette-smoking guinea pig models. *Anesthesiology* 2006; 105(4):753-63.
74. Bishop MJ, Rooke GA et al. Sevoflurane for patients with asthma. *Anesth Analg* 2000; 91(1):245-6.
75. Bergman NA, Waltemath CL. A comparison of some methods for measuring total respiratory resistance. *J Appl Physiol* 1974; 36(1):131-4.
76. DeSouza G, deLisser EA, Turry P, Gold MI. Comparison of propofol with isoflurane for maintenance of anesthesia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: use of pulmonary mechanics, peak flow rates, and blood gases. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995 Feb;9(1):24-8.
77. Wood LD, Engel LA, Griffin P, et al. Effect of gas physical properties and flow on lower pulmonary resistance. *J Appl Physiol* 1976; 41(2):234-44.
78. Drazen JM, Loring SH, et al. Distribution of pulmonary resistance: effects of gas density, viscosity, and flow rate. *J Appl Physiol* 1976; 41(3):388-95.
79. Habre W, Asztalos T, Sly PD, et al. Viscosity and density of common anaesthetic gases: implications for flow measurements. *Br J Anaesth* 2001; 87(4):602-7.
80. Bates JH, Sly PD, Sato J, et al. Correcting for the Bernoulli effect in lateral pressure measurements. *Pediatr Pulmonol* 1992;12:251-6.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

81. Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Effects of the flow waveform method of triggering and cycling on patient-ventilator interaction during pressure support. *Intensive Care Med* 2003; 29(11):1950-9.
82. Mapleson WW. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 1996; 76(2):179-85.
83. Guerin C, Richard JC. Measurement of respiratory system resistance during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2007; 33(6):1046-9.
84. Don HF, Robson JG. The Mechanics of the Respiratory System during Anesthesia. The Effects of Atropine and Carbon Dioxide. *Anesthesiology* 1965; 26:168-78.
85. Lucangelo U, Bernabe F, Blanch L. Respiratory mechanics derived from signals in the ventilator circuit. *Respir Care* 2005; 50(1):55-65.
86. Gottfried SB, Rossi A, Higgs BD, et al. Noninvasive determination of respiratory system mechanics during mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(3):414-20.
87. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, et al. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985; 58(6):1849-58.
88. Rossi A, Gottfried SB, Zocchi L, et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation. The effect of intrinsic positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(5):672-7.
89. Milic-Emili J, Ploysongsang Y. Respiratory mechanics in the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 1986; 2(3):573-84.
90. D'Angelo E, Calderini E, Torri G, et al. Respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans: effects of flow, volume, and time. *J Appl Physiol* 1989; 67(6):2556-64.
91. Bates JH, Baconnier P, Milic-Emili J. A theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics. *J Appl Physiol* 1988; 64(5):2204-14.

ΠΙΘΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

92. Iotti GA, Braschi A, Brunner JX, et al. Respiratory mechanics by least squares fitting in mechanically ventilated patients: applications during paralysis and during pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 1995; 21(5):406-13.
93. Volta CA, Marangoni E, Alvisi V, et al. Respiratory mechanics by least squares fitting in mechanically ventilated patients: application on flow-limited COPD patients. *Intensive Care Med* 2002; 28(1):48-52.
94. Milic-Emili J, Gottfried SB, Rossi A. Non-invasive measurement of respiratory mechanics in ICU patients. *Int J Clin Monit Comput* 1987; 4(1):11-20.
95. Ranieri VM, Giuliani R, Fiore T, et al. Volume-pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: "occlusion" versus "constant flow" technique. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(1):19-27.
96. Guerin C, Richard JC. Measurement of respiratory system resistance during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2007; 33(6):1046-9.
97. Beydon L, Malassine P, Lorino AM, et al. Respiratory resistance by end-inspiratory occlusion and forced oscillations in intubated patients. *J Appl Physiol* 1996; 80(4):1105-11.
98. Lavietes MH, Rochester DF. Assessment of airway function during assisted ventilation. *Lung* 1981; 159(4):219-29.
99. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, et al. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 1956; 8(6):587-94.
100. Bates JH, Ludwig MS, Sly PD, Brown K, Martin JG, Fredberg JJ: Interrupter resistance elucidated by alveolar pressure measurement in open-chest normal dogs. *J Appl Physiol* 1988; 65:408-14
101. Zhang P, Ohara A, Mashimo T, et al. Pulmonary resistance in dogs: a comparison of xenon with nitrous oxide. *Can J Anaesth* 1995; 42(6):547-53

