

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**

**Α Ν Α Ι Σ Θ Η Σ Ι Ο Λ Ο Γ Ι Α
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΕΛΕΝΗ ΑΣΚΗΤΟΠΟΥΛΟΥ**

*

**ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΓΠΑΝΠ - ΜΕΤΑΞΑ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Δρ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗΣ**

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ
ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΩΝ (ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗΣ) ΣΤΟΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ
ΔΙΠΛΗ - ΤΥΦΛΗ ΜΕΛΕΤΗ**

**ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΜΠΑΘΡΕΛΛΟΥ
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 1996

* Η έγκρισις της Διδακτορικής Διατριβής δεν υποδηλεί αποδοχήν των γνωμών του συγγραφέως.

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202 § 2 και Νόμος 1268/82, άρθρο 50 § 8)

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ : Διερεύνηση της Αναλγητικής
Δράσης των Βενζοδιαζεπινών
(Μιδαζολάμης) στον χειρουργικό^{ασθενή.} (διπλή - τυφλή μελέτη).

ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΣΥΝΕΛΕΥΣΗΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ : Α.Π. : 1399/24-2-89

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ :

Ασκητοπούλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ :

Ασκητοπούλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
Καστανάς Ηλίας, Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινικής Χημείας και
Ραδιοανοσοβιολογικών
προσδιορισμών
Ζιούδρου Χριστίνα, Ομότιμη Καθηγήτρια Βιοχημείας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ :

Ασκητοπούλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
Καστανάς Ηλίας, Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινικής Χημείας και
Ραδιοανοσοβιολογικών
προσδιορισμών
Μιχαλούδης Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας
Χελιδόνης Εμμανουήλ, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας
Τσιφτσής Δημήτριος, Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας
Μακρυγιαννάκης Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής Γυναικολογίας

Ξυνός Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής

..... στα χρόνια που πέρασαν

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1	
.....			
.....			
Β. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ			
1. Οξύ Πόνος.....	Μετεγχειρητικός	7	
.....			
.1 Εισαγωγή		7	
.....			
.2 Ορολογία		8	
.....			
.3 Φυσιοπαθολογία	του	πόνου	9
.....			
Το φαινόμενο	του	πόνου	9
.3.1.			
.....			
Μετάδοση	του	πόνου	10
.3.2.			
.....			
Τροποποίηση των βλαβερών ερεθισμάτων		13	
.3.3.			
.....			
.4 Απάντηση του οργανισμού	της	οργανισμού	14
.....			
Απάντηση του οργανισμού στο stress της βλάβης		15	
.4.1.			
.....			
Απάντηση του οργανισμού στον πόνο		18	
.4.2.			
.....			
.5. Αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου		21	
.....			
Ιστορική		αναδρομή	21
.5.1.			
.....			
Μηχανισμοί		αναλγησίας	21
.5.2.			
.....			
Αναλγητικά		σκευάσματα	22
.5.3.			

	Οδοί	χορήγησης	αναλγητικών	23
.5.4.	Μέθοδοι αντιμετώπισης μετεγχειρητικού πόνου			24
.5.5.	Επιλογή σκευάσματος και μεθόδου αναλγησίας			25
.5.6.			
.6.	Αξιολόγηση του μετεγχειρητικού πόνου			25
	Γενικές		αρχές	26
.6.1.			
	Μέθοδοι αξιολόγησης	του	πόνου	27
.6.2.	Βασικές αρχές επιλογής μεθόδων αξιολόγησης του πόνου			29
.6.3.			
	Αξιολόγηση ανεπιθυμήτων επιδράσεων			30
.6.4.			
2.	Επισκληρίδιος		Αναλγησία	32
			
.1.	Ιστορική		αναδρομή	32
			
.2.	Ανατομία επισκληρίδιου		χώρου	32
.3.	Τεχνική προσπέλασης επισκληρίδιου		χώρου	33
.4.	Σκευάσματα χορηγούμενα επισκληριδίως			34
.5.	Μηχανισμός επισκληριδίου δράσης φαρμάκων			34
.6.	Πλεονεκτήματα επισκληριδίου αναλγησίας			36
.7.	Μειονεκτήματα επισκληριδίου αναλγησίας			36
3.	Φαρμακολογία			38
			
.1.	Οπιοειδή			38
			
	Εισαγωγικά			38
.1.1.			
	Ταξινόμηση		οπιοειδών	38

.1.2.			
	Μηχανισμός	δράσης	οπιοειδών	39
.1.3.			
	Φαρμακολογικές		ιδιότητες	40
.1.4.			
	Μορφίνη			42
.1.5.			
.2.	Placebo			43
.3.			
	Βενζοδιαζεπίνες			44
			
	Εισαγωγικά			44
.3.1.			
	Μηχανισμός	δράσης	βενζοδιαζεπινών	45
.3.2.			
	Μεταβολισμός και φαρμακοκινητική βενζοδιαζεπινών			48
.3.3.			
	Φαρμακολογικές	ιδιότητες	βενζοδιαζεπινών	49
.3.4.			
	Μιδαζολάμη			52
.3.5.			
			
Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ				
1.	Σκοπός	της	μελέτης	55
			
2.	Υλικό			55
			
.1.	Κριτήρια	επιλογής	ασθενών	55
.2.	Κριτήρια	αποκλεισμού	ασθενών	56
.3.	Ομάδες		ασθενών	57
			
3.	Μεθοδολογία			57
			
.1.	Χρονικές	περίοδοι	μελέτης	57

.2.	Παράμετροι		μελέτης	62	
	Δημογραφικά	στοιχεία	ασθενών	62	
.2.1.	Αξιολόγηση	μετεγχειρητικού	πόνου	62	
.2.2.	Αξιολόγηση	παραμέτρων	συμπεριφοράς	64	
.2.3.	Καρδιοαναπνευστικές		παράμετροι	64	
.2.4.	Αξιολόγηση παραμέτρων	μετεγχειρητικού	stress	64	
.2.5.	Ανεπιθύμητες		ενέργειες	65	
.2.6.					
.3.	Χρόνοι	μετρήσεων	παραμέτρων	66	
.4.	Στατιστική	ανάλυση	αποτελεσμάτων	67	
4.	Αποτελέσματα			68	
.1.	Γενικά	χαρακτηριστικά	ασθενών	68	
.2.	Επίδραση	στο	μετεγχειρητικό	πόνο	71
.3.	Επίδραση	στη	συμπεριφορά	των ασθενών	76
.4.	Επιπτώσεις στις καρδιοαναπνευστικές παραμέτρους			80	
	Αναπνευστικές		παράμετροι	81	
.4.1.	Καρδιαγγειακές		παράμετροι	86	
.4.2.					
.5.	Μεταβολικές και ενδοκρινικές		παραμέτροι	91	
.6.	Ανεπιθύμητες		ενέργειες	96	
5.	Συζήτηση			98	
6.	Συμπεράσματα			117	

7.	Περίληψη	118
8.	Summary	120
9.	Συναίνεση ασθενούς	122
Δ.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	123

Συναίνεση ασθενούς

Δέχομαι να συμμετέχω στη μελέτη της Ιατρού -
Αναισθησιολόγου
κας Μπαθρέλλου Σταυρούλας.

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Διεθνής Εταιρεία για την Μελέτη του Πόνου (International Association for the Study of Pain), υπό την διεύθυνση του Marskey, άρισε το 1979 τον πόνο ως “*μία δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με υπάρχουσα ή δυνητική ιστική βλάβη ή που αναφέρεται στα πλαίσια μιας ήδη υπάρχουσας βλάβης*”.

Ο πόνος είναι ένα διπλό φαινόμενο σωματικής και ψυχικής έκφρασης που φαίνεται ότι έχει προειδοποιητικό, προληπτικό και προστατευτικό σκοπό². Διακρίνεται σε *οξύ πόνο*, που διαρκεί ώρες, μέρες ή εβδομάδες, και σε *χρόνιο πόνο*, που έχει διάρκεια πάνω από μερικές τουλάχιστον εβδομάδες. Η άμεση ανακούφιση του πόνου έχει ιδιαίτερη σημασία όχι μόνο για ανθρωπιστικούς λόγους αλλά επίσης για την πρόληψη των επιζήμιων σωματικών και ψυχολογικών επακολούθων του^{3,4}.

Στο φαινόμενο του πόνου εκτός από τον ερεθισμό των περιφερικών υποδοχέων και την είσοδο των νευρικών ώσεων στον οργανισμό, συμμετέχει και ένα υπόβαθρο που αποτελείται από το άθροισμα προηγουμένων εμπειριών, την καλλιέργεια του ατόμου και τυχόν προϋπάρχουσες ψυχολογικές καταστάσεις (κατάθλιψη). Δηλαδή η έκφραση του πόνου επηρεάζεται από σωματικούς και οργανικούς παράγοντες που προέρχονται από το αίτιο του πόνου, όπως τραύμα ή νόσος, και από ψυχολογικούς παράγοντες που προϋπήρχαν ή προήλθαν από την αιτία του πόνου. Αυτές οι εγκεφαλικές λειτουργίες δραστικά συμμετέχουν στην επιλογή και σύνθεση των πληροφοριών από όλο το αισθητικό σύστημα. Ο πόνος, έτσι, δεν είναι απλώς το τελικό παράγωγο ενός αμέσου συστήματος αισθητικής μεταφοράς, αλλά είναι μια δυναμική ενέργεια με συνεχείς αντιδράσεις μεταξύ συνθέτων *ανιόντων και κατιόντων αισθητικών οδών*⁵.

Αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η δυσκολία στην εκτίμηση και ανακούφιση του πόνου. Γι' αυτό, η προσπάθεια ανακούφισης του πόνου^{3,4} στρέφεται στον *φαύλο κύκλο πόνος-φόβος-αγωνία-κατάθλιψη* που είναι η βάση του “*υποφέρειν*” τόσον στον οξύ όσο και στον χρόνιο πόνο. Οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί περιλαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με ήπια ή

ισχυρά αναλγητικά και οπιοειδή (με αντιπροσωπευτικό εκπρόσωπο την Μορφίνη⁶) και επεμβατικές προσεγγίσεις για την άρση του αιτίου ή την διακοπή της πορείας του πόνου μαζί με ψυχολογική υποστήριξη.

Τα τελευταία χρόνια, βασικό ρόλο στην ανακούφιση του πόνου έπαιξε η επισήμανση υποδοχέων των οπιοειδών στο νωτιαίο μυελό⁷ και η ανεύρεση ενδογενών οπιοειδών⁸, που άνοιξαν τον δρόμο για την διερεύνηση της ύπαρξης υποδοχέων με τους οποίους αντιδρούν και άλλες ουσίες που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και παρεμβαίνουν στην διαμόρφωση του πόνου^{9,10,11}.

Στον φαύλο κύκλο του πόνοι οι βενζοδιαζεπίνες με την ηρεμιστική, αγχολυτική και αμνησιακή δράση τους φαίνεται να έχουν κάποια θέση, ενώ ιδιαίτερα επισημαίνεται η συμμετοχή τους στην ανακούφιση του χρόνιου πόνου¹². Η περιγραφή ειδικών υποδοχέων των βενζοδιαζεπινών το 1977¹³ και η σχέση τους με τον ανασταλτικό GABA-εργικό μηχανισμό¹⁴ οδήγησε στην διερεύνηση της υπόθεσης κατά πόσο οι βενζοδιαζεπίνες μπορεί να έχουν και αναλγητική δράση¹⁵. Η ύπαρξη μιας υδροδιαλυτής βενζοδιαζεπίνης, της Μιδαζολάμης¹⁶, έδωσε την δυνατότητα να μελετηθεί η επίδραση των βενζοδιαζεπινών στην διαμόρφωση της αγωγής του πόνου στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού^{17,18}.

Δεδομένου ότι ο μετεγχειρητικός πόνος είναι οξύς πόνος, με συναισθηματική φόρτιση (αγωνία, άγχος και φόβο), στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε **η δράση της επισκληρίδιας χορήγησης Μιδαζολάμης στην ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου και στο μετεγχειρητικό stress**, συγκρινόμενη με την επισκληρίδια χορήγηση Μορφίνης και Placebo.

Για την εκπόνηση αυτής της κλινικο-εργαστηριακής μελέτης βοήθησαν οι 33 ασθενείς που δέχθηκαν να συμμετάσχουν και προς τους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου όχι μόνο για τη συμμετοχή τους αλλά και για την ανοχή που έδειξαν στην ταλαιπωρία που τους υπόβαλα, στις πρώτες δύσκολες ώρες τους μετά το χειρουργείο, με επίμονες ερωτήσεις, συνεχή έλεγχο της γενικής κατάστασής τους και συχνές αιμοληψίες.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τις συναδέλφους Πετροπούλου Ολίβια, Βιολάρη Μάγδα και την Κλινική Βιοχημικό Φερδερίγου Αγγελική, γιατί χωρίς την αμέριστη βοήθειά τους δεν θα μπορούσα να εκτιμήσω την ίδια χρονική στιγμή όλες τις παραμέτρους της μελέτης που αφορούσαν τη ψυχή, το πνεύμα και το σώμα των ασθενών.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον διευθυντή του Αναισθησιολογικού Τμήματος που ανήκω, κ. Απόστολο Τριανταφυλλίδη, καθώς και τους διευθυντές της Γυναικολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου, κ. Ιωάννη Ζη, και της Ουρολογικής, κ. Δημήτρη Βεβελογιάννη για τη συμπαράστασή τους.

Όμως, η ολοκλήρωση αυτής της διατριβής οφείλεται αποκλειστικά στην επιβλέπουσα καθηγήτρια κα Ελένη Ασκητοπούλου, η οποία στις δύσκολες στιγμές που μου έτυχαν και που με γύριζαν πίσω άπλωνε σταθερά και ανθρώπινα το χέρι της. Το ευχαριστώ είναι λίγο.

Αθήνα, Απρίλης '96

Εικόνα 1. Μετεγχειρητικός πόνος

Β. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΞΥΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

1.1. Εισαγωγικά

Ο μετεγχειρητικός πόνος είναι οξύς πόνος, που αρχίζει με την ιστική βλάβη και τελειώνει με την επούλωση του τραύματος και έχει μοναδικές ιδιότητες, όπως σαφή έναρξη και εντόπιση, γνωστή συνοδό συμπτωματο-λογία και σχετικά βραχεία διάρκεια¹⁹.

Ο μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να ανακουφισθεί εύκολα διότι η αιτία, η εντόπιση και η έντασή του είναι γνωστά ανάλογα με το είδος της επέμβασης. Αν και η ανάγκη ανακούφισης του μετεγχειρητικού πόνου έχει γίνει εμφανής στον ασθενή, τον ιατρό και το νοσηλευτικό προσωπικό^{20,21} εν τούτοις μέχρι σήμερα από την διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται πόσο εξακολουθεί να είναι ανεπαρκής η ανακούφισή του²². Αιτίες αυτής της “κρύας και εξευτελιστικής ατιμίας” κατά τον συγγραφέα Colin MacInnes, που έπασχε από καρκίνο²³, είναι τόσο οι ανεπαρκείς γνώσεις των ιατρών και νοσηλευτών για τα αναλγητικά σκευάσματα, την δοσολογία τους και τις υπάρχουσες ανακουφιστικές μεθόδους, όσο και οι πεποιθήσεις και η μοιρο-λατρεία των ασθενών, αλλά και η οπιοφοβία και η γενικότερη φαρμακοφοβία του ολικού κοινωνικού συνόλου^{24,25,26}.

Αποτέλεσμα της ανεπαρκούς αντιμετώπισης του μετεγχειρητικού πόνου είναι η αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας²⁷, η επίταση των ενδοκρινών και μεταβολικών διαταραχών που ακολουθούν τον τραυματισμό²⁸, η καθήλωση και ακινησία του ασθενούς, η γενικότερη επι-βάρυνση και παράταση της μετεγχειρητικής πορείας²⁹ του ασθενούς και η συναισθηματική του φόρτιση με φόβο, αγωνία και

νευρικότητα³⁰. Επακόλουθο αυτών, ίσως, είναι η εμφάνιση επιπλοκών κυρίως από το αναπνευστικό και κυκλοφορικό σύστημα, η αύξηση του κόστους νοσηλείας και σίγουρα η αποτύπωση στην μνήμη των ασθενών μιας δυσάρεστης εμπειρίας³¹. Επομένως, η ανακούφιση και ίσως και η πρόληψη του μετεγχειρητικού πόνου είναι αναγκαίες όχι μόνο για ανθρωπιστικούς λόγους³² αλλά και για την μείωση της απάντησης του οργανισμού στο stress της επέμβασης.

1.2. Ορολογία

- 1. Υποδοχείς πόνου :** είναι οι απολήξεις των Αδ, λεπτών εμμυέλων, και των C, αμυέλων, νευρικών ινών. Οι σχηματισμοί αυτοί έχουν ουδό ευαισθησίας υψηλότερη από τους μηχανο- και θερμοϋποδοχείς καθώς και την ικανότητα να κωδικοποιούν τα υψίσυχα, πιθανά βλαβερά, ερεθίσματα³³.
- 2. Υποδοχείς ουσιών :** είναι ειδικές θέσεις είτε της κυτταρικής μεμβράνης είτε ενδοκυττάριες που ενεργοποιούνται εκλεκτικά από κάποια ενδογενή ουσία ή σκεύασμα και προκαλούν την εμφάνιση βιοχημικών μεταβολών ή έχουν σαν επακόλουθο τις μεταβολές που έχει παρατηρηθεί ότι προκαλεί η χορήγηση της συγκεκριμένης ουσίας. Στην πραγματικότητα η ουσία ή το σκεύασμα που θα συνδεθεί με τον υποδοχέα θα προκαλέσει την εμφάνιση ενεργειών που είναι ήδη προκαθορισμένες από τον υποδοχέα. Οι δράσεις αυτές είναι δοσοεξαρτώμενες. Υπάρχουν διάφοροι τύποι υποδοχέων:
 - a) οι υποδοχείς I,** που είναι ειδικές πρωτείνες ή λιποπρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίες αντιδρούν με τους μεταβιβαστές του αυτονόμου νευρικού συστήματος, με τις πεπτιδικές ορμόνες και με διάφορους

εκλυτικούς παράγοντες.

β) οι υποδοχείς II, που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα και συνδέονται με φάρμακα που μιμούνται ή αναστέλλουν την δράση των στεροειδικών ορμονών.

γ) οι υποδοχείς II, που απαντούν στον πυρήνα των κυττάρων με αντι-προσωπευτικότερη ουσία σύνδεσης την θυροξίνη.

Από τα πλέον γνωστά συστήματα υποδοχέων για την πορεία του πόνου είναι το σύστημα των ενδογενών και εξωγενών οπιοειδών, το νοραδρενεργικό με αγωνιστή την κλονιδίνη, το σεροτονινεργικό και το GABA-εργικό, το σύστημα της ουσίας P κ.ά.³⁴.

3. **Νευρορρυθμιστές (neuroregulators)**, είναι οι ουσίες που διευκολύνουν την επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων στις συνάψεις. Η επικοινωνία των νευρώνων είναι η βάση της λειτουργίας του νευρικού συστήματος³⁴. Η επικοινωνία στις συνάψεις εξαρτάται από την απελευθέρωση των χημικών νευρορρυθμιστών από το προσυναπτικό άκρο και η καθήλωσή τους σε ένα μετασυναπτικό υποδοχέα. Ο Barchas³⁵ ανέλυσε βιοχημικά τους νευρορρυθμιστές σε νευροδιαβι-βαστές (neurotransmitters) και νευροδιαμορφωτές (neuromodulators). Οι νευροδιαβιβαστές μεταφέρουν το ερέθισμα από το ένα κύτταρο στο άλλο, ενώ οι νευροδιαμορφωτές είναι ουσίες που ενισχύουν ή αναστέλλουν την νευρική δραστηριότητα. Για μερικές ουσίες υπάρχουν ισχυρά επιχειρήματα για τις ευοδωτικές ή ανασταλτικές ιδιότητές τους τόσο περιφερικά όσο και κεντρικά, (ακετυλοχολίνη-κατεχολαμίνες-σεροτονίνη). Άλλες νευρορρυθμιστικές ουσίες των συνάψεων του ΚΝΣ είναι η ισταμίνη, το γ-αμινο-

βουτυρικό οξύ (GABA), η γλυκίνη και διάφορα πεπτίδια. Οι περισσότεροι νευρορρυθμιστές είναι αμινοξέα.

1.3. Φυσιοπαθοφυσιολογία του πόνου

1.3.1. Το φαινόμενο “πόνος”

Ο πόνος σαν φυσιολογικό φαινόμενο έχει τρεις λειτουργικές παραμέτρους^{36,37}:

- Αισθητήρια αντίληψη**, που καθορίζει τον χρόνο, χώρο και την ακριβή έκταση και ένταση του προβλήματος μέσω της νεονωτιαιοθαλαμικής αλύσσου.
- Κατευθυντήρια αντίδραση**, που αποτελεί τη σωματική και αυτόνομη νευρική απάντηση του οργανισμού σαν προφυλακτικού και ίσως και ανακουφιστικού μηχανισμού. Εδώ, όπως έχει δειχτεί από μελέτες σε πειραματόζωα, δεν είναι απαραίτητη η συμμετοχή του φλοιού.
- Συγκινησιακή αντίληψη**, που είναι και η πολυπλοκότερη παράμετρος διότι αφορά την συναισθηματική και γνωστική αντίληψη του πόνου. Η ανατομική οδός της λειτουργίας αυτής είναι η παλαιο-νωτιαιοθαλαμική άλυσσος.

Με την διέγερση των υποδοχέων του πόνου εμφανίζονται δύο τύποι πόνου:

Ο αρχικός, είναι πόνος οξύς, δηκτικός, καλά εντοπισμένος και μικράς διάρκειας, που σχετίζεται με την αισθητήρια αντίληψη και οφείλεται στον ερεθισμό του **εμμυέλου Αδ υποδοχέα** από μηχανικά κυρίως ερεθίσματα.

Ο δεύτερος, είναι βραδύς, βαθύς, συνεχής, καυστικός πόνος, αντιστοιχεί στην κατευθυντήρια αντίδραση και οφείλεται στην διέγερση των **αμυέλων C υποδοχέων**. Οι C υποδοχείς λέγονται πολυπαραγοντικοί διότι απαντούν σε ποικίλα ερεθίσματα θερμικά, μηχανικά και χημικά.

1.3.2. Μετάδοση του πόνου

Αποτέλεσμα κάθε ιστικής βλάβης είναι η ενεργοποίηση των υποδοχέων της περιοχής της βλάβης³⁸. Οι υποδοχείς αυτοί είναι τόσο αισθητικοί, που απαντούν σε απτικά, πιεστικά κ.ά. ερεθίσματα, όσο και ειδικοί, που ενεργοποιούνται από έντονα μηχανικά και χημικά ερεθίσματα και λέγονται **υποδοχείς του πόνου**. Οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται σε όλους τους ιστούς και μέρη του σώματος.

Το βλαπτικό επώδυνο ερέθισμα των υποδοχέων του πόνου διεγείρει τις απολήξεις των Αδ, ελαφρά εμμυέλων, και των C, αμυέλων, κεντρομόλων νευρικών ινών. Οι Αδ και C ίνες φέρονται με τα περιφερικά σωματικά και σπλαγχνικά νεύρα στις οπίσθιες ρίζες, όπου είτε ανέρχονται ή κατέρχονται ένα έως δύο τμήματα της Λισσαιρείου ατράκτου και συνάπτονται με τα

οπίσθια κέρατα του Νωτιαίου Μουελού (NM). Οι Αδ ίνες καταλήγουν στην επιχείλιο ζώνη με προεκβολές στην πηκτωματώδη ουσία, και οι C ίνες στην πηκτωματώδη ουσία (*substantia gellatinosa*) με παράλληλους κλάδους νευρικών ινών που φέρουν ερεθίσματα απτικά, θερμικά και ιδιοδεκτικά³⁹.

Οι νευράξονες και νευρίτες των νευρικών κυττάρων της φαιάς ουσίας του NM, που δέχονται τα ερεθίσματα, χιαζόμενοι ανέρχονται στο προσθιοπλάγιο τμήμα του νωτιαίου μυελού σχηματίζοντας την νωτιαιο-θαλαμική άτρακτο^{38,39}. Η άτρακτος αυτή χωρίζεται σε δύο αλύσους:

α. την νεο-νωτιαιοθαλαμική, μέσω της οποίας διοχετεύονται τα ερεθίσματα από τις Αδ ίνες και η οποία φθάνει μονοσυναπτικά στον θάλαμο και από εκεί προβάλλει στον σωματοαισθητικό φλοιό μεταφέροντας τα χαρακτηριστικά των επωδύνων ερεθισμάτων,

β. την παλαιο-νωτιαιοθαλαμική, η οποία φέρει τις ώσεις των C ινών και συναπτόμενη με πολλές προβολές με τον

δικτυωτό σχηματισμό του εγκεφαλικού στελέχους φθάνει, ως **δικτυονωτιαία** άλυσσος, στον υποθάλαμο. Η κύρια **κεντρομόλος οδός του πόνου** ανεβαίνει από τον θάλαμο στον εγκεφαλικό φλοιό για να δώσει την γνωστική αντίληψη του πόνου. Από εκεί προβάλει στον επιχείλιο λοβό όπου καλύπτει συναισθηματικά το φαινόμενο του πόνου.

Η απάντηση του εγκεφάλου στο επώδυνο ερέθισμα φέρεται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού με τους **κατιόντες σχηματισμούς** που ξεκινούν από την περιαγωγική φαιά ουσία, το μέσο και πλάγιο δικτυωτό σχηματισμό, και από τον μεγάλο φαιό πυρήνα. Οι κατιούσες άλυσοι, φερόμενες μέσω του οπισθοπλαγίου δεματίου, καταλήγουν στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και εκεί απελευθερώνουν ανασταλτικές νευρορρυθμιστικές ουσίες.

Μερικές από τις Αδ και Σ ίνες που φθάνουν στα οπίσθια κέρατα του NM περνούν στα αντίθετα πρόσθια κέρατα και συνάπτονται με κινητικούς νευρώνες ή ερεθίζουν προγαγγλιακές ίνες του αυτονόμου νευρικού συστήματος, όπως επίσης προβολές από την παλαιονωτιαιοθαλαμική άλυσσο συνάπτονται με το ραβδωτό σώμα. Οι συνάψεις αυτές είναι υπεύθυνες για την κινητική και αυτόνομη νευρική αντίδραση του οργανισμού στον πόνο (εικ. 2).

1.3.3. Τροποποίηση (modulation) των βλαβερών (noxious) ερεθισμάτων

* Περιφερική τροποποίηση

Η ιστική καταστροφή προκαλεί την έκλυση και συσώρευση αλγογόνων ουσιών, όπως είναι οι προσταγλανδίνες, σεροτονίνη, ισταμίνη, βραδυκινίνη, ουσία P, που δρουν ως χημικά και θερμικά ερεθίσματα δημιουργώντας παράλληλα και μηχανικά ερεθίσματα (οίδημα). Τα ποικίλα αυτά ερεθίσματα

διεγείρουν τους υποδοχείς και μεταφέρονται με τις Αδ και Σίνες μέσω των περιφερικών σωματικών και σπλαχνικών νεύρων στα γάγγλια των οπισθίων ριζών και από εκεί δίνουν νευράξονται που εισέρχονται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Η περιφερική διαμόρφωση του πόνου επηρεάζεται από την τοπική αντίδραση του οργανισμού, τα περιφερικά αναλγητικά και την βατότητα της ανατομικής πορείας του πόνου³⁶.

* Κεντρική τροποποίηση

Η θεωρία της πύλης των Melzack και Wall, που περιγράφτηκε το 1965⁴⁰, αποτελεί ορόσημο για την αντιμετώπιση του πόνου. Η θεωρία αυτή υποστηρίζει ότι νευρικοί μηχανισμοί που υπάρχουν στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού λειτουργούν σαν μία δίοδος “πύλη” που μπορεί να ρυθμίζει την αύξηση ή μείωση της ροής των νευρικών ώσεων από τις περιφερικές ίνες στα κύτταρα της νωτιαίας χορδής και ακολούθως δίνουν προβολές στον εγκέφαλο. Έτσι οι επώδυνες ώσεις υπόκεινται στην ρυθμιστική επίδραση της πύλης πριν προκαλέσουν την αντίληψη του πόνου και την απάντηση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σύμφωνα με τη θεωρία της πύλης οι ώσεις που φέρονται με τις εμμύελες νευρικές ίνες τείνουν να κρατούν την πύλη κλειστή, ενώ τα ερεθίσματα που φέρονται με τις αμύελες ίνες Σ την ανοίγουν. Η λειτουργία της πύλης επηρεάζεται από τους κατιόντες ανασταλτικούς μηχανισμούς έτσι ώστε ο πόνος να εμφανίζεται όταν ο αριθμός των επωδύνων ώσεων, που φέρονται με τις Σ νευρικές ίνες, φθάσει σε ένα κρίσιμο όριο (ουδός πόνου) που καθορίζεται από οργανικές και ψυχολογικές παραμέτρους. Βασικό μήνυμα της θεωρίας της πύλης είναι το ότι η ένταση και έκφραση του πόνου μπορεί να επηρεασθεί ακόμη και στο κεντρικό νευρικό σύστημα⁴¹.

Η τροποποίηση του πόνου μπορεί να συμβεί σε όλα τα επίπεδα του ανιόντος σχηματισμού λόγω των πολλαπλών παραπλεύρων συνάψεων και της ύπαρξης υποδοχέων, όπου δρουν ενδογενείς ή εξωγενείς ουσίες που ενισχύουν τους ανασταλτικούς μηχανισμούς του πόνου ή καταστέλλουν τους ευοδωτικούς. Οι υποδοχείς αυτοί είναι κατανεμημένοι σε όλο το νευρικό σύστημα σε διαφορετική συγκέντρωση. Στην σωστή “εκμετάλευσή” τους, διέγερση ή αναστολή τους, επικεντρώνονται η ανακούφιση του πόνου σήμερα. Η κατιούσα διαμόρφωση βοηθά την εξήγηση της επίδρασης των ψυχολογικών παραγόντων και την διερεύνηση του μηχανισμού δράσης μερικών κεντρικώς δρώντων σκευασμάτων που εμφανίζουν αναλγητικές δυνατότητες.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, μεγάλο ενδιαφέρον για τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου έχει η διαμόρφωσή του στην πηκτωματώδη ουσία των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού, όπου φαίνεται να υπάρχει πληθώρα υποδοχέων για ουσίες (και σκευάσματα) που ενισχύουν τους ανασταλτικούς νευρομεταβιβαστές ή καταστέλλουν τους ευοδωτικούς μηχανισμούς⁴² (εικ. 3).

1.4. Απάντηση του οργανισμού στο stress της βλάβης και του πόνου

Η απάντηση του οργανισμού στο τραύμα, τυχαίο ή προγραμμα-τισμένο, είναι η **προσπάθεια προσαρμογής** του οργανισμού στην νέα δεδομένη κατάσταση “απειλής της επιβίωσής του” και ο πόνος^{41,43}.

1.4.1. Απάντηση του οργανισμού στο stress της βλάβης

Η προσπάθεια προσαρμογής του οργανισμού έχει στόχο την αντιρρόπηση των διαταραχών που προξενούνται και διακρίνεται σε **τοπική** και σε **γενικευμένη**.

* **Η τοπική απάντηση** έχει σκοπό την επούλωση του τραύματος, την ανακατασκευή των ιστών και την τοπική άμυνα εναντίον των μικρο-οργανισμών. Περιγράφεται ως οξεία φλεγμονώδης αντίδραση⁴⁴.

* **Η γενικευμένη αντίδραση** έχει σκοπό την διατήρηση των ζωτικών λειτουργιών του οργανισμού, περιγράφεται ως νευροενδοκρινική απάντηση και είναι τυπική νευροφυσιολογική αντίδραση. Χαρακτηρίζεται από την αύξηση της συμπαθητικής και ενδοκρινικής δραστηριότητας, είναι ανάλογη της βαρύτητας του τραύματος και της γενικής κατάστασης του ασθενούς, και συνίσταται στην προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει^{45,46}:

- την αιμοδυναμική ισορροπία, προκαλώντας περιφερική αγγειοσύσπαση και αύξηση των καρδιακών επιδόσεων με την δραστηριοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών του πλάσματος,
- το ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών, μειώνοντας την απέκριση των ούρων και μεταφέροντας το ενδοκυττάριο υγρό στον εξωκυττάριο χώρο, έτσι να διατηρηθεί ο ενδαγγειακός όγκος, με την αύξηση της συμπαθητικής και επινεφριδιακής δραστηριότητας,
- την ενεργειακή ισορροπία, καλύπτοντας τις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες με την υπερέκριση ουσιών που αποδίδουν ενέργεια, (γλυκόζη, γλυκογόνο) ή ορμονών που συμβάλλουν στην απελευθέρωση τους (κορτιζόλη, κατεχολαμίνες).
- την ανοσολογική λειτουργία, με την αύξηση της σύνθεσης πρωτεΐνών οξείας φάσης.

Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου προσαρμογής, δηλαδή της απάντησης του οργανισμού στο stress δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Μέχρι σήμερα είναι γνωστό ότι:

Στην περιοχή του τραύματος υπάρχουν μηχανικά, από την κάκωση, και χημικά ερεθίσματα, διότι η κάκωση των ιστών προκαλεί την απελευθέρωση (από τα μακροφάγα και μονοκύτταρα) ενός πολυπεπτιδίου (ιντερλευκίνη-1) το οποίο είναι υπεύθυνο για την σύνθεση προσταγλανδινών E2 (παράγων που διεγείρει τους πολυπαραγοντικούς υποδοχείς C). Οι σωματικές νευρικές ίνες φέρουν τα ερεθίσματα αυτά στο κεντρικό νευρικό σύστημα και διεγείρουν τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση με αποτέλεσμα την υπερέκκριση φλοιοτρόπου ορμόνης (CRH: corticotropin - releasing hormone) πεπτιδών που δρουν στα σπλάχνα, προοπιομελανοκορτίνης, προλακτίνης, αγγειοτενσίνης και αντιδιουρητικής ορμόνης. Η προοπιομελανοκορτίνη διασπάται στο επίπεδο του υποφυσιακού κυττάρου σε φλοιο-επινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) και β-ενδορφίνη. Η αυξημένη παραγωγή ACTH προκαλεί αύξηση της παραγωγής γλυκοκορτικοειδών. Παράλληλα το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, που ελέγχεται από τον υποθάλαμο, ενεργοποιείται και συμμετέχει στην απάντηση στο stress επιτείνοντας την ορμονική υπερέκριση και προκαλώντας περιφερική αγγειοσύσπαση και αιμοδυναμικές διαταραχές.

Οι αντιδράσεις αυτές συνοδεύονται από αλλαγές στην ομοιόσταση των πρωτεΐνων, που εκδηλώνονται με αρνητικό ισοζύγιο αζώτου, διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, που εκδηλώνονται με υπεργλυκαιμία, κατακράτηση νατρίου και ύδατος, λιπόλυση, για την παραγωγή περισσότερης ενέργειας, και υπερμεταβολισμό, για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών.

Η παραγωγή των αντιδραστικών-ρυθμιστικών ορμονών, κορτιζόλης, κατεχολαμινών και γλυκαγόνου έχει μεγάλη σημασία στην απάντηση του οργανισμού. Η **κορτιζόλη** είναι ζωτικής σημασίας ορμόνη, διότι κατευθύνει την κατανάλωση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς στον εγκέφαλο, διευκολύνει την δράση των κατεχολαμινών και εμποδίζει την υπεραντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Διευκολύνοντας την δράση των κατεχολαμινών ρυθμίζει την αιμοδυναμική ισορροπία κατά την διάρκεια του stress και επειδή δεν καταστέλλει, επί πλέον από τις κατεχολαμίνες, την δράση της ινσουλίνης δεν συμμετέχει στην υπεργλυκαιμία. Έχει υπολογισθεί ότι κατά την περιεγχειρητική περίοδο η αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης φθάνει το 175%. Οι **κατεχολαμίνες** είναι δείκτες της άμεσης απάντησης του οργανισμού σε κάθε στρεσσογόνο κατάσταση (όπως είναι το άγχος, η υπόταση, η υπερκαπνία, η υποθερμία και κάθε τραυματισμός), καταστέλλουν την παραγωγή ινσουλίνης και είναι δείκτες της δραστηριοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η **γλυκαγόνη** και η **ινσουλίνη** ρυθμίζουν τα επίπεδα της κυριώτερης πηγής ενέργειας του οργανισμού, της γλυκόζης.

Η γλυκόζη, είτε ενδογενής ή εξωγενής, μεταβολίζεται σε διοξείδιο του άνθρακα, νερό και ενέργεια (ATP) ή μετατρέπεται και αποθηκεύεται σαν γλυκογόνο ή λίπος. Η ινσουλίνη διευκολύνει την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα, προάγει την σύνθεση γλυκογόνου και παρεμποδίζει τη νεογλυκο-γένεση. Η κορτιζόλη, οι κατεχολαμίνες και η γλυκαγόνη ανταγωνίζονται την δράση της ινσουλίνης και δρώντας συνεργικά αυξάνουν την ενδοηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η αρχική αύξηση της γλυκόζης προέρχεται από την κινητοποίηση του αποθηκευμένου γλυκογόνου. Όταν εξαντληθεί το γλυκαγόνο η υπεργλυκαιμία

επιμένει διότι αυξάνεται η ηπατική παραγωγή και μειώνεται η κάθαρσή της. Αυτή η αύξηση της παραγωγής της γλυκόζης προέρχεται από την ηπατική νεογλυκογένεση που γίνεται με την χρησιμοποίηση των **αμινοξέων**, του **γαλακτικού** και **πυροσταφυλικού οξέος** και της **γλυκερόλης**. Το γαλακτικό και το πυροσταφυλικό οξύ είναι προϊόντα της γλυκόλυσης και γλυκογονόλυσης στους περιφερικούς ιστούς και ειδικά στους μύες, ενώ τα αμινοξέα είναι προϊόντα της αποδομής των πρωτεΐνων και η γλυκερόλη των τριγλυκεριδίων. Δηλαδή προέρχονται από την λιπό-λυση που έχει βρεθεί ότι είναι μια μεγάλη πηγή ενέργειας για τον οργανισμό μετά από βαρύ τραυματισμό. Έτσι, όταν συμβεί τραυματισμός που συνοδεύεται από υποογκαιμία-υποξία και πόνο, προκαλείται αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και διέγερση του υποθαλάμου με αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης των κατεχολαμινών και των καταβολικών ορμονών, όπως κορτιζόλης, ACTH, ADH, GH, cAMP, γλυκογόνου, αλδοστερόνης, ρενίνης, αγγειοτενσίνης II, καθώς και μείωση των αναβολικών ορμονών, όπως ινσουλίνης και τεστοστερόνης. Αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η κατακράτηση νατρίου και ύδατος, η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος, λιπιδίων, κετοσωμάτων και γαλακτικού οξέος. Ο μεταβολισμός και η κατανάλωση O_2 αυξάνουν, ενώ μεταβολικές ουσίες μετακινούνται από τα αποθέματα. Αν οι διαταραχές συνεχισθούν προκαλείται έντονος καταβολισμός και αρνητικό ισοζύγιο αζώτου.

Εκτός από τα ερεθίσματα από την περιοχή του τραύματος, ποικίλες άλλες διαταραχές μπορεί να προκαλέσουν αυτές τις μεταβολές όπως είναι προεγχειρητικά η μερική αφυδάτωση και νηστεία, ο φόβος και το άγχος, διεγχειρητικά η αιμορραγία και η υποθερμία και μετεγχειρητικά ο πόνος, η

μόλυνση, η υποξαιμία, η ακινησία και οι διαταραχές της διούρησης, παρά-γοντες που προκαλούν κυριώς την αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών.

1.4.2. Η απάντηση του οργανισμού στον πόνο

Ο πόνος έχει σκοπό την συνειδητοποίηση του μεγέθους και της βαρύτητας της βλάβης και την καθήλωση του οργανισμού σε κατάσταση ακινησίας (need-state for rest, stillness), έτσι ώστε να μειωθούν οι μεταβολικές ανάγκες και να υπερισχύσει το έργο της νευροενδοκρινικής διέγερσης². Παράλληλα, όμως, ο πόνος επιτείνει την συμπαθητική και ενδοκρινική δραστηριότητα. Από μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα, τα οποία υποβλήθηκαν σε οξύ πόνο, παρατηρήθηκαν οι εξής οργανικές αντιδράσεις^{45,47}:

- από το καρδιαγγειακό αύξηση της συστολικής και διαστολικής πίεσης, της καρδιακής παροχής και συχνότητας, και περιφερική αγγειοσύσπαση,
- από το αναπνευστικό, αύξηση του κυψελιδικού αερισμού, της κατανάλω-σης O_2 και της αναπνευστικής συχνότητας,
- αύξηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος,
- αναστολή της κινητικότητος του εντέρου,
- αύξηση του μυϊκού τόνο και της αντιδραστικής κινητικότητας
- μυδρίαση και εφίδρωση.

Ο μηχανισμός της εμφάνισης του πόνου οφείλεται στην διέγερση των σωματικών και σπλαχνικών υποδοχέων του πόνου από την ιστική βλάβη αλλά και από αυτό το σύνδρομο προσαρμογής. Ακολούθως τα επώδυνα ερεθίσματα μεταφέρονται με τις κεντρομόλες ίνες σε περισσότερα νευροτόμια άνωθεν και κάτωθεν του τραύματος με αποτέλεσμα την εμφάνιση αλλοδυνίας και υπερλγησίας σε μεγαλύτερη

έκταση του σώματος που οδηγούν στην επίταση της νευροενδοκρινικής δραστηριότητας και αύξηση του μυϊκού τόνου. Η αύξηση του μυϊκού τόνου προκαλεί μυϊκή σύσπαση, αύξηση των μεταβολικών αναγκών σε O₂, άθροιση μεταβολικών παραγόντων (γαλακτικό και πυροσταφυλικό οξύ), αναπνευστική δυσχέρεια (δυσκινησία διαφράγματος, σύσπαση θωρακικού τοιχώματος, μείωση της πνευμονικής ενδοτικότητας, ταχύπνοια και υποαερισμό, αδυναμία για βήχα και κατακράτηση των εκκρίσεων. Επακόλουθα είναι η ακινησία του ασθενούς, η εμφάνιση υπερκαπνίας και υποξαιμίας και η επίταση της γενικευμένης απάντησης του οργανισμού.

Ο ερεθισμός των συμπαθητικών νεύρων προκαλεί ταχυκαρδία, αύξηση του όγκου παλμού και του έργου της καρδιάς που επαυξάνουν τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και οδηγούν σε κίνδυνο ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Επίσης, λόγω της μειωμένης κινητικότητας από τον πόνο και την συσσώρευση αιμοπετάλιων αυξάνει ο κινδύνος εν τω βάθει θρομβώσεως. Ο μετεγχειρητικός ειλέος, η ναυτία και ο έμετος μπορεί να οφείλονται, εκτός από την επέμβαση, και στα επώδυνα ερεθίσματα, από τα σπλάγχνα και τους μύες, τα οποία καταστέλλουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος επειδή αναστέλλονται νευρικά αντανακλαστικά που ρυθμίζονται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Ο πόνος μπορεί να προκαλέσει αύξηση του τόνου της ουρήθρας και ουροδόχου κύστης και δυσκολία στην ούρηση.

Η αγωνία, ο φόβος, η απελπισία και οι διαταραχές του ύπνου, που συνοδεύουν τον πόνο επιτείνουν την διέγερση του υποθαλάμου και αυξάνουν την ενδοκρινική απάντηση απάντηση, επιβαρύνοντας τον φαύλο κύκλο. Οι επιπτώσεις αυτές δεν είναι μόνο επιζήμιες και δυσάρεστες για τον ασθενή αλλά παρατείνουν και την διάρκεια νοσηλείας του⁴⁸.

Συμπερασματικά, η επέμβαση προκαλεί την ενδοκρινική απάντηση που έχει σαν αποτέλεσμα την κινητοποίηση ουσιών και απώλεια πρωτεινών. Αυτές οι μεταβολές φαίνεται να έχουν τελεολογικό σκοπό την προσπάθεια επιβίωσης του οργανισμού σε πρωτόγονες συνθήκες^{47,49}. Σήμερα, όμως, όπου σοβαρές φυσιολογικές διαταραχές εμποδίζονται ή θεραπεύονται γρήγορα, η ευεργετική αυτή αντίδραση του οργανισμού όχι μόνο δεν φαίνεται να έχει σκοπιμότητα αλλά μπορεί να αποβεί και επιζήμια στους ασθενείς που έχουν παθολογικά προβλήματα. Έτσι ο Kehlet⁴¹ υποστηρίζει ότι η καταστολή της απάντησης αυτής του οργανισμού, ίσως μειώσει την μετεγχειρητική θνησιμότητα. Αυτό μπορεί να γίνει είτε εμποδίζοντας την ενεργοποίηση του υποθαλάμου, με τον αποκλεισμό των νευρικών οδών, η καταστέλλοντας την απάντηση του υποθαλάμου, με μεγάλες δόσεις οπιοειδών, ή χορηγώντας ουσίες που ανταγωνίζονται αυτές που υπερεκκρίνονται, όπως α- και β- αδρενεργικοί αποκλειστές. Επίσης μεγάλη σημασία στην αντιμετώπιση του stress έχει η θερμοκρασία και υγρασία του περιβάλλοντος, η διατροφή του ασθενούς και κυρίως η ανακούφιση του πόνου, ο οποίος, όπως αναφέρθηκε, προκαλεί περισσότερη επιβάρυνση στο μηχανισμό του stress.

Η εκτίμηση της απάντησης του οργανισμού στο stress γίνεται συνήθως με την μέτρηση των καταβολικών ορμονών (κορτιζόλης, κατεχολαμινών και αυξητικής) και των μεταβολικών προιόντων (γλυκόζης, λιπιδίων, γλυκερόλης, γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος).

1.5. Αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου.

1.5.1 Ιστορική αναδρομή

Οι πρώτες ιστορικές αναφορές για την ανακούφιση του “τραυματικού πόνου” έγιναν από τον Θεόφραστο τον 3ο π.Χ. αιώνα και αφορούσαν το όπιο. Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι το όπιο ήταν γνωστό σαν αναλγητικό στους Σουμερίους περίπου από το 4000 π.Χ. Ο ρόλος της αλκοόλης ως ανακουφιστικού, ηρεμιστικού και υπναγωγού παράγοντα ήταν επίσης γνωστός. Οι μέθοδοι ανακούφισης περιορίζοντο στην τοποθέτηση ψυχρών ή θερμών επιθεμάτων και καταπλασμάτων στην πάσχουσα περιοχή του σώματος ή στην χορήγηση αναγλητικών ουσιών από το στόμα⁵⁰.

Τα τελευταία χρόνια, η εμβάθυνση στους μηχανισμούς του πόνου και στον τρόπο δράσης των αναλγητικών, μαζί με την εξέλιξη της ιατρικής τεχνολογίας και της φαρμακολογίας είχαν σαν αποτέλεσμα την σύνθεση σκευασμάτων με προκαθορισμένες αναλγητικές ιδιότητες και την δυνατότητα χορήγησής τους μέσω άλλων οδών, πιο αποτελεσματικών από ότι η στοματική οδός, καθώς και την εφαρμογή και άλλων ανακουφιστικών μεθόδων^{51,52}.

Επί πλέον η γνώση του συμπτώματος πόνος και η πολύπλευρη δυνατότητα προσπέλασής του ώθησε στην διερεύνηση της πιθανής αναλγητικής δράσης και άλλων σκευασμάτων, που είχαν μεν κύριες δράσεις διαφορετικές από την αναλγησία, αλλά μηχανισμό δράσης που παρενέβαινε στην γένεση, μεταφορά και αντίληψη του πόνου⁵³.

1.5.2. Μηχανισμοί Αναλγησίας

Η ανακουφιστική δράση των αναλγητικών και μη σκευασμάτων εξαρτάται από την δυνατότητα τους να παρεμβαίνουν στην διαμόρφωση του πόνου στα ακόλουθα επίπεδα:

- α. των περιφερικών υποδοχέων**, με σκοπό την καταστολή της διέγερσής τους από τοπικούς παράγοντες, όπως αλγογόνες ουσίες, οίδημα, ισχαιμία⁵⁴,
- β. των αισθητικών νευρικών ινών**, με σκοπό την παρεμπόδιση της μετάδοσης των επιωδύνων ερεθισμάτων⁵⁵,
- γ. του νωτιαίου μυελού**, με σκοπό την διαμόρφωση ή διακοπή της μεταφοράς των ώσεων προς τα ανώτερα κέντρα, μέσω τοπικής δράσης στους υποδοχείς, των οποίων η ενεργοποίηση προκαλεί αναλγησία, είτε μέσω ενίσχυσης των ανασταλτικών μηχανισμών⁵⁶,
- δ. των κεντρικών ανασταλτικών μηχανισμών**, με σκοπό την καταστολή της αντίληψης, συναισθηματικής επένδυσης και απάντησης στον πόνο⁵⁷.

1.5.3. Αναλγητικά σκευάσματα

Με βάσει τα ανωτέρω τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται ως αναλγητικά διακρίνονται σε:

- α. περιφερικά αναλγητικά**, που παρεμβαίνουν στην σύνθεση των αλγογόνων ουσιών και παρεμποδίζουν την διέγερση των τελικών απολήξεων των αμυέλων C και των λεπτών εμμυέλων Aδ νευρικών ινών. Τα σκευάσματα αυτά είναι αποτελεσματικά στον ήπιο και μέτριο πόνο.
- β. τοπικά αναισθητικά**, που επηρεάζουν την διαπερατότητα των διαύλων Νατρίου και καταστέλλουν την αγωγιμότητα των νευρικών ινών στα περιφερικά νεύρα και στις συνάψεις στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Η δράση τους είναι τοπική, και αφορά την πορεία του συγκεκριμένου νεύρου ή την περιοχή κάτωθεν του νευροτομίου όπου ενέθησαν. Τα σκευάσματα αυτά είναι αποτελεσματικά σε σαφώς εντοπισμένο πόνο οιασδήποτε έντασης, αλλά το αναλγητικό τους αποτέλεσμα συνοδεύεται από αναλόγου βαθμού και έκτασης αναισθητική δράση⁵⁹.

γ. οπιοειδή, τα οποία δρουν συνδεόμενα με τους υποδοχείς οπιοειδών που βρίσκονται άφθονοι στο νευρικό σύστημα. Διακρίνονται σε αγωνιστές, αγωνιστές-ανταγωνιστές και σε μερικούς αγωνιστές. Ως προς την αναλγητική τους ισχύ κατατάσσονται σε ήπια και ισχυρά. τα οπιοειδή είναι αποτελεσματικά στον ισχυρό και έντονο πόνο, είτε σωματικό είτε σπλαχνικό⁶⁰.

δ. βιοηθητικά αναλγητικά, που ενισχύουν τους ανασταλτικούς μηχανισμούς (σεροτονίνης, αδρεναλίνης, GABA) ή παρεμβαίνουν στην καταστολή του φλοιού και είτε επηρεάζουν την συναισθηματική φόρτιση του πόνου, είτε ανακουφίζουν συνοδά συμπτώματα της πάθησης ή του τραύματος που επιβαρύνουν και μειώνουν τον ουδό του πόνου.

1.5.4. Οδοί χορήγησης αναλγητικών

Οι οδοί χορήγησης των αναλγητικών σκευασμάτων για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου είναι⁶²:

- **από το στόμα, το ορθό και υπογλωσσίας:** Συνήθως χρησιμο-ποιούνται κατά την 3η-4η μετεγχειρητική μέρα, σε μέτριο πόνο και στα παιδιά.
- **διαρρινικά και διά εισπνοής:** Είναι αποτελεσματικές οδοί για την ανακούφιση του μέτριου πόνου σε ασθενείς που συνεργάζονται.
- **διαδερμικά, υποδόρια, ενδομυϊκά και ενδοφλέβια:** Είναι οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες οδοί για την ανακούφιση του άμεσου μετεγχειρητικού πόνου.
- **ενδορραχιαία (επισκληριδίως και υπαραχνοειδώς):** Είναι χρήσιμες οδοί για την ανακούφιση του ισχυρού πόνου. Πλεονεκτούν διότι μέσω αυτών χορηγείται σημαντικά μικρότερη δόση αναλγητικού. Κατάλληλες για την χορήγηση

οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών καθώς και ουσιών με κεντρική δράση και συμβατό pH. Για την αποτελεσματικότερη χρήση των οδών αυτών συνήθως τοποθετείται καθετήρας στον επισκληρίδιο ή υπαραχνοειδή χώρο.

- **διήθηση περιφερικών νεύρων ή πλεγμάτων, και ενδοπλεύρια χορήγηση:** Είναι χρήσιμες οδοί για την ανακούφιση επεμβάσεων των άκρων με μέτριο προς ισχυρό πόνο. Η ενδοπλεύρια οδός αναφέρεται αποτελεσματική σε επεμβάσεις της άνω κοιλίας. Παρατεταμένη χορήγηση μέσω των οδών αυτών μπορεί να γίνει με την τοποθέτηση καταλλήλου καθετήρα.

1.5.5. Μέθοδοι αντιμετώπισης μετεγχειρητικού πόνου

Οι μέθοδοι ανακούφισης του μετεγχειρητικού πόνου διακρίνονται σε φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές^{36,51,62}.

*** Φαρμακευτικές μέθοδοι:**

- **συστηματική χορήγηση σκευασμάτων:** με τη μέθοδο αυτή τα αναλγητικά χορηγούνται μέσω όλων των οδών σε τακτά και μη χρονικά διαστήματα. Είναι η συνηθέστερη μέθοδος χορήγησης των οπιοειδών, περιφερικών αναλγητικών και βιοηθητικών σκευασμάτων (σε συνδυασμό με τα προηγούμενα και ανάλογα με τις μετεγχειρητικές ανάγκες).
- **ελεγχόμενη από τον ασθενή ή κατ' επίκληση αναλγησία (PCA=patient-controlled analgesia):** Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται μέσω της ενδοφλέβιας, υποδόριας και ενδορραχιαίας οδού και τα οπιοειδή είναι τα σκευάσματα επιλογής. Ο ασθενής μέσω προγραμματισμένης αντλίας ρυθμίζει την αναλγησία του, ταυτόχρονα ή όχι και με συνεχή έγχυση του αναλγητικού μέσω της αντλίας.

- **τοπική και περιοχική αναλγησία:** Με την μέθοδο αυτή εγχέονται τοπικά αναισθητικά εφ' άπαξ ή συστηματικά μέσω καθετήρων, σε περιφερικά νεύρα ή πλέγματα καθώς και στον ενδοραχιαίο χώρο. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται συνήθως σε επεμβάσεις επιφανείας σώματος, άκρων και κοιλίας.
- **μη φαρμακευτικές μέθοδοι αναλγησίας:**

Οι μη φαρμακευτικές μέθοδοι⁶³ αναλγησίας αναφέρονται σε:

- ενημέρωση, εκπαίδευση και ενθάρυνση των ασθενών⁶⁴
- χαλάρωση και ύπνωση
- χειρομαλάξεις και ψυχρά ή θερμά επιθέματα
- διαδερμικό ηλεκτρικό ερεθισμό (TENS: transdermal electrical stimulation)⁶⁵.

1.5.6. Επιλογή αναλγητικού και μεθόδου αναλγησίας

- Η επιλογή του **αναλγητικού σκευάσματος** εξαρτάται κυρίως από⁶⁶:
 - την ένταση του πόνου
 - τις παρενέργειες του σκευάσματος
 - την κατάσταση του ασθενούς
- Η επιλογή της **μεθόδου αναλγησίας** εξαρτάται από^{51,66}:
 - την θέση της επέμβασης
 - την ένταση του πόνου
 - την διάρκεια του μετεγχειρητικού πόνου
 - την φυσική κατάσταση του ασθενούς
 - την δυνατότητα εφαρμογής της μεθόδου (εκπαιδευμένο προσωπικό και κατάλληλος εξοπλισμός)
 - τις επιπλοκές της τεχνικής και το κόστος.

1.6. Αξιολόγηση μετεγχειρητικού πόνου

Όπως διατύπωσε ο Wolff⁶⁷: “δεν είναι εύκολο να μετρήσει κάποιος κάτι αν δεν είναι σίγουρος τί κάποιος άλλος μετράει”. Η δήλωση αυτή καλύπτει όλο το πεδίο του πόνου, ακόμη και τον πειραματικό πόνο. Οι δυσκολίες της αξιολόγησης του πόνου προέρχονται από το ότι τόσο η έκφραση του πόνου όσο και η εκτίμησή του επηρεάζονται από υποκειμενικούς παράγοντες ενώ δεν υπάρχει “μονάδα” μέτρησης του πόνου. Επίσης, ο πόνος μπορεί να προκαλέσει φυσιολογικές διαταραχές, που σχετίζονται κυρίως με την αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές, που όμως δεν μπορούν να χαρακτηρισθούν ως αποκλειστικά συνοδά συμπτώματα του πόνου καθότι παρουσιάζονται και σε άλλες καταστάσεις. Έτσι οι διαταραχές αυτές δεν αποτελούν αναμφίβολες ενδείξεις της βαρύτητας του μετεγχειρητικού πόνου^{68,69,70}.

1.6.1. Γενικές αρχές

Πιθανόν η εγκυρότερη προσέγγιση για μία αντικειμενική εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου είναι η εκτίμηση της μείωσης της αντίστοιχης για την περιοχή φυσιολογικής κινητικότητας. Επίσης, η εκτίμηση από παρα-τηρητές είναι έγκυρη, παρότι η αξιοπιστία των παρατηρήσεων αμφισβητείται για την πρώτη κυρίως μετεγχειρητική μέρα όπου οι ασθενείς είναι ανίκανοι να εκφράσουν τί ακριβώς αισθάνονται. Η μελέτη του μετεγχειρητικού πόνου αφορά την αποτελεσματικότητα φαρμάκων ή μεθόδων και την πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών ή επιπλοκών τους. Οι μέθοδοι μελέτης του πόνου διακρίνονται σε **ανοικτές** και σε **διπλές-τυφλές**:

α. Στις ανοικτές μελέτες εξετάζεται η αποτελεσματικότητα ενός σκευάσματος ή μιας μεθόδου. Οι ανοκτές μελέτες ενώ έχουν αξία για την περαιτέρω χρήση του σκευάσματος ή εφαρμογή της μεθόδου, εντούτοις δεν σχετίζουν τα αποτελέσματα με άλλες μεθόδους ή σκευάσματα, και έχουν το μειονέκτημα της παρεμβολής του υποκειμενικού παράγοντα.

β. Οι διπλές - τυφλές μελέτες, θεωρούνται πιο αξιόπιστες, διότι ούτε ο ασθενής ούτε ο μελετητής γνωρίζουν το σκεύασμα ή την μέθοδο που συγκρίνεται, και έτσι παρακάμπτεται ο υποκειμενικός παράγοντας καθώς και η ήδη υπάρχουσα γνώση.

Οι συγκριτικές μελέτες περιλαμβάνουν ομάδες ασθενών που πρέπει να είναι συγκρίσιμες ως προς τα δημογραφικά τους στοιχεία (βάρος, ηλικία, φύλο), το είδος της επέμβασης και αναισθησίας και κατά το δυνατόν και την προσωπικότητά τους, και αφορούν:

α. την ομάδα μελέτης του σκευάσματος ή μεθόδου.

β. την ομάδα Placebo, που παρά κάποιους ηθικούς ενδοιασμούς θεωρείται απαραίτητη διότι πιθανόν κάποιο σκεύασμα ή μέθοδος να δράσουν “αναλγητικά” όπως το Placebo ή να παρατηρηθούν παρενέργειες λόγω άλλων παραγόντων, των οποίων αξιόπιστος μάρτυρας θα είναι η ομάδα του Placebo.

γ. Την ομάδα ελέγχου, που περιλαμβάνει την αναφορά του υπό εξέταση αντικειμένου προς γνωστό και αποδεκτό αναλγητικό σκεύασμα ή μέθοδο.

Το πρωτόκολλο, είτε χορήγησης του σκευάσματος ή εφαρμογής της μεθόδου, πρέπει να είναι ίδιο και στις τρείς ομάδες, και οι ασθενείς να είναι ενημερωμένοι σχετικά με την μελέτη και τους σκοπούς της.

1.6.2. Μέθοδοι αξιολόγησης του πόνου

Οι μέθοδοι εκτίμησης του πόνου είναι ποσοτικές και ποιοτικές και διακρίνονται σε υποκειμενικές και αντικειμενικές.

***Υποκειμενικές**, κατά τις οποίες :

1. Ο ασθενής εκτιμά την ένταση του πόνου του,
2. Ο ασθενής εκτιμά τον βαθμό ανακούφισής του πόνου.
3. Υπολογίζεται το χρονικό διάστημα που ο ασθενής ζητά πάλι αναλγησία,
4. υπολογίζεται το συνολικό ποσό αναλγητικών που ζητήθηκε στο ίδιο χρονικό διάστημα, συνήθως 24ωρο.

***Αντικειμενικές , στις οποίες :**

1. ένας παρατηρητής εκτιμά την ένταση του πόνου του ασθενούς,
2. εκιμάται η δυνατότητα κινήσεων ανάλογων προς την απέμβαση.

Η ποσοτική μέτρηση του πόνου κυρίως με λεκτικές ή μη λεκτικές μεθόδους:

***Υποκειμενικές λεκτικές μεθόδοι**

Ο Huskisson⁷¹ παρατήρησε ότι οι ασθενείς περιγράφουν καλύτερα το αν ο πόνος τους έχει βελτίωση ή επιδείνωση με λεκτικές μεθόδους.

Η πλέον αποδεκτή μέθοδος στην ομάδα αυτή, είναι η τεσσάρων σημείων ΛΕΚΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ =VRS (Verbal rating scale) στην οποία αντιστοιχεί :

0= καθόλου, 1=ήπιος, 2= μέτριος, 3= ισχυρός πόνος.

Μια άλλη λεκτική κλίμακα εκτίμησης της ανακούφισης του πόνου, που επίσης χρησιμοποιείται ευρέως, είναι αυτή των τεσσάρων σημείων, όπου σημειώνεται άριστη (4), καλή (3), μέτρια (2), πτωχή (1), καθόλου (0).

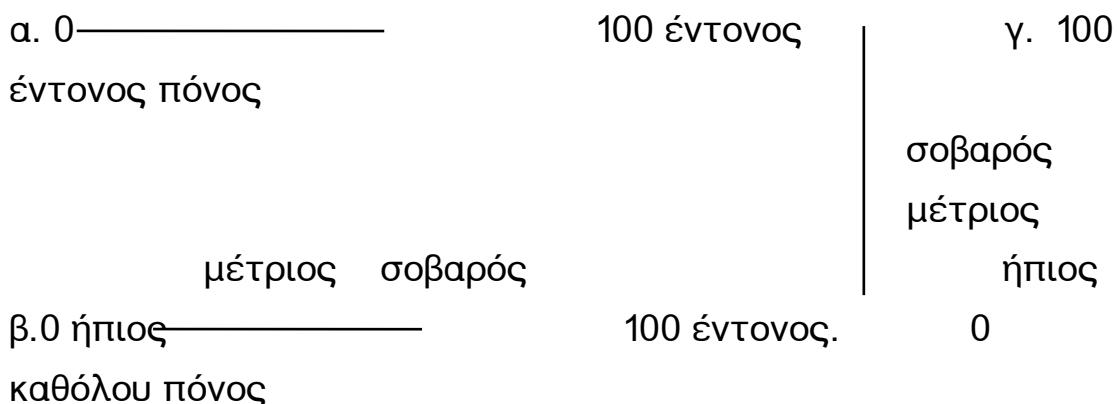
Άλλη μέθοδος εκτίμησης της ανακούφισης του πόνου είναι αυτή που στοχεύει στο να επιτευχθεί το 50% της ανακούφισης.

Άλλες πάλι, γνωστές λεκτικές κλίμακες είναι η τεσσάρων κατηγοριών σκάλες που χρησιμοποίησε ο Payne⁷² και το ερωτηματολόγιο του Mc Gill⁷³, που όμως έχουν χρησιμοποιηθεί περιορισμένα στην μέτρηση του μετεγχειρητικού πόνου.

Όλες οι λεκτικές κλίμακες, παρότι χρησιμοποιούν λέξεις κατά το δυνατόν απλές, έχουν το μειονέκτημα της ερμηνείας των εννοιών των λέξεων διαφορετικά από τον κάθε ασθενή και της εξάρτησης της αξιοπιστίας τους από την πνευματική διαύγεια του ασθενούς.

*Υποκειμενικές μη λεκτικές μεθόδοι

Η πλέον καθιερωμένη υποκειμενική μη λεκτική μέθοδος είναι η ευθύγραμμος ή οπτική αναλογική κλίμακα=VAS (visual analogue scale) :



Στις κλίμακες αυτές των 100mm ο ασθενής καλείται να σημειώσει το σημείο που αντιπροσωπεύει την ένταση του πόνου του. Πρόβλημα σε αυτή την μέθοδο είναι το ότι ο ασθενής δεν πρέπει να θυμάται την προηγούμενη ένδειξη, καθώς επίσης και οι τυχόν ακαθόριστες απαντήσεις του.

Εκτίμηση από παρατηρητή με λεκτικές μεθόδους

Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, και ιδιαίτερα μετά μεγάλες επεμβάσεις, συχνά ο ασθενής δεν είναι σε θέση να

εκφράσει τι αισθάνεται ή να μη μπορεί να συνεργασθεί στην βαθμολόγηση της VAS. Στις περιπτώσεις αυτές, καθορισμένος παρατηρητής εκτιμά τον πόνο με κριτήρια την συμπεριφορά του ασθενούς ή την επίδραση του πόνου στην κινητικότητά του. Η επιλογή των κριτηρίων εξαρτάται από το είδος της επέμβασης. Μια άλλη μέθοδος παρατηρητού προτάθηκε από τους Cupta και Dundee⁷⁴ η οποία βασίζεται στην έκφραση του προσώπου του ασθενούς, στην κινητικότητά του και στην δραστηριότητα του συμπαθητικού.

*Αλλες μεθόδοι αξιολόγησης του πόνου

Ο συνδυασμός υποκειμενικών μεθόδων και εκτίμησης παρατηρητού, η μέτρηση των αναπνευστικών λειτουργιών, η σύγκριση των επί πλέον χορηγούμενων αναλγητικών, η ένδειξη του πόνου με χρώματα, η εφαρμογή επώδυνων ερεθισμάτων πίεσης-θερμοκρασίας ή ηλεκτρικών διεγέρσεων σε σύγκριση με τον υπάρχοντα πόνο είναι μεθόδοι που επίσης χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του πόνου. Σημειωτέον ότι στις πειραματικές μεθόδους εκτίμησης του πόνου λείπει το στοιχείο της συναισθηματικής φόρτισης του ασθενούς.

1.6.3. Βασικές αρχές επιλογής μεθόδων αξιολόγησης του πόνου

Οι λεκτικές κλίμακες φαίνονται ευκολότερες από την οπτική ανάλογο κλίμακα, αλλά οι λέξεις που χρησιμοποιούνται περιορίζουν την έκφραση της ευαισθησίας του ασθενούς, παρότι μελέτες που έχουν συγκρίνει τις δύο μεθόδους δεν έδειξαν ότι υπάρχουν μεγάλες διαφορές. Ολες όμως, κατάληξαν στο ότι η VAS έχει μεγαλύτερο εύρος ευαισθησίας από την VRS και επι πλέον η μέτρηση των χιλιοστών και η

σύκγριση των τιμών δίνει δυνατότητα περαιτέρω ανάλυσης των αποτελεσμάτων με διαφόρους τρόπους, όπως :

1. Σύγκριση των απολύτων τιμών

2. Σύγκριση της διαφοράς των τιμών πριν και μετά την αναλγησία με αφαίρεση της δεύτερης από την “προ-αναλγητική”. Η διαφορά αυτή λέγεται “διαφορά έντασης πόνου”=ΔΕΠ (PID: pain intensity difference) και εκφράζεται με απόλυτο αριθμό. Οι ΔΕΠ μπορεί να αθροισθούν και να συγκριθεί το άθροισμα των ΔΕΠ (ή SPID : sum of the PID)

3. Άθροιση των απολύτων τιμών της ανακούφισης του πόνου δίνοντας ένα ολικό βαθμό αναλγησίας=ΟΒΑ (TOTPAR : total pain relief score), όταν η οπτική κλίμακα χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αναλγησίας.

Πάντως, για τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες μετεγχειρητικές ώρες, πέραν από τις παραπάνω μεθόδους θεωρείται απαραίτητη και η εκτίμηση από παρατηρητή ενώ η εκτίμηση των αναπνευστικών λειτουργιών, παρ'όλο ότι είναι καθοριστική, είναι δύσκολη και ταυτόχρονα κουραστική⁶⁸.

Ένα σημαντικό πρόβλημα στις μεθόδους που αξιολογούν τον πόνο είναι οι ώρες του ύπνου του ασθενούς, όπου συνήθως δεν σημειώνεται κανένας βαθμός.

1.6.4 Αξιολόγηση ανεπιθύμητων επιδράσεων

Κάθε φάρμακο και αναλγητική μέθοδος έχουν ένα φάσμα παρενεργειών και επιπλοκών, από τις οποίες άλλες είναι αναμενόμενες και άλλες σπανιότερες, και ως εκ τούτου μη αναμενόμενες. Σε κάθε μελέτη αξίζει να σημειώνονται όλα τα ανεπιθύμητα συμβάματα άσχετα προς την ένταση και συχνότητά τους, δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα της

ελεγχόμενης μεθόδου αναλγησίας πρέπει να εκτιμάται και ως προς το ποσοστό συμβαμάτων που μπορεί να παρουσιάσει⁶⁸.

Οι αντίστοιχες ερωτήσεις και παρατηρήσεις προς τον ασθενή θα εξαρτηθούν από το φαρμακολογικό προφίλ του σκευάσματος ή την ακολουθούμενη τεχνική μεθόδου.

Η αξιολόγηση των συμβαμάτων εξαρτάται από τις συνθήκες και το υλικό της μελέτης. Για παράδειγμα, η ναυτία και ο ίλιγγος συνήθως δεν ενοχλούν τους κλινήρεις ασθενείς σε αντίθεση με τους περιπατητικούς, ή η αμνησιακή δράση ενός φαρμάκου δεν θα επιτρέψει στον ασθενή να συγκρίνει και να διευκρινίσει τυχόν διαφορές.

Η βαρύτητα μερικών συχνών παρενεργειών μπορεί να μετρηθεί με ανάλογες κλίμακες. Για την υπνηλία συνήθως χρησιμοποιείται η ακόλουθη κλίμακα όπου :

0: ασθενής αφυπνισμένος και ζωηρός.

1: ασθενής αφυπνισμένος αλλά όχι ζωηρός,

2: ασθενής με υπνηλία

3: ασθενής κοιμισμένος αλλά αφυπνίσιμος και

4: ασθενής κοιμισμένος και μη αφυπνίσιμος.