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

102. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, et al. Respiratory mechanics during xenon anesthesia in pigs: comparison with nitrous oxide. *Anesthesiology* 1999; 91(5):1378-86.
103. Eshima RW, Maurer A, King T, et al. A comparison of airway responses during desflurane and sevoflurane administration via a laryngeal mask airway for maintenance of anesthesia. *Anesth Analg* 2003; 96(3):701-5.
104. Joel B. Gunter. Desflurane and density. *Anesthesiology* 2007; 106:402.
105. Chen X, Yamakage M, Namiki A. Inhibitory effects of volatile anesthetics on K⁺ and Cl⁻ channel currents in porcine tracheal and bronchial smooth muscle. *Anesthesiology* 2002; 96(2):458-66.
106. Lele E, Petak F, Fontao F, et al. Protective effects of volatile agents against acetylcholine-induced bronchoconstriction in isolated perfused rat lungs. *Acta Anaesth Scand* 2006; 50(9):1145-51
107. Padkin AJ, Baigel G, Morgan GA. Halothane treatment of severe asthma to avoid mechanical ventilation. *Anaesthesia* 1997; 52(10):994-7.
108. Sellers WF. Pre-oxygenation with halothane in asthma. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19(3):478.
109. Burburan SM, Xisto DG, Ferreira HC, et al. Lung mechanics and histology during sevoflurane anesthesia in a model of chronic allergic asthma. *Anesth Analg* 2007; 104(3):631-7.
110. Tobias JD, Hirshman CA. Attenuation of histamine-induced airway constriction by albuterol during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 72(1):105-10
111. Nadaud J, Landy C, Steiner T, et al. [Helium-sevoflurane association: a rescue treatment in case of acute severe asthma]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28(1):82-5.
112. Miyagi T, Gushima Y, Matsumoto T, et al. Prolonged isoflurane anesthesia in a case of catastrophic asthma. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39(3):375-8.

ΠΙΘΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΙΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

113. Best A, Wenstone R, Murphy P. Prolonged use of isoflurane in asthma. *Can J Anaesth* 1994; 41(5 Pt 1):452-3.
114. Gonzalez Martin IJ, Mora Quintero ML, Abreu Gonzalez J, et al. [Treatment of life threatening asthma with isoflurane]. *An Med Interna* 1992; 9(1):36-8.
115. Wu RS, Wu KC, Sum DC, et al. Comparative effects of thiopentone and propofol on respiratory resistance after tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1996; 77(6):735-8.
116. Kasaba T, Suga R, Matsuoka H, et al. [Comparison of epidural anesthesia and general anesthesia for patients with bronchial asthma]. *Masui* 2000; 49(10):1115-20
117. Malliotakis P, Linardakis M, Gavriilidis G, et al. Duration of salmeterol-induced bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients: a prospective clinical study. *Crit Care* 2008; 12(6):R140.
118. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1):3-10.
119. D'Angelo E, Calderini E, Torri G, et al. Respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans: effects of flow, volume, and time. *J Appl Physiol* 1989; 67(6):2556-64.
120. Eissa NT, Ranieri VM, Corbeil C, et al. Effects of positive end-expiratory pressure, lung volume, and inspiratory flow on interrupter resistance in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:538-43.
121. Valta P, Takala J, Eissa NT, et al. Effects of PEEP on respiratory mechanics after open heart surgery. *Chest* 1992; 102(1):227-33.
122. Conti G, Dell'Utri D, Vilaridi V, et al. Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anaesth Scand* 1993; 37(1):105-9.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