Η οπτική κλίμακα μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της υπνηλίας. Με ανάλογες κλίμακες εκτιμώνται η ναυτία, ο έμετος, η επαφή του ασθενούς με το περιβάλλον κ.α.

2. ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

2.1 Ιστορική αναδρομή

Η επισκληρίδιος οδός χορήγησης σκευασμάτων χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1885 με την χορήγηση κοκαΐνης από τον Korning στην κοκκυγική μοίρα της σπονδυλικής στήλης⁷⁵. Από τότε έγιναν συνεχείς προσπάθειες για την ασφαλή εκμετάλλευση του επισκληρίδιου χώρου, κυρίως στην περιοχή της οσφύος. Από το 1931 αρχίζει να καθιερώνεται η επισκληρίδιος έγχυση τοπικών αναισθητικών για την διεξαγωγή χειρουργικών επεμβάσεων, και από το 1933 η συνεχής έγχυση σκευασμάτων μέσω ουρητηρικών αρχικά καθετήρων⁷⁶.

Το 1979 οι Wang⁷⁷ και Behar⁷⁸ πρώτοι χορηγούν στον νωτιαίο σωλήνα (υπαραχνοειδώς ο πρώτος και επισκληρίδια, ο δεύτερος) μορφίνη επιτυγχάνοντας εξαιρετική μετεγχειρητική αναλγησία. Έκτοτε και με την κατασκευή λεπτών πολυουρεθανικών καθετήρων η επισκληρίδιος οδός χορήγησης σκευασμάτων έχει καθιερωθεί στα περισσότερα κέντρα σαν μέθοδος επιλογής για την ανακούφιση του οξέως μετεγχειρητικού πόνου και ιδιαίτερα μετά από βαρείες μεγάλες επεμβάσεις. Επίσης χρησιμοποιείται και για την ανακούφιση του χρόνιου πόνου καλοήθους ή κακοήθους αιτιολογίας⁷⁹.

2.2 Ανατομία επισκληρίδιου χώρου

Ο επισκληρίδιος χώρος⁸⁰ βρίσκεται μεταξύ των σωμάτων των σπονδύλων, των τόξων, των αποφύσεων και του ωχρού συνδέσμου. Αρχίζει από την βάση του κρανίου και τελειώνει στον ιεροκοκκυγικό σύνδεσμο. Επικαλύπτεται από τα δύο πέταλα της σκληράς μήνιγγας που σχηματίζονται από την διαιρεση της στο μεγάλο τρήμα στην βάση του κρανίου. Το εξωτερικό πέταλο σχηματίζει το περιόστεο του νωτιαίου σωλήνα και το εσωτερικό την σκληρά μήνιγγα. Ο επισκληρίδιος χώρος περιέχει λεπτά φλεβικά πλέγματα, λίπος, συνδετικό ιστό και νωτιαία νεύρα.

Η απόσταση του επισκληριδίου χώρου από το δέρμα είναι κατά μέσον όρο 4-6 cm σε άτομα φυσιολογικής διάπλασης. Το έυρος αυτού του χώρου αυξάνει εκ των άνω και γίνεται μεγαλύτερο στην οσφυϊκή και κυρίως στην ιεροκοκκυγική χώρα. Η πίεση στον χώρο αυτό σε υγιή άτομα και μη εγκύμονες γυναίκες είναι αρνητική, περίπου στο -1cmH20.

2.3 Τεχνική προσπέλασης του επισκληρίδιου χώρου

Ο επισκληρίδιος χώρος είναι ένας άσηπτος καλώς προστατευόμενος από την φύση χώρος του οποίου η προσπέλαση απαιτεί ανατομική γνώση της περιχής και τήρηση όλων των κανόνων ασηψίας και αντισηψίας λόγω της γειτνίασης του με μεγάλης σημασίας όργανα^{80,81}.

Η πραγματοποίηση της επισκληριδίου προσπέλασης μπορεί να γίνει με τον ασθενή σε καθιστή ή πλάγια θέση. Και στις δύο περιπτώσεις η ράχη, η κεφαλή και τα κάτω άκρα κάμπτονται προς την κοιλιά, με σκοπό την διεύρυνση των μεσακανθίων διαστημάτων και την ευκολότερη διείσδυση της βελόνης. Η προσπέλαση του επισκληρίδιου χώρου είναι δυνατή σε όλο το μήκος του σπονδυλικού σωλήνα ανάλογα με τις ανάγκες.

Η παρακέντηση του επισκληριδίου χώρου γίνεται συνήθως με βελόνη Τυοήγ, που είναι μια βελόνα με κυρτό και αμβλύ άκρο για να μειώνεται ο κίνδυνος της τρώσης της σκληρά μήνιγγας. Η αναγνώριση του επισκληριδίου χώρου κατά την παρακέντηση στηρίζεται στην αρνητική πίεση που υπάρχει σ' αυτό το χώρο και γίνεται με τις μεθόδους:

- **της ξαφνικής απώλειας της αντίστασης**, ενώ προωθείται ελαφρά το έμβολο σύριγγας που περιέχει αέρα και κατάλληλο υγρό, και
- **της κρεμαμένης σταγόνας**, δηλ. σταγόνας που έχει τοποθετηθεί στο ελεύθερο στόμιο της βελόνης και η οποία αναρροφάται αυτόματα μόλις το άλλο άκρο της εισέλθει στον επισκληρίδιο χώρο.

Μέσω του αυλού της βελόνης και ανάλογα με την διάμετρο του αυλού της βελόνης, προωθείται ο κατάλληλος καθετήρας σε συνολικό μήκος περίπου 10-15 cm με κεφαλική φορά. Ο καθετήρας στερεώνεται στο δέρμα αμέσως μετά την έξιδό του, προκειμένου για μετεγχειρητική αναλγησία, ή ενταφιάζεται υποδορίως προς το κοιλιακό τοίχωμα, σε περιπτώσεις μακράς διάρκειας αναλγησίας διά της οδού αυτής. Το εξωτερικό άκρο του καθετήρα συνδέεται με προστατευτικό φίλτρο που φέρει υποδοχή για την έγχυση των καταλλήλων σκευασμάτων.

Μετά την παρακέντηση του χώρου και πριν την τοποθέτηση του καθετήρα απαραίτητη είναι η αναρρόφηση για τον έλεγχο πιθανής τρώσης της σκληράς μήνιγγας και εκροής εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

2.4. Σκευάσματα χορηγούμενα επισκληριδίως

Τα συνηθέστερα σκευάσματα που χορηγούνται στον επισκληρίδιο χώρο για να προκαλέσουν ανακούφιση του πόνου

είναι τα τοπικά αναισθητικά, τα κορτικοειδή και τα οπιοειδή. Τελευταία χορηγούνται και άλλα σκευάσματα, όπως η κλονιδίνη, η κεταμίνη και μια υδατοδιαλυτή βενζοδιαζεπίνη (Μιδαζολάμη)^{11,82}.

2.5. Μηχανισμός επισκληριδίου δράσης φαρμάκων:

Τα σκευάσματα που ενίενται στον επισκληρίδιο χώρο διαπερνούν την σκληρά μήνιγγα και τα έλυτρα των νεύρων και δρουν είτε στις νευρικές ίνες, όπου διακόπτουν την αγωγιμότητά τους (τοπικά αναισθητικά), είτε στις κυτταρικές μεμβράνες αποσυμφορίζοντας το οίδημα της περιοχής (κορτικοειδή) ή στα συστήματα υποδοχέων και νευρορρυθμιστών του νωτιαίου μυελού. Ένα μέρος της ποσότητας των σκευασμάτων αυτών απορροφάται και από το φλεβικό δίκτυο και δρα μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό φέρεται κεντρικότερα με την κίνηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού^{80,81} (εικ. 4, 5).

Η διέλευση διά της κυτταρικής μεμβράνης εξαρτάται από το μοριακό βάρος και το σχήμα του μορίου της ουσίας, ενώ η ταχεία αποτελεσματικότητα των κεντρικώς δρώντων σκευασμάτων εξαρτάται από την λιποφιλικότητά τους.

2.6. Πλεονεκτήματα επισκληριδίου αναλγησίας

Με την επισκληρίδιο οδό επιτυγχάνεται σχεδόν άριστη και μακράς διάρκειας αναλγησία, με μικρές δόσεις οπιοειδών ή άλλων ουσιών, που δρουν από ευθείας στους ειδικούς μηχανισμούς αναστολής του πόνου. Η επισκληρίδιος οδός πλεονεκτεί έναντι της υπαραχνοειδούς χορήγησης διότι δεν επηρεάζει την ακεραιότητα της σκληράς μήνιγγας και επιτρέπει την ασφαλέστερη χρήση καθετήρων για μεγάλο χρονικό διάστημα^{80,82}.

2.7. Μειονεκτήματα επισκληριδίου αναλγησίας

Τα προβλήματα που μπορεί να προκύψουν από την χρησιμοποίηση της επισκληριδίου οδού συνήθως οφείλονται:

*** στην τεχνική**, και αφορούν:

- αδυναμία προσπέλασης,
- τρώση ή ερεθισμό σκληράς μήνιγγας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση εντόνου κεφαλαλγίας,
- ολική υπαραχνοειδή έγχυση του σκευάσματος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση επιπλοκών από υπερδοσολογία
- εμβολή αέρος
- δημιουργία αιματώματος ή αποστήματος στον επισκληρίδιο χώρο
- τραυματισμό νεύρων ή του νωτιαίου μυελού
- μηνιγγίτιδα ή μηνιγγιτισμό.

*** στον καθετήρα**, και αφορούν:

- αποτυχία τοποθέτησης
- διολίσθηση του άκρου εκτός του χώρου από τα μεσοσπονδύλια τρήματα ή είσοδός του στον υπαραχνοειδή χώρο
- κάκωση μορίων περιοχής
- φλεγμονή
- διατομή του καθετήρα εντός του χώρου
- πιεστικά φαινόμενα στις νευρικές ρίζες ή τον νωτιαίο μυελό
- μηνιγγίτιδα ή μηνιγγιτιδικές αντιδράσεις

*** στα χορηγούμενα σκευάσματα**,

οπότε οφείλονται στις φαρμακολογικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των σκευασμάτων, λόγω της αγγειοβρίθειας του χώρου, της δόσης και της πιθανής ασυμβατότητάς τους με τους ιστούς (λόγω αλκαλικότητας ή οξύτητάς τους).

* Οι αντενδείξεις της επισκληριδίου προσπέλασης, είναι σχετικές ή απόλυτες και αφορούν:

- φλεγμονή στην πάσχουσα περιοχή
- αιμορραγική διάθεση
- άρνηση του ασθενούς
- προϋπάρχουσες νευρολογικές παθήσεις
- ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης
- υποογκαιμία

3. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

3.1. ΟΠΙΟΕΙΔΗ

3.1.2. Εισαγωγικά

Τα οπιοειδή είναι τα αναλγητικά που κυρίως χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου. Ο όρος οπιοειδές αναφέρεται σε κάθε φαρμακευτική ουσία που εμφανίζει συγγένεια προς τους οπιοειδείς

υποδοχείς. Η ονομασία οπιοειδές προέρχεται από την ελληνική λέξη οπός, που σημαίνει ξηρός χυμός από το φυτό παπαρούνα (*Papaver somniferum*), το οποίο από τους Σουμέριους καλείτο “*Hu Gil*” (φυτό της χαράς)^{50,83}.

Επίσημα η χορήγηση του οπίου για μετεγχειρητική αναλγησία συνταγογραφήθηκε για πρώτη φορά τον 9ο αιώνα στην Ιατρική σχολή του Salerno. Τον 16^ο αιώνα ο Paracelsius συνταγογράφησε το λαύδανο (περιεκτικότητα 10% σε όπιο), και το 1803 ο γερμανός φαρμακοποιός Sertuner απομόνωσε ένα αλκαλοειδές του οπίου το οποίο ονόμασε **Μορφίνη**, από το όνομα του Έλληνα θεού του ύπνου και του ονείρου. Από τότε απομονώθηκαν και συντέθηκαν πολλά οπιοειδή, των οποίων η χρήση εξαπλώθηκε με την κατασκευή της σύριγγας από τους Wood και Pravaj το 1853. Χαρακτηριστικές φαρμακολογικές δράσεις των οπιοειδών είναι η αναλγησία, η ευφορία και η ηρεμία που προσφέρουν. Γρήγορα όμως εμφανίσθηκαν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες και τα επακόλουθα της χρήσης τους, έτσι ώστε κατά τον Γαλλο-Πρωσικό πόλεμο και τον εμφύλιο της Αμερικής ο εθισμός στην μορφίνη να ονομάζεται “νόσος των στρατιωτών”⁸⁴.

3.1.3. Ταξινόμηση των οπιοειδών

Τα οπιοειδή κατατάσσονται:

α. ανάλογα με την προέλευσή τους σε:

- φυσικά εκχυλίσματα, όπως η μορφίνη, κωδεΐνη, παπαβερίνη
- ημισυνθετικά, όπως η ηρωΐνη, υδρομορφόνη
- συνθετικά, όπως η λεβορφανόλη, πενταζοκίνη, ναλμπουφίνη, φεντανύλη, μεθοδόνη, ναλοξόνη.

β. ανάλογα με την ισχύ δράσης τους σε:

- **ήπια**, όπως η κωδεΐνη, πενταζοκίνη, προποξυφαίνιο

ισχυρά, όπως η μορφίνη, ηρωίνη, λεβορφανόλη, μεθαδόνη, φεντανύλη

γ. ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης τους σε:

- **Αγωνιστές**, που ενεργοποιούν τους οπιοειδείς υποδοχείς μιμούμενα την δράση των ενδογενών οπιοειδών, όπως η μορφίνη, ηρωίνη, μεθαδόνη, φεντανύλη.
- **Ανταγωνιστές**, που εμποδίζουν την ενεργοποίηση των υποδοχέων και αναστέλλουν την δράση των άλλων οπιοειδών, όπως η ναλοξόνη.
- **Αγωνιστές-ανταγωνιστές**, που ανταγωνίζονται την δράση των αγωνιστών ενώ ενεργοποιούν άλλο είδος υποδοχέων οπιοειδών, όπως η πενταζοκίνη, η ναλμπουφίνη.
- **Μερικούς αγωνιστές**, που αντιδρούν μερικώς με τους υποδοχείς των οπιοειδών, όπως η μπουμπρενορφίνη.

3.1.4. Μηχανισμός δράσης οπιοειδών

Ο μηχανισμός δράσης των οπιοειδών εξηγείται με βάση⁸⁵ τη:

α. Δομή του μορίου τους

κοινό χαρακτηριστικό του μορίου όλων των οπιοειδών είναι ο δακτύλιος γ-φαινυλο-N-πιπεριδίνη. Τα οπιοειδή είναι συνθετικές τρισδιάστατες ουσίες που υπάρχουν σε δύο οπτικά ισομερή, με δραστικές ουσίες τα αριστερόστροφα. Μεταβολές του δραστικού μορίου με υδροξυλίωση ή αλκυλίωση δημιουργούν την ποικιλία των οπιοειδών.

β. Θέση δράσης τους:

τα οπιοειδή δρουν ενεργοποιώντας ή αδρανοποιώντας τους οπιοειδείς υποδοχείς, μιμούμενα τη δράση των ενδογενών οπιοειδών. Οι υποδοχείς των οπιοειδών βρίσκονται σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα, ιδιαίτερα στις περιοχές της φαιάς ουσίας, στις τελικές απολήξεις των αισθητικών νευρικών ινών και στο γαστρεντερικό σύστημα. Οι οπιοειδείς υποδοχείς διακρίνονται σε υποδοχείς **μ**, **κ**, **σ** και **δ**, των οποίων η ενεργοποίηση δίνει τα ανάλογα αποτελέσματα. Η δραστικότητα ενός οπιοειδούς εξαρτάται κυρίως από τον βαθμό συγγένειας της ουσίας προς τον ανάλογο υποδοχέα. Τον μεγαλύτερο βαθμό συγγένειας προς όλους τους υποδοχείς έχουν οι ανταγωνιστές.

γ. Προσυναπτική αναστολή της απελευθέρωσης της ουσίας **P**, η

οποία είναι ευοδωτικός νευρομεταβιβαστής της αγωγής των επωδύνων ερεθισμάτων.

3.1.5. Φαρμακολογικές ιδιότητες

Οι φαρμακολογικές ιδιότητες των οπιοειδών είναι καθορισμένες από τον υποδοχέα που ενεργοποιούν⁸³. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται κυρίως τα οπιοειδή που ενεργοποιούν τους μ και κ υποδοχείς, των οποίων η ενεργοποίηση έχει τις ακόλουθες δράσεις:

υποδοχέας μ οι αγωνιστές αυτού του υποδοχέα είναι η : μιορφίνη, ηρωΐνη, μεπεριδίνη, μεθοδόνη, φεντανύλη, κωδεΐνη, λεβορφανόλη, το προποξυφαίνιο. Οι δράσεις του υποδοχέα **μ** είναι αναλγησία, αναπνευστική καταστολή, ευφορία, υποθερμία, μύση, βραδυκαρδία, μικρή

πτώση της αρτηριακής πίεσης, καταστολή, φυσική εξάρτηση και ανοχή (χωρίς οριακή δόση). Η χορήγηση αγωνιστών-ανταγωνιστών του υποδοχέα μ, όπως η ναλμπουφίνη, ναλορφίνη, μπουτρενορφίνη, ή ανταγωνιστών, όπως η ναλοξόνη, προκαλεί την εκδήλωση συνδρόμου στέρησης.

υποδοχέα κ : οι αγωνιστές του είναι η πενταζοκίνη, ναλμπουφίνη, μπουταρφανόλη, ναλορφίνη.. Η ενεργοποίησή του προκαλεί μικρότερου βαθμού αναλγησία και αναπνευστι-κή καταστολή, μύση, καταστολή, ψυχομιμητικές διαταραχές, φυσική εξάρτηση, (με οριακή δόση σκευάσματος). Ανταγωνιστής του είναι η ναλοξόνη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών είναι ο κνησμός, η ναυτία, ο έμετος, η δυσκοιλιότητα, η κατακράτηση ούρων, η αύξηση του τόνου των σφιγκτήρων και η αναπνευστική καταστολή. Οι φαρμακολογικές δράσεις και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών αναστρέφονται με την ναλοξόνη.

Ο μεταβολισμός των οπιοειδών γίνεται στο ήπαρ, όπου οξειδούνται και με προσθήκη γλυκούρονικού οξέως μετατρέπονται σε γλυκούρονίδια ή υφίστανται N-μεθυλίωση με αποτέλεσμα την δημιουργία τοξικών μεταβολιτών που έχουν αθροιστική ιδιότητα. Γι' αυτό η χορήγηση τους πρέπει να είναι προσεκτική και συνεχώς να ελέγχεται ιδιαίτερα σε άτομα με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια.

Τα οπιοειδή συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και κατανέμονται αρχικά σε ιστούς με υψηλή αιμάτωση, όπως το ήπαρ, οι πνεύμονες, η καρδιά και οι νεφροί, και κατόπιν περιφερικότερα, σε ιστούς με χαμηλή αιμάτωση, όπως το λίπος. Το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι το κύριο πεδίο

δράσης των οπιοειδών λόγω της λιποφιλικότητας που έχουν τα περισσότερα. Ο χρόνος απέκρισης είναι διαφορετικός για το κάθε οπιοειδές και εξαρτάται κυρίως από τον χρόνο κάθαρσης του δραστικού μεταβολίτη. Παράγοντες που επιδρούν στην φαρμακοκινητική των οπιοειδών, παρα-τείνοντας την δράση τους, είναι η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, η υπο-ογκαιμία, η υποθερμία, οι παθήσεις του ήπατος, των πνευμόνων και νεφρών, και η ταυτόχρονη χορήγηση κατασταλτικών σκευασμάτων.

3.1.6. ΜΟΡΦΙΝΗ

Το αντιπροσωπευτικότερο οπιοειδές, που συνήθως χρησιμοποιείται στην ομάδα ελέγχου σε μελέτες για την αξιολόγηση της αναλγητικής δράσης άλλων σκευασμάτων, είναι η Μορφίνη^{83,84,85,86}.

Η Μορφίνη είναι το μοναδικό φυσικό εκχύλισμα του οπίου. Από τις μεταβολές του μορίου της μορφίνης προέρχονται τα ημισυνθετικά ή συνθετικά παράγωγα που δρουν παρόμοια με την μορφίνη.

Η Μορφίνη έχει μεγάλη συγγένεια προς τους μ υποδοχείς και γί' αυτό οι επιδράσεις της αφορούν κυρίως το κεντρικό νευρικό σύστημα και το γαστρεντερικό. Ανεξάρτητα της οδού χορήγησης η Μορφίνη προκαλεί αναλγησία, νάρκη, καταστολή, διαταραχές του ψυχισμού, αναπνευστική καταστολή, μείωση της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα και μεταβολές στο ενδοκρινικό και αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Η Μορφίνη επιδρά στον υποθάλαμο και καταστέλλει το θερμο-ρυθμιστικό μηχανισμό και την έκλιση γοναδοτροπίνης, ACTH, ενδορφινών και της αντιδιουρητικής ορμόνης. Επίσης, επιδρά στο κοινό κινητικό νεύρο προκαλώντας μύση. Στο

εγκεφαλικό στέλεχος καταστέλλει το κέντρο της αναπνοής προκαλώντας μείωση της απάντησης του οργανισμού στο CO₂ και ελάττωση της αναπνευστικής συχνότητας, ενώ διεγείρει την χημειο-ευαίσθητη ζώνη προκαλώντας ναυτία και έμετο.

Η δράση της Μορφίνη στο κυκλοφοριακό είναι η ορθοστατική υπόταση, πιθανά λόγω της απελευθέρωσης ισταμίνης, και της καταστολής της αγγειοσυσπαστικής απάντησης του οργανισμού στην αύξηση της μερικής τάσης του CO₂. Επειδή η Μορφίνη αυξάνει τον τόνο των λείων μυϊκών ινών, προκαλεί δυσκοιλιότητα, μείωση της περισταλτικότητας του εντέρου και κατακράτηση ούρων. Σε υψηλές δόσεις η Μορφίνη μπορεί να προκαλέσει σύσπαση των γραμμωτών μυϊκών ινών ιδιαίτερα του θωρακικού τοιχώματος. Εμφανίζει ανοχή στην βαθμιαία αύξηση της δοσολογίας της και σύνδρομο σωματικής εξάρτησης σε περίπτωση απότομης διακοπής της, όταν χορηγείται αρκετό χρόνο, ή μετά την χορήγηση ανταγωνιστικού οπιοειδούς.

Η Μορφίνη **μεταβολίζεται** στο ήπαρ στον ανταγωνιστικό μεταβολίτη μορφίνο-3-γλυκουρονιδάση και στον δραστικό μορφίνο-6-γλυκουρονιδάση. Η ισχυρή δραστικότητα της μορφίνης οφείλεται στον μεταβολίτη της, την μορφινο-6-γλυκουρονιδάση, που διέρχεται τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Επί μακροχρόνιας χορήγησης υψηλής δοσολογίας η άθροιση αυτού του μεταβολίτη προκαλεί νευροτοξικότητα ιδιαίτερα σε ηπατοπαθείς και νεφροπαθείς ασθενείς. Η Μορφίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι περισσότερο υδατοδιαλυτή συγκριτικά με τα άλλα οπιοειδή, και απεκρίνεται από τα ούρα κατά το 10% αναλλοίωτη. Η γνώση των φαρμακολογικών δράσεων της Μορφίνης, των φαρμακοκινητικών της ιδιοτήτων και του μεταβολισμού της, καθώς και η προσεκτική χορήγησή της μειώνουν τους πιθανούς κινδύνους

από την χορήγησή της και την άθροιση του τοξικού μεταβολίτη της.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της Μορφίνης, όπως αναπνευστική καταστολή, κνησμός, ναυτία και έμετος, αλλά και οι επιθυμητές της δράσεις, όπως αναλγησία, ευφορία, ηρεμία αναστρέφονται με την χορήγηση ναλοξόνης. Η δοσολογία της ναλοξόνης πρέπει να εξατομικεύεται σε περιπτώσεις ηπατοπάθειας και νεφροπάθειας.

Σήμερα η Μορφίνη εξακολουθεί να θεωρείται το ασφαλέστερο, αποτελεσματικότερο και δημοφιλέστερο αναλγητικό σκεύασμα για την αντιμετώπιση του ισχυρού καλοήθους ή κακοήθους πόνου και ιδιαίτερα του σωματικού και σπλαγχνικού πόνου, ενώ δεν είναι το σκεύασμα επιλογής για την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου.

3.2. PLACEBO

Placebo ή εικονικό φάρμακο⁸⁷ είναι η αδρανής ουσία που δεν αναμένεται να έχει καμμία φαρμακολογική δράση παρόμοια με αυτή του υπό έλεγχο δραστικού σκευάσματος κατά την διεξαγωγή συγκριτικών μελετών, ενώ περιέχει το ίδιο έκδοχο με την υπό εξέταση ουσία. Γι'αυτό το σκοπό, συνήθως χρησιμοποιούνται λακτόζη ή βιταμίνη C σε μελέτες που τα σκευάσματα χορηγούνται από το στόμα και φυσιολογικός ορός 0.9% επί παρεντερικής χορήγησης.

Έχει δειχθεί ότι καμμία από αυτές τις ουσίες δεν έχει αναλγητική δράση. Ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν ανακούφιση μέχρι και στο 30% των ασθενών που πονούν με ανενεργές Placebo, ενώ άλλοι κατεβάζουν αυτό το ποσοστό μόνον στο 3% των ασθενών και υποστηρίζουν ότι το Placebo έχει μεγαλύτερη ανακουφιστική δράση στους αγχώδεις ασθενείς που πονούν. Πιο εμπεριστατωμένες πάντως μελέτες

έδειξαν ότι τα ήρεμα άτομα διαχώριζαν το placebo από το δραστικό σκεύασμα, ενώ τα αγχώδη απαντούσαν θετικά⁸⁸. Το Placebo θεωρείται ότι δεν μειώνει την αντίληψη του πόνου, αλλά την έκφραση του, και ότι ο μηχανισμός της ανακουφιστικής του δράσης πιθανόν σχετίζεται με έκλυση ενδορφινών⁸⁹. Αν και η αναλγητική δράση του Placebo ποικίλει σε ένταση και διάρκεια, στην πλειονότητα των ασθενών η ανακουφιστική δράση του διαρκεί περίπου μία ώρα.

Παρά τους όποιους ηθικούς ενδοιασμούς η χορήγηση του Placebo σε συγκριτικές μελέτες θεωρείται απαραίτητη για τη διαφοροδιάγνωση από τα επακόλουθα της νόσου ή της επέμβασης και διαχωρισμό μεταξύ της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθυμήτων ενεργειών του υπό έλεγχο σκευάσματος⁹⁰.

3.3. ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

3.3.1. Εισαγωγικά

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι μεταξύ των περισσότερο και ευρύτερα χρησιμοποιουμένων σκευασμάτων. Η δημοτικότητά τους οφείλεται στην ικανότητά τους να προκαλούν ηρεμία με αμελητέα σχεδόν επίδραση στη συνείδηση και την εγρήγορση του κεντρικού νευρικού συστήματος⁹¹. Ο συνδυασμός των φαρμακολογικών ιδιοτήτων τους και το ευρύ φάσμα της ασφάλειας, που παρέχουν, έχουν συντελέσει στην αυξημένη ζήτησή τους τόσο από τους γιατρούς όσο και από ασθενείς⁹².

Ο όρος **βενζοδιαζεπίνη** προέρχεται από την δομή του μορίου της ουσίας. Κάθε είδος βενζοδιαζεπίνης συνίστανται από ένα δακτύλιο βενζονίου συνδεδεμένου με ένα επταμελή δακτύλιο διαζεπίνης. Η ποικιλία των βενζοδιαζεπινών οφείλεται στις τροποποιήσεις της δομής των δακτυλίων αυτών. Την ειδική τους θέση στην φαρμακοθεραπεία άνοιξε η σύνθεση της

χλωροδιαεποξίδης το 1957 στα εργαστήρια της Roche από τον Sternbach και η περιγραφή των ιδιοτήτων της από τον Randal. Από τότε, από τα περίπου 3000 είδη βενζοδιαζεπινών που έχουν συντεθεί τα 120 έχουν δοκιμασθεί για την βιολογική τους δραστικότητα και τα 33 χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη από το 1960.

Η σχέση των βενζοδιαζεπινών με το GABA, που παρατηρήθηκε το 1974, και η επισήμανση των βενζοδιαζεπινικών υποδοχέων, που έγινε με ραδιενεργό διαζεπάμη το 1977 από τους Mohler και Okada, διευκόλυνε την κατανόηση του μοριακού μηχανισμού της δράσης των βενζοδιαζεπινών ως ηρεμιστικών, μυοχαλαρωτικών, αντιεπιληπτικών, αναισθητικών και ίσως και αναλγητικών φαρμάκων^{13,15,93,94}.

3.3.2. Μηχανισμός δράσης των Βενζοδιαζεπινών

Σήμερα, επικρατεί η άποψη ότι οι βενζοδιαζεπίνες ασκούν τις δράσεις τους καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών, οι οποίοι αποτελούν τμήμα του υποδοχέα του νευρομεταβιβαστού γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), και ότι ενισχύουν την αναστατική δράση του νευρομεταβιβαστού^{14,93,94}.

* το **γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)**^{14,34,94}, ανιχνεύθηκε το 1950 στον εγκέφαλο και από το 1963 θεωρείται ο κυριώτερος αναστατικός νευρο-μεταβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα των σπονδυλωτών και ιδιαίτερα στον άνθρωπο. Το GABA υπάρχει αποκλειστικά στις αναστατικές κατιούσες νευρικές ίνες, η αναστατική ισχύς των οποίων υπολογίζεται από την περιεκτικότητά τους σε GABA, ενώ ανάλογη προς την συχνότητα ερεθισμού του νεύρου είναι και η απελευθέρωσή του.

Όταν ο νευρομεταβιβαστής GABA καταλάβει τον υποδοχέα, ανοίγει το κανάλι ιόντων Cl στην μετασυναπτική μεμβράνη του νευρώνα και η είσοδος των ιόντων Cl προκαλεί υπερπόλωση του κυττάρου. Το κύτταρο καθίσταται ανερέθιστο και αναστέλλεται η μεταβίβαση της νευρικής διέγερσης. Εκτός από αυτή την δραστηριότητα ο νευρομεταβιβαστής GABA μπορεί να επηρεάσει την δραστηριότητα νευρώνων που αποδεσμεύουν ντοπαμίνη και σεροτονίνη.

* **Υποδοχείς GABA** βρέθηκαν σχεδόν σε όλο το νευρικό σύστημα, με ιδιαίτερα μεγάλη πυκνότητα στον εγκεφαλικό φλοιό, στον οσφρητικό βολβό και στις I και II ζώνες κατά Rexed των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού, όπου καταλήγουν οι Aδ και C κεντρομόλες αισθητικές νευρικές ίνες που φέρουν τις επώδυνες ώσεις. Οι υποδοχείς GABA διακρίνονται σε **GABA-A** υποδοχείς, οι οποίοι αποτελούν μια ενιαία μορφολογική και λειτουργική οντότητα με ένα βενζοδιαζεπινικό υποδοχέα και ένα δίαυλο ιόντων χλωρίου, και σε **GABA-B** υποδοχείς, που συνδέονται με δίαυλο ασβεστίου και δεν επηρεάζονται από τις βενζοδιαζεπίνες (εικ. 6).

* **Οι βενζοδιαζεπινικοί υποδοχείς** αποτελούν ειδικά σημεία σύνδεσης των μορίων των βενζοδιαζεπινών με τον νευρώνα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η κατανομή τους είναι παράλληλη με αυτή των GABA-εργικών νευρώνων. Βρέθηκαν σε μεγάλη πυκνότητα στον εγκεφαλικό φλοιό και οσφρητικό βολβό, σε μέτρια στον ιππόκαμπο και φλοιό της παραγκεφαλίδας και σχετικά λιγότεροι στην γέφυρα και τον προμήκη. Σημαντική είναι η πυκνότητα τους στις ζώνες I και II των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού και στις απολήξεις των Aδ και C νευρικών ινών, ενώ αραιότεροι βρέθηκαν στους πνεύμονες, ήπαρ και νεφρά, όπου συνδέονται με κλάσμα των μιτοχονδρίων και όχι με την κυτταρική μεμβράνη, όπως γίνεται

στο νευρικό σύστημα. Δεν επισημάνθηκαν στην λευκή ουσία του εγκεφάλου (εικ. 7).

Οι βενζοδιαζεπινικοί υποδοχείς έχουν την ιδιαιτερότητα να τροποποιούν θετικά ή αρνητικά τον υποδοχέα GABA και να προκαλούν την εκδήλωση διαφορετικών δράσεων ανάλογα με την ουσία με την οποία συνδέονται. Έτσι όταν με τον βενζοδιαζεπινικό υποδοχέα συνδεθούν ουσίες με αγωνιστική δράση όπως οι βενζοδιαζεπίνες, διευκολύνεται η GABA-εργική μεταβίβαση και έχουμε την εμφάνιση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων των βενζοδιαζεπινών, όπως αγχόλυση, αντιεπιληπτική, ηρεμιστική, υπνωτική και μυοχαλαρωτική δράση. Αντίθετα η σύνδεση των βενζοδιαζεπινικών υποδοχέων με ουσίες με αρνητική δράση, όπως οι β-καρβολίνες που θεωρούνται ανάστροφοι αγωνιστές, ελαττώνει την GABA-εργική μεταβίβαση και έχουμε την εμφάνιση των εκ διαμέτρου αντιθέτων δράσεων (ανεπιθυμήτων επιδράσεων), όπως άγχος, υπερτονία και σπασμούς. Μια τρίτη κατηγορία ουσιών που συνδέονται με τους βενζοδιαζεπινικούς υποδοχείς είναι οι ανταγωνιστές, φλουμαζενίλη ή θεοφυλλίνη, που αναστέλλουν τις δράσεις των θετικών ή αρνητικών τροποποιητών του υποδοχέα χωρίς οι ίδιοι να επιδρούν στην λειτουργία του υποδοχέα GABA (εικ. 8).

Οι βενζοδιαζεπινικοί υποδοχείς διακρίνονται σε υποδοχείς 1 και υποδοχείς 2. Οι υποδοχείς 1 θεωρούνται ότι επάγουν τον ύπνο ενώ οι υποδοχείς 2 επηρεάζουν τις κινητικές λειτουργίες και την μνήμη.

3.3.3. Μεταβολισμός και φαρμακοκινητική Βενζοδιαζεπινών

Οι βενζοδιαζεπίνες μεταβολίζονται στο ήπαρ, με δύο κυρίως οδούς που είναι η μικροσωμιακή οξείδωση και η σύζευξη με τα

γλυκουρονίδια. Οι βενζοδιαζεπίνες και οι δραστικοί μεταβολίτες τους συνδέονται με τις πρωτείνες του πλάσματος. Το ποσοστό της σύνδεσής τους εξαρτάται από την λιποδιαλυτότητά τους που ποικίλει από 77% έως 99% και γι' αυτό έχουν ταχεία δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σχετικά μεγάλους όγκους κατανομής⁹¹. Όλες απορροφούνται πλήρως, με εξαίρεση την clorazepate, αλλά έχουν σημαντικές διαφορές τόσο στην ταχύτητα απορρόφησης όσο και στην διάρκεια δράσης.