123. Conti G, Ferretti A, Tellan G, et al. Propofol induces bronchodilation in a patient mechanically ventilated for status asthmaticus. *Intensive Care Med* 1993; 19(5):305.
124. Parmar M, Sansome A. Propofol-induced bronchodilation in status asthmaticus? *Anaesthesia* 1995; 50(11):1003-4.
125. Hanazaki M, Yokoyama M, Morita K, et al. Rho-kinase inhibitors augment the inhibitory effect of propofol on rat bronchial smooth muscle contraction. *Anesth Analg* 2008; 106(6):1765-71.
126. Hanazaki M, Jones KA, Warner DO. Effects of intravenous anesthetics on Ca²⁺ sensitivity in canine tracheal smooth muscle. *Anesthesiology* 2000; 92(1):133-9.
127. Que CL, Kenyon CM, Olivenstein R, Macklem PT, Maksym GN. Homeokinesis and short-term variability of human airway caliber. *J Appl Physiol* 91: 1131–1141, 2001.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ**ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

Όνοματεπώνυμο	Βασιλεία Νύκταρη
Ημερομηνία Γέννησης	12 Οκτωβρίου 1974
Τόπος Γέννησης	Ηράκλειο
Διεύθυνση Κατοικίας	Λύκτου 17, Πόρος, Ηράκλειο, ΤΚ 71307
E-Mail	vnyktari@yahoo.com
Οικογενειακή Κατάσταση	Έγγαμος
Ξένες Γλώσσες	Αγγλικά

ΤΙΤΛΟΙ – ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

27 Ιουλίου 1999	Πτυχίο Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
26-28 Οκτωβρίου 2003	Advanced Life Support (ALS) Provider Course European Resuscitation Council
Νοέμβριος 2003	Advanced Life Support (ALS) Instructor Course European Resuscitation Council
29 Ιουνίου 2002	Advanced Paediatric Life Support (APLS) Provider Course ALS Group UK
5-6 Απρίλιος 2008	Generic Instructor Trainer of the European Resuscitation Council. Resuscitation Teaching Council of Greece

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 6/10/2001-17/11/2001: Clinical Fellow, Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Hope Salford, Manchester, UK. Διευθυντής Prof. Dr. David Yates.
- 3/08/2005-27/01/2006 SHO, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο St Georges', London, UK.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ*Πλήρεις ξενόγλωσσες δημοσιεύσεις*

1. Vasilia G. Nyktari, Alexandra A. Papaioannou, George Prinianakis, Eytichis G. Mamidakis, Dimitris Georgopoulos, Helen Askitopoulou. Effect of the Physical Properties of Isoflurane, Sevoflurane and Desflurane on Pulmonary Resistance in a Laboratory Lung Model. *Anesthesiology* 2006; 104:1202-7.
2. Vasilia G. Nyktari, Alexandra A. Papaioannou, George Prinianakis, Dimitris Georgopoulos, Helen Askitopoulou. DESFLURANE AND DENSITY. *Anesthesiology* 2007; 106:402-3.
3. A. Papaioannou, S. Papantonaki, V. Nyktari, H. Psomopoulos, P. Karatsis, O. Fraidakis, H. Askitopoulou. HYPOMAGNESAEMIA ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS MAY CAUSE LARYNGOSPASM. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 512-513.
4. Vasileia Nyktari, Alexandra Papaioannou, Nikolaos Volakakis, Aikaterini Lappa, Paraskevi Margaritsanaki, Helen Askitopoulou. Respiratory resistance during anesthesia with isoflurane, sevoflurane and desflurane: a randomized clinical trial. *Submission to Anaesthesia and Analgesia*.

Abstracts σε διεθνή περιοδικά

1. Nyktari V., Papaioannou. A, Priniannakis G., Chatzimichali K., Korda D., Balalis K., Georgopoulos D., Askitopoulou H. HIGH MAC CONCENTRATIONS OF DESFLURANE DO NOT AFFECT RESPIRATORY RESISTANCE. *Eur J Anaesth* 2004; 21(S32):74-75.
2. Nyktari V., Papaioannou. A, Priniannakis G., Mamidakis E, Georgopoulos D., Askitopoulou H. EFFECT OF DESFLURANE GAS MIXTURES' DENSITY ON AIRWAY RESISTANCE IN A LABORATORY LUNG MODEL. *Eur J Anaesth* 2004; 21(S 32):74.
3. Souvatzis X., Katonis P., Nyktari V., Tzanakis N., Askitopoulou H. POOR ACCURACY OF ANAESTHESIOLOGISTS IN IDENTIFYING THE LUMBAR VERTEBRAL INTERSPACE IN RELATION TO TUFFIER'S LINE IRRESPECTIVE OF PATIENT'S POSITION. *Eur J Anaesth* 2007;241(S 39):68.
4. Nyktari V., Papaioannou A., Lappa A., Volakakis N., Askitopoulou H. EFFECT OF TWO DIFFERENT MAC CONCENTRATIONS OF DESFLURANE AND SEVOFLURANE ON PULMONARY RESISTANCE DURING ANESTHESIA. *Eur J Anaesth* 2008; 25(S 44): 5.

Κεφάλαια σε Βιβλία

1. Nyktari V. *Organization of the resuscitation area. The experience from the Emergency Department of the Hope Hospital.* Στο: Οργάνωση Τμημάτων Επειγόντων Περιστατικών-2^η έκδοση. Εκδ. Πανεπιστήμιο Κρήτης - Αναισθησιολογική Κλινική, Ηράκλειο, 2003.
2. Νύκταρη Β. *Περιεγχειρητική φροντίδα Διαβητικού Ασθενούς.* Στο: Ελένη Ασκοηπούλου. Γενικές Αρχές Αναισθησιολογίας. Εγχειρίδιο Βασικών Γνώσεων, 5^η έκδοση. Ηράκλειο, 2004

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

3. Νύκταρη Β, Ασσκοπούλου Ε. *Ιδιαιτερότητες αναισθησίας για ουρολογικές επεμβάσεις*. Στο: Θέματα ουρολογίας. Τιμητικός τόμος στη μνήμη του Άγγελου Κρανίδη. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης: Αθήνα, 2004.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Εισηγήσεις - Διαλέξεις σε Ελληνικά & Διεθνή Συνέδρια

1. «Η οργάνωση της αίθουσας αναζωογόνησης στο ΤΕΠ», Στρογγυλή Τράπεζα: «*Η οργάνωση των Τμημάτων Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ)*». Ημερίδα «Ο σχεδιασμός των Τμημάτων Επειγόντων Περιστατικών και η εκπαίδευση στο αντικείμενο της Επείγουσας Ιατρικής». Ηράκλειο Κρήτης, 8 Ιουνίου 2002.
2. «Καρδιακή Ανεπάρκεια», Στρογγυλή τράπεζα: «Ο καρδιολογικός ασθενής για μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις». 12^ο Παγκρήτιο Συνέδριο, Ελούντα Κρήτης, 28-31 Οκτωβρίου 2004.
3. «Περιεγχειρητικός καρδιολογικός κίνδυνος σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις», Στρογγυλή τράπεζα: «Οι κίνδυνοι της σύγχρονης αναισθησίας: μπορούν να βελτιωθούν;». 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Μύκονος, 11-15 Μαΐου 2005.
4. «Emergency Surgery in the Cardiac Patient», Στρογγυλή τράπεζα: «Anaesthesia Challenges for Emergencies». 4th European Congress in Emergency Medicine, Crete, Greece. October 4th-8th 2006.
5. «Χωροταξικός σχεδιασμός του ΤΕΠ», Στρογγυλή τράπεζα: «Σχεδιασμός και Οργάνωση Επειγόντων». 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επείγουσας Ιατρικής, Αθήνα, 30 Νοεμβρίου -2 Δεκεμβρίου 2007.
6. «Atelectasis during Anesthesia: Does Recruitment protect?», Στρογγυλή τράπεζα: «Ventilation Strategies in Anaesthesia». Symposium 2008 "What makes the difference in Anaesthesia?". 15-18 May, 2008, Heraklion, Crete.