Μετά την χορήγησή τους από του στόματος, οι βενζοδιαζεπίνες έχουν χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης στο αίμα μεταξύ 0.5 έως 8 ώρες. Μετά ενδομυική χορήγηση βενζοδιαζεπινών ακολουθεί γρήγορη πρόσληψή τους από τον εγκέφαλο και άλλα καλώς αιματούμενα όργανα, και βραδεία επαναπρόσληψη από ιστούς με λιγότερη αιμάτωση, (μύες και λίπος). Οι βενζοδιαζεπίνες περνούν τον πλακούντα, εκκρίνονται στο μητρικό γάλα και απεκκρίνονται με τα ούρα.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική των βενζοδιαζεπινών είναι: η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η ενζυμική επαγωγή, η ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Οι βενζοδιαζεπίνες έχουν ελάχιστο ανταγωνισμό με άλλα φάρμακα, παρ' ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός τους μπορεί να ανασταλεί από τη σιμετιδίνη, δισουλφιράμη ή ισονιαζίδη ή να αυξηθεί από την ριφαμπισίνη. Στα νεογέννητα, στους ηλικιωμένους, στους παχυσάρκους και στις βαρειές ηπατοπάθειες, αυξάνεται ο χρόνος ημίσειας ζωής των βενζοδιαζεπινών λόγω μεταβολών του όγκου κατανομής και των χαμηλοτέρων επιπέδων λευκωμάτων στο πλάσμα.

3.3.4. Φαρμακολογικές ιδιότητες Βενζοδιαζεπινών

Οι φαρμακολογικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών⁹⁵ κυρίως οφείλονται στην δράση των σκευασμάτων αυτών στο κεντρικό

νευρικό σύστημα και είναι η αγχολυτική, αντισπαστική, ηρεμιστική, αμνησιακή, μυοχαλαρωτική, αντιεπιληπτική, υπνωτική και σε μερικές περιπτώσεις αντικαταθλιπτική επίδραση. Δύο μόνο από τις επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών φαίνεται να προέρχονται από τη δράση τους σε περιφερικούς ιστούς: η αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων, μετά ενδοφλέβιο χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, και ο νευρομυϊκός αποκλεισμός μετά ισχυρή υπερδοσολογία.

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οι βενζοδιαζεπίνες δεν χαρακτηρίζονται ως γενικά κατασταλτικά όπως τα βαρβιτουρικά. Οι δράσεις τους είναι δοσοεξαρτώμενες έτσι ώστε καθώς αυξάνει η δόση την ηρεμία να διαδέχεται η ύπνωση και τέλος η νάρκη. Χρησιμοποιούνται με επιτυχία ως υπνωτικά σε περιπτώσεις διαταραχών του ύπνου, αλλά δεν επιτυγχάνουν πλήρη ύπνωση για την επίτευξη γενικής αναισθησίας. Επειδή οι βενζοδιαζεπίνες μειώνουν το ρυθμό κατανάλωσης O_2 από τον εγκέφαλο και την εγκεφαλική αιματική ροή με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, θεωρούνται ότι έχουν προστατευτική δράση στην εγκεφαλική υποξία.

Στο αναπνευστικό σύστημα, οι βενζοδιαζεπίνες έχουν μικρή, κεντρικού τύπου, κατασταλτική επίδραση της οποίας ο βαθμός εξαρτάται από την δόση, την γενική κατάσταση του ασθενούς και την συνέργειά τους με κάποιο άλλο κατασταλτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε υπνωτικές δόσεις δεν επηρεάζονται τα φυσιολογικά άτομα, ενώ σε αναισθητικές δόσεις η μιδαζολάμη και η διαζεπάμη καταστέλλουν τον κυψελιδικό αερισμό και προκαλούν αναπνευστική οξέωση, αποτέλεσμα μάλλον της υποξίας παρά της υπερκαπνίας.

Στο κυκλοφορικό σύστημα, η επίδραση των βενζοδιαζεπινών είναι ήπια, εκτός περιπτώσεων υπερδοσολογίας. Η κύρια δοσοεξαρτώμενη μεταβολή είναι η μείωση της αρτηριακής

πίεσης με αντιρροπιστική, λόγω ελλάτωσης των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, αύξηση της καρδιακής συχνότητας και πιθανά του έργου της αριστεράς κοιλίας και της καρδιακής παροχής.

Στο γαστρεντερικό σύστημα, υποστηρίζεται ότι οι βενζοδιαζεπίνες βελτιώνουν ορισμένες γαστρεντερικές διαταραχές, που σχετίζονται με άγχος. Δεν προκαλούν έμετο ή ναυτία, και επηρεάζουν ελάχιστα την ηπατική λειτουργία. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι εμποδίζουν την εμφάνιση ελκών από stress στα πειραματόζωα και στον άνθρωπο μειώνουν την νυκτερινή γαστρική έκκριση.

Στο μυοσκελετικό σύστημα, έχουν μυοχαλαρωτική δράση. Ενώ προκαλούν χαλάρωση της σπαστικότητας των μυών, που διαμορφώνεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα, δεν έχουν καμία επίδραση στην νευρομυϊκή σύναψη και δεν επαυξάνουν την δράση των ειδικών μυοχαλαρωτικών.

Στο ενδοκρινικό σύστημα, σε πειραματικές μελέτες η διαζεπάμη και η μιδαζολάμη βρέθηκε ότι κατέστειλαν την παραγωγή κορτιζόλης σε απάντηση στην ACTH και ελάττωσαν την δραστηριότητα της 17- και 21- υδροξυλάσης. Σε κλινικές όμως μελέτες τα αποτελέσματα αυτά ήταν αμφιλεγόμενα⁹⁶.

Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών εμφανίζονται συνήθως μετά κακή χρήση των σκευασμάτων και είναι αποπροσανατολισμός, κάματος, αύξηση του χρόνου αντίδρασης σε εξωτερικά ερεθίσματα, κινητική δυσπραγία, αταξία, διαταραχή της πνευματικής και ψυχοσωματικής λειτουργίας, σύγχυση, αποδιοργάνωση της σκέψης και αμνησία. Η αντίληψη φαίνεται να επηρεάζεται λιγότερο από ό,τι η εκτέλεση κινήσεων. Η ένταση και η συχνότητα των ανεπιθυμήτων αυτών ενεργειών αυξάνεται με την ηλικία, ενώ μειώνεται με την χρόνια χρήση⁹⁷.

Άλλες σχετικά συχνές **ανεπιθύμητες ενέργειες** είναι αδυναμία, πονοκέ-φαλος, κηλιδώδης όραση, ίλιγγος, ναυτία, έμετος, επιγάστριος δυσφορία και διάρροια, αρθραλγίες και πόνος στο στήθος. Ακόμη μπορεί να αυξήσουν την συχνότητα των επιληπτικών σπασμών.

Οι βενζοδιαζεπίνες μπορεί να προκαλέσουν **παράδοξα** για τις ιδιότητές τους φαινόμενα, όπως εφιάλτες, φλυαρία, άγχος, ευερεθιστότητα, ταχυ-καρδία, εφίδρωση και ακόμη ευφορία, παραισθήσεις, ανησυχία, υπομανιακή συμπεριφορά, παραφορά, παράννυνοια και μελαγχολία. Η πιθανότητα όμως των παρενεργειών αυτών είναι πολύ μικρή.

Μετρίου βαθμού εξάρτηση μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που παίρνουν βενζοδιαζεπίνες σε ρυθμισμένη δοσολογία για αρκετό χρονικό διάστημα. Στην συμπτωματολογία της απόσυρσης περιλαμβάνονται επίταση των αρχικών προβλημάτων, δυσφορία, ευερεθιστότητα, εφίδρωση, δυσά-ρεστα όνειρα, τρόμος, ανορεξία, ατονία, εμβοές των ώτων. Σε περιπτώσεις κατάχρησης βενζοδιαζεπινών και απότομης διακοπής τους μπορεί να εμφανισθεί συμπτωματολογία απόσυρσης με αντιδραστική αϋπνία.

Σε πολύ μικρό ποσοστό αναφέρεται ότι οι Βενζοδιαζεπίνες προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις, ηπατοτοξικότητα και αιματολογικές διαταραχές.

Αντίδοτα βενζοδιαζεπινών είναι η φυσοστιγμίνη και η φλουμαζενύλη, μία ιμιδαζοβενζοδιαζεπίνη, που είναι ο ειδικός ανταγωνιστής των βενζοδια-ζεπινών. Η ανταγωνιστική δράση της φλουμαζενύλης διαρκεί μόνον 2-3 λεπτά σε απλή χορήγηση⁹⁵.

3.3.5. ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ

Το 1976 οι Fryer και Walser συνέθεσαν την Μιδαζολάμη, μια ιμιδαζοβενζο-διαζεπίνη, που κάλυψε τις ανάγκες για ηρεμιστικό μικράς διάρκειας⁹⁸.

Ο μηχανισμός δράσης της

οφείλεται, όπως και με τις άλλες βενζοδιαζεπίνες, στην ενεργοποίηση του βενζοδιαζεπινικού υποδοχέα και στην ενίσχυση του GABA ανασταλτικού μηχανισμού. Η Μιδαζολάμη θεωρείται ότι έχει σημαντικά ισχυρή συγγένεια προς τους υποδοχείς, περίπου διπλάσια από αυτήν της διαζεπάμης.

Η διαφορά της Μιδαζολάμης από τις άλλες βενζοδιαζεπίνες οφείλεται^{99,100}:

- **Στην δομή του μορίου της Μιδαζολάμης:**

Χάρη στο “βασικό άζωτο” της θέσης 2 του ρευστού ιμιδαζολικού δακτυλίου σχηματίζονται σταθερά άλατα σε υδατικά διαλύματα. Έτσι, η υδατοδιαλυτή αυτή βενζοδιαζεπίνη (με pH περίπου 3.5) στην ενέσιμη μορφή δεν δημιουργεί λιποειδικά κατάλοιπα, που προκαλούν τοπικό ερεθισμό. Όταν η Μιδαζολάμη βρεθεί σε φυσιολογικό pH δεν συμπεριφέρεται σαν άλας, αλλά σαν ελεύθερη βάση υψηλής λιποφιλικότητας με αποτέλεσμα την ταχεία απορρόφηση και κατανομή της, ιδιαίτερα στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

- **Στον μεταβολισμό της Μιδαζολάμης:**

Η μιδαζολάμη απομακρύνεται γρήγορα από το σώμα με υδροξυμεταβολισμό και στη συνέχεια με σύνδεση με γλυκουρονίδια. Κύριος μεταβολίτης της στο πλάσμα είναι η 1-υδροξυμεθυλμιδαζολάμη (α-υδροξυ-μιδαζολάμη), ενώ σε μικρότερες ποσότητες ανιχνεύονται στο πλάσμα οι μεταβολίτες 4-υδροξυμιδαζολάμης και 1, 4-διυδροξυμιδαζολάμης. Οι 1-υδροξυ και 4-υδροξυ μεταβολίτες φαίνεται να έχουν κάποια φαρμακολογική δράση αλλά μικρότερη από την μητρική ουσία. Το 60-80% των

μεταβολιτών αυτών και μικρή ποσότητα αναλλοίωτης Μιδαζολάμης απεκκρίνονται στα ούρα.

- **Στην φαρμακοκινητική της Μιδαζολάμης:**

Η Μιδαζολάμη συνδέεται με τις πρωτεΐνες σε ποσοστό μεγαλύτερο του 95%. Η υψηλή λιποφιλικότητά τους, σε pH 4, ευθύνεται για την ταχεία έναρξη της δράσης της ιδιαίτερα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Επίσης, η υψηλή λιποφιλικότητά της μαζί με την ταχεία βιομετατροπή της σε ανενεργείς μεταβολίτες και τον γρήγορο ρυθμό αποβολής τους έχουν σαν αποτέλεσμα την μικρή διάρκεια δράσης του σκευάσματος (χρόνος ημίσειας ζωής 1,5-3 ώρες). Σ' αυτό το λόγο οφείλεται η μη επανεμφάνιση των επιδράσεων της Μιδαζολάμης μετά την αφύπνιση των ασθενών.

Η αποβολή της Μιδαζολάμης μετά ενδοφλέβιο χορήγηση σε νεαρά υγιή άτομα ακολουθεί δύο φάσεις:

την πρώτη ταχεία φάση, που αφορά την κατανομή της δραστικής αδέσμευτης ουσίας,

την δεύτερη και πιο παρατεταμένη φάση, που σχετίζεται με τον μεταβολισμό της ουσίας και την αποβολή των μεταβολιτών της.

Όταν χορηγηθεί από το στόμα μόνο το 40-50% της δραστικής ουσίας φθάνει στην συστηματική κυκλοφορία. Η φαρμακοκινητική και ο μεταβολισμός της Μιδαζολάμης επηρεάζεται από τους παράγοντες που αναφέρθηκαν και για τις άλλες βενζοδιαζεπίνες.

- **Φαρμακολογικές δράσεις της Μιδαζολάμης:**

Η Μιδαζολάμη, όπως και όλες οι βενζοδιαζεπίνες, έχει υπνωτική, αγχολυτική, αντισπασμωδική και μυοχαλαρωτική δράση και προκαλεί πρόδρομη αμνησία¹⁰¹.

Η επίδραση της Μιδαζολάμης στα οργανικά συστήματα είναι παρόμοια με των άλλων βενζοδιαζεπινών, αν και πιστεύεται ότι προκαλεί μεγαλύτερη ελάττωση της αναπνευστικής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης^{102,103}. Η ιδιαίτερη δομή του μορίου της, καθιστά δυνατή την χορήγηση της Μιδαζολάμης από όλες τις οδούς, ακόμη και την ενδοραχιαία, σε αντίθεση με τις άλλες μη υδατοδιαλυτές βενζοδιαζεπίνες¹⁰⁴.

Λόγω της ισχυρής υπναγωγού της δράσης, συγκριτικά με τις άλλες βενζοδιαζεπίνες, χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον σαν υπνωτικός παράγων στην αναισθησιολογία και στις μονάδες εντατικής θεραπείας¹⁰⁵. Τις δράσεις της αναστρέφουν ο ανταγωνιστής των βενζοδιαζεπινών φλουμαζενύλη και η φυσοστιγμίνη.

Τελευταία έχει χρησιμοποιηθεί για την διερεύνηση πιθανής αναλγητικής δράσης των βενζοδιαζεπινών στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού^{106,107}.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα εργασία στοχεύει να διερευνήσει την επίδραση της επισκληριδίου χορήγησης Μιδαζολάμης, σε σύγκριση με την επισκληρίδια χορήγηση ενός προτύπου αναλγητικού της Μορφίνης και ενός εικονικού σκευάσμαστος (Placebo), κατά την άμεσο μετεγχειρητική περίοδο στις ακόλουθες παραμέτρους:

- **την ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου,**
- **την συμπεριφορά του ασθενούς, (καταστολή, αμνησία, συνεργία, προσανατολισμός),**
- **τα ζωτικά σημεία, (αρτηριακή πίεση, καρδιακή και αναπνευστική συχνότητα, αερισμός,**

- την πρόκληση ανεπιθυμήτων ενεργειών, από τα διάφορα συστήματα,
- την απάντηση του οργανισμού στο μετεγχειρητικό **stress** με βάση την γλυκόζη, κορτιζόλη και γαλακτικό οξύ στον ορό του αίματος.

2. ΥΛΙΚΟ

Η μελέτη αφορά 33 χειρουργικούς και γυναικολογικούς ασθενείς του Γ.Π.Α.Ν.Π. “ΜΕΤΑΞΑ” που χειρουργήθηκαν κατά το διάστημα από Ιούλιο έως Δεκέμβριο του έτους 1989.

2.1. Κριτήρια επιλογής ασθενών

Η επιλογή των ασθενών, ανδρών και γυναικών, που μελετήθηκαν έγινε με βάση προκαθορισμένα κριτήρια όπως:

α. χειρουργική επέμβαση: συμπεριλήφθησαν ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε επεμβάσεις κάτω κοιλίας, μέσης βαρύτητας, χρονικής διάρκειας από 90 έως 140 λεπτά, που διεξάγοντο από την ίδια χειρουργική ομάδα μεταξύ της 8ης και 10ης πρωΐνής ώρας, ώστε να είναι κοινές οι επιπτώσεις των βιολογικών και ψυχολογικών μεταβολών επί των αντιστοίχων παραμέτρων της μελέτης¹⁰⁸.

β. ηλικία: οι ασθενείς έπρεπε να είναι 35 έως 60 ετών, με φυσιο- λογική διάπλαση και θρέψη για την ηλικία τους¹⁰⁹.

γ. γενική κατάσταση ασθενών κατά A.S.A.: οι ασθενείς έπρεπε να υπάγονται στην κατηγορία I-II κατά A.S.A., της American Society of Anesthesiologists, σύμφωνα με την οποία στην κατηγορία I κατατάσ-

σονται τα υγιή άτομα και στην κατηγορία II άτομα με μετρίου βαθμού συστηματικές παθήσεις αλλά χωρίς λειτουργική επιβάρυνση¹¹⁰.

δ. διεγχειρητική πορεία: να είναι κατά το δυνατόν ομαλή και σταθερή αιμοδυναμικά.

ε. ενημέρωση: όλοι οι ασθενείς ενημερώνοντο για τον σκοπό και την μεθοδολογία της μελέτης και τους ζητείτο να δώσουν γραπτή συγκατάθεση.

2.2. Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών

Στην μελέτη δεν περιελήφθησαν ασθενείς:

α. χωρίς την έγκρισή τους

β. με συστηματικές παθήσεις: χαμηλό αιματοκρίτη (Ht<35%), προσφάτως μετεγγισθέντες, επαναχειρουργημένοι την τελευταία εβδομάδα, αλλεργικοί, καθώς και άτομα που παρουσίαζαν ψυχολογική και πνευματική αστάθεια.

γ. με χρόνια λήψη: καπνού, αλκοόλης, ηρεμιστικών, πασιπόνων, ψυχοτρόπων σκευασμάτων, αντιισταμινικών και κορτιζόνη.

δ. που κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, χρειάσθηκε να μεταγγισθούν, να λάβουν κορτικοειδή, αντιβίωση ή καρδιαγγειακή υποστήριξη

ε. στους οποίους η τοποθέτηση του επισκληρίδιου καθετήρα δεν ήταν επιτυχής.

2.3. Ομάδες ασθενών

Οι ασθενείς μετά το τέλος της επέμβασης διαιρέθηκαν τυχαία και με τυφλό τρόπο, **σε τρεις ισάριθμες ομάδες** ώστε να

λάβουν για μετεγχειρητική αναλγησία ένα από τα ακόλουθα σκευάσματα:

Ομάδα Placebo (P): 10 ml φυσιολογικού ορού

Ομάδα Μορφίνης (ΜΟ): 10 ml διαλύματος 0.05 mg/kg Μορφίνης σε φυσιολογικό ορό. Η επιλογή της δόσης έγινε με βάση τις παρατηρήσεις του Cousins¹¹¹.

Ομάδα Μιδαζολάμης (ΜΔ): 10 ml διαλύματος 0.1 mg/kg Μιδαζο- λάμης σε φυσιολογικό ορό. Η επιλογή της δόσης της Μιδαζολάμης έγινε με βάση την κατώτερη ενδοφλέβια ηρεμιστική δόση για την επίτευξη καταστολής στις επεμβάσεις με περιοχική αναισθησία⁹⁵.

Η τυχαιοποίηση των ασθενών έγινε έτσι ώστε στην κάθε ομάδα να συμμετέχουν 8 γυναίκες και 3 άνδρες. Οι 24 γυναίκες και οι 9 άνδρες, που περιλήφθησαν στην μελέτη, επέλεξαν με κλήρο, από τους 24 και 9 κλήρους των δύο κληρωτίδων, την ομάδα στην οποία θα συμμετείχαν. Με βάση την επιλογή του ασθενούς νοσηλεύτρια, η οποία δεν συμμετείχε στην αξιολόγηση των ασθενών και η οποία τηρούσε κατάλογο των ασθενών σύμφωνα με τους αριθμούς πρωτοκόλλου της μελέτης, ετοίμαζε τα ανάλογα διαλύματα.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. Χρονικές περίοδοι μελέτης

Η μελέτη διήρκεσε από την επιλογή του ασθενούς μέχρι την 3η μετεγχειρητική ημέρα και χωρίσθηκε σε τρεις χρονικές περιόδους:

Προεγχειρητική περίοδος :

Κατά την περίοδο αυτή επιλέγοντο οι κατάλληλοι ασθενείς, ενημερώνοντο και εκτιμάτο η γενική τους κατάσταση και ο εργαστηριακός και παρακλινικός έλεγχος.

Καταγραφόταν το σωματικό βάρος και το ύψος, μετράτο το πάχος των πτυχών του δέρματος για τον υπολογισμό του σωματικού λίπους, και σημειώνετο η χρονική διάρκεια νηστείας του ασθενούς.

Διεγχειρητική περίοδος :

Προετοιμασία:

Ο ασθενής, μετά την άφιξή του στο χειρουργείο, συνεδέετο με monitors για τη συνεχή παρακολούθηση των καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων. Τοποθετείτο ενδοφλέβιος καθετήρας, τύπου Cava Fix, στην δεξιά μεσοβασιλική φλέβα για την λήψη των δειγμάτων αίματος και χορηγείτο φυσιολογικός ορός, με ρυθμό 1 ml ανά ώρα σε όλο το διάστημα της μελέτης που χρειάζοντο αιμοληψίες. Πριν από κάθε αιμοληψία αφαιρείτο ο νεκρός χώρος του καθετήρα (2-5 ml). Η ενυδάτωση του ασθενούς εγένετο από διαφορετική περιφερική φλέβα στο αριστερό άνω άκρο.

Στην συνέχεια ο ασθενής τοποθετείτο σε πλήρη πλάγια θέση για την τοποθέτηση του επισκληριδίου καθετήρα. Υπό τοπική αναισθησία παρακεντάτο, με την μέθοδο της απώλειας της αντίστασης, ο επισκληρίδιος χώρος στο O1-O2 μεσοσπονδύλιο διάστημα με βελόνα τύπου Tyohy No 17, τοποθετείτο επισκληρίδιος καθετήρας με φορά κεφαλική, και συνεδέετο με προστατευτικό φίλτρο. Το σημείο προσπέλασης του επισκληρίδιου χώρου, η κατεύθυνση και το ύψος τοποθέτησης του επισκληρίδιου καθετήρα στον σπονδυλικό σωλήνα εκλέγετο έτσι ώστε το διάλυμα να εγχέεται στο μέσον περίπου των νευροτομίων που κάλυπταν την νεύρωση του χειρουργικού

πεδίου.

Η βατότητα του καθετήρα ελέγχετο με 10 ml φυσιολογικού ορού.

Αναισθησία:

Η εισαγωγή στην αναισθησία εγένετο με πεντοθάλη 7mg/kg, αλφεντανίλη 50γ/kg και ατρακούριο 0.8mg/kg για την επίτευξη μυοχάλασης. Η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με μείγμα αερίων $O_2:N_2O$ σε αναλογία 35% : 65%, αλφεντανίλη 500γ όταν χρειαζόταν για διατήρηση της αναλγησίας και καρδιαγγειακής σταθερότητας, και ατρακούριο 0.5 mg/kg για διατήρηση της μυοχάλασης, με βάση την απάντηση στα ηλεκτρικά ερεθίσματα νευροδιεγέρτου. Ο ασθενής ετίθετο σε μηχανικό αερισμό με VT=10 ml/kg και αναπνευστική συχνότητα περίπου 10 αναπνοές ανά λεπτό ώστε να διατηρείται η νορμοκαπνία. Για την ενυδάτωση του ασθενούς χορηγείτο φυσιολογικός ορός, με ρυθμό 10 ml/kg/h ώστε να διατηρείται η καρδιαγγειακή σταθερότητα και η διούρηση να είναι μεγαλύτερη των 50 ml/h. Καθόλη την διάρκεια της επέμβασης καταμετρούντο η διούρηση, η απώλεια αίματος και η θερμοκρασία περιβάλλοντος και ασθενούς. Μετά το τέλος της επέμβασης και την πλήρη αφύπνισή του, ο ασθενής μεταφέρετο στον θάλαμο ανάνηψης όπου και συνεχίζετο η παρακολούθησή του.

Καθόλη τη διεγχειρητική περίοδο (Δ) εγένοντο λήψεις δειγμάτων αίματος για την εκτίμηση των παραμέτρων του διεγχειρητικού stress και κατεγράφοντο οι καρδιοαναπνευστικές παράμετροι στις προκαθορισμένες χρονικές στιγμές (πίν. 1).

Μετεγχειρητική περίοδος:

Η μετεγχειρητική περίοδος, αποτελεί τον κυρίως χρόνο της μελέτης και διεξήχθει στην αίθουσα ανάνηψης του χειρουργείου, όπου η θερμοκρασία ήταν ίδια με αυτή της χειρουργικής αίθουσας περίπου 22°C. Η μελέτη θεωρείτο ότι άρχιζε με την εμφάνιση του πόνου και διαιρείτο σε δύο βασικά χρονικά διαστήματα:

α. Πρώτο διάστημα (Μ) : Ως χρόνος μηδέν (Mo) θεωρείτο ο χρόνος εμφάνισης μετεγχειρητικού πόνου έντασης 65-75 mm της οπτικής κλίμακας πόνου. Ακολούθως χορηγείτο μέσω του επισκληρίδιου καθετήρα το διάλυμα, που είχε επιλεγεί ανάλογα με την ομάδα που ανήκε ο ασθενής, και αξιολογούντο οι προκαθορισμένες παράμετροι στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα (πίν. 1). Κατεγράφετο ο χρόνος που μεσολάβησε από την αφύπνιση του ασθενούς, οι καρδιοαναπνευστικές και ενδοκρινικές παράμετροι, η ψυχολογική και πνευματική κατάσταση του ασθενούς και λαμβάνοντο δείγματα αίματος. Καθόλη την διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος ο ασθενής παρέμενε συνδεδεμένος με τα monitors καρδιοαναπνευστικής παρακολούθησης, ενυδατώνετο με φυσιολογικό ορό, 5 ml/kg/h, και ελάμβανε O₂ με μάσκα ventouri σε συγκέντρωση 24%.

β. Δεύτερο διάστημα (μ) : Ως χρόνος μηδέν (mo) θεωρείτο η επανεμφάνιση πόνου ιδίας έντασης με την αρχική. Χορηγείτο ενδομυϊκά Μορφίνη 0.1 mg/kg και κατεγράφετο ο χρόνος από την χορήγηση του διαλύματος ενώ εκτιμώντο οι προκαθορισμένες παράμετροι (πίν. 1) στους αντίστοιχους χρόνους. Στη συνέχεια αποσυνδέετο ο ασθενής από τα monitors, παρακολουθείτο ανά τρίωρο η γενική του κατάσταση και σημειώνονταν τυχόν μεταβολές καθώς και οι

ανάγκες του σε αναλγησία για το πρώτο 24ωρο από την έγχυση του διαλύματος. Στις 24 ώρες ελέγχετο η θέση και λειτουργικότητα του επισκληρίδιου καθετήρα με 10 ml λιδοκαίνης και αφαιρείτο ο επισκληρίδιος καθετήρας.

γ. Την 3η μετεγχειρητική ημέρα μετράτο το σωματικό βάρος του ασθενούς και το πάχος των δερματικών πτυχών και κατεγράφοντο παρατηρήσεις του ασθενούς.

Πίνακας 1: Χρονικές περίοδοι, Χρόνοι μετρήσεων και αντίστοιχες παράμετροι

Περίοδοι	Χρόνοι Μετρήσεων	Παράμετροι
Προεγχειρητική		γενικά χαρακτηριστικά ασθενών, διάστημα προεγχειρητικής νηστείας
Διεγχειρητική	<ul style="list-style-type: none"> • Δο = πριν την εισαγωγή στην αναισθησία • Δ30=30 min από την τομή • Δ60=60 min μετά την τομή του δέρματος 	<ul style="list-style-type: none"> • καρδιοαναπνευστικές μεταβολικές-ενδοκρινικές (καμπύλη stress)
Μετεγχειρητική πρώτο διάστημα (M)	<ul style="list-style-type: none"> • Mo=εμφάνιση πόνου και χορήγηση διαλυμάτων • M5=5 min • M15=15min • M30=30min 	<ul style="list-style-type: none"> • εκτίμηση πόνου • εκτίμηση παραμέτρων:

	<ul style="list-style-type: none"> • M60=60min • M120=120min 	<ul style="list-style-type: none"> • συμπεριφοράς • καρδιοαναπνευστικών • παρενεργειών • ενδοκρινικών
δεύτερο διάστημα (μ)	<ul style="list-style-type: none"> • μο=επανεμφάνιση πόνου και χορήγηση ΕΜ Μορφίνης • $\mu 60=60min$ • $\mu 120=120min$ • $\mu 180=180min$ • $\mu 240=240min$ • $\mu 300=300min$ 	<ul style="list-style-type: none"> • εκτίμηση πόνου • συμπεριφοράς • καρδιοαναπνευστικών • παρενεργειών • εκτίμηση πόνου
3η μετεγχειρητική ημέρα		<ul style="list-style-type: none"> • καταβολή λίπους • εκτίμηση αναλγησίας

3.2. Παράμετροι μελέτης

3.2.1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών

Κατά την προεγχειρητική περίοδο, εκτός από τα στοιχεία που αναφέρονται στο 3.1, εγένετο:

α. μέτρηση του σωματικού βάρους και του ύψους για τον υπολογισμό της επιφανείας σώματος¹¹², β. μέτρηση των πτυχών του δέρματος για τον υπολογισμό της καταβολής του λίπους, σύμφωνα με τους πίνακες του Durnin¹¹³.

Γι' αυτό το σκοπό μετρώντο οι δερματικές πτυχές του δικεφάλου, τρικεφάλου, λαγονίου, υποπλατίου και η περίμετρος του βραχίονος.

3.2.2. Αξιολόγηση μετεγχειρητικού πόνου

Για την αξιολόγηση του ανακουφιστικού αποτελέσματος χρησιμοποιήθηκαν τρεις κλίμακες:

α. η οπτική κλίμακα πόνου, στην οποία ο ασθενής εκτιμούσε την ένταση του πόνου του σε χιλιοστομετρική διαβάθμιση,

β. η κλίμακα παρατηρητού, κατά την οποιά εκτιμάτο κλινικά ή ένταση του πόνου με βάση την δυνατότητα του ασθενούς να εκτελέσει συγκεκριμένα παραγγέλματα που σχετίζοντο με σύσπαση των ορθών κοιλιακών μυών και του διαφράγματος και η εκτέλεση των οποίων έχει σαν επακόλουθο την πρόκληση πόνου¹¹⁵. Η κλίμακα αυτή έχει 5 βαθμίδες, που φαίνοντο στον πίν. 2.

γ. η κλίμακα ασθενούς, στην οποία ο ασθενής, την 3η μετεγχειρητική ημέρα, εκτιμούσε την ανακουφιστική δράση του σκευάσματος που χορηγήθηκε από τον επισκληρίδιο καθετήρα με 4 βαθμούς (πίν. 2).

Επίσης ελέγχετο η θέση προέλευσης του πόνου, οσφύς ή κοιλιά, η μεταβολή των χαρακτήρων του (νηγμώδης, καυστικός, βαθύς, συσφιγκτικός, αντανακλών), η κινητικότητα των κάτω άκρων, καθώς και η διαφορά αισθητικότητας ως προς την πίεση και θερμοκρασία σε περιοχές του σώματος άνωθεν και κάτωθεν της θέσης του επισκληρίδιου καθετήρα, αλλά και πλησίον του χειρουργικού τραύματος.

Πίνακας 2: Κλίμακες εκτίμησης παραμέτρων

Μετεγχειρητικός πόνος	a οπτική κλίμακα πόνου από 0 έως 100 mm
	.
	β. κλίμακα παρατηρητού
	0: καθόλου πόνος,
	1: πόνος με ισχυρό βήχα,
	2: πόνος με βαθειά αναπνοή,
	3: πόνος με μέτρια κίνηση και
	4: πόνος σε ηρεμία
	γ κλίμακα ασθενούς (δράση σκευάσματος)
	.
	0: κακή
	1: μέτρια

	2: καλή
	3: άριστη
Υπνηλία	0 = ασθενής αφυπνισμένος και ζωηρός 1 = ασθενής αφυπνισμένος αλλά όχι ζωηρός 2 = ασθενής με υπνηλία 3 = ασθενής κοιμισμένος αλλά αφυπνίσιμος 4 = ασθενής κοιμισμένος και μη αφυπνίσιμος
Προσανατολισμός	0 = δεν αναγνωρίζει τίποτε 1 = αναγνωρίζει ασαφώς 2 = αναγνωρίζει πλήρως
Συνεργασία	0 = καμμία ικανότητα 1 = ανεπαρκής εκτέλεση 2 = πλήρης εκτέλεση παραγγελμάτων
Μνήμη	0 = θυμάται 1 = θυμάται ασαφώς 2 = δεν θυμάται τίποτε
Παρενέργειες	0 = καμμία 1 = ήπια 2 = μέτρια 3 = έντονη

3.2.3. Αξιολόγηση παραμέτρων συμπεριφοράς

Η συμπεριφορά του ασθενούς ελέγχετο με ανάλογες για την κάθε παράμετρο κλίμακες¹¹¹, ως ακολούθως (πίν. 2) :

α. Καταστολή: εκτιμάτο ο βαθμός εγρήγορσης και επαφής με το περιβάλλον, με κλίμακα από 0-4 βαθμούς.

β. Προσανατολισμός: ελέγχετο ο προσανατολισμός ως προς τον χώρο και χρόνο, δηλαδή η ικανότητα του ασθενούς να αναγνωρίζει τον χώρο και τον χρόνο ανά δεδομένη στιγμή, με κλίμακα από 0-2 βαθμούς.

γ. Συνεργασία: ελέγχετο η ικανότητα του ασθενούς να κατανοεί και να εκτελεί συγκεκριμένα παραγγέλματα, με βάση κλίμακα 0-2 βαθμών.

δ. Μνήμη: η επίδραση των βενζοδιαζεπινών στην μνήμη των ασθενών ελέγχετο με την επίδειξη συγκεκριμένων εικόνων και εκτιμάτο με κλίμακα από 0-2 βαθμούς.

3.2.4. Καρδιοαναπνευστικές παράμετροι

Στις προαναφερθείσες περιόδους κατεγράφοντο η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ και ΔΑΠ), η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ), η αναπνευστική συχνότητα (ΑΣ), το εκπνεόμενο CO_2 (PETCO₂). Η μέτρηση των καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων εγένετο με monitor μη επεμβατικής συνεχούς παρακολούθησης και καταγραφής¹¹⁶, τύπου Datex, και ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε O₂ (SpO₂) με παλμικό οξύμετρο.

3.2.5. Αξιολόγηση παραμέτρων μετεγχειρητικού stress

Η αξιολόγηση του stress εγένετο με την μέτρηση μεταβολικών παραγόντων, όπως η γλυκόζη αίματος και το γαλακτικό οξύ του πλάσματος, και ενδοκρινικών παραγόντων, όπως η κορτιζόλη του ορού του αίματος.

Η μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος εγένετο με τη μέθοδο της γλυκοξειδάσης, με φυσιολογικές τιμές 60-110 mg/dL.

Η μέτρηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέως πλάσματος εγένετο με ενζυματική UV μέθοδο με αντιδραστήρια της εταιρείας Boehringer Mannheim GmbH με φυσιολογικές τιμές από 0.63 - 2 mmol/L.

Τα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό του αίματος, εγένοντο με την μέθοδο πολωμένου ανοσοφθορισμού με

αντιδραστήρια της εταιρείας ABBOTT στο όργανο της ιδίας εταιρείας T.D.X., με φυσιολογικές τιμές το πρωί 70-250 µg/dl, και το βράδυ 20-90 µg/dl.