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

7. «Εμπύρετη κεφαλαλγία στο ΤΕΠ», Στρογγυλή τράπεζα: «Προσέγγιση του επείγοντος στο ΤΕΠ». Τρίκαλα 13 Δεκεμβρίου 2008.
8. «Οξεία δύσπνοια στον ενήλικα», Στρογγυλή τράπεζα: «Προσέγγιση του επείγοντος στο ΤΕΠ». Καλαμάτα, 14 Νοεμβρίου 2009.

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια

1. Κούκουρα Ουρ., Παπαντωνάκη Σ., Νύκταρη Β., Τσάριτς Αν., Χατζηγιωάννου Ι., Μανιαδάκης Κ., Ψωμόπουλος Χ. Η ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ ΣΕ ΠΡΩΤΟΤΟΚΕΣ. 11^ο Παγκρήτιο Συνέδριο Χανιά Κρήτης, 1-3 Νοεμβρίου 2002.
2. Νύκταρη Β., Παπαϊωάννου Α., Πρινιανάκης Γ., Μαμιδάκης Ε., Γεωργόπουλος Δ., Ασηκτοπούλου Ε. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΨΗΛΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΠΤΗΤΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ. 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Μύκονος 11-15 Μαΐου 2005. ΠΡΩΤΟ ΒΡΑΒΕΙΟ καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης.
3. Παπαϊωάννου Α., Φραϊδάκης Ο., Χανιωτάκη Φ., Χατζημιχάλη Αικ., Νύκταρη Β., Ασηκτοπούλου Ε. ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΡΩΙΜΗΣ ΚΑΙ ΟΨΙΜΗΣ ΝΟΗΤΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΕΙΔΟΥΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ. 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Μύκονος 11-15 Μαΐου 2005.
4. Λάππα Α., Νύκταρη Β., Μακατουνάκη Α., Λεφάκη Τ., Ασηκτοπούλου Ε. ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΙΑΣ ΔΙΕΤΙΑΣ. 3^ο Συμπόσιο Παιδιατρικής Αναισθησίας. Πόρτο Χέλι 30 Ιουνίου-2 Ιουλίου 2006.
5. Παπαδημητρίου Στ., Νύκταρη Β., Μπουφίδης Σπ., Μπαρέκα Μ., Σουβατζή Ε., Ασηκτοπούλου Ε. ΥΠΟΞΙΚΟ ΣΥΜΒΑΜΑ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΚΑΙ ΣΦΥΓΜΙΚΗΣ ΟΞΥΜΕΤΡΙΑΣ. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Αναισθησιολογίας. Αθήνα 9-13 Μαΐου 2007.

6. Αστυρακάκη Ε., Παπαιωάννου Α., Σουβατζή Ξ., Νύκταρη Β., Χατζημιχάλη Α., Ασκητοπούλου Ε. Ο ΜΥΘΟΣ ΤΗΣ ΜΗΔΕΙΑΣ: Η ΠΡΩΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΥΠΝΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΥΘΟΛΟΓΙΑ. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Αθήνα 9-13 Μαΐου 2007.

Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια

1. Nyktari V., Fraidakis O., Mamidakis E., Christodoulou I., Chatzimichali K., Askitopoulou H. COMPARISON OF AN INTERACTIVE CD-ROM WITH WRITTEN TEXT ON THE RETENTION OF BLS FACTUAL KNOWLEDGE. 2nd Mediterranean Emergency Medicine Congress. Sitges, Spain. September 13-17, 2003.
2. Nyktari V., Fraidakis O., Mamidakis E., Christodoulou I., Chatzimichali K., Askitopoulou H. INFLUENCE OF AN INTERACTIVE CD-ROM ON THE DECLINE OF BLS PRACTICAL SKILLS. 2nd Mediterranean Emergency Medicine Congress. Sitges, Spain. September 13-17, 2003.
3. Nyktari V., Papaioannou. A, Priniannakis G., Chatzimichali K., Korda D., Balalis K., Georgopoulos D., Askitopoulou H. HIGH MAC CONCENTRATIONS OF DESFLURANE DO NOT AFFECT RESPIRATORY RESISTANCE. *Euroanesthesia 2004 Meeting, Lisbon, Portugal 5-8 June 2004.*
4. Nyktari V., Papaioannou. A, Priniannakis G., Mamidakis E, Georgopoulos D., Askitopoulou H. EFFECT OF DESFLURANE GAS MIXTURES' DENSITY ON AIRWAY RESISTANCE IN A LABORATORY LUNG MODEL. *Euroanesthesia 2004, Lisbon, Portugal 5-8 June 2004*
5. Souvatzis X., Katonis P., Nyktari V., Tzanakis N., Askitopoulou H. POOR ACCURACY OF ANAESTHESIOLOGISTS IN IDENTIFYING THE LUMBAR VERTEBRAL INTERSPACE IN RELATION TO TUFFIER'S LINE IRRESPECTIVE OF PATIENT'S POSITION. *Euroanaesthesia 2007, Munich, Germany, 9-12 June 2007.*