Για την μέτρηση των μεταβολικών και ενδοκρινικών παραμέτρων λαμβάνοντο δείγματα αίματος από την κεντρική φλεβική γραμμή, φυγοκεντρούντο αμέσως, ελέγχοντο για την καθαρότητά τους (άλλως επαναλαμβάνετο η αιμοληψία) και εφυλάσσοντο σε θερμοκρασία -18°C μέχρις την μέτρησή τους. Η μέτρηση των παραγόντων αυτών έγινε από τον ίδιο κλινικό χημικό καθόλη την διάρκεια της μελέτης και τα δείγματα του ιδίου ασθενούς έγιναν στην ίδια σειρά μετρήσεων.

3.2.6. Ανεπιθύμητες επιδράσεις

Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις εκτιμώντο κατά όργανο και σύστημα σύμφωνα με την ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Π.Ο.Υ.)¹¹⁷, μετά από κλινική εξέταση του ασθενούς και σύμφωνα με κλίμακα 0-3 βαθμών (πίν. 2). Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις που ελέγχοντο είναι:

α. Διαταραχές του ΚΝΣ: ακούσεις κινήσεις, τρόμος, ζάλη, ίλιγγος, σύγχυση, κεφαλαλγία, μυϊκοί ινιδισμοί, τετανία, δυσαρθρία.

β. Διαταραχές του Αυτονόμου ΝΣ: ταχυκαρδία, εφιδρώσεις, ερυθρότητα προσώπου, υπέρταση, υπόταση, ξηρότητα στόματος, σιελόρροια.

γ. Διαταραχές του Καρδιακού ρυθμού: βραδυκαρδία, αρρυθμία.

δ. Ψυχιατρικές διαταραχές: κλαυθύρισμα, φόβος, ευφορία, διέγερση, άγχος, αμνησία, νευρικότητα, παραισθήσεις, κλάμα, θυμός, μελαγχολία, υπνηλία.

ε. Διαταραχές όρασης: διπλωπία και στραβισμός.

ζ. Αναπνευστικές διαταραχές: δύσπνοια, αίσθημα πνιγμονής, βήχας, ρινική συμφόρηση, υπόπνοια, βρογχολαρυγγόσπασμος.

η. Γαστρεντερικές διαταραχές: ναυτία, έμετος, αιματέμεση, λόξυγκας.

θ. Δερματικές διαταραχές: κνίδωση, κνησμός.

ι. Γενικές σωματικές διαταραχές: άλγος, υποτονία, ρίγος, αίσθημα κρύου, αλλεργική αντίδραση.

3.3. Χρόνοι μετρήσεων παραμέτρων

Οι χρόνοι των μετρήσεων και οι αντίστοιχες παράμετροι απεικονίζονται στον πίνακα 1:

Κατά την διεγχειρητική περίοδο (Δ) κατεγράφοντο οι καρδιο- αναπνευστικές παράμετροι και μετρώντο οι μεταβολικοί και ενδοκρινικοί παράγοντες στους ακόλουθους χρόνους:

ΔΟ: πρώτη τιμή ελέγχου, πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, και

Δ30 και Δ60: κατά τα επόμενα 30 και 60 λεπτά μετά την τομή του δέρματος.

Οι μετρήσεις αυτές έγιναν για να έχει εξασφαλισθεί μεταξύ των ασθενών ομοιομορφία και ένα σταθερό επίπεδο (study state) πριν αρχίσει η αξιολόγηση των παραμέτρων σε σχέση με τον μετεγχειρητικό πόνο.

Κατά την μετεγχειρητική περίοδο, εγένετο αξιολόγηση του πόνου, της συμπεριφοράς και των καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων, λήψη δειγμάτων αίματος και κλινική εξέταση του ασθενούς, κατά τα ακόλουθα δύο χρονικά διαστήματα:

α. πρώτο άμεσο μετεγχειρητικό διάστημα (M)
αξιολόγησης στους εξής χρόνους:

Μο: όταν ο ασθενής παραπονείτο για πόνο και στα

5, 15, 30, 60 και 120 λεπτά (M5 - M120) μετά την έγχυση των διαλυμάτων στον επισκληρίδιο χώρο. Κατά το διάστημα αυτό λαμβάνοντο δείγματα αίματος για την αξιολόγηση του stress μόνον στους χρόνους Mo, M30, M60 και M120.

β. δεύτερο μετεγχειρητικό διάστημα (μ) αξιολόγησης στους εξής χρόνους:

μο: μετά την εκ νέου εμφάνιση του πόνου εγένετο πλήρης επανεκτίμηση των παραμέτρων της μελέτης και μετά 60 λεπτά (μ60), ενώ οι παράμετροι πόνος, συμπεριφορά και ανεπιθύμητες ενέργειες ελέγχοντο και στους χρόνους 120, 180, 240 και 300 λεπτών (μ60 - μ300).

3.4. Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων

Για τις παραμετρικές παραμέτρους μεταξύ ομάδων ή χρονικών στιγμών οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με ανάλυση διακύμανσης μιας κατεύθυνσης (one way analysis of variance ANOVA) και όπου χρειαζόνταν περαιτέρω σύγκριση με την δοκιμασία Student's t. Οι μη παραμετρικές παράμετροι αξιολογήθηκαν με τη μέθοδο Dunn κατά Kruskall & Wallis. Για τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών η σύγκριση μεταξύ ομάδων έγινε με δοκιμασία Student's T. Η τιμή P<0.05 θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών

Μελετήθηκαν 33 ασθενείς εκ των οποίων 24 ήταν γυναίκες, οι οποίες υποβλήθηκαν σε ολική υστερεκτομή, και 9 άνδρες, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προστατεκτομή. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο, που περιγράφεται στην σελίδα 57, σε τρεις ομάδες των 11 ατόμων, ώστε κάθε ομάδα να αποτελείται από 8 γυναίκες και 3 άνδρες.

Όπως φαίνεται στους πίνακες 3 και 4, οι ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς τα δημογραφικά στοιχεία και παραμέτρους της επέμβασης, όπως χρονική διάρκεια προεγχειρητικής νηστείας, χειρουργικής επέμβασης και εμφάνισης πόνου, έντασης 65-75 mm της οπτικής κλίμακας πόνου, μετά την πλήρη αφύπνιση του ασθενούς.

Στον πίνακα 5, δίδονται οι συνολικές δόσεις Μορφίνης και Μιδαζολάμης, που χορηγήθηκαν επισκληρίδια στο πρώτο στάδιο (M) της μετεγχειρητικής περιόδου, τα μεσοδιαστήματα μέχρι την επανεμφάνιση του πόνου μετά την επισκληρίδιο έγχυση των διαλυμάτων, και η συνολική δόση Μορφίνης που χορηγήθηκε ενδομυϊκά στις ομάδες Μιδαζολάμη και Placebo στο δεύτερο στάδιο (μ) της μετεγχειρητικής περιόδου.

Παρά την πιστή εφαρμογή της τυχαίας κατανομής των ασθενών στις τρεις ομάδες, το είδος του διαλύματος που

χορηγείτο γινόταν σχεδόν αμέσως αντιληπτό, καθώς οι ασθενείς που ελάμβαναν Μιδαζολάμη παρουσίαζαν υπνηλία και αυτοί που ελάμβαναν Μορφίνη προοδευτική αναλγησία.

**Πίνακας 3 : Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών
(μέση τιμή \pm SD και εύρος τιμών)**

ΟΜΑΔΑ	PLACEBO	MΟΡΦΙΝΗ	ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ	P
Αριθμός	11	11	11	
Φύλο (Α/Γ)	3/8	3/8	3/8	
Ηλικία (έτη)	54.4 \pm 9 (37 - 64)	51.2 \pm 10 (39 - 63)	52.7 \pm 8 (42 - 66)	NS
Αιματοκρίτης (%)	41 \pm 3 (35 - 47)	42 \pm 4 (36 - 49)	41 \pm 4 (36 - 49)	NS
Ουρία αίματος (mg/dL)	39 \pm 7 (25 - 55)	31 \pm 10 (20 - 49)	31 \pm 9 (25 - 45)	NS
Γλυκόζη αίματος (mg/dL)	100 \pm 5 (91 - 107)	107 \pm 12 (91 - 117)	107 \pm 11 (93 - 108)	NS
Ύψος (cm)	163.9 \pm 7 (152 - 178)	165.1 \pm 8 (151 - 179)	164.5 \pm 7 (155 - 176)	NS
Επιφάνεια (σώματος m ²)	1.70 \pm 0.14 (1.5 - 1.8)	1.74 \pm 0.15 (1.5 - 2)	1.75 \pm 0.13 (1.6 - 2)	NS
Βάρος προ (Kg)	68.0 \pm 6 (55 - 80)	69.3 \pm 8 (58 - 80)	68.2 \pm 7 (60 - 82)	NS

	66.7 \pm 5 (54 - 80)	67.8 \pm 8 (56 - 79)	67.2 \pm 7 (59 - 81)	
μετά Σωματικό προ λίπος %	43.9 \pm 3 (37 - 49)	43.9 \pm 4 (39 - 50)	41.6 \pm 3 (37 - 46)	NS
	43.4 \pm 3 (37 - 48)	43.6 \pm 4 (38 - 50)	40.9 \pm 3 (37 - 46)	NS
μετά				

**Πίνακας 4 : Χαρακτηριστικά αναισθησίας και επέμβασης
(μέση τιμή \pm SD και εύρος τιμών)**

ΟΜΑΔΑ αριθμός	PLACEBO 11	MΟΡΦΙΝΗ 11	ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ 11	P
Προεγχειρητική νηστεία (ώρες)	10.1 \pm 2 (8 - 14)	12.6 \pm 3 (10 - 15)	11.4 \pm 2 (13 - 15)	NS
Διάρκεια αναισθησίας (λεπτά)	123 \pm 21 (95 - 160)	124 \pm 24 (100 - 150)	123 \pm 20 (90 - 130)	NS
Διεγχ. αναλγησία (αλφεντανίλη mg)	6.8 \pm 0.5 (5 - 9)	6.5 \pm 0.7 (6 - 8)	5.8 \pm 1.4 (4 - 8)	NS
Αναπν. συχνότης	10	10	10	
Όγκος αναπνοής (cm ²)	700 \pm 80 (550 - 750)	650 \pm 80 (600 - 750)	750 \pm 60 (600 - 750)	NS
PETCO ₂ %	3.6 \pm 0.3 (3.1 - 4.4)	3.7 \pm 0.3 (3.1 - 4.7)	3.8 \pm 0.3 (3.3 - 4.5)	NS
Χορηγηθέντα υγρά (ml)	850 \pm 120 (600 - 1250)	770 \pm 140 (600 - 1100)	810 \pm 135 (650 - 1050)	NS
Απώλεια αίματος (ml)	150 \pm 35 (100 - 200)	180 \pm 50 (120 - 250)	168 \pm 45 (90 - 250)	NS

Διούρηση (ml)	80 ± 20 (50 - 180)	95 ± 20 (60 - 240)	110 ± 30 (100 - 150)	NS
Διάρκεια επέμβασης (λεπτά)	103 ± 15 (85 - 140)	104 ± 20 (75 - 140)	106 ± 23 (75 - 130)	NS
Διάστημα εμφάνισης πόνου (λεπτά)	158 ± 107 (60 - 330)	131 ± 56 (50 - 270)	140 ± 69 (40 - 315)	NS

Πίνακας 5 : Δόσεις φαρμάκων και διάρκεια αναλγησίας

Ομάδα	PLACEBO	MΟΡΦΙΝΗ	ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ
αριθμός ασθενών (n)	11	11	11
επισκληρίδια χορήγηση	10 ml	3.5 ± 0.4 mg (2.9 - 4)	6.8 ± 0.5 mg (6 - 8)
διάρκεια αναλγησίας (εύρος)	90 ± 47 min (30 - 120)	16 ± 5 h (8h - 25h)	113 ± 41 min (55 - 225)
δόση ΕΜ μορφίνης (εύρος)	6.8 ± 0.6 mg (5.5 - 8)	-	6.8 ± 0.5 mg (6 - 8)

4.2. Επίδραση στο μετεγχειρητικό πόνο

Στο διάγραμμα 1 απεικονίζεται η ανακουφιστική δράση και η διάρκεια δράσης των τριών διαλυμάτων με βάση την οπτική κλίμακα πόνου και την κλίμακα του παρατηρητού στην μετεγχειρητική περίοδο. Στην ομάδα της Μιδαζολάμης δεν ήταν δυνατή η εκτίμηση της αναλγησίας, με την οπτική κλίμακα πόνου, μέχρι περίπου τα 60 λεπτά διότι οι ασθενείς μέσα σε λιγώτερο από 5 λεπτά ενεφάνισαν έντονη υπνηλία ή και ύπνο και μόνο δύο είχαν επικοινωνία ικανή

ώστε να βαθμολογήσουν τον πόνο τους με την κλίμακα αυτή. Όμως, με την κλίμακα του παρατηρητού ήταν δυνατή η αξιολόγηση μέχρι και τον βαθμό υπνηλίας 3, όπου οι ασθενείς αφυπνιζόμενοι μπορούσαν να εκφρασθούν σύμφωνα με τους βαθμούς της κλίμακας αυτής. Οι ασθενείς που δεν ήταν ικανοί να αξιολογήσουν την ένταση του πόνου τους με την οπτική κλίμακα πόνου, ή να εκτιμηθούν με την κλίμακα του παρατηρητού θεωρήθηκαν ως μη συμμετέχοντες στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές της μελέτης.

Στον πίνακα 6 φαίνεται ο βαθμός πόνου στην κάθε ομάδα, με βάση την **οπτική κλίμακα πόνου**, κατά το πρώτο μετεγχειρητικό διάστημα καθώς και ο αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκε στην κάθε ομάδα. Η επισκληρίδια χορήγηση $3.5 \pm 0.4\text{mg}$ Μορφίνης προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου από τα πρώτα 5 λεπτά (M5), $p < 0.04$, με προοδευτική μείωση του πόνου που έφθασε την μικρότερη τιμή του στα 120 λεπτά (M120), $p < 10^{-6}$, και διατηρήθηκε για 9 έως 21 ώρες. Στην ομάδα Placebo σημειώθηκε μείωση του πόνου κατά 30% στα 5 πρώτα λεπτά, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα, ενώ η κατά 24% μείωσή του στα 15 λεπτά ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.01$). Όμως ο πόνος στην ομάδα που έλαβε Placebo με την πάροδο του χρόνου αυξήθηκε, ώστε στα 60 λεπτά οι ασθενείς ήδη να αναφέρουν σοβαρό πόνο και στα 120 λεπτά να συμμετέχουν μόνο 5 και αυτοί με υψηλή βαθμολογία με βάση την οπτική κλίμακα πόνου. Επίσης, στις χρονικές στιγμές από M5 έως M60, δηλαδή σε διάστημα μιας ώρας περίπου, όσοι από τους ασθενείς της ομάδας που έλαβε Μιδαζολάμη είχαν ή αποκτούσαν επικοινωνία,

εξέφραζαν πόνο όπως οι ασθενείς της ομάδας
(πίν. 6).

Placebo

Σύμφωνα με την **κλίμακα του παρατηρητού** (πίν. 7) σε όλες τις ομάδες σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου μέχρι τη στιγμή των 30 λεπτών. Όμως στη ομάδα που έλαβε Μορφίνη παρατηρήθηκε σημαντική περαιτέρω μείωση του πόνου με την πάροδο του χρόνου, ενώ στις ομάδες Placebo και Μιδαζολάμης σημαντική προοδευτική αύξηση του πόνου. Σε όλες τις χρονικές στιγμές που αξιολογήθηκε το ανακουφιστικό αποτέλεσμα, οι ομάδες Placebo και Μιδαζολάμη δεν είχαν διαφορές, ενώ διέφεραν σημαντικά από την ομάδα που έλαβε Μορφίνη.

Σ' αυτές τις δύο ομάδες, η ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης προκάλεσε σημαντική μείωση του πόνου. Έτσι μια ώρα μετά την ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης ο πόνος μειώθηκε κατά 40% περίπου και στις δύο ομάδες, ποσοστό ανάλογο με αυτό που σημειώθηκε μια ώρα μετά την επισκληρίδια χορήγηση Μορφίνης (42%). Επί πλέον αυτή η δόση των 0.1 mg/kg, Μορφίνης περίπου 6.8 mg, δηλαδή διπλάσια αυτής που χορηγήθηκε επισκληρίδιος (3.5 mg), ήταν αρκετή για να καλύψει με αναλγησία τους ασθενείς για 24 ώρες και

Πίνακας 6 : Αξιολόγηση μετεγχειρητικού πόνου με βάση την οπτική κλίμακα σε συνάρτηση με τον αριθμό (n) των ασθενών που ήταν σε θέση να συμμετέχουν σε κάθε χρονική στιγμή (Μέση τιμή \pm SD και εύρος τιμών)

ΑΣΘΕΝΕΙΣ P/MΟ/ΜΔ	ΧΡΟΝΟΣ (min)	ΟΜΑΔΕΣ (mm)			P		
		PLACEBO ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ	MΟΡΦΙΝΗ	MΔ/P MO /P	MΔ/MΟ		
11/11/11	Mo	75 \pm 0.8 (65 - 97)	79 \pm 6 (70 - 93)	79 \pm 7 (73 - 90)	NS	NS	NS
11/11/4	M5	60 \pm 16 (15 - 73)	75 \pm 9 (57 - 90)	61 \pm 14 (43 - 73)	NS	0.04	0.02
11/11/2	M15	57 \pm 8** (45 - 73)	69 \pm 11** (50 - 85)	43 \pm 15 (32, 54)	-	-	0.006

11/11/2	M30	$63 \pm 15^*$ (49 - 83)	$58 \pm 16^{**}$ (27 - 73)	44 ± 16 (32, 55)	-	-	NS
9/11/9	M60	71 ± 14 (50 - 84)	$46 \pm 17^{***}$ (22 - 72)	69 ± 17 (44 - 91)	NS	0.007	0.001
5/11/8	M120	83 ± 17 (57 - 100)	$31 \pm 14^{****}$ (5 - 50)	67 ± 16 (38 - 83)	NS	0.0001	0.00001
11/11/10	μ o	86 ± 8 (67 - 100)	79 ± 6 (70 - 93)	82 ± 10 (67 - 100)	NS	NS	NS
11/11/10	μ 60	44 ± 16 (13 - 61)	46 ± 17 (22 - 72)	39 ± 17 (14 - 57)	NS	NS	NS
11/11/10	μ 120	35 ± 12 (15 - 50)	31 ± 14 (5 - 50)	32 ± 15 (14 - 48)	NS	NS	NS
11/11/10	μ 180	30 ± 4 (10 - 40)	28 ± 12 (7 - 38)	39 ± 12 (12 - 42)	NS	NS	NS
11/11/10	μ 240	20 ± 6 (5 - 30)	18 ± 10 (3 - 25)	21 ± 7 (6 - 25)	NS	NS	NS
11/11/10	μ 300	7 ± 10 (2 - 18)	5 ± 9 (0 - 15)	8 ± 7 (0 - 20)	NS	NS	NS

*p< < 0.05, **p <0.001, ***p < 0.001.

(Σημ. Στο δεύτερο στάδιο (μ) της μετεγχειρητικής περιόδου οι τιμές που αναγράφονται στην ομάδα της Μορφίνης είναι αυτές που σημειώθηκαν στις χρονικές στιγμές Μο έως M300 του πρώτου διαστήματος της μετεγχειρητική περιόδου της μελέτης).

Πίνακας 7 : Αξιολόγηση μετεγχειρητικού πόνου με βάση την κλίμακα του παρατηρητικού σε συνάρτηση με τον αριθμό (n) των ασθενών που ήταν σε θέση να συμμετέχουν σε κάθε χρονική στιγμή(Μέση τιμή±SD και εύρος τιμών)

ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΧΡΟΝΟΣ	ΟΜΑΔΕΣ (mm)			P		
		P/MΟ/ΜΔ (min)	PLACEBO ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ	ΜΟΡΦΙΝΗ	ΜΔ/Ρ ΜΟ /Ρ	ΜΔ/ΜΟ	
11/11/11	Mo	3.0 ± 0.0 (3 - 3)	3.0 ± 0.0 (3 - 3)	$3.0 - 0.0$ (3 - 3)	NS	NS	NS
11/11/5	M5	$2.1 \pm 0.9^*$ (0 - 3)	$2.5 \pm 0.7^*$ (1 - 3)	$1.4 \pm 1.3^*$ (1 - 3)	NS	NS	NS

11/11/6	M15	2.0 ±0.4* (1 - 3)	1.9 ±0.5* (1 - 3)	1.8 ±1.5* (0 - 3)	NS	NS	NS
11/11/9	M30	2.1 ±0.9* (1 - 4)	1.4 ±0.5** (1 - 2)	2.3 ±0.7* (1 - 3)	NS	0.005	0.03
9/11/11	M60	2.8 ±1.0 (1 - 4)	0.5 ±0.5*** (0 - 2)	2.5 ±0.7 (1 - 3)	NS	0.001	0.001
5/11/9	M120	3.6 ±0.9 (2 - 4)	0.3 ±0.5*** (0 - 1)	2.7 ±1.1 (0 - 4)	NS	0.0001	0.0001
11/11/10	μο	3.6 ±0.5 (3 - 4)	3 ±0 (3 - 3)	3.1 ±0.3 (3 - 4)	NS	NS	NS
11/11/10	μ60	0.8 ±0.6 (0 - 2)	0.5 ±0.5 (0 - 1)	0.7 ±0.7 (0 - 2)	NS	NS	NS
11/11/10	μ120	0	0	0			
11/11/10	μ180	0	0	0			
11/11/10	μ240	0	0	0			
11/11/10	μ300	0	0	0			

*p< < 0.05, **p <0.001, ***p < 0.001.

(Σημ. Στο δεύτερο στάδιο (μ) της μετεγχειρητικής περιόδου οι τιμές που αναγράφονται στην ομάδα της Μορφίνης είναι αυτές που σημειώθηκαν στις χρονικές στιγμές Μο έως Μ300 του πρώτου διαστήματος της μετεγχειρητική περιόδου της μελέτης).

να προκαλέσει αναλγησία σχεδόν της ίδιας έντασης με αυτήν της επισκληριδίου.

Σύμφωνα με την κλίμακα εκτίμησης του ασθενούς (κακή - καλή - πολύ καλή - άριστη), οι ασθενείς της ομάδας της Μορφίνης χαρακτήρισαν την αναλγησία πολύ καλή έως άριστη, ενώ οι ασθενείς των δύο άλλων ομάδων παραπονέθηκαν για την ταλαιπωρία, και ιδιαίτερα οι ασθενείς της ομάδας της Μιδαζολάμης που απόρησαν γιατί αντί να ανακουφισθούν

σχεδόν κοιμήθηκαν, και βαθμολόγησαν την αναλγησία τους ως κακή. Το χρονικό διάστημα, που μεσολάβησε από την επισκληρίδια χορήγηση των διαλυμάτων, μέχρι να εμφανισθεί πόνος της ίδιας έντασης με τον αρχικό (Μο-μο), ήταν την ομάδα της Μορφίνης 16 περίπου ώρες, σ' αυτήν της Μιδαζολάμης 113 λεπτά και στην ομάδα Placebo (πίν. 5). Εξαίρεση στην ομάδα της Μιδαζολάμης ήταν μία γυναίκα, 51 ετών, η οποία εκτός από την επισκληρίδια χορήγηση 6.5 mg Μιδαζολάμης δεν έλαβε κανένα άλλο αναλγητικό σκεύασμα.

Σε καμμία από τις τρεις ομάδες δεν σημειώθηκαν, μετά την επισκληρίδια χορήγηση των διαλυμάτων, αλλαγές της αισθητικότητας και της κινητικότητας του σώματος άνω και κάτω των νευροτομίων που κάλυπτε ο επισκληρίδιος καθετήρας. Μόνον οι ασθενείς που παρουσίαζαν υπνηλία βαθμού 4 δεν αντιδρούσαν στα επώδυνα ερεθίσματα που εφαρμόζοντο (νηγμός, πίεση, θερμότητα).

4.3. Επίδραση στη συμπεριφορά των ασθενών

Στο διάγραμμα 2 και στον πίνακα 8 απεικονίζονται οι διακυμάνσεις των παραμέτρων **συμπεριφοράς (υπνηλία, προσανατολισμός, συνεργασία, αμνησία)** μόνον στους ασθενείς της ομάδας της Μιδαζολάμης, διότι στις ομάδες Placebo και Μορφίνη δεν σημειώθηκε καμμία αλλαγή. Οι ασθενείς οι οποίοι λόγω της καταστολής τους δεν συμμετείχαν στην αξιολόγηση του προσανατολισμού, της συνεργασίας και της μνήμης θεωρήθηκαν ως μη συμμετέχοντες στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές, ενώ όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με τη κλίμακα της υπνηλίας.

Στον πίνακα 9 απεικονίζονται οι βαθμοί των παραμέτρων υπνηλίας, προσανατολισμού, συνεργασίας και μνήμης σε

συνάρτηση με τον αριθμό των ασθενών που ήταν δυνατό να αξιολογηθούν. Όπως φαίνεται στον πίνακα, με την πάροδο του χρόνου παρατηρήθηκε βαθμιαία αύξηση της συμμετοχής των ασθενών, καθότι στην αξιολόγηση των παραμέτρων δεν συμμετείχαν οι ασθενείς που δεν αφυπνίζοντο (βαθμός 4 της κλίμακας υπνηλίας). Επίσης, φαίνεται ότι ασθενείς με βαθμό υπνηλίας 3, δηλαδή αυτοί που αφυπνίζοντο με λεκτικά παραγγέλματα, είχαν καλύτερη συνεργασία παρά προσανατολισμό. Και ότι η μνήμη δεν φάνηκε να επηρεάζεται από την υπνηλία, διότι ακόμη και οι ασθενείς με βαθμό υπνηλίας 3 θυμόταν τις εικόνες που τους είχαν επιδειχθεί σε όλες τις χρονικές στιγμές της μελέτης. Όμως, οι ασθενείς είχαν δυσκολία στον προσανατολισμό τους καθώς και στην αξιολόγηση της οπτικής κλίμακας πόνου, δηλαδή να σημειώσουν στην κλίμακα των 100mm το μέγεθος που έδειναν στον πόνο τους.

Έτσι, στα 5 λεπτά από την επισκληρίδια χορήγηση Μιδαζολάμης, όπου ο μέσος βαθμός υπνηλίας ήταν 2.5, παρατηρήθηκε έντονη καταστολή στους 6 από τους 11 ασθενείς της ομάδας, ενώ στα 15 λεπτά παρά το ότι ο βαθμός υπνηλίας ήταν 3.2 μόνο 5 ασθενείς ήταν μη αφυπνίσιμοι. Στην χρονική στιγμή M30 εννέα από τους 11 ασθενείς εκτελούσαν πλήρως τις εντολές που τους εδίδοντο, ενώ δεν ήταν ικανοί, οι περισσότεροι, να σημειώσουν την κάρτα με την οπτική κλίμακα πόνου και να προσανατολισθούν. Μία ώρα μετά την χορήγηση της Μιδαζολάμης (M60), όλοι οι ασθενείς ήταν συνεργάσιμοι και προσανατολισμένοι, και 8 από αυτούς δεν είχαν διαταραχές μνήμης (ποσοστό 73%), ενώ το ποσοστό υπνηλίας ήταν 40% στον βαθμό 3 και κανείς δεν ήταν σε έντονη καταστολή. Μετά από 60 λεπτά σημειώθηκε γρήγορη μείωση της υπνηλίας, έτσι ώστε στην

αξιολόγηση M120 το ποσοστό στατιστικά, όμως, σημαντικό συγκριτικά με την τιμή και τις ομάδες Placebo και Morphine.

Η ενδομυϊκή χορήγηση μορφίνης δεν είχε καμμία επίπτωση στις παραμέτρους αυτές όταν αξιολογήθηκαν στις χρονικές στιγμές του δευτέρου διαστήματος (μ) της μετεγχειρητικής περιόδου. Από το πέρας της κύριας παρακολούθηση των ασθενών δεν επανακαταστολή. Στο δεύτερο διάστημα της μετεγχειρητικής περιόδου δεν συμμετείχε η ασθενής που δεν χρειάσθηκε χορήγηση ενδομυϊκής Μορφίνης. Η ασθενής αυτή παρουσίασε υπνηλία βαθμού 4 μέχρι την χρονική στιγμή M30, 3 στα 60 λεπτά και 0 βαθμό υπνηλίας στα 120 λεπτά, και από την εκτίμηση στη M60 χρονική στιγμή άριστη συνεργασία, προσανατολισμό και μνήμη.

Πίνακας 8 : Παράμετροι Συμπεριφοράς των ασθενών στην ομάδα της

Μιδαζολάμης
(μέση τιμή, SD, το εύρος βαθμών και η συμμετοχή των ασθενών).

παράμετροι	Χρόνοι (min)											
	Mo	M5	M15	M30	M60	M12	μο	μ60	μ120	μ180	μ24	μ30
Υπνηλία	0 0 0 11	2.5** 1.9 0-4 11	3.2** 1.0 1-4 11	2.8** 0.9 1-4 11	2.0** 0.9 1-3 11	0.9* 0.7 0-2 11	1.1 0.6 0-2 10	0.5 0.5 0-1 10	0 0 0 10	0 0 0 10	0 0 0 10	0 0 0 10
Προσανατολισμός	2 0 2 11	1.6 0.9 0-2 5	0.8* 1.0 0-2 6	0.9* 0.8 0-2 9	1.7 0.5 1-2 11	2 0 2 11	2 0 2 10	2 0 2 10	2 0 2 10	2 0 2 10	2 0 2 10	2 0 2 10
Συνεργασία	2 0 2 11	1.6 0.9 0-2 5	1.5 0.5 1-2 6	2.0 0 2 9	1.9 0.3 1-2 11	2 0 2 11	2 0 2 10	2 0 2 10	2 0 0 10	2 0 0 10	2 0 0 10	2 0 0 10

Μνήμη	0	0.4	1.2**	0.7**	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.9	0.7	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0-2	0-2	0-1	0-1	0	0	0	0	0	0	0	0
	11	5	6	9	11	11	10	10	10	10	10	10	10

*p<0.001, ***p<0.0001

Πίνακας 9 : Αριθμός ασθενών ανά βαθμό παραμέτρου στην ομάδα της Μιδαζολάμης στη μετεγχειρητική περίοδο σε συνάρτηση με τον αριθμό των ασθενών (n).

Παράμετροι (n=11)	Χρόνοι (min)										
	M5	M15	M30	M60	M120	μ0	μ60	μ120	μ180	μ24	μ30
Βαθμός υπνηλίας 0 = αφυπν. και ζωηρός 1 = αφυπν. αλλά όχι ζωηρός 2 = με υπνηλία 3 = αφυπνίσιμος 4 = μη αφυπνίσιμος	11 3 1 - 1	11 - 1 1 4	11 - 1 2 3	11 - 6 2 2	11 3 7 - 2	10 1 5 - -	10 5 5 - -	10 10 - - -	10 10 - - -	10 10 - - -	10 10 - - -
Βαθμός προσανατολισμού 0 = δεν προσανατολίζεται 1 = προσανατολίζεται ασαφώς 2 = προσανατολίζεται πλήρως	5 1 - 4	6 3 1 2	9 3 1 2	11 - 3 8	11 - - 11	10 - - 10	10 - - 10	10 - - 10	10 - - 10	10 - - 10	10 - - 10
Βαθμός Συνεργασίας 0 = καμμία ικανότητα 1 = ανεπαρκής εκτέλεση 2 = πλήρης εκτέλεση	5 - - 5	6 - 3 3	9 - - 9	11 - 1 10	11 - - 11	10 - - 11	10 - - 10	10 - - 10	10 - - 10	10 - - 10	10 - - 10
Βαθμός μνήμης 0 = θυμάται 1 = θυμάται ασαφώς 2 = δεν θυμάται	5 4 - 1	6 1 3 2	9 3 6 -	11 8 3 -	11 11 - -	10 10 - -	10 10 - -	10 10 - -	10 10 - -	10 10 - -	10 10 - -

4.4. Επιπτώσεις στις καρδιοαναπνευστικές παραμέτρους

Σε όλους τους ασθενείς έγιναν μετρήσεις μέχρι τα 30 λεπτά μετά την επισκληρίδια έγχυση. Στους χρόνους M60 και M120 εξετάσθηκαν 9 και 5 ασθενείς αντίστοιχα από την ομάδα Placebo, 8 ασθενείς από την ομάδα της Μιδαζολάμης (στα 120 λεπτά) και όλοι οι ασθενείς της ομάδας της Μορφίνης.

4.4.1. Αναπνευστικές παράμετροι

Η διακύμανση των αναπνευστικών παραμέτρων σε όλες τις περιόδους της μελέτης απεικονίζεται στους πίνακες 10, 11 και 12, και μόνο της μετεγχειρητικής περιόδου στο διάγραμμα 3.

Στον πίνακα 10 φαίνεται αναλυτικά η διακύμανση της αναπνευστικής συχνότητας των ασθενών και των τριών ομάδων σε όλες τις περιόδους και στάδια της μελέτης. Στατιστικά σημαντική μείωση της **αναπνευστικής συχνότητας (ΑΣ)** παρατηρήθηκε στην ομάδα MO, που έλαβε Μορφίνη, στις χρονικές στιγμές M30, M60 και M120, συγκριτικά με την Mo (την τιμή ελέγχου) του πρώτου σταδίου της μετεγχειρητικής περιόδου ($p<0.0006$, $p<0.0005$ και $p<0.0001$ αντιστοίχως). Η μικρότερη τιμή αναπνευστικής συχνότητας, 7 αναπνοές ανά λεπτό, σημειώθηκε στις χρονικές στιγμές M5 και M15 μόνο σε μία ασθενή 42 ετών στην ομάδα MΔ, που έλαβε επισκληρίδια 6mg Μιδαζολάμης, παρά το ότι στην ομάδα αυτή δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διακύμανση των τιμών της αναπνευστικής συχνότητας όπως και στην ομάδα Placebo. Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων P, που έλαβε Placebo, και MO μόνο στα 120 λεπτά ($p<0.003$). Όμως στην χρονική αυτή στιγμή συμμετείχαν μόνο 5 ασθενείς από την ομάδα Placebo και όλοι από την ομάδα MO. Σε καμία χρονική στιγμή δεν σημειώθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων

Μιδαζολάμης και Μορφίνης, όπως επίσης μεταξύ των ομάδων Μιδαζολάμης και Placebo.

Μετά την ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης, δεύτερο μετεγχειρητικό διάστημα (μ), δεν σημειώθηκαν διαφορές στην αναπνευστική συχνότητα μεταξύ των ομάδων Placebo και Μιδαζολάμης, ενώ παρατηρήθηκε, 60 λεπτά μετά την ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης (μ 60), μείωση της αναπνευστικής συχνότητας στην ομάδα P ($p<0.005$) και όχι στην ομάδα MΔ ($p>0.05$) (πίν. 10).

Οι τιμές της πίεσης του **τελικο-εκπνεομένου CO₂ (PETCO₂)** (πίν. 11) και του **κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε O₂ (SpO₂)** (πίν. 12) ήταν σταθερές και δεν παρουσίασαν διαφορές σε όλες τις περιόδους και διαστήματα της μελέτης σε κάθε ομάδα και μεταξύ των ομάδων.

Πίνακας 10 : Αναλυτικός πίνακας των μέσων τιμών $\pm SD$ και εύρους των τιμών της αναπνευστικής συχνότητας (αναπνοές ανά λεπτό) στην διεγχειρητική (Δ) και μετεγχειρητική περίοδο της μελέτης, πρώτο (M) και δεύτερο διάστημα (μ).

ΑΣΘΕΝΕΙ Σ Ρ/ΜΟ/ΜΔ	ΧΡΟΝΟΣ (min)	ΟΜΑΔΕΣ			P		
		PLACEBO ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ	MΟΡΦΙΝΗ	MΔ/P ΜΟ/Ρ	MΔ/MΟ ΜΔ/ΜΟ		
11/11/11	Δο	15 \pm 1 (12 - 17)	15 \pm 1 (13 - 17)	14 \pm 1 (12 - 16)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ30	10	10	10			
11/11/11	Δ60	10	10	10			
11/11/11	Mo	21 \pm 4 (15 - 28)	23 \pm 4 (17 - 30)	23 \pm 4 (17 - 30)	NS	NS	NS
11/11/11	M5	22 \pm 4 (15 - 27)	24 \pm 4 (14 - 26)	21 \pm 4 (17 - 32)	NS	NS	NS

11/11/11	M15	22 ± 3 (19 - 26)	23 ± 5 (16 - 31)	20 ± 57 (17 - 30)	NS	NS	NS
11/11/11	M30	21 ± 3 (17 - 26)	$21 \pm 4^*$ (17 - 21)	$22 \pm 5^*$ (16 - 32)	NS	NS	NS
9/11/11	M60	22 ± 3 (18 - 25)	$19 \pm 3^*$ (15 - 26)	$23 \pm 6^*$ (16 - 36)	NS	NS	NS
5/11/8	M120	24 ± 5 (17 - 29)	$18 \pm 2^{**}$ (14 - 21)	$11 \pm 4^{**}$ (16 - 29)	NS	NS	0.003
11/11/11	μo	24 ± 4 (17 - 29)	-	24 ± 6 (16 - 36)	NS		
11/11/11	μ60	$19 \pm 3^*$ (13 - 22)	-	22 ± 5 (16 - 33)	NS		

*p<0.01, **p<0.001

Πίνακας 11 : Αναλυτικός πίνακας των μέσων τιμών +SD και εύρους των τιμών της πίεσης του τελικο-εκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα (%) στην διεγχειρητική (Δ) και μετεγχειρητική περίοδο της μελέτης, πρώτο (Μ) και δεύτερο στάδιο (μ)

ΑΣΘΕΝΕΙ Σ Ρ/ΜΟ/ΜΔ	ΧΡΟΝΟΣ (min)	ΟΜΑΔΕΣ			P		
		PLACEBO ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ	MΟΡΦΙΝΗ	ΜΔ/Ρ ΜΟ/Ρ	ΜΔ/ΜΟ		
11/11/11	Δο	3.7±0.2 (3.4 - 4.1)	3.7±0.2 (3.3 - 4.1)	3.7±0.3 (3.1 - 4.2)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ30	3.6±0.3 (3.1 - 3.9)	3.7±0.3 (3.2 - 4.1)	3.8±0.3 (3.5 - 4.1)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ60	4.0±0.3 (3.2 - 4.4)	4.1±0.4 (3.5 - 4.8)	3.9±0.2 (3.4 - 4.1)	NS	NS	NS
11/11/11	Μο	4.1±0.3 (3.6 - 4.6)	4.0±0.3 (3.6-4.7)	4.0±0.4 (3.4 - 4.7)	NS	NS	NS
11/11/11	Μ5	4.0±0.3 (3.6 - 4.5)	4.0±0.4 (3.6 - 4.8)	4.0±0.3 (3.7 - 4.7)	NS	NS	NS
11/11/11	Μ15	4.0±0.3) (3.5 - 4.5)	3.9±0.4 (3.4 - 4.9)	4.0±0.4 (3.9 - 4.9)	NS	NS	NS
11/11/11	Μ30	4.0±0.2 (3.8 - 4.4)	3.9±0.2 (3.6 - 4.2)	4.0±0.5 (3.7 - 5.0)	NS	NS	NS
9/11/11	Μ60	4.0±0.4 (3.6-4.8)	3.9±0.2 (3.5 - 4.2)	4.0±0.5 (3.2 - 4.8)	NS	NS	NS

5/11/8	M120	3.8 ± 0.2 (3.7 - 4.2)	3.8 ± 0.2 (3.6 - 4.2)	3.8 ± 0.4 (3.2 - 4.6)	NS	NS	NS
11/11/11	μο	3.9 ± 0.6 (3.7 - 4.4)	-	4.1 ± 0.4 (3.2 - 4.6)	NS	-	-
11/11/11	μ60	3.9 ± 0.4 (3.7 - 4.0)	-	3.8 ± 0.3 (3.6 - 4.3)	NS	-	-

Πίνακας 12 : Αναλυτικός πίνακας των μέσων τιμών $\pm SD$ και εύρους των τιμών του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SpO_2) (%) στην διεγχειρητική (Δ) και μετεγχειρητική περίοδο της μελέτης, πρώτο (Μ) και δεύτερο διάστημα (μ)

ΑΣΘΕΝΕΙΣ Ρ/ΜΟ/ΜΔ	ΧΡΟΝΟΣ (min)	ΟΜΑΔΕΣ			P		
		PLACEBO ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ	MΟΡΦΙΝΗ	MΔ/P ΜΟ/Ρ	MΔ/MΟ		
11/11/11	Δο	97 ± 0.6 (96 - 98)	97 ± 0.5 (97 - 98)	97 ± 0.5 (96 - 98)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ30	99	99	99			
11/11/11	Δ60	99	99	99			
11/11/11	Μο	97 ± 1 (96 - 99)	97 ± 0.5 (96 - 97)	96 ± 0.8 (95 - 97)	NS	NS	NS
11/11/11	Μ5	97 ± 0.9 (96 - 97)	97 ± 0.5 (96 - 97)	96 ± 0.3 (87 - 97)	NS	NS	NS
11/11/11	Μ15	97 ± 0.8 (96 - 98)	97 ± 0.6 (96 - 98)	95 ± 0.3 (88 - 97)	NS	NS	NS

11/11/11	M30	97 ± 0.6 (96 - 97)	97 ± 0.6 (96 - 98)	96 ± 1.0 (95 - 97)	NS	NS	NS
9/11/11	M60	97 ± 0.5 (96 - 98)	97 ± 0.5 (96 - 98)	97 ± 1.0 (95 - 98)	NS	NS	NS
5/11/8	M120	97 ± 0.5 (96 - 98)	97 ± 0.5 (96 - 98)	96 ± 1.0 (95 - 98)	NS	NS	NS
11/11/11	μ o	97 ± 0.6 (96 - 97)	-	97 ± 0.96 (95 - 98)	NS		
11/11/11	μ 60	97 - 1.0 (96 - 98)	-	97 (1.05) (96 - 98)	NS		

4.4.2. Καρδιαγγειακές παράμετροι

Οι επιπτώσεις στις καρδιαγγειακές παραμέτρους, **συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) και καρδιακή συχνότητα (ΚΣ)** σε όλες τις περιόδους της μελέτης δίδονται, αναλυτικά, στους πίνακες 13, 14 και 15 και μόνον της μετεγχειρητικής περιόδου στο διάγραμμα 4.

Στο πρώτο διάστημα (M) της μετεγχειρητικής περιόδου, μετά την επισκληρίδια χορήγηση των διαλυμάτων (χρονική στιγμή Mo), στην ομάδα ΜΔ (Μιδαζολάμη) παρατηρήθηκε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στις χρονικές στιγμές M5, M15, M30 και M60, με αντίστοιχες κατώτερες τιμές 85mmHg, 72mmHg, 60mmHg και 85mmHg, αλλά η στατιστική ανάλυση με την μέθοδο της μιας κατεύθυνσης ανάλυσης της διακύμανσης δεν έδωσε στατιστική σημαντικότητα ($p > 0.05$). Διαφορές στην ΣΑΠ δεν σημειώθηκαν και στις άλλες δύο ομάδες, Μορφίνης και

Placebo. Χωρίς στατιστική σημαντικότητα ήταν, στο διάστημα αυτό, και η διακύμανση των άλλων αιμοδυναμικών παραμέτρων, διαστολικής αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας, και στις τρεις ομάδες, παρά το ότι παρατηρήθηκε μείωση των τιμών ιδιαίτερα στην ομάδα της Μιδαζολάμης.

Η μεταξύ των ομάδων σύγκριση, στο διάστημα Μ, έδωσε στατιστικά σημαντικές διαφορές στη ΣΑΠ και ΔΑΠ. Αναλυτικότερα, ως προς την παράμετρο συστολική αρτηριακή πίεση τόσο η ομάδα ΜΔ όσο και η ομάδα ΜΟ διέφεραν στατιστικά σημαντικά από την ομάδα Ρ στις χρονικές στιγμές Μ5 έως Μ120, ενώ διαφορές μεταξύ των ομάδων ΜΔ και ΜΟ υπήρξαν μόνο στις χρονικές στιγμές Μ15 και Μ30 ($p<0.04$), όπου παρατηρήθηκαν και οι μεγαλύτεροι βαθμοί υπνηλίας στην ομάδα της Μιδαζολάμης (πίν. 13). Επίσης, σημαντική διαφορά σημειώθηκε, ως προς την παράμετρο διαστολική πίεση, μεταξύ των ομάδων ΜΔ και Ρ ($p<0.01$) και ΜΟ και Ρ ($p<0.002$) στην χρονική στιγμή Μ30, ενώ οι ομάδες ΜΔ και ΜΟ δεν διέφεραν, καθώς και μεταξύ των ομάδων Ρ και ΜΟ στη χρονική στιγμή Μ120, όπου όμως συμμετείχαν μόνο 5

Πίνακας 13 :Αναλυτικός πίνακας των μέσων τιμών $\pm SD$ και του εύρους των τιμών της συστολικής αρτηριακής πίεσης (mmHg) στην διεγχειρητική (Δ) και μετεγχειρητική περίοδο της μελέτης, πρώτο (M) και δεύτερο διάστημα (μ).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΡΟΝΟΙ P		ΟΜΑΔΕΣ					
P/MO/M Δ	(min)	PLACEBO	MΟΡΦΙΝΗ	ΜΙΔΑΖΟΛΑΜ H	MΔ/ P	MΔ/MO	MO/P
11/11/11	Δo	138 \pm 15 (130-160)	135 \pm 19 (110-165)	139 \pm 16 (108-170)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ30	121 \pm 14 (95-140)	119 \pm 12 (95-130)	124 \pm 15 (99-145)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ60	128 \pm 7 (120-140)	122 \pm 12 (105-135)	125 \pm 9 (110-142)	NS	NS	NS

11/11/11	Mo	134+8 (117-141)	127+13 (105-142)	130+13 (99-148)	NS	NS	NS
11/11/11	M5	135+8 (132-148)	125+13 (102-140)	112+20 (85-144)	0.002	NS	0.04
11/11/11	M15	133+7 (120-146)	123+13 (103-140)	105+25 (72-145)	0.002	0.04	0.04
11/11/11	M30	134+6 (122-145)	122+12 (105-138)	107+21 (60-138)	0.01	0.04	0.01
9/11/11	M60	134+6 (125-143)	120+10 (109-135)	117+20 (85-145)	0.02	NS	0.001
5/11/8	M120	140+7 (132-147)	121+12 (102-134)	119+12 (105-145)	0.007	NS	0.007
11/11/11	μo	133+9 (116-147)	-	127+13 (110-145)	NS	-	-
11/11/11	μ60	132+8 (116-142)	-	123+11 (108-140)	NS		

Πίνακας 14 : Αναλυτικός πίνακας των μέσων τιμών $\pm SD$ και του εύρους των τιμών της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (mmHg) στην διεγχειρητική (Δ) και μετεγχειρητική περίοδο της μελέτης, πρώτο (M) και δεύτερο στάδιο (μ) διάστημα.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ XRONOI				ΟΜΑΔΕΣ			
P/MO/M Δ	(min)	PLACEBO	MΟΡΦΙΝΗ	ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ	MΔ/P	MΔ/M O	MO/P
11/11/11	Δo	78+7 (65-85)	72+6 (62-80)	74+9 (65-95)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ30	72+4 (68-80)	69+3 (65-75)	71+7	NS	NS	NS

11/11/11	$\Delta 60$	$74+4$ (68-78)	$69+4$ (65-78)	$71+6$ (65-89) (62-87)	NS	NS	NS
11/11/11	Mo	$78+7$ (68-93)	$71+7$ (65-82)	$74+10$ (62-97)	NS	NS	NS
11/11/11	M5	$77+7$ (67-93)	$72+5$ (65-80)	$71+11$ (60-90)	NS	NS	NS
11/11/11	M15	$77+8$ (68-84)	$70+5$ (64-78)	$71+12$ (55-98)	NS	NS	NS
11/11/11	M30	$79+8$ (70-84)	$70+3$ (67-75)	$70+10$ (55-91)	0.01	NS	0.002
9/11/11	M60	$76+6$ (71-81)	$71+4$ (65-75)	$72+8$ (58-90)	NS	NS	NS
5/11/8	M120	$78+9$ (72-90)	$70+4$ (65-75)	$71+5$ (65-79)	NS	NS	0.02
11/11/11	μo	$77+8$ (69-87)	-	$74+6$ (68-90)	NS	-	-
11/11/11	$\mu 60$	$71+6$ (65-84)	-	$72+6$ (65-85)	NS	-	-

Πίνακας 15 : Αναλυτικός πίνακας των μέσων τιμών $\pm SD$ και του εύρους των τιμών

**της καρδιακής συχνότητας (σφύξεις ανά λεπτό)
διεγχειρητική (Δ) και
μετεγχειρητική περίοδο της μελέτης, πρώτο (M) και
δεύτερο στάδιο (μ)**

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΡΟΝΟΙ				ΟΜΑΔΕΣ				
P	P/MO/M Δ	(min)	PLACEBO	ΜΟΡΦΙΝΗ	ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ	MΔ/P	MΔ/MΟ	ΜΟ/P
11/11/11	Δo		$74+3$ (69-78)	$71+6$ (64-85)	$71+6$ (65-88)	NS	NS	NS

11/11/11	$\Delta 30$	77 ± 10 (68-82)	72 ± 5 (65-82)	77 ± 9 (65-94)	NS	NS	NS
11/11/11	$\Delta 60$	78 ± 9 (68-95)	75 ± 7 (64-90)	77 ± 11 (65-92)	NS	NS	NS
11/11/11	Mo	81 ± 8 (64-95)	76 ± 7 (73-90)	78 ± 8 (70-99)	NS	NS	NS
11/11/11	M5	79 ± 8 (64-93)	76 ± 6 (71-89)	77 ± 13 (65-102)	NS	NS	NS
11/11/11	M15	80 ± 9 (67-96)	77 ± 7 (67-89)	76 ± 16 (62-105)	NS	NS	NS
11/11/11	M30	78 ± 7 (65-90)	77 ± 7 (65-90)	75 ± 4 (58-95)	NS	NS	NS
9/11/11	M60	79 ± 4 (60-84)	75 ± 7 (66-88)	78 ± 14 (60-108)	0.01	NS	NS
5/11/8	M120	77 ± 8 (64-84)	74 ± 6 (60-85)	72 ± 7 (62-85)	NS	NS	NS
11/11/11	μ o	80 ± 7 (64-82)	-	78 ± 12 (65-108)	NS	-	-
11/11/11	μ 60	75 ± 5 (64-82)	-	76 ± 9 (65-95)	NS		

ασθενείς από την ομάδα P (πίν. 14). Στην παράμετρο καρδιακή συχνότητα δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (πίν. 15).

Στο δεύτερο διάστημα (μ) της μετεγχειρητικής περιόδου, μία ώρα μετά την ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης (χρονική στιγμή μ60) δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων Μιδαζολάμης και Placebo σε όλες τις αιμοδυναμικές παραμέτρους.

4.5. Μεταβολικές και ενδοκρινικές παράμετροι

Οι μεταβολές των παραμέτρων του stress που μετρήθηκαν (γλυκόζη, γαλακτικό οξύ και κορτιζόλη) σε όλες τις χρονικές

περιόδους της μελέτης απεικονίζονται στο διάγραμμα 5 και δίδονται αναλυτικά μαζί με τη στατιστική σημαντικότητά τους στους πίνακες 16, 17 και 18.

Σε όλους τους ασθενείς έγιναν μετρήσεις μέχρι τα 30 λεπτά μετά την επισκληρίδιο έγχυση. Στους χρόνους M60 και M120 εξετάσθηκαν 9 και 5 ασθενείς αντίστοιχα από την ομάδα Placebo, 8 ασθενείς από την ομάδα της Μιδαζολάμης (στα 120 λεπτά) και όλοι οι ασθενείς της ομάδας της Μορφίνης.

Από την σύγκριση των τιμών κάθε χρονικής στιγμής σε κάθε ομάδα προς την διεγχειρητική τιμή ελέγχου (Δο) σημειώθηκε, όπως αναμένετο¹¹⁸, ομοιό-μορφη αύξηση των επιπέδων **της γλυκόζης, κορτιζόλης και γαλακτικού οξέος** και στις τρεις ομάδες. Μετά την επισκληρίδια χορήγηση των διαλυμάτων, συγκριτικά με την πρώτη μετεγχειρητική τιμή ελέγχου (Mo), τα επίπεδα της γλυκόζης, της κορτιζόλης και του γαλακτικού οξέος δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμμιά από τις τρεις ομάδες.

Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων έδειξε ότι τα επίπεδα της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος δεν παρουσίασαν διαφορές σε καμμία χρονική στιγμή. Αντίθετα τα επίπεδα της κορτιζόλης ήσαν σημαντικά διαφορετικά στα 120 λεπτά μεταξύ των ομάδων Placebo και Μορφίνης ($p < 0.01$), ενώ μεταξύ των ομάδων Μορφίνης και Μιδαζολάμης η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.09$) όπως και μεταξύ των ομάδων Μιδαζολάμης και Placebo ($p < 0.07$). Σημειωτέον ότι στα 120 λεπτά η σύγκριση αφορούσε 5 ασθενείς από την ομάδα Placebo, 8 από την ομάδα της Μιδαζολάμης και 11 από αυτήν της Μορφίνης. Η διαφορά κατά την μέτρηση των 120 λεπτών μεταξύ των ομάδων Placebo και Μορφίνης ίσως πρέπει να αποδοθεί στην μεγάλη διαφορά του αριθμού των συμμετεχόντων ασθενών.

Στα 60 λεπτά μετά την ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης (μ60) τα επίπεδα της γλυκόζης, της κορτιζόλης και του γαλακτικού οξέος δεν διέφεραν από αυτά της δεύτερης τιμής ελέγχου (μο: επανεμφάνιση του πόνου) στις δύο ομάδες Placebo και Μιδαζολάμης.

Πίνακας 16 : Αναλυτικός πίνακας , μέση τιμή $\pm SD$ και του εύρους τιμών,

**των μεταβολών της γλυκόζης του αίματος (mg/dL)
και στις δύο
περιόδους της μελέτης, διεγχειρητική (Δ) και
μετεγχειρητική
(Μ πρώτο και μ δεύτερο διάστημα)**

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΡΟΝΟΙ P				ΟΜΑΔΕΣ			
P/MO/M Δ	(min)	PLACEB O	MΟΡΦΙΝΗ	ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ	MΔ/P	MΔ/MΟ	MO/P
11/11/11	Δο	83 \pm 16 (59-117)	93 \pm 25 (58-144)	96 \pm 20 (68-130)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ30	99 \pm 34 (75-106)	98 \pm 18 (69-126)	97 \pm 28 (54-159)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ60	108 \pm 25 (75-147)	115 \pm 24 (85-149)	103 \pm 28 (56-149)	NS	NS	NS
11/11/11	Mo	130 \pm 23 (109-142)	120 \pm 27 (93-172)	110 \pm 26 (73-155)	NS	NS	NS
11/11/11	M30	128 \pm 60 (86-160)	115 \pm 36 (90-165)	107 \pm 35 (63-159)	NS	NS	NS
9/11/11	M60	128 \pm 35 (88-170)	104 \pm 22 (60-134)	107 \pm 29 (65-152)	NS	NS	NS
5/11/11	M120	114 \pm 17 (90-130)	103 \pm 22 (69-147)	106 \pm 29 (59-140)	NS	NS	NS
11/11/11	μο	123 \pm 33 (90-170)	-	116 \pm 25 (76-152)	NS	-	-
11/11/11	μ60	124 \pm 24 (91-161)	-	108 \pm 23 (72-141)	NS	-	-

Πίνακας 17 : Αναλυτικός πίνακας , μέση τιμή $\pm SD$ και του εύρους τιμών, των μετα-

**βολών της κορτιζόλης (μg/dL) και στις δύο περιόδους της μελέτης,
διεγχειρητική (Δ) και μετεγχειρητική (Μ πρώτο και μ
δεύτερο διάστημα)**

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΡΟΝΟΙ P			ΟΜΑΔΕΣ				
P/MO/M Δ	(min)	PLACEBO	MΟΡΦΙΝΗ	ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ	MΔ/P	MΔ/MΟ	MO/P
11/11/11	Δo	146 \pm 67 (67-252)	207 \pm 91 (89-370)	211 \pm 68 (99-312)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ30	274 \pm 104 (91-458)	354 \pm 113 (144-514)	356 \pm 112 (194-556)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ60	326 \pm 142 (89-506)	429 \pm 144 (131-600)	383 \pm 137 (73-538)	NS	NS	NS
11/11/11	Mo	544 \pm 292 (110-923)	427 \pm 132 (139-596)	467 \pm 179 (120-744)	NS	NS	NS
11/11/11	M30	512 \pm 277 (112-840)	461 \pm 214 (133-967)	454 \pm 181 (125-714)	NS	NS	NS
9/11/11	M60	506 \pm 291 (122-865)	403 \pm 130 (216-597)	487 \pm 179 (188-796)	NS	NS	NS
5/11/11		664 \pm 328 (135-939)	352 \pm 108 (206-816)	473 \pm 182 (258-816)	NS	NS	0.01
11/11/11	μo	542 \pm 288 (122-939)		520 \pm 166 (258-816)	NS	-	-
11/11/11	μ60	406 \pm 200 (141-652)		442 \pm 165 (220-744)	NS	-	-

Πίνακας 18 : Αναλυτικός πίνακας , μέση τιμή $\pm SD$ και του εύρους τιμών, των μετα-βολών του γαλακτικού οξέος (mmol/dL) και στις δύο περίοδους της μελέτης, διεγχειρητική (Δ) και μετεγχειρητική (Μ πρώτο και μ δεύτερο διάστημα)

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΡΟΝΟΙ P		ΟΜΑΔΕΣ					
P/MO/M Δ	(min)	PLACEBO	MΟΡΦΙΝΗ	ΜΙΔΑΖΟΛΑΜ H	MΔ/P	MΔ/MΟ	MO/P
11/11/11	Δο	1.4 \pm 0.5 (1-2.7)	1.2 \pm 1.4 (0.9-2)	1.4 \pm 0.8 (0.3-2.3)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ30	1.3 \pm 0.4 (0.7-2)	1.3 \pm 0.4 (0.8-2)	1.5 \pm 0.5 (0.8-2.4)	NS	NS	NS
11/11/11	Δ60	1.5 \pm 0.5 (0.6-2.4)	1.6 \pm 0.7 (0.8-2.6)	1.5 \pm 0.5 (1-2.6)	NS	NS	NS
11/11/11	Μο	1.9 \pm 0.9 (0.7-4.1)	1.8 \pm 0.8 (0.9-3.7)	2.0 \pm 0.9 (0.9-3.4)	NS	NS	NS
11/11/11	Μ30	1.9 \pm 1.2 (0.7-4.8)	1.5 \pm 0.9 (0.8-3.7)	1.8 \pm 0.9 (0.8-3.6)	NS	NS	NS
9/11/11	Μ60	2.0 \pm 1.6 (0.8-5.9)	1.4 \pm 0.7 (0.9-2.2)	1.8 \pm 1.0 (0.8-3.8)	NS	NS	NS
5/11/11	Μ120	1.3 \pm 0.7 (0.7-1.4)	1.5 \pm 0.6 (0.8-3.7)	2.1 \pm 1.2 (0.8-3.6)	NS	NS	NS
11/11/11	μο	1.9 \pm 1.4 (0.8-5.9)	-	1.9 \pm 1.2 (0.8-3.9)	NS	-	-
11/11/11	μ60	1.7 \pm 1.2 (0.7-1.4)	-	1.6 \pm 0.9 (1-4.4)	NS		

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε καμία από τις τρεις ομάδες της μελέτης δεν σημειώθηκε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια (πίν. 19), εκτός από την **υποτονία** και **απροσδιόριστη ανησυχία** που παρατηρήθηκε στην ομάδα της Μιδαζολάμης. Η υποτονία αρχικά ήταν ανάλογη της υπνηλίας αλλά παρετάθη περισσότερο απ' αυτήν. Στον πίνακα 20 φαίνονται αναλυτικά ο αριθμός των ασθενών ανά βαθμό υποτονίας και ο βαθμός υποτονίας (μέση τιμή + SD) σε κάθε χρονική στιγμή. Επίσης στο διάγραμμα 2 απεικονίζεται η διακύμανση της υποτονίας μαζί με τις παραμέτρους συμπεριφοράς των ασθενών. Οι ασθενείς, παρ' ότι εφαίνοντο και έλεγαν ότι ήταν ήρεμοι, είχαν μέτριου βαθμού ακαθόριστη ανησυχία μετά την αποκατάσταση της επικοινωνίας τους (βαθμός υπνηλίας 2-3). Η ασθενής που δεν χρειάσθηκε ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης είχε βαθμό υποτονίας 1, μετά 240 λεπτά από την επισκληρίδια χορήγηση Μιδαζολάμης.

Πίνακας 19 : Ανεπιθύμητες ενέργειες

	PLACEBO	MΟΡΦΙΝΗ	ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ
Κεντρικό Ν.Σ.	-	-	-
Αυτόνομο Ν.Σ.	-	-	-
Καρδιακός ρυθμός	-	-	-
Ψυχολογικές	-	-	ανησυχία
Όρασης	-	-	-
Αναπνευστικές	-	-	-

Γαστρεντερικές	-	-	-
Δερματικές	-	-	-
Γενικές σωματικές	-	-	υποτονία

Πίνακας 20 : Αριθμός ασθενών ανά βαθμό υποτονίας στην ομάδα της Μιδαζολάμης
στη μετεγχειρητική περίοδο σε συνάρτηση με τον αριθμό των ασθενών

Βαθμοί Υποτονίας	Χρόνοι (min)											
	Mo	M5	M15	M30	M60	M120	μο	μ60	μ120	μ180	μ24	μ30
ασθενείς	11	11	11	11	11	11	10	10	10	10	10	10
0 = καθόλου	7	3	1	1	1	1	1	1	1	3	7	8
1 = ήπια	4	-	1	1	3	4	6	6	7	6	2	1
2 = μέτρια	-	-	1	4	4	3	3	3	2	1	1	1
3 = έντονη	-	8	8	5	3	2	-	-	-	-	-	-
μέση τιμή	0.3	2.2*	2.5*	2.2*	1.8**	1.6**	1.3*	1.3*	0.8*	0.8*	0.4	0.3
SD	0.5	1.4	1.0	1.0	1.0	0.9	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αυτή η μελέτη διερεύνησε την κλινική υπόθεση ότι η επισκληρίδιος χορήγηση Μιδαζολάμης, μιας μικρής διάρκειας υδατοδιαλυτής Βενζοδιαζεπίνης, προκαλεί μετεγχειρητική αναλγησία και περιορισμό της νευροενδοκρινικής αντίδρασης στο μετεγχειρητικό stress σε χειρουργικούς ασθενείς.

Η υπόθεση αυτή βασίστηκε στο ότι υποδοχείς GABA¹¹⁹ και βενζοδιαζεπινικοί¹²⁰ βρέθηκαν σε μεγάλη συγκέντρωση στις ζώνες II και III των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού¹²¹ και δεδομένου ότι με αυτές τις νευρικές ίνες (Αδ και Κ) στις ίδιες ζώνες του νωτιαίου μυελού φθάνουν τα επώδυνα ερεθίσματα³³, θεωρήθηκε πιθανόν ότι οι βενζοδιαζεπίνες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την διαμόρφωση του πόνου στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού^{122,123}. Ήδη η υπόθεση της αναλγητικής δραστικότητας των βενζοδιαζεπινών είχε ενισχυθεί από τα ευρήματα των Niv¹⁷ και Leah¹²⁴, οι οποίοι παρατήρησαν ότι η υπαραχνοειδής χορήγηση Μιδαζολάμης σε πειραματόζωα ανέστειλε τα πολυσυναπτικά και συμπαθητικά αντανακλαστικά στα βλαβερά ερεθίσματα.

Η σύνθεση της Μιδαζολάμης διευκόλυνε την έρευνα της επίδρασης των βενζοδιαζεπινών άμεσα στο κεντρικό νευρικό

σύστημα, διότι έχει αποδειχθεί ότι είναι ατοξική και ότι δεν αφήνει λιποειδικά κατάλοιπα, όταν χορηγηθεί στον ενδορραχιαίο χώρο^{104,125}.

Στον άνθρωπο η επισκληρίδια^{18,126} και υπαραχνοειδής^{127,128} χορήγηση Μιδαζολάμης για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου είχε δώσει μέχρι σήμερα ελπιδοφόρα αλλά ασαφή συμπεράσματα.

Για πρώτη φορά η μελέτη αυτή έδειξε με συστηματικό τρόπο, σε σύγκριση με Placebo και ένα γνωστό αναλγητικό, ότι η επισκληρίδια χορήγηση Μιδαζολάμης στον άνθρωπο δεν είχε αναλγητικές ιδιότητες και δεν ανακούφισε τον άμεσο μετεγχειρητικό πόνο. Η ανακουφιστική δράση της ήταν παρόμοια με αυτή του Placebo και πολύ κατώτερη αυτής της επισκληρίδιας χορήγησης Μορφίνης. Η μέχρι σήμερα αδυναμία αξιολόγησης και εκτίμησης της αναλγητικής δραστικότητας της Μιδαζολάμης πρέπει να αποδοθεί, όπως είχαν υποθέσει οι Walsh και συν.¹²⁹ και οι Rosland και συν.¹³⁰ και όπως έγινε εμφανές από την παρούσα μελέτη, στην κατασταλτική δράση της Μιδαλοζάμης, η οποία συγχέετο με την αναλγητική θέση.

Η σύγκριση κάθε φαρμάκου, που μπορεί να έχει αναλγητικές ιδιότητες, με Placebo και ένα αναλγητικό είναι αναγκαία διότι έχει παρατηρηθεί, ακόμη και σε διπλές-τυφλές μελέτες, η δράση του Placebo να είναι περίπου 50% αποτελεσματικότερη από την δράση του φαρμάκου με το οποίο συγκρίνεται¹³¹, ενώ η ταυτόχρονη σύγκριση και με ένα αποδεκτό αναλγητικό διασαφηνίζει τις διαφορές⁶⁸. Επίσης είναι γνωστό ότι τα οπιοειδή που είναι τα πρότυπα αναλγητικά φάρμακα που δρουν μέσω συστήματος υποδοχέων, έχουν την ίδια δράση, σε ισοδύναμες δόσεις, από όποια οδό και αν χορηγηθούν⁸³. Εφόσον, λοιπόν, και οι βενζοδιαζεπίνες δρουν μέσω υποδοχέων που είναι κατανεμημένοι σε όλο το νευρικό σύστημα, θα έπρεπε

να εμφάνιζαν τις ίδιες φαρμακολογικές δράσεις χορηγούμενες από κάθε οδό⁹¹.

Πράγματι η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε προηγούμενες παρα-τηρήσεις ότι το Placebo μειώνει σημαντικά τον πόνο, έως και 35%³⁷, καθότι στα πρώτα 30 λεπτά η χορήγηση του Placebo, στους ασθενείς της ομάδας P, μείωσε τον πόνο σε ποσοστό 24%, στατιστικά σημαντικό και ανάλογο της Μορφίνης, όπως παρατήρησαν και οι Holland και συν.¹³². Όμως η ανακουφιστική δράση του Placebo δεν διήρκεσε πέραν των 90 λεπτών και μόνο σε 5 ασθενείς, ενώ το ανακουφιστικό αποτέλεσμα στην ομάδα που έλαβε Μορφίνη, όπως ήταν αναμενόμενο¹³³, ήταν πολύ σημαντικό σε ένταση αλλά και σε διάρκεια κατά μέσο όρο 16 ώρες.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δύο μόνο αναφορές για την επίδραση της Μιδαζολάμης στον μετεγχειρητικό πόνο, όταν αυτή χορηγηθεί μέσω της επισκληριδίου οδού. Στις μελέτες αυτές υποστηρίζεται η αναλγητική δράση της Μιδαζολάμης, αλλά από τα αποτελέσματα και το σχεδιασμό των μελετών γίνεται εμφανής η σύγχυση της αναλγητικής με την κατασταλτική δράση του φαρμάκου.

H Rigoli¹⁸ στην ανοικτή μελέτη της σε 17 ασθενείς, κατηγορίας II έως III κατά ASA που υποβλήθηκαν σε διάφορες επεμβάσεις άνω και κάτω κοιλίας αλλά και άκρων, χορήγησε στον επισκληρίδιο χώρο της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης περίπου 5 mg Μιδαζολάμης διαλελυμένης σε 5 ml φυσιολογικού ορού για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου. Παρατήρησε παρατεταμένη νευρο-τομιακή αναλγησία, περίπου 19 ώρες με βαθμό 3 της οπτικής κλίμακας Scott-Huskinson (διαβάθμιση από 1-10 cm)⁷¹. Όμως το υψηλό ποσοστό υπνηλίας, που σημείωσε κατά τις πρώτες ώρες, και η μεγάλη συνολική δόση Μιδαζολάμης, που χορηγήθηκε, αμφισβητούν την

σαφήνεια των συμπερασμάτων της. Διότι η αξιολόγηση του πόνου μόνο με οπτική κλίμακα όταν το ποσοστό υπνηλίας των ασθενών είναι 54% την πρώτη ώρα είναι μάλλον ανακριβής και επί πλέον τα 0.2 mg/kg Μιδαζολάμης που χορηγήθηκαν για εισαγωγή στην αναισθησία μαζί με τα 0.004 mg/kg/min που χορηγήθηκαν για τη διατήρηση της αναισθησίας και τα κατά μέσο όρο 5 mg που χορηγήθηκαν επισκληρίδια είναι δόση ικανή για να επιτευχθεί παρατεταμένη κατασταλτική δράση από την Μιδαζολάμη, η οποία και πιθανόν επηρέασε την διαύγεια των ασθενών. Ένα ακόμη στοιχείο που μπορεί να θέσει σε αμφισβήτηση τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής είναι το ότι πρόκειται για μια ανοικτή μελέτη, δηλαδή δεν έγινε σύγκριση της δράσης της Μιδαζολάμης με Placebo ή κάποιο άλλο αναλγητικό φάρμακο ώστε να είναι αντικειμενικά τα συμπεράσματα.

Στη μελέτη των Nishiyama και συν.¹²⁶ έγινε σύγκριση της επισκληρίδιας χορήγησης Μιδαζολάμης σε δόσεις 0.025, 0.05, 0.075 και 0.1 mg/kg με Placebo. Το ανακουφιστικό αποτέλεσμα αξιολογήθηκε με βάση το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την επισκληρίδια χορήγηση μέχρις να ζητηθεί εκ νέου αναλγησία. Όμως και στη μελέτη αυτή το ποσοστό υπνηλίας ήταν ανάλογο με τη δόση και μάλιστα στη δόση των 0.1 mg/kg Μιδαζολάμης σημειώθηκε η μεγαλύτερη διάρκεια αναλγησίας (άνω των 6 ωρών) με βαθμό όμως υπνηλίας περίπου 2.5, που μετρήθηκε με κλίμακα 1 (μη αφυπνίσιμος) έως 6 (ξύπνιος και ανύσυχος). Οι Nishiyama και συν. δεχόμενοι την καταστολή των ασθενών ως ανακούφιση χαρακτήρισαν την δράση της Μιδαζολάμης ως αναλγητική. Αλλά τα συμπεράσματα τους μπορεί να αμφισβηθούν διότι εκτός από την σύγχυση αναλγησίας-καταστολής, η μέθοδος που χρησιμοποίησαν για την εκτίμηση της αναλγητικής δραστικότητας της

Μιδαζολάμης είναι ευάλωτη από υποκειμενικούς παράγοντες τόσο από τον άρρωστο (πνευματική διαύγεια, προσωπικότητα, πεποιθήσεις) όσο και από τον εκτιμητή, καθότι ένας κατεσταλμένος ασθενής δύσκολα θα εκφράσει την ένταση του πόνου του αν δεν υποστεί κάποιου είδους ενόχληση.