Συμμετοχή σε Ιατρικές Επιστημονικές Εταιρείες

1. Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία (από το 2005)
2. Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος (από το 2001)
3. European Academy of Anaesthesiology (από το 2004)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΡΙΑ

1. **Συνυπεύθυνη Εργαστηρίου** «Καρδιοπνευμονική Αναζωογόνηση σε προπλάσματα», φοιτητών πέμπτου εξαμήνου, Ιατρικού Τμήματος, Πανεπιστημίου Κρήτης. Ακαδημαϊκά έτη: 2002-2008
2. **Full Instructor** στα Σεμινάρια **Βασικής Υποστήριξης της Ζωής και Αυτόματης Εξωτερικής Απινίδωσης (BLS/AED)**, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης σε 7 σεμινάρια: 31/5/2003, 1/6/2003, 13/12/2003, 27/11/2004, 13/2/2005, 13/2/2005, 28/8/2005.
3. **Full Instructor** στα Σεμινάρια **Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής (ALS)**, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης σε 7 σεμινάρια: 18-20/6/2004, 28-31//2004, 25-27/2/2005, 10/2/2007, 7/7/2007, 24/11/2007, 23/2/2008.
4. **Workshop “Airway Management”**. Εκπαιδύτρια. Symposium 2004, “The Impact of Anaesthesia on Organ Protection “. Heraklion, Crete,. 22 May 2004.
5. **Workstations on Invasive Mechanical Ventilators**. Εκπαιδύτρια των φροντιστηριακών ασκήσεων: (1) How to start a positive pressure Ventilator, (2) Monitoring the patient and the ventilator, (3) Clinical scenarios for invasive Mechanical Ventilation. 4th European Congress on Emergency Medicine. Heraklion, Crete, Greece October 4-8, 2006.
6. **Σταθμός ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ**. Συντονίστρια και Εκπαιδύτρια του εργαστηρίου προσομοίωσης με θέμα: «Προσέγγιση του ασθενούς σε κωματώδη κατάσταση». 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επείγουσας Ιατρικής: «Επιστροφή στο Μέλλον». Αθήνα, 30 Νοεμβρίου -2 Δεκεμβρίου 2007.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

7. **Generic Instructor Course.** Εκπαιδύτρια εκπαιδευτών στο σεμινάριο Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής (ALS). Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, 5 Μαρτίου 2008.
8. **Simulation Workshops.** Συντονίστρια και Εκπαιδύτρια των εργαστηρίων προσομοίωσης με θέματα: (1) Crisis management of Critical Incidents during anesthesia, (2) Hypoxemia during Anesthesia, (3) Bronchospasm During Anesthesia, (4) Anaphylaxis during Anesthesia. Symposium 2008, "What makes the difference in anesthesia?", Heraklion Crete, 15-18 May, 2008.
9. **Διοργάνωση Κλινικού Φροντιστηρίου: ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ.** Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία. Αθήνα, 19-20 Οκτωβρίου 2009.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

*Παρακολούθηση Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων - Σεμιναρίων**Με Μοριοδότηση*