Στη παρούσα μελέτη, λόγω των γνωστών φαρμακολογικών ιδιοτήτων της Μιδαζολάμης, χρησιμοποίηθηκαν δύο κλίμακες εκτίμησης του άμεσου μετεγχειρητικού πόνου^{68,69}. Η οπτική κλίμακα πόνου, όπου απαιτείται μόνο η συμμετοχή του ασθενούς, και η κλίμακα του παρατηρητού, όπου αξιολογείται η ανακούφιση του ασθενούς με την ικανότητά του να εκτελεί επώδυνες κινήσεις, που του παραγγέλλει ο παρατηρητής, ανάλογες με το είδος της επέμβασης. Έτσι παρά την κατασταλτική επίδραση της Μιδαζολάμης, φάνηκαν από τα 30 περίπου λεπτά, οι διαφορές της δράσης της από αυτές της Μορφίνης, όπου οι ασθενείς παρουσίαζαν βαθμιαία μείωση του πόνου, και οι ομοιότητές της προς την ομάδα Placebo, όπου οι ασθενείς παρουσίαζαν βαθμιαία αύξηση του πόνου. Διότι, ενώ ασθενείς με επίπεδο καταστολής 2 έως 3, όταν δηλαδή είχαν υπνηλία ή ήταν αφυπνίσιμοι, δεν ήταν ικανοί να εκτιμήσουν το μέγεθος του πόνου τους με την οπτική κλίμακα πόνου, εντούτοις έγινε δυνατή η εκτίμηση του πόνου με την κλίμακα του παρατηρητού, οπότε εξέφραζαν πόνο παρόμοιας έντασης με αυτόν που παρουσίαζαν οι ασθενείς που είχαν λάβει Placebo.

Τα ευρήματά μας σαφώς διαφέρουν από αυτά των ερευνητών που αναφέρθηκαν, ως προς την αναλγητική δραστικότητα της Μιδαζολάμης όταν χορηγείται επισκληρίδια, διότι η ανακουφιστική της δράση που εκτιμήθηκε με δύο μεθόδους (υποκειμενική και αντικειμενική) δεν διέφερε από αυτή του Placebo. Συμφωνούν όμως στο ότι η Μιδαζολάμη, ως

σκεύασμα που δρα μέσω συστήματος υποδοχέων του κεντρικού νευρικού συστήματος, προκάλεσε την εμφάνιση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων της, όπως άλλωστε συνέβει και με τη χορήγηση Μορφίνης. Το γεγονός ότι μία ασθενής που έλαβε Μιδαζολάμη δεν χρειάσθηκε άλλο αναλγητικό πρέπει να θεωρηθεί ως τυχαίο, διότι και στην ομάδα Placebo σε δύο ασθενείς σημειώθηκε ανακουφιστικό αποτέλεσμα περίπου τριών ωρών (120 και 205 λεπτά).

Στον άνθρωπο, εκτός από την αναλγητική δραστικότητα της Μιδαζολάμης όταν χορηγηθεί επισκληρίδια, έχει ερευνηθεί και η αποτελεσματικότητά της όταν χορηγηθεί στον υπαραχνοειδή χώρο, όπου η κατασταλτική της δράση αποφεύγεται λόγω των πολύ μικρών δόσεων (10-20% μικρότερες της ενδοφλεβίου ηρεμιστικής δόσης).

Ο Goodchild¹²⁷ βρήκε ότι η Μιδαζολάμη έχει αναλγητικές ιδιότητες όταν χορηγείται υπαραχνοειδώς. Ο σχεδιασμός όμως της μελέτης του διαφέρει από αυτόν της παρούσας μελέτης και από αυτούς των μελετών της Rigoli και Nishiyama. Ο ερευνητής αυτός, σε ανοικτή μελέτη, χορήγησε προεγχειρητικά 0.3 - 2 mg Μιδαζολάμης διαλυμένη σε 3 ml δεξιτρόζης 5%, στον υπαραχνοειδή χώρος της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, σε 9 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις κοιλίας για κολοστομία ή σε επεμβάσεις των κάτω άκρων. Παρατήρησε 10 λεπτά έως 30 λεπτά μετά την χορήγηση της Μιδαζολάμης και πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, μείωση της αντίδρασης των ασθενών κατά την εφαρμογή επωδύνων νηκτικών και πιεστικών ερεθισμάτων κάτωθεν του σημείου της παρακέντησης, καθόλου υπνηλία και μείωση της διεγχειρητικής και μετεγχειρητικής ανάγκης των ασθενών για αναλγησία. Επίσης παρατήρησε μείωση του σωματικού και όχι του σπλαχνικού πόνου. Χαρακτήρισε την αναλγητική δράση της

Μιδαζολάμης ως νευροτομιακή και την απόδωσε στην καταστολή των Αδ νευρικών ινών και στην αντίδραση της Μιδαζολάμης με τους GABA-βενζοδιαζεπινικούς υποδοχείς^{106,107}. Όμως η νευροτομιακή δράση της Μιδαζολάμης στα νηκτικά και πιεστικά ερεθίσματα που παρατήρησε για διάστημα 30 λεπτών από την χορήγησή της δεν διαφέρει, σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, από αυτή που μπορεί να επιτύχει η χορήγηση Placebo¹³⁴. Στην παρούσα μελέτη δεν διαπιστώσαμε διαφορές στα νηγμώδη και πιεστικά ερεθίσματα που εφαρμόσθηκαν κάτω από το σημείο της παρακέντησης του επισκληρίδου χώρου σε καμμία ομάδα. Επί πλέον ο ίδιος μελετητής σε συγκριτική μελέτη του, που ακολούθησε την πρώτη, δεν διαπίστωσε αλλαγές στο χρόνο εμφάνισης του μετεγχειρητικού πόνου μεταξύ των ομάδων ελέγχου και υπαραχνοειδούς χορήγησης Μιδαζολάμης¹²⁸ (προεγχειρητικά), αλλά υποστήριξε ότι η Μιδαζολάμη μετά υπαραχνοειδή χορήγησή της έχει αναλγητικές ιδιότητες διότι διεγχειρητικά η ομάδα αυτή χρειάσθηκε λιγότερη συνολική δόση οπιοειδούς από την ομάδα ελέγχου.

Μέχρι σήμερα οι περισσότερες μελέτες για την επίδραση της Μιδαζολάμης στη διαμόρφωση του πόνου έχουν γίνει σε πειραματόζωα και τα αποτελέσματά τους είναι αντικρουόμενα. Εκτός από τους Niv¹⁷ και Leah¹²⁴, που αναφέρθηκαν, οι Serrao και συν.¹³⁵ παρατήρησαν ότι η υπαραχνοειδής χορήγηση Μιδαζολάμης σε πειραματόζωα προκάλεσε αύξηση του χρόνου αντίδρασης στον προκλητό πόνο αλλά μόνο στο νευροτόμιο που αντιστοιχούσε η χορήγησή της (ουρά), σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή που προκάλεσε η χορήγηση Placebo, αλλά κατά πολύ υποδεέστερη αυτής που προκάλεσε η χορήγηση φεντανύλης τόσο στο αντίστοιχο νευροτόμιο όσο και σε άλλες περιοχές του σώματος των πειραματοζώων (ουρά,

αυχένας). Επίσης η τοπική χορήγηση Μιδαζολάμης, ακόμη και σε μεγάλες δόσεις, στο παρασκεύασμα ισχιακού νεύρου βατράχου δεν προκάλεσε καμμία αύξηση του χρόνου αντίδρασης, όπως παρατήρηθηκε με την φεντανύλη, που ως οπιοειδές έχει τοπική δράση μέσω των υποπληθυσμών των υποδοχέων των οπιοειδών¹³⁶. Αντίθετα η έλλειψη αμιγούς αναλγητικής δράσης των βενζοδιαζεπινών απόδειξαν και οι Pieri και Moreau¹³⁷ οι οποίοι παρατήρησαν ότι και η επισκληρίδια και η υπαραχνοειδής χορήγηση σκέτης Μιδαζολάμης δεν αύξησε το χρόνο αντίδρασης στις επώδυνες δοκιμασίες σε πειραματόζωα όπως συνέβη με τη Μορφίνη. Παρατήρησαν, όμως, ότι η συνδυασμένη χορήγηση Μορφίνης-Μιδαζολάμης πέτυχε στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου αντίδρασης συγκριτικά με την αμιγή Μορφίνη, βεβαιώνοντας έτσι τη συμμετοχή του συστήματος GABA-βενζοδιαζεπινικών υποδοχέων στη διαμόρφωση του πόνου στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Χαρακτήρισαν όμως την παρατήρησή τους αυτή μικρής κλινικής σημασίας συγκριτικά με τις άλλες φαρμακολογικές δράσεις των βενζοδιαζεπινών.

Ο Niv¹³⁸ ερευνώντας την υπόθεση της αναλγητικής δραστικότητας της Μιδαζολάμης χορήγησε υπαραχνοειδώς σε πειραματόζωα 10 μg και 100 μg Μιδαζολάμης και παρατήρησε, σε σύγκριση με Placebo, ότι η δόση των 10 μg δεν προκάλεσε υπινηλία αλλά θεωρήθηκε αναλγητική διότι αύξησε τον χρόνο αντίδρασης στη δοκιμασία της ουράς για 10 περίπου λεπτά. Ενώ η δόση των 100 μg κατέστειλε τα πειραματόζωα, δεν επηρέασε αρχικά τον χρόνο απάντησης στον προκλητό πόνο και μετά 60 λεπτά, όταν είχε παρέλθει η κατασταλτική δράση, σημειώθηκε αύξηση του αντανακλαστικού χρόνου παρόμοια με τη μικρότερη δόση. Αντίθετα όταν χορήγησε ενδοπεριτοναϊκά 0.1, 1, 10 mg/kg Μιδαζολάμης παρατήρησε υπεραλγησία (μείωση

του χρόνου αντίδρασης στον προκλητό πόνο) ενώ τα πειραματόζωα ήταν κατεσταλμένα, με μειωμένη κινητικότητα και δεν αντιδρούσαν σε μη επώδυνα ερεθίσματα. Συνεπέρανε ότι οι βενζοδιαζεπίνες μπορεί να προκαλούν κεντρική υπεραλγησία, επειδή μειώνουν την έκκριση ενδορφινών όπως παρατήρησαν οι Maiewski και συν.¹³⁹ και οι Montegazza και συν.¹⁴⁰, και νωτιαία αναλγησία, όπως παρατήρησαν οι Edwards και συν.¹⁰⁷. Και κατέληξε ότι η ταυτόχρονη επίδραση των βενζοδιαζεπινών κεντρικά και περιφερικά, όπως συμβαίνει όταν χορηγούνται μέσω της συστη-ματικής κυκλοφορίας ή σε μεγάλες δόσεις στον ενδορραχιαίο χώρο, έχει σαν αποτέλεσμα την επικράτηση της υπεραλγητικής δράσης.

Τα συμπεράσματα αυτά ενισχύουν τις παρατηρήσεις μας ότι η Μιδαζολάμη όταν χορηγηθεί επισκληρίδια προκαλεί την εμφάνιση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων της και καμία αναλγητική δράση. Και αυτό διότι όπως είναι γνωστό σημαντική ποσότητα των φαρμάκων που χορηγούνται στον επισκληρίδιο χώρο απορροφάται από το φλεβικό δίκτυο του χώρου και δρα μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας, ενώ μικρότερη ποσότητα διαπερνά την μήνιγγα. Στην παρούσα μελέτη, όπως και στις μελέτες των Rigoli¹⁸ και Nishiyama¹²⁶, πράγματι η απορρόφηση ποσότητας Μιδαζολάμης στη συστηματική κυκλοφορία από το πλούσιο φλεβικό σύστημα του επισκληρίδου χώρου προκάλεσε υπνηλία, και ίσως η ποσότητα του φαρμάκου που διαπέρασε τη μήνιγγα να έδρασε αναλγητικά, δράση που όμως διήρκεσε όσο η κατασταλτική.

Επί πλέον η Clavier¹⁴¹, που μελέτησε, σε πειραματόζωα, την επίδραση της ενδοφλεβίου χορήγησης Μιδαζολάμης στη διαμόρφωση του πόνου στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού παρατήρησε δοσοεξαρτώμενη καταστολή των Αδ, αλλά όχι και των C, νευρικών ινών, η οποία δράση ήταν αναστρέψιμη με

φλουμαζενίλη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η Μιδαζολάμη ίσως έχει αναλγητικές ιδιότητες λόγω της κατανομής των υποδοχέων του GABA και των βενζοδιαζεπινών στις ανατομικές οδούς του πόνου και της καταστολής των Αδ νευρικών ινών. Διετύπωσε όμως τις επιφυλάξεις της, διότι περίπου μόνο το 20 έως 30% από το σύνολο των Αδ νευρικών ινών ενέχεται στην μεταφορά των επωδύνων ερεθισμάτων και οι υποδοχείς GABA-B, που δεν σχετίζονται με την διαμόρφωση του πόνου και τους βενζοδιαζεπινικούς υποδοχείς, υπερτερούν των GABA-A υποδοχέων στις μικράς διαμέτρου κεντρομόλες νευρικές ίνες. Επίσης υποσημειώνει ότι παρά την πολύχρονη και ευρεία χρήση των βενζοδιαζεπινών δεν υπάρχουν ενδείξεις αναλγητικών ιδιοτήτων, ενώ είναι αποδεδειγμένες οι άλλες δράσεις τους, συμφωνώντας με τους Walsh¹²⁹ και Rosland¹³⁰.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες στις οποίες διερευνήθηκαν τα αποτελέσματα του συνδυασμού Μορφίνης και Μιδαζολάμης. Τα συμπεράσματα είναι αμφιλεγόμενα διότι, σε πειραματικές μελέτες, ορισμένοι ερευνητές παρατήρησαν ότι η Μιδαζολάμη μειώνει τη δράση της Μορφίνης, ιδιαίτερα όταν χορηγηθεί στις κοιλίες του εγκεφάλου. Το αποτέλεσμα αυτό αποδόθηκε στην καταστολή που προκαλεί η Μιδαζολάμη στο ανασταλτικό σύστημα το οποίο ενεργοποιούν τα οπιοειδή¹⁴⁰. Αντίθετα άλλοι ερευνητές παρατήρησαν, σε κλινικές και πειραματικές μελέτες, ότι ο συνδυασμός Μορφίνης και βενζοδιαζεπινών ήταν αποτελεσματικός στην ανακούφιση του πόνου, και πρότειναν ότι η κατασταλτική και μυοχαλαρωτική δράση των βενζοδιαζεπινών υποβοηθά την αναλγητική δράση της Μορφίνης, είτε επιδρώντας άμεσα στο σύστημα των οπιοειδών ή μέσω του GABA-εργικού συστήματος^{142,243}. Τέλος άλλοι σημείωσαν ελάχιστη ή και καθόλου αλληλεπίδραση του συνδυασμού Μορφίνης - Μιδαζολάμης στην καταστολή των

συμπαθητικών αντανακλαστικών με την δοκιμασία της θερμαινόμενης πλάκας ή την δοκιμασία της ουράς¹⁴⁴.

Στην παρούσα μελέτη δεν διεπιστώθη καμμία συναγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση των φαρμάκων διότι οι ασθενείς δεν είχαν υπολειπόμενη αναλγησία από την διεγχειρητική χορήγηση οπιοειδούς, δηλαδή υπολειπομένη ποσότητα οπιοειδούς στο πλάσμα, διότι η αλφεντανίλη που τους χορηγήθηκε διεγχειρητικά έχει ισχυρή αλλά μικράς διάρκειας δράση που αποκλείει την συνέργεια με την μετά 150 περίπου λεπτά χορήγηση της Μιδαζολάμης και όπως έδειξε η στατιστική ανάλυση δεν υπήρχε καμμία διαφορά στο ανακουφιστικό αποτέλεσμα που προκάλεσε η ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης στις ομάδες Placebo και Μιδαζολάμη, ίσως διότι κατά την χρονική στιγμή της χορήγησης Μορφίνης (μετά 110 λεπτά περίπου) δεν υπήρχε αρκετή ποσότητα Μιδαζολάμης στον οργανισμό καθότι ο χρόνος ημίσειας κάθαρσής της είναι 1.5 έως 2.5 ώρες σε δόση 0.15 mg/kg¹⁰¹.

Η κυριώτερη παρατήρηση αυτής της μελέτης ήταν η καταστολή, που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν Μιδαζολάμη, (η οποία συνοδευόταν από ανησυχία μέχρι να χορηγηθεί ενδομυϊκά Μορφίνη, και η υποτονία.

Η παρουσία της συνοδού ανησυχίας βεβαίωσε την έλλειψη αναλγητικής δράσης της Μιδαζολάμης, διότι είναι γνωστό ότι παρουσία υπνηλίας ο πόνος εκδηλώνεται με ανησυχία και κάποιου βαθμού διέγερση¹⁴⁵. Οι ασθενείς που έλαβαν Μιδαζολάμη ανάφεραν ότι “ανησύχησαν με την υπναγωγό, κουραστική και καθόλου ανακουφιστική δράση του φαρμάκου”. Η εκτίμηση αυτή των ασθενών ήταν παρόμοια με αυτή που σημείωσαν οι Zancy και συν.¹⁴⁶, όταν συνέκριναν την επίδραση της Μιδαζολάμης, με αυτή του Placebo και της φεντανύλης, στη σωματική και συναισθηματική αντίδραση εθελοντών μετά την

εφαρμογή επώδυνων κρύων επιθεμάτων. Παρατήρησαν ότι η Μιδαζολάμη μετά ενδοφλέβια χορήγηση υποαναισθητικών δόσεων (0.075, 1.5 και 3 mg ανά 70 kg) απότυχε να καταστείλει όχι μόνο το σωματικό παράγοντα του πόνου αλλά και η συναισθηματική επιφόρτησή του σε αντίθεση με τη δόση 0.1 mg φεντανύλης. Ακόμη η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με τα ευρήματα της Rigoli¹⁸ όπου οι ασθενείς δεν είχαν καλή διάθεση, δηλαδή δεν παρουσίασαν την ευφορία που προκαλεί η ανακούφιση του πόνου και την οποία ιδιαίτερα προκαλούν τα οπιοειδή. Έτσι, όπως έδειξαν τα ευρήματά μας, μόνη της η Μιδαζολάμη απότυχε ως ηρεμιστικός παράγων να παρέμβει στη διαμόρφωση του πόνου, όταν ο πόνος είχε ήδη εγκατασταθεί. Στη διεθνή βιβλιογραφία η συμμετοχή των ηρεμιστικών φαρμάκων στην ανακούφιση του πόνου είναι αποδεδειγμένη μόνο όταν συνδυάζονται με φάρμακα που έχουν αναλγητική δράση^{141,142}.

Γενικά, η επίδραση της Μιδαζολάμης στη συμπεριφορά των ασθενών, σ' αυτή τη μελέτη, ήταν ανάλογη αυτής που παρατηρείται μετά ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου σε παρόμοιες δόσεις¹⁰¹. Άλλωστε η ταχεία εμφάνιση της κατασταλτικής επίδρασης συνηγορεί για τη γρήγορη απορρόφησή της από το φλεβικό δίκτυο του επισκληρίδιου χώρου και τη δράση της μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Το ποσοστό υπνηλίας που σημειώθηκε στη παρούσα μελέτη είναι παρόμοιο με αυτό που σημείωσε η Rigoli¹⁸ και πολύ μικρότερο από αυτό που παρατήρησαν οι Nishiyama και συν.¹²⁶, στη δόση του 0.1 mg/kg Μιδαζολάμης. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με αυτά των al-Kudhairi και συν.¹⁴⁷, οι οποίοι όταν χορήγησαν ενδοφλέβια 0.1 mg/kg Μιδαζολάμης για βασική καταστολή σε γαστροσκοπήσεις παρατήρησαν ταχεία αλλά μικράς διάρκειας, έντονη καταστολή των ασθενών μετά την

παρέλευση της οποίας (περίπου μετά 20 λεπτά), οι ασθενείς ήταν σε θέση να συνεργασθούν. Επίσης παρατήρησαν σημαντική βαθμιαία εγκαθιστάμενη αμνησία αλλά μικράς διάρκειας, περίπου 60 λεπτών, και ανάλογη της υπνηλίας, όπως είχε παρατηρήσει και ο Dundee¹⁴⁸. Παρόμοια ευρήματα είχαν και ο Rwiz και συν.¹⁴⁹ οι οποίοι μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διαφόρων δόσεων Μιδαζολάμης παρατήρησαν διάρκεια ύπνωσης από 20 λεπτά μέχρι και 1.5 ώρα και ότι οι ασθενείς ενεθυμούντο την χορήγηση του φαρμάκου, ενώ αντίθετα ο Brisman¹⁵⁰ παρατήρησε αμνησία και υπνηλία βαθμού 3, μετά την χορήγηση δόσεων 5.5 mg Μιδαζολάμης, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καυτηρίαση για νευραλγία τριδύμου. Στη μελέτη αυτή, όπως και σε εκείνες της Rigoli και Nishiyama σημειώθηκε ταχεία εμφάνιση υπνηλίας αλλά αντίθετα με τη Rigoli δεν σημειώθηκε αμνησία μετά την αποδρομή της υπνηλίας, ενώ δεν υπάρχουν ευρήματα από τη μελέτη των Nishiyama. Έτσι ενώ στα 30 λεπτά 6 από τους 9 ασθενείς που έγινε δυνατό να αξιολογηθούν είχαν ασαφή μνήμη (ποσοστό 67%), αλλά κανείς αμνησία, στη χρονική στιγμή των 60 λεπτών θυμόταν τι είχε προηγηθεί σε αντίθεση με τη Rigoli που αναφέρει ποσοστό αμνησίας 100% στον ανάλογο χρόνο.

Όπως έδειξαν οι παρατηρήσεις μας, όλοι σχεδόν οι ασθενείς της ομάδας της Μιδαζολάμης ήταν αφυπνίσιμοι μετά 30 περίπου λεπτά και έτσι έγινε δυνατή η αξιολόγηση της επίδρασης της Μιδαζολάμης στον προσανατολισμό, την συνεργασία και στη μνήμη. Βρέθηκε ότι η ικανότητα των ασθενών να προσανατολισθούν επηρεάσθηκε περισσότερο από την ικανότητά τους να συνεργασθούν, και έτσι εξηγήθηκε η αδυναμία τους να συγκεντρωθούν και να βαθμολογήσουν τον πόνο τους με την οπτική κλίμακα, αλλά φάνηκε ότι η συνεργασία τους στα παραγγέλματα ήταν παθητική καθότι, σε

συνδυασμό με την υποτονία που είχαν οι ασθενείς, δημιουργήθηκε η εντύπωση ότι ενεργούσαν χωρίς να σκέπτονται. Η υποτονία που παρατηρήθηκε φαίνεται ότι ήταν αποτέλεσμα της μυοχαλαρωτικής δράσης των βενζοδιαζεπινών, που οφείλεται στην ιδιότητά τους να παρεμβάλλονται στην επαναπρόσληψη του GABA με αποτέλεσμα την συσσώρευση του νευρομεταβιβαστού και την καταστολή των νευρώνων^{91,101}.

Επανακαταστολή η αύξηση του βαθμού υπνηλίας δεν σημειώθηκε σε κανένα ασθενή που έλαβε Μιδαζολάμη, τόσο μετά την ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης όσο και κατά την 24ωρη παρακολούθηση των ασθενών. Το γεγονός αυτό βεβαίωσε ότι η δράση της Μιδαζολάμης ήταν μόνο μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας και όχι από μεταφορά της στους υποδοχείς του εγκεφάλου με το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, όπως συμβαίνει με τα οπιοειδή και επίσης δίνει την αφορμή να υποστηριχθεί η υπόθεση ότι η κάποια δράση της στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, όπως υποστηρίζουν σχεδόν όλοι οι ερευνητές, είναι τοπική, μικρής διάρκειας και μικρής κλινικής σημασίας^{106,135,138,141}.

Είναι αξιοσημείωτο ότι παρά την υπνηλία που παρουσίασαν οι ασθενείς που έλαβαν Μιδαζολάμη, δεν ενεφάνισαν μείωση της αναπνευστικής συχνότητας ή αύξηση του τελικο-εκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα, ενώ στην ομάδα των ασθενών που έλαβε Μορφίνη σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της αναπνευστικής συχνότητας σε ποσοστό 22%, χωρίς όμως να συνοδεύεται από αύξηση του τελικο-εκπνευστικού CO₂ και καθόλου υπνηλία. Η κατασταλτική επίδραση της Μορφίνης στο αναπνευστικό είναι δεδομένη, διότι είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του υποδοχέα μ, είναι δοσοεξαρτώμενη και μάλιστα αποτελεί την πλέον επικίνδυνη

παρενέργεια των οπιοειδών⁹¹. Από την πληθώρα των ερευνών που έχουν γίνει σχετικά με τα όρια αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της Μορφίνης, όταν χορηγείται στον επισκληρίδιο χώρο για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου, έχει βρεθεί ότι δόσεις κυμαινόμενες μεταξύ 4 και 6 mg Μορφίνης προκαλούν ικανοποιητική ανακούφιση και μικρή καταστολή στο αναπνευστικό σύστημα¹¹¹.

Δοσοεξαρτώμενη είναι και η καταστολή που προκαλούν οι βενζοδιαζεπίνες στην αναπνευστική λειτουργία, και η οποία είναι αποτέλεσμα απ' ευθείας δράσης των φαρμάκων αυτών στο κεντρικό νευρικό σύστημα¹⁰¹. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση 0.2 mg/kg και άνω προκαλεί σημαντική αναπνευστική καταστολή, ενώ δόσεις από 0.05 mg/kg έως και 0.15 mg/kg Μιδαζολάμης έχουν μικρότερη κατασταλτική επίδραση θεωρούμενες έτσι ως ασφαλείς¹⁵¹. Όμως οι μελέτες στις οποίες μέχρι τώρα έχει ερευνηθεί η επίδραση της Μιδαζολάμης στην αναπνευστική λειτουργία έχουν γίνει σε εθελοντές¹⁴⁹, σε πειραματόζωα¹⁰² και σε ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε επεμβάσεις ή διαγνωστικές εξετάσεις που λόγω των ερεθισμάτων απαιτείτο κάποια καταστολή¹⁴⁷. Παρατηρήσεις για την επίδραση αποκλειστικά της Μιδαζολάμης στην αναπνευστική λειτουργία σε χειρουργικούς ασθενείς κατά την μετεγχειρητική περίοδο, όπου ήδη υπάρχουν επώδυνα ερεθίσματα τα οποία είναι υπεύθυνα για την αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας, υπάρχουν μόνο από τις μελέτες της Rigoli¹⁸ και των Nishiyama και συν.¹²⁶, με παράμετρο ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας την αναπνευστική συχνότητα, και από την παρούσα κλινικοεργαστηριακή μελέτη, με παραμέτρους την αναπνευστική συχνότητα, την πίεση του τελικο-εκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα και τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε

οξυγόνο. Σε καμμία από τις μελέτες αυτές δεν αναφέρονται στατιστικά σημαντικές μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας, παρά το ότι σε όλες σημειώθηκε σημαντικού βαθμού υπνηλία.

Ίσως η απουσία της κατασταλτικής επίδρασης στο αναπνευστικό να συνηγορεί για την μη αναλγητική δράση της Μιδαζολάμης, διότι πιθανόν τα επώδυνα μετεγχειρητικά ερεθίσματα, παρά τη γενικότερη καταστολή, δεν επέτρεπαν την μείωση της αναπνευστικής συχνότητας, όπως παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε Μορφίνη, ή στο γεγονός ότι η δόση της Μιδαζολάμης δεν ήταν ικανή να καταστείλει μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας το κεντρικό νευρικό σύστημα. Άλλωστε όπως έχει προαναφερθεί οι βενζοδιαζεπίνες οφείλουν την μεγάλη δημοτικότητά τους στα μεγάλα όρια ασφάλειας που έχουν.

Όμως η μη σημαντική μείωση κατά 9% της αναπνευστικής συχνό-τητας και το μεγάλο εύρος τιμών, που παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε Μιδαζολάμη, και η στατιστικά μη σημαντική αύξηση κατά 14%, στην ομάδα που έλαβε Placebo, στο πρώτο στάδιο της μετεγχειρητικής περιόδου, είναι μία αξιόλογη αιτία της περαιτέρω μελέτης του θέματος με λεπτομερέστερες μετρήσεις, όπως είναι η απάντηση αερισμού στο διοξείδιο του άνθρακα, με την εφαρμογή της μεθόδου επανεισπνοής και οι αντιδράσεις της πίεσης, με το στόμα κλειστό, στο CO₂. Οι δύο αυτές μέθοδοι χρησιμοποιούμενες μαζί επιτρέπουν στους ερευνητές να υπολογίσουν την έκταση της καταστολής στο αναπνευστικό κέντρο από την χορήγηση ενός φαρμάκου, αλλά δεν έγινε δυνατή η εφαρμογή τους στην παρούσα μελέτη¹⁰¹.

Γνωστό είναι επίσης ότι η κατασταλτική επίδραση των βενζοδιαζεπινών στην αναπνευστική λειτουργία ενισχύεται

όταν χορηγούνται με άλλες κατασταλτικές ουσίες του κεντρικού νευρικού συστήματος και μάλιστα οπιοειδή. Ο Bailey και συν.¹⁵² σε εθελοντές δεν παρατήρησαν μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας μετά ενδοφλέβια χορήγηση 0.05 mg/kg Μιδαζολάμης, ενώ ο συνδυασμός 0.05 mg/kg Μιδαζολάμης και 2 μg/kg φεντανύλης μείωσε σημαντικά την αναπνευστική συχνότητα χωρίς όμως να επηρεασθούν ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε O₂ (όριο αξιολόγησης το 90%) και η απάντηση αερισμού στο CO₂. Αντίθετα οι Fragen και Tobin¹⁴³ στη συνδυασμένη ενδομυϊκή χορήγηση Μιδαζολάμης και Μορφίνης σε διάφορα δοσολογικά σχήματα, για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου, δεν παρατήρησαν διαφορές στην αναπνευστική συχνότητα. Οι ασθενείς της παρούσας μελέτης δεν είχαν υπολειπόμενη αναλγησία από την διεγχειρητική χορήγηση οπιοειδούς, όπως αναφέρθηκε, αλλά είναι αξιοσημείωτο το ότι μία ώρα μετά την ενδομυϊκή χορήγηση 7 mg περίπου Μορφίνης, η οποία χορηγήθηκε όταν οι ασθενείς εξέφρασαν πόνο της ίδιας έντασης με τον αρχικό, η αναπνευστική συχνότητα μειώθηκε μόνο κατά 8% στην ομάδα της Μιδαζολάμης, στατιστικά μη σημαντικό, ενώ στην ομάδα που είχε λάβει Placebo η κατά 21% μείωση της αναπνευστικής συχνότητας ήταν στατιστικά σημαντική.

Το εύρημα αυτό προκάλεσε την διερεύνηση της υπόθεσης της αλληλεπίδρασης της Μορφίνης που χορηγήθηκε και της ποσότητας της Μιδαζολάμης που μετακινήθηκε με το εγκεφαλονωτιαίο υγρό προς το ανώτερο κεντρικό νευρικό σύστημα, διότι όπως παρατήρησαν ο Mantegazza¹⁴⁰ και ο Daghero¹⁵³ η χορήγηση Μιδαζολάμης, ιδιαίτερα απευθείας στα ανώτερα νευρικά κέντρα, ανταγωνίζεται τη δράση της Μορφίνης. Δεδομένου όμως ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων κατά την χρονική

στιγμή μ60, δηλαδή 60 λεπτά μετά την ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης το εύρημα θεωρήθηκε τυχαίο. Διότι αν υπήρχε ανταγωνιστική αλληλεπίδραση μεταξύ Μορφίνης και Μιδαζολάμης θα έπρεπε, τουλάχιστον, να μη μειωθεί η αναπνευστική συχνότητα στην ομάδα της Μιδαζολάμης. Αν πάλι υπήρχε συναγωνιστική αλληλεπίδραση θα έπρεπε η μείωση της αναπνευστικής συχνότητας, αλλά και του πόνου, να είναι μεγαλύτερη από αυτήν της ομάδος που έλαβε Placebo.

Όσον αφορά τις αιμοδυναμικές επιπτώσεις της Μιδαζολάμης ήταν αξιοσημείωτη αλλά όχι στατιστικά σημαντική, η κατά 18% πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, στην ομάδα της Μιδαζολάμης, χωρίς αντιρροπιστική αύξηση της καρδιακής συχνότητος ή συνοδό μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η αντίστοιχη πτώση στην ομάδα που έλαβε Μορφίνη ήταν 4% και ην Ομάδα Placebo καθόλου. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με αυτά των Rigoli¹⁸, Nishiyama¹²⁶ και Goodchild¹²⁷, οι οποίοι στις αντίστοιχες μελέτες τους, δεν παρατήρησαν μεταβολές στην αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα. Αξίζει, επίσης, να αναφερθεί ότι η χορήγηση Μιδαζολάμης σε ηρεμιστικές δόσεις, όταν δεν συνδυάζεται με άλλους αναισθητικούς παράγοντες δεν προκαλεί μείωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων ακόμη και σε ασθενείς με στεφανιαία ανεπάρκεια¹⁵⁴. Και ακόμη ότι ευρήματα από μελέτες μετά ενδοφλέβια χορήγηση μόνο Μιδαζολάμης, σε δόση 0.1mg/kg και 0.15mg/kg, έδειξαν ότι οι δόσεις αυτές σε εθελοντές¹⁵⁵ προκαλούν σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, χωρίς σημαντική αντιρροπιστική ταχυκαρδία, ενώ όταν χορηγηθούν για βασική καταστολή, παρουσία δηλαδή ενοχλητικών ερεθισμάτων, δεν επηρεάζουν τις αιμο-δυναμικές παραμέτρους^{147,156}. Οι παρατηρήσεις αυτές ίσως συνηγορούν για τη μη αναλγητική δράση της Μιδαζολάμης.

Το γεγονός ότι η δόση των 0.1 mg/kg Μιδαζολάμης που χορηγήθηκε επισκληρίδια στην παρούσα μελέτη είχε την ίδια άμεση επίπτωση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους με την ενδοφλέβια δόση 0.1 mg/kg που χορήγησαν οι Al-Kudhairi και συν.¹⁴⁷ και οι Diessen και συν.¹⁵⁶ οφείλεται στην μεγάλη αγγειοβρίθεια του επισκληρίδιου χώρου και στη ταχεία απορρόφηση του φαρμάκου και όχι σε δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η οποία λόγω της υδροδιαλυτότητας της Μιδαζολάμης θα ήταν καθυ-στερημένη γεγονός που δεν παρατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση των ασθενών από την συνηθισμένη σε τακτά χρονικά διαστήματα μέτρηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων μετεγχειρητικά.