1. Μαθήματα Βασικής Ανοσολογίας. Αιματολογική Κλινική. Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου. 20.2 -14.5.1996.
2. Εισαγωγή στην Πληροφορική. Τμήμα Εκπαίδευσης και Κατάρτισης του Ινστιτούτου Πληροφορικής. 24.5.2002-10.6.2002 και 13.6.2002-11.7.2002.
3. Advanced English Course for Medical Students. «English for communication and professional purposes». Academic Year 1997-98.
4. 6^ο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής. ΕΚΑΒ Ηρακλείου. 2000-2001.
5. Advanced Life Support (ALS) students course. European Resuscitation Council - Ελληνικό Συμβούλιο Αναζωογόνησης, Αθήνα, 22-24 Οκτωβρίου 2001.
6. Advanced Life Support (ALS) Instructor Course. European Resuscitation Council - Ελληνικό Συμβούλιο Αναζωογόνησης. Ηράκλειο, 14 Μαΐου 2002.

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ & ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

7. Σεμινάριο Εκπαίδευσης Εκπαιδευτών Βασικής ΚΑΡΠΑ και Αυτόματης Εξωτερικής Απινίδωσης (BLS.AED Instructor Course). Θεσσαλονίκη, 13-14 Μαΐου 2002.
8. Advanced Pediatric Life Support (APLS) students course. British Resuscitation Council. Ηράκλειο 29-31 Ιουνίου 2002.
9. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο «Βασικές Αρχές Μηχανικού Αερισμού». Ηράκλειο Κρήτης, Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. 22-23 Νοεμβρίου 2003.
10. Πρόγραμμα Εκπαίδευσης στην Βασική Υποστήριξη της Ζωής και Αυτόματης Εξωτερικής Απινίδωσης (BLS/AED provider course). Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης. 1/6/2003.
11. Πρόγραμμα εκπαίδευσης στην εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής (A.L.S.). European Resuscitation council/Ελληνικό Συμβούλιο Αναζωογόνησης. Ηράκλειο, 26-28 Οκτωβρίου 2003.
12. Advanced Trauma Life Support (ATLS), Students course. American College of Surgeons, Hellenic Chapter. Πάτρα, 10-11 Φεβρουαρίου 2003.
13. Κλινικό Φροντιστήριο «Θωρακική Επισκληρίδιος- Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί- Περιοχική Αναισθησία στα παιδιά». 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανασθησιολογίας. 15 Μαΐου 2003. Χερσόνησος, Κρήτη.
14. Κλινικό Φροντιστήριο με θέμα: «Διαοισοφάγειος Υπερηχοκαρδιογραφία, μέρος Α». Στα πλαίσια του 1^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου Καρδιοθωρακικής Αναισθησίας. Αθήνα 13 Ιανουαρίου 2005.
15. Κύκλος 6 Σεμιναρίων FEEA (Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Αναισθησιολογία). Θεσσαλονίκη: 14-16 Νοεμβρίου 2002, 5-7 Φεβρουαρίου 2004, 3-5 Φεβρουαρίου 2005, 2-4 Φεβρουαρίου 2006, 5-7 Φεβρουαρίου 2007, 7-9 Φεβρουαρίου 2008.
16. 15^ο μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο «Βασικές Αρχές Μηχανικού Αερισμού». Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. 13-14 Ιουνίου 2009.

*Παρακολούθηση Ελληνικών Συνεδρίων*Με Μοριοδότηση

1. 1^ο Πανελλήνιο συνέδριο Καρδιοθωρακικής Αναισθησίας. Αθήνα, 13-15 Ιανουαρίου 2005.
2. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επείγουσας Ιατρικής. Αθήνα, 30 Νοεμβρίου-2 Δεκεμβρίου 2007.

Χωρίς Μοριοδότηση

1. 3^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας-Πανευρωπαϊκό Συμπόσιο Φοιτητών Ιατρικής. Ηράκλειο Κρήτης, 13 Απριλίου 1997.
2. 10^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Ρέθυμνο Κρήτης, 9-12 Νοεμβρίου 2000.
3. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Θεσσαλονίκη, 9-13 Μαΐου 2001.
4. «Ο σχεδιασμός των Τμημάτων Επειγόντων Περιστατικών και η εκπαίδευση στο αντικείμενο της Επείγουσας Ιατρικής». Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου. 8 Ιουνίου 2002.
5. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Χερσόνησος Κρήτης, 14-18 Μαΐου 2003.
6. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο. Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία. Αθήνα 2003.
7. Ενημέρωση και συναίνεση ασθενούς για αναισθησία. Αθήνα. 29 Ιανουαρίου 2005.
8. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιοθωρακικής Αναισθησίας. Αθήνα, 13-15 Ιανουαρίου 2005.
9. Fast track Anaesthesia. Athens, 31th March- April 2nd 2005.
10. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επείγουσας Ιατρικής. Αθήνα. 30 Νοεμβρίου-2 Δεκεμβρίου 2007.
11. Η άσκηση της Επείγουσας Ιατρικής στο σύγχρονο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Τρίκαλα 13 Δεκεμβρίου 2008.

*Παρακολούθηση Διεθνών Συνεδρίων**Με Μοριοδότηση*

1. Symposium 2000. The Evolving Profile of Emergency Medicine. Heraklion, Greece, 20-22 October 2000.
2. Symposium 2002. Perioperative Management of the High Risk Patient. Heraklion, Greece, 10-12 May, 2002.
3. Symposium 2004. The Impact of Anaesthesia on Organ Protection. Heraklion, Greece, 20-23 May 2004.
4. Symposium 2008 "What makes the difference in Anaesthesia?" Heraklion, Greece, 15-18 May 2008.
5. 4th European Congress in Emergency Medicine. The European Vision of Emergency Medicine. Heraklion, Crete, Greece, 4-8 October 2006.
6. 24th Annual Meeting of the European Association of Cardiothoracic Anesthesiologists. EACTA. Athens, 2009.

Χωρίς Μοριοδότηση

1. The Trauma Audit and Research Network Conference, November 2001, London, UK.
2. Resuscitation. 6th Scientific Congress of the European Resuscitation Council. Florence, Italy, October 3-5 2002.
3. Symposium 2000 "The Evolving Profile of Emergency Medicine". Sissi Crete, Greece, October 20-22, 2000.
4. Symposium 2002. Perioperative Management of the High Risk Patient. Heraklion, Crete, 10-12 May 2002.
5. 2nd Mediterranean Emergency Medicine Congress. September 13-17, 2003. Sitges/Barcelona, Spain.
6. Euroanesthesia 2004 Meeting. 5-8 June 2004. Lisbon, Portugal.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

7. Symposium 2004. The Impact of Anaesthesia on Organ Protection. Heraklion, Crete, 20-23 May 2004.
8. 4th European Congress in Emergency Medicine. Crete, Greece. October 4th-8th 2006.
9. Symposium 2008 "What makes the difference in Anaesthesia?". 15-18 May, 2008. Heraklion, Crete.
10. Euroanesthesia 2008. Copenhagen, Denmark. May 31 -June 3rd
11. Basic Life Support / Automatic External Defibrillation (BLS/AED) Instructors Course. European Resuscitation Council. Heraklion Crete, December 13th 2003.
12. Advanced Pediatric Life Support (APLS) students course. British Resuscitation Council -Ελληνική Εταιρεία Χειρουργών Παίδων. Heraklion, June 29th -30th 1, 2002.
13. Advanced Life Support (ALS) Provider Course. European Resuscitation Council-Ελληνικό Συμβούλιο Αναζωογόνησης. Heraklion Crete, 26-28 October 2003.
14. Advanced Life Support (ALS) Instructor Course. European Resuscitation Council-Ελληνικό Συμβούλιο Αναζωογόνησης. Thessaloniki, November 2003.
15. Advanced Trauma Life Support (ATLS) Student Course. American College of Surgeons - Hellenic Chapter. 10-11 Φεβρουαρίου 2003.
16. Generic Instructor Trainer of the European Resuscitation Council. Resuscitation Teaching Council of Greece. April 5th-6th 2008 Heraklion, Crete, Greece