Η σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε σχετικά με την αρτηριακή πίεση στις ομάδες Μορφίνης και Μιδαζολάμης συγκριτικά με την ομάδα Placebo, μετά την επισκληρίδιο χορήγηση των διαλυμάτων, οφείλεται στο φαρμακολογικό profil των δύο φαρμάκων, διότι είναι γνωστό ότι η μεν Μορφίνη εκτός από την αναλγητική δράση της έχει και τη φαρμακολογική ιδιότητα να προκαλεί μικρή πτώση της αρτηριακής πίεσης, ενέργεια του υποδοχέα μ, η δε Μιδαζολάμη να προκαλεί αγγειοδιαστολή και μείωση των περιφερικών αντιστάσεων^{91,101}. Σε αυτές τις ιδιότητες της Μιδαζολάμης αποδόθηκε και η στατιστικά σημαντική διαφορά που σημειώθηκε, ως προς τη συστολική αρτηριακή πίεση, μεταξύ των ομάδων Μιδαζολάμης και Μορφίνης στις χρονικές στιγμές M15 και M30, όπου σημειώθηκε και η μεγαλύτερη κατασταλτική επίδραση της βενζοδιαζεπίνης. Όμως παρά την ανάλογη επίδραση των δύο φαρμάκων στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, η γενικότερη δράση των φαρμάκων διέφερε διότι η Μορφίνη προκάλεσε αναλγησία και καθόλου υπνηλία, ενώ η Μιδαζολάμη προκάλεσε

έντονη υπνηλία και αδυναμία εκτίμησης του πιθανού ανακουφιστικού αποτελέσματος.

Όμως τα ευρήματα της παρούσας μελέτης διαφέρουν σημαντικά από αυτά του Nishiyama, ο οποίος στην ανάλογη σύγκριση Placebo και Μιδαζολάμης δεν βρήκε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτό είναι αξιοπερίεργο διότι αν αποδώσουμε την μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσης που σημειώθηκε στην ομάδα της Μιδαζολάμης συγκριτικά με την ομάδα Placebo στη φαρμακολογική ιδιότητα της Μιδαζολάμης, θα έπρεπε και στη μελέτη του Nishiyama να παρατηρηθεί ανάλογη διαφορά στη δόση των 0.1 mg/kg Μιδαζολάμης, καθότι αναφέρει επίσης έντονη υπνηλία και μάλιστα μεγαλύτερης διάρκειας από αυτή της παρούσας μελέτης. Η διαφορά των δύο μελετων ίσως πρέπει να αποδοθεί στο ότι στη μελέτη των Nishiyama είχε χορηγηθεί προ και διεγχειρητικά Μιδαζολάμη σε όλες τις ομάδες συμπεριλαμβανομένης και αυτής του Placebo.

Μία από τις βασικές υποθέσεις που διερεύνησε η παρούσα μελέτη ήταν αν η κατασταλτική δράση της Μιδαζολάμης θα είχε ευεργετική επίδραση, μετά επισκληρίδιο χορήγηση, στην μεταβολική και ενδοκρινική απάντηση του οργανισμού στο χειρουργικό stress. Αυτή η υπόθεση όμως δεν επιβεβαιώθηκε από την μελέτη των τριών δεικτών (markers) του χειρουργικού stress, όπως τα επίπεδα κορτιζόλης του ορού, της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος, που δεν διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων.

Όπως είναι γνωστό η απάντηση του οργανισμού στο χειρουργικό τραύμα επηρεάζεται σημαντικά από τον αποκλεισμό των σωματικών και συμπαθητικών νευρικών ινών που επιτυγχάνεται με υψηλή ενδορραχιαία χορήγηση τοπικών αναισθητικών, ή οπιοειδών ή με μεγάλες ενδοφλέβιες δόσεις οπιοειδών. Οι συνήθεις δόσεις οπιοειδών που χορηγούνται

ενδορραχιαία για την ασφαλή ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου δεν είναι ικανές να τροποποιήσουν την νευρο-ενδοκρινική απάντηση στο τραύμα ή ίσως έχουν μικρά αποτελέσματα^{41,49}. Στην παρούσα μελέτη η μείωση των επιπέδων κορτιζόλης στην ομάδα που έλαβε επισκληρίδια Μορφίνη ήταν 18% περίπου μετά από δύο ώρες, στατιστικά μη σημαντικό, ενώ στην ομάδα της Μιδαζολάμης τα επίπεδα στον ανάλογο χρόνο δεν άλλαξαν όπως και στην ομάδα Placebo.

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι τόσο η ενδοφλέβια (0.2 mg/kg)¹⁵⁷ όσο και η υπαραχνοειδής χορήγηση Μιδαζολάμης (1 mg)¹⁵⁸ μείωσαν τα επίπεδα των κατεχολαμινών ενώ δεν είχαν καμμία επίδραση στα επίπεδα κορτιζόλης και γλυκόζης. Απόδωσαν την επίδραση αυτή της Μιδαζολάμης στην αντίδρασή της με το σύστημα των υποδοχέων GABA και βενζοδιαζεπινών, τόσο κεντρικά όσο και στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, ενώ η μη επίδρασή της στη κορτιζόλη αποδόθηκε στην ανεπάρκειά της να καταστείλει την απάντηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση στα ερεθίσματα¹⁵⁷.

Ο Nishiyama¹⁵⁹, σε επεμβάσεις άνω κοιλίας, μετά την εφάπαξ χορήγηση 0.3 mg/kg Μιδαζολάμης και τη στάγδην έγχυση 0.07 mg/kg/h, σημείωσε μείωση των επιπέδων των κατεχολαμινών πριν την εφαρμογή των επωδύνων ερεθισμάτων και αύξησή τους μετά την έναρξη των επεμβάσεων. Οι Dawson και Sear¹⁶⁰, όταν χορήγησαν εφάπαξ σε υστερεκτομές 20 mg Μιδαζολάμης δεν σημείωσαν διαφορές στην νευροενδοκρινική απάντηση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ ο Crosier¹⁶¹, όταν χορήγησε στάγδην 0.09 mg/kg/h Μιδαζολάμης σε επεμβάσεις μικράς βαρύτητας και διάρκειας 1.5-2 ωρών, παρατήρησε καταστολή της νευροενδοκρινικής απάντησης και απόδωσε την διαφορά των ευρημάτων του από αυτά των Dawson και Sear στην καταστατική επίδραση της

Μιδαζολάμης στον υπο-θάλαμο και στα μικρότερης έντασης ερεθίσματα.

Οι Cripps και Goodchild¹²⁸, στην μελέτη τους σε 12 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ολική υστερεκτομή, όταν χορήγησαν διεγχειρητικά 2 mg Μιδαζολάμης υπαραχνοειδώς δεν παρατήρησαν μεταβολές στα επίπεδα της κορτιζόλης και της γλυκόζης. Στην παρούσα μελέτη, όπου η Μιδαζολάμη χορηγήθηκε στον επισκληρίδιο χώρο της οσφυϊκής μοίρας μόνο κατά την μετεγχειρητική περίοδο όταν δηλαδή είχε ήδη αρχίσει η απάντηση του οργανισμού στο stress, επίσης δεν σημειώθηκε καμία επίδραση στη νευρο-ενδοκρινική απάντηση του οργανισμού. Το συμπέρασμα που προκύπτει από τα ευρήματα όλων αυτών των ερευνών είναι ότι και οι βενζοδιαζεπίνες δεν είναι ικανές να καταστείλουν την φυσιολογική απάντηση του οργανισμού στο stress.

Παρατηρήθηκε, όμως, στη χρονική στιγμή των 120 λεπτών μείωση, κατά 14%, των επιπέδων κορτιζόλης στην ομάδα της Μορφίνης ενώ στην ομάδα της Μιδαζολάμης αύξηση κατά 14%. Αυτό ίσως πρέπει να αποδοθεί στην ανησυχία των ασθενών στην ομάδα της Μιδαζολάμης, διότι όπως αναφέρει ο Hall⁴⁹ το άγχος και ο φόβος είναι παράγοντες που επιτείνουν την απάντηση στο stress και όπως απόδειξαν οι Tolson και συν.¹⁶² βρίσκοντας αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών στα ούρα φυσιολογικών ατόμων μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Η παρατήρησή μας αυτή δεν τεκμηριώνεται πλήρως. Ίσως μικρή απόδειξή της είναι το γεγονός ότι μετά την ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης τα επίπεδα κορτιζόλης μειώθηκαν κατά 25%, στατιστικά μη σημαντικό, στην ομάδα Placebo και μόνο κατά 15% στην ομάδα της Μιδαζολάμης.

Καθόλη τη διάρκεια της μελέτης και της 24ωρης παρακολούθησης των ασθενών δεν σημειώθηκαν ιδιαίτερες

παρενέργειες, όπως έμετος, ναυτία ή αλλεργία. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης ως παρενέργειες θεωρήθηκαν η ανησυχία και η υποτονία των ασθενών. Η Rigoli¹⁸ στη μελέτη της σημείωσε ναυτία και έμετο σε ποσοστό 2-5%, που ίσως πρέπει να αποδοθεί στο διαφορετικό είδος επεμβάσεων (μέσης έως μεγάλης βαρύτητος επεμβάσεις) και στην κατηγορία II και III κατά ASA των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν. Χαρακτήρισε όμως ως παρενέργεια την εμφάνιση υπνηλίας και αμνησίας, που είναι μεν αποτελέσματα των βενζοδιαζεπινών αλλά ανεπιθύμητες δράσεις κατά την μετεγχειρητική πορεία των ασθενών.

Η ενδομυϊκή χορήγηση Μορφίνης, περίπου 7 mg, όταν οι ασθενείς εξέφραζαν πόνο ίδιας έντασης με τον αρχικό, περίπου 70 mm της οπτικής κλίμακας πόνου, κάλυψε τους ασθενείς για 24 ώρες. Οι ασθενείς χαρακτήρισαν την αποτελεσματικότητα της επισκληριδίου Μορφίνης ως πολύ καλή, ενώ αυτή του Placebo και της Μιδαζολάμης ως κακή.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αυτή η μελέτη απόδειξε ότι η επισκληρίδια χορήγηση Μιδαζολάμης δεν προκάλεσε αναλγησία ενώ είχε φαρμακολογικές ιδιότητες παρόμοιες με της ενδοφλεβίου χορήγησης, όπως καταστολή και υποτονία. Η σύγκριση της Μιδαζολάμης τόσο με Placebo όσο και με Μορφίνη απόδειξε πέραν από κάθε αμφιβολία την έλλειψη αναλγητικής δράσης της επισκληριδίου Μιδαζολάμης στο μετεγχειρητικό πόνο.

Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι οι βενζοδιαζεπίνες, με αντιπρόσωπο την Μιδαζολάμη, δεν πρέπει να παρεμβαίνουν στη διαφοροποίηση του πόνου στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού όπου υπάρχουν υποδοχείς GABA και βενζοδιαζεπινών

και δεν συμφωνούν με τα ευρήματα της Rigoli και των Nishiyama και συν. για αναλγητική δράση της επισκληριδίως χορηγουμένης Μιδαζολάμης στον μετεγχειρητικό πόνο.

Επίσης, αυτή η μελέτη έδειξε ότι η επισκληρίδιος χορήγηση Μιδαζολάμης δεν είχε καμμία επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος, της κορτιζόλης και του γαλακτικού οξεού του ορού όπως ακριβώς και το Placebo και η Μορφίνη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Merskey H: Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979, 6:249-252.
2. Sternbach RA: Acute versus chronic pain. In: Wall PD, Melzack R. (eds): *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984, pp: 173-177.
3. Cousins MJ: Introduction to acute and chronic pain. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade Pain Management* 2nd ed, Lippincott, Philadelphia, 1988, pp: 739-752.
4. Brena SF, Chapman SL: Acute versus chronic pain states: The learned pain syndrome. *Clinics in Anaesthesiology*, 1985, 3;1:41-55.
5. Melzack R: *The Puzzle of Pain*. Basic/Harper Torchbooks, New York, 1973.
6. Cancer Pain Relief. World Health Organization, Geneva, 1986.
7. Pert C, Snyder S: Opiate receptors: Demonstration in nerve tissue. *Science*, 1973, 179:1011-1014.
8. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 1975, 258:577-579.
9. Wang JK: Antinociceptive effect of intrathecally administered serotonin. *Anesthesiology*, 1977, 47:269-272.

10. Islas JA, Astorga J, Larebo M: Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg*, 1985, 64:1161-1162.
11. Yaksh TL, Ramana Reddy SV: Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alfa-adrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology*, 1981, 54:451.
12. Monks RC: The use of psychotropic drugs in human chronic pain: a review. 6th World Congress of the International College of Psychosomatic Medicine. Montreal, Canada, Sept. 15, 1981a.
13. Mohler H, Okada T: Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science* 1977, 198:849.
14. Haeffely W, Polc P: Physiology of GABA enhancement by benzodiazepines and barbiturates. In: Olsen RW and Venter JC (eds): Benzodiazepines-GABA receptors and chloride channels; structural and functional properties. Alan R Liss. New York, 1986, pp: 97-133.
15. Whitwam JG: Editorial: Benzodiazepine receptors. *Anaesthesia*, 1983, 38:93-95.
16. Walser A, Benjamin LE Sr, Mason C, Schwarz R, Fryer RI: Quinazolines and 1, 4-benzodiazepines. 84, Synthesis and reactions of imidazo (1, 5-a) - benzodiazepines. *J Org Chem* 1978, 43:936-944.
17. Niv D, Whitwam JG, Loh L: Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. *Br J Anaesth*, 1983, 55:541-547.
18. Rigoli M: Epidural analgesia with benzodiazepines. In Tiengo M and Cousins MJ (eds): Pharmacological basis of anaesthesiology: Clinical pharmacology of new analgesics and anaesthetics. Raven Press, New York, 1982, pp: 69-76.
19. Melzack R, Abbott FV, Zackon W, Mulder DS, Davis MW: Pain on surgical ward: a survey of the duration and intensity of pain and the effectiveness of medication. *Pain* 1987, 29, 67.
20. Ready LB, Oden R, Chadwick HS, Benedetti C, Rooke GA, Caplan R, Wild LM: Development of an anesthesiology-

based postoperative pain management service. *Anesthesiology*, 1988, 68:100-106.

21. Buillingham RES: Optimum management of postoperative pain. *Drugs*, 1985, 29, 376.
22. Oden R: Acute postoperative pain: incidence, severity and the etiology of inadequate treatment. *Anesth Clin North Am* 1989, 7:1-15.
23. Bryan-Brown CW: Development of pain management in critical care. In Cousins MJ, Phillips GD: *Acute pain management*, New York, Churchill Livingstone, 1983.
24. Weis OF, Sriwatanakul K, Alloza JL, Weintraub M, Lasagna L: Attitudes of patients, house staff and nurses toward postoperative analgesic care, *Anesth Analg*, 1983, 62:70-74.
25. Donovan BD: Patient attitudes to postoperative pain relief. *Anaesth Intensive Care*, 1983, 11:125.
26. Marks Ra, Sachar EJ: Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. *Ann Int Med*, 1978, (2):173-181.
27. Wilmore DW, Long JM, Mason AD, Pruitt BA: Stress in surgical patients as a neurophysiologic reflex response. *Surg Gynaecol Obstet*, 1976, 142:257-269.
28. Kehlet H: The endocrine Metabolic response to postoperative pain. *Acta Anaesth Scand, Suppl*, 1982, 74, 173-175.
29. Finley RJ, Kerri-Stando M, Boyd D: New analgesic agents and techniques shorten postoperative hospital stay. *Pain*, 1984, 2:S397.
30. Peck CL: Phychological factors in acute pain management. In Cousins MJ and Phillips GD: *Acute pain management*, New York, Churchill Livingstone, 1986.
31. Winefield H, Katsikitis M, Hart L, Rounsefell B: Postoperative pain experiences: relevant patient and staff attitudes. *J Psychosom Res*, 1990, 34;543-552.
32. Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain*, 1988, 33:289-290.

33. Besson JM, Chaouch A: Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev*, 1987, 67:167-186.
34. Bloom FE: Neurohumoral transmission and the central nervous system. In Goodman and Gilman's (eds): *The pharmacological basis of therapeutics* 8th ed, New York, Pergamon Press, 1990, p. 244-267.
35. Barchas JD, Akil H, Elliot GR: Behavioral neurochemistry: neuroregulators and behavioral states. *Science* 1978, 200:964:973.
36. Dodson ME: Postoperative pain-physiology, natural history and psychology. *The management of postoperative pain. Current topics in anaesthesia*. London, Edward Arnold, 1985. pp: 1-30.
37. Melzack R: Psychological aspects of pain. Implications for neural blockade. In Cousins MJ and Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade* 2nd ed. Lippincott Company, 1988, pp: 845-860.
38. Yaksh TL: Neurologic mechanism of pain. In Cousins MJ and Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade* 2nd ed. Lippincott Company, Philadelphia, 1986, pp: 791-844.
39. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM, Villanueva A: Aspects f sensory processing through convergent neurons. In Yaksh TL (ed) *Spinal afferent processing*. New York, Plenum Press, 1988, 467-504.
40. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 1965, 150:971-979.
41. Kehlet H: Modification of responses to surgery by neural blockade: Clinical implications. In Cousins MJ and Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade* 2nd ed. Lippincott Company, 1988, pp: 145-188.
42. Snyder SH: Drug and neurotransmitter receptors in the brain. *Science*, 1984, 224:22-31.
- 43.Coderre TJ: Physiologic consequences of tissue injury and acute pain. In Benumof JL, Sandler AN (eds): *Current concepts in acute pain control*. Anesth CI N. America, 1992, 10(2): 247-269.

- 44.** Colman RW: Surface-mediated defense reactions. The plasma contact activation system. *S Clin Invest*, 1984, 73:1249.
- 45.** Breslow MJ: Neuroendocrine responses to surgery. In Breslow MJ, Miller CF, Rogers M (eds): *Perioperative management* 8th ed. Pergamon Press, New York, 1990, pp. 180-193.
- 46.** Biebuyck MB: The metabolic response to stress: An overview and update, *Anesthesiology*, 1990, 73:308-327.
- 47.** Hume DM, Egdahl RH: The importance of the brain in the endocrine response to injury. *Am Surg* 1951, 150:697-712.
- 48.** Miller CF, Martin JL: Changes in Lung function following anesthesia and surgery. In Breslow MJ, Miller CF, Rogers M (eds): *Perioperative management* 8th ed. Pergamon Press, New York, pp. 180-193.
- 49.** Hall GM: The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. *Ann R Col Surg*, 1985, 67:25-29.
- 50.** Benedetti C: Intrap spinal analgesia: an historical overview. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987, 31 (suppl): 85:17-24.
- 51.** Lehmann KA: Methods for postoperative acute pain management *Acta Anaesthesiol Belg* 1988, 2 (suppl): 39:53-61.
- 52.** Besson JM: What the brain tells to the spinal cord? electrophysiological and behavioural approaches. *Acta Anaesth Belg* 1988, 2 (suppl): 39:87-90.
- 53.** Terenius L: The endogenous opioids and other peptides. In Wili PD and Melzack R (eds): *Textbook of Pain*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984, pp. 110-118.
- 54.** Breivik H, Stenseth R, Apalseth K, Spillberg AM: Piroxicam, acetylsalisilic acid and placebo for postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1984, 28:37.
- 55.** Woolf CJ, Wiesenfeld Hallin Z: The systemic administration of local anesthetics produces a selective depression of C-

- afferent fiber evoked activity in the spinal cord. *Pain*, 1985, 23:361-34.
- 56.** Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control systems: brain stem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci*, 1984, 7:309-338.
- 57.** Judkins KC, Harmer M: Haloperidol as an adjunct analgesic in the management of postoperative pain. *Anaesthesia*, 1982, 37:1118.
- 58.** Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Buckingham B: Supression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen and acetaminophen plus codeine. *J Clin Pharmacol*, 1983, 23, 37.
- 59.** Manriquez RG, Pallares V: Continuous branchial plexus block for prolonged sympathectomy and control of pain. *Anesth Analg*, 1978, 57, 128.
- 60.** Gourlay GK, Cousins MJ: Strong analgesics in severe pain. *Drugs*, 1984, 28, 79.
- 61.** Dundee JW, Love WL, Moore J: Alterations in response to somatic pain associated with anesthesia. XV. Further studies with phenothiazine derivates and similar drugs. *Br J Anaesth*, 1963, 35, 597.
- 62.** Tewes PA, Taylor DR, Bourke DL: Postoperative pain management. In Breslow MJ, Miller CF, Rogers M (eds): *Perioperative management* 8th ed. Pergamon Press, N. York, 1990, pp. 164-179.
- 63.** Bowers KS: Pain, anxiety and perceived control. *J Cossult Clin Psychol*, 1968, 32:596.
- 64.** Voshall B: The effects of preoperative teaching on postoperative pain. *Top Clin Nurs* 1980, 2:39-43.
- 65.** Smith MJ, Hutchins RC, Hehenberger D: Transcutaneous neural stimulation use in postoperative knee rehabilitation. *Am J Sports Med* 1983, 11:75-82.
- 66.** Bridenbaugh PO: Postoperative analgesia. *Acta Chir Scand* 1988, suppl 550:177-181.

67. Wolff BB: Behavioural measurement of human pain. In Stenbach RA (ed): *The physiology of pain*. Raven Press. New York, 1978, pp. 129-168.
68. Dodson ME: The methodology of studies of postoperative pain and analgesia. In the Dodson ME (ed): *The management of postoperative pain. Current topics in anaesthesia*. London, Adward Arnold, 1985, pp. 31-53.
69. Katz J, Melzack R: Measurement of pain. In Benumof JL, Sandler AN (eds): *Current concepts in acute pain control*. Anesth Cl N. America, 1992, 10(2):229-246.
70. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE: Pain measurement: an overview. *Pain*, 1985, 22:1-31.
71. Huskisson EC: Measurement of pain. *Lancet* ii, 1984, 1127.
72. Payne KA: Epidural versus intramuscular pethidine in postoperative pain relief. *South African Medical Journal*, 1983, 63, 196.
73. Melzack R: The McGill pain questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*, 1975, 1, 279.
74. Gupta PK, Dundee JW: Morphine combined with doxapram or naloxone. *Anaesthesia*, 1974, 29, 33.
75. Fink BR: History of neural blockade. In Cousins MJ and Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade* 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1988, pp. 3-24.
76. Staren ED, Cullen ML: Epidural catheter analgesia for the management of postoperative pain. *Surg Gynaecol Obst* 1986, 162:389-404.
77. Wang JK, Naus LA, Thomas JE: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*, 1979, 50, 149.
78. Behar M, Olshwang D, Magora E, Davidson JT: Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* I, 1979, 527.
79. Yaksh TL: Spinal opiates: a review of their effect on spinal function with emphasis on pain processing. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987, 31: (suppl) 85:25-37.

80. Cousins MJ, Bromage PR: Epidural neural blockade. In Cousins MJ and Bridenbaugh PO (eds): Neural Blockade 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1988, pp: 253-360.
81. Dodson ME: Epidural and intrathecal injection. In Dodson ME (ed): The management of postoperative pain. Current topics in anaesthesia No 8. Edward Arnold, London, 1985, pp.148-185.
82. Murphy TM: Spinal, Epidural, and Caudal Anesthesia. In Miller RD (ed): Anesthesia 2nd ed. Churchill Livingstone, 1986, pp. 1061-1111.
83. Jaffe JH, Martin WR: Opioid analgesics and antagonists. In Goodman and Gilman's (eds): The pharmacological basis of Therapeutics 8th ed, New York, Pergamon Press, 1990, pp. 485-521
84. Pleury BJ: The pharmacology of analgesic drugs. In the Dodson ME (ed): The management of postoperative pain. Current topics in anaesthesia. London, Adward Arnold, 1985, pp. 75-95.
85. Bailey PL, Stanley TH: Pharmacology of intravenous narcotic anesthetics. In Miller RD (ed): Anesthesia 2nd ed, Churchill Livingstone, New York, 1986, pp. 745-797.
86. Calvey TN: Side-effect problems of μ and κ agonists in clinical use. Bailliere's Clinical Anaesthesiology, 1987, 1:4:803-827.
87. Beecher HK: The powerful Placebo. An Med Assoc J, 1955, 159:1602-1606.
88. Adler R, Lomazzi F: Mild analgesics evaluated with the submaximum effort tourniquet technique. Psychopharmacologia 1974, 38, 351.
89. Grevert P, Albert LH, Goldstein A: Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. Pain 1983, 16, 129.
90. Seymour RA: The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in postoperative dental pain. Eur J Clin Pharmacol 1982, 23, 441.

91. Rall TW: Hypnotics and sedatives: Ethanol. In Goodman and Gilman's (eds): The pharmacological basis of Therapeutics 8th ed, New York, Pergamon Press, 1990, 244-267.
92. Greenblatt DJ, Shader RJ, Abernethy DR: Current status of benzodiazepines. N. Engl J Med, 1983c, 309:354-358.
93. Richter JJ: Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. Anesthesiology, 1981, 54:66-72.
94. Snyder SH: Drug and Neurotransmitter; Receptors in the brain. Science, 1984, 224:22-31.
95. Λυκιαρδοπούλου Α: Βενζοδιαζεπίνες. Ελλην. Αναισθ. 1993, 27:38-52
96. Nilsson A, Persson MP, Hartvig P, Wide L: Effect of total intravenous anaesthesia with midazolam/alfentanil on the adrenocortical and hyperglycaemic response to abdominal surgery. Acta Anaesth Scand, 1988, 32:379-382.
97. Hall RC, Zisook S: Paradoxial reactions to benzodiazepines. Br J Clin Pharmacol, 1981, suppl 11:99S-104S.
98. Walser A, Benjamin LE, Flyn T, Mason C, Schwarz R, Fryer RI: Quinazolines and 1, 4-benzodiazepines. 84, Synthesis and reactions of imidazo (1, 5-a) (1, 4)-benzodiazepines. J Organ Chem, 1978, 43:936-944.
99. Cerecke M: Chemical structure and properties of micazolam compared with other benzodiazepines. Br J Clin Pharmacol 1983, 16:11S-16S.
100. Ziegler WH, Schalch E, Leisman B, Eckert M: Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hydroxy-metabolites. Br J Clin Pharmacol 1983, 16:63S-69S.
101. Reves JG, Fragen RJ, Vinik RH, Greenblatt DJ: Midazolam: Pharmacology and uses. Anesthesiology, 1985, 62:310-324.
102. Al-Khudhairi D, Askitopoulou H, Whitwan JG: Acute "tolerance" to the central respiratory effect of midazolam in

- the dog. Br J Anaesth, 1982, 54:953-958.
103. Al-Khudhairi D, Whitwam JG, Chakrabarti MK, Askitopoulou H, Grundy EM, Powrie S: Haemodynamic effects of midazolam and thiopentone during induction of anaesthesia for coronary artery surgery. Br J Anaesth, 1982, 54:831-835.
104. Auroy P, Schoeffler P, Maillot C, Haberer JP, Woda A: Chronic intrathecal midazolam. Histological study. Ann Fr Anesth Reanim, 1988, 7:81-82.
105. Armein R, Hetzel W: Pharmacology of drugs frequently used in ICUS: midazolam and flumazenil. Intensive Care Medicine, 1991, 17:S1-S10.
106. Goodchild CS, Serrao JM: Intrathecal midazolam in the rat: evidence for spinally mediated analgesia. Br J Anaesth 1987, 59:1563-70.
107. Edwards M, Serrao JM, Gent JP, Goodchild CS, Chir B: On the mechanism by which midazolam causes spinally mediated analgesia. Anesthesiology 1990, 73:273-277.
108. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fink MP, Lake R, Fletcher JR: Hormonal responses to graded surgical stress. Arch Intern Med, 1987, 147:1273.
109. Blichert-Toft M, Christensen V, Engquist A, Fog-Moller F, Kehlet H, Nistrup Madsen S, Skovsted L, Thod J, Olgaard K: Influence of age on the endocrine-metabolic response to surgery. Ann Surg, 1979, 190:6:761.
110. Schneider AJL: Assessment of risk factors and surgical outcome. Surg Clin North Am, 1983, 63:113.
111. Cousins MJ, Cherry DA, Gourlay GK: Acute and chronic pain: Use of spinal opioids. In Cousins MJ and Bridenbaugh PO (eds): Neural Blockade 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1988, pp. 955-1029.
112. Dunnill RPH, Colvin MP (eds): Clinical resuscitative data, 3rd ed, Blackwell, Oxford, 1984, pp. 135.
113. Durnin JVGA, Womersley: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness:

- measurements of 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br J Nutr, 1974, 32:77-97.
114. Torda TA, Pybus DA: Extradural administration of morphine and bupivacaine. Br. J Anaesth, 1984 56:141.
115. Reinhart K, Dallinger-Stiller G: Midazolam for regional anesthesia. In Steffens J (ed): Midazolam in Anesthesiology. International Symposium. Darmstadt, Roche, Basle, 1983, pp. 247.
116. Hug CC: Monitoring. In Miller RD (ed): Anesthesia 2nded. Churchill Livingstone, New York, 1986, pp. 411-463.
117. Data of file, Hofman-La Roche & Co. Limited Company, Basle, Switzerland.
118. Hall GM, Young C, Holdcroft A, Alaghband-Zabeh J: Substrates mobilisation during surgery. Anaesthesia, 1978, 33:294-300.
119. Defendis FV: γ -aminobutyric acid and analgesia. TIPS, 1982, 11:444-6
120. Richards JG, Mohler H: Benzodiazepine receptors: Neuropharmacology, 1984, 23:233-242.
121. Richards JG, Schovh P, Haring P, Takacs B, Mohler H: Resolving GABA A/benzodiazepine receptors: cellular and subcellular localization in the C.N.S. with monoclonal antibodies. J Neurosci, 1987, 1866-1886.
122. Costa E, Guidotti A, Mao CC: Mechanism of action of benzodiazepine. In Costa E, Greengard A (eds): Evidence for involvement of GABA in the action of benzodiazepines: studies on rat cerebellum. Raven Press, New York, 1975, pp. 113-130.
123. Hill RC, Mauer H, Buescher H, Roemer D: Analgesic properties of the GABA-mimetic THIP. J Pharmacol, 1981, 69:221-225.
124. Leah JD, Malik R, Curtis DR: Actions of midazolam In the spinal cord of cat. Neuropharmacology, 1983, 22:1349-56.
125. Madsen JB, Jensen FM, Crawford ME, Tofthal DB: Catheterization of the epidural space in the rabbit.

- Neuropathological effects of epidural meptazinol and midazolam. Pain, 1990, 5:S124.
126. Nishiyama T, Hirasaki A, Odaka Y, Konishi H, Goto I: Epidural midazolam with saline-optimal dose for postoperative pain. Masui, 1992, 41:1:49-54.
127. Goodchild CS, Noble J: The effect of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man- a pilot study. Br J Clin Pharmacol, 1987, 23:3:279-85.
128. Cripps TP, Goodchild CS: Intrathecal midazolam and the stress response to upper abdominal surgery. Adrenocortical, glycaemic and analgesic effects. Clin J Pain, 1988, 4:125-128.
129. Walsh TJ, MacLamb RL, Tilson HA: A comparison of the effects of RO 15 1788 and chlordiazepoxide on hot plate latencies, acoustic startle and locomotor activity. Psychopharmacology, 1986, 88:514-519.
130. Rosland JH, Hunskaar S, Hole K: The effect of diazepam on nociception in mice. Pharmacol-Toxicol, 1987, 61:111-15.
131. Evans FJ: The placebo response in pain reduction. In Bonica JJ (ed): Advances in Neurology. Vol 4. Raven Press, New York, 1974.
132. Holland AJC, Srikantha SK, Tracey JA: Epidural morphine and postoperative pain relief. Canad Anaesth Soc J, 1981, 28:5:453-457.
133. Rawal N, Dahlstrom B: Postoperative pain relief by epidural morphine. Anesth Analg, 1981, 60:726-31.
134. Boas RA, Cousins MJ: Diagnostic Neural Blockade. In Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): Neural Blockade 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1988, pp 885-898.
135. Serrao JM, Stubbs SC, Goodchild CS, Chir B, Gent JP: Intrathecal midazolam and fentanyl in the rat: Evidence for different spinal antinociceptive effects. Anesthesiology, 1989, 70:780-86.
136. Yaksh TL, Rudy TA: Studies on the direct spinal action of narcotics in the production on analgesia in the rat. J

Pharmacol Exp Ther, 1977, 202:422-428.

137. Moreau JL, Pieri L: Effects of an intrathecally administered benzodiazepine receptor agonist on morphine induced inhibition of a spinal nociceptive reflex. Br J Pharmacol, 1988, 93:964-8.
138. Niv D, Davidovich S, Geller E, Urca G: Analgesic and hyperalgesic effects of Midazolam: Dependence on route of administration. Anesth Analg, 1988, 67:1169-73.
139. Maleawski SF, Larscheid P, Cook JM, Mueller GP: Evidence that a benzodiazepine receptor mechanism regulates the secretion of pituitary B-endorpine in rats. Endocrinology, 1985, 117:474-480.
140. Mantegazza P, Parenti M, Tammiso R, Vita P, Zambotti F, Zonta N: Modification of the antinociceptive effect of morphine by centrally administered diazepam and midazolam. Br J Pharmacol, 1982, 75:569-572.
141. Clavier N, Lombard MC, Besson JM: Benzodiazepine and pain: effects of midazolam on the activities of nociceptive non-specific dorsal horn neurons in the rat spinal cord. Pain, 1992, 48:61-71.
142. Moreau JL, Pieri L: Modification of morphine antinociception by intrathecal (IT) administered benzodiazepine receptor ligands. Br J Pharmacol, 1987, 92:652P.
143. Fragen RJ, Tobin RN: Does midazolam augment morphine analgesia for postoperative pain. Anesthesiology, 1984, 81:A192.
144. Plummer JL, Cmielewski PL, Goyrlay GK, Owen H, Cousins MJ: Antinociceptive and motor effects of intrathecal morphine combined with intrathecal clonidine, noradrenaline, carbachol or midazolam in rats. Pain, 1992, 49:145-52.
145. Melzack P, Katz J: Pain measurement in persons in pain. In Wall PD, Melzack P (eds): Textbook of pain. 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994, pp 337-351.
146. Zancy JP, Coalson D, Young C, Klafta J, Rupani G, Thapar P, Choi M, Aptelbaum JL: A dose-response study of the

- effects of intravenous midazolam on cold pressor-induced pain. *Anesth Analg*, 1995, 80:521-5.
- 147.** Al-Kudhairi D, Whitwam JG, McCloy RI: Midazolam and diazepam for gastroscopy. *Anaesthesia*, 1982, 37, 1002-6.
- 148.** Dundee JW, Wilson DB: Amnesic action of midazolam. *Anaesthesia*, 1980, 35:459-460.
- 149.** Rwig K, Asbury AJ, Thornton JA: Midazolam: does it causes resedation? *Anaesthesia*, 1983, 38:898-902.
- 150.** Brisman R: Analgesia and sedation during percutaneous radio-frequency electrocoagulation for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*, 1993, 32(3):400-5.
Dundee JW, Wilson DB: Amnesic action of midazolam. *Anaesthesia*, 1980, 35:459-461.
- 151.** Forster A, Garbaz JP, Suter PM, Gemperle M: Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology*, 1980, 53:494-7.
- 152.** Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JW, East KA, Stanley TH: Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology*, 1990, 73:5:826-830.
- 153.** Daghero AM, Bradley EL, Kissin I: Midazolam antagonizes the analgesic effect of morphine in rats. *Anesth. Analg*, 1987, 66:944-47.
- 154.** Fragen RJ, Meyers SN, Baressi V, Caldwell NJ: Haemodynamic effects of midazolam in cardiac patients. *Anesthesiology*, 1979, 51:S103.
- 155.** Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M: IV midazolam as induction agent for anesthesia. A study on volunteers. *Br J Anaesth*, 1980, 52, 907-911.
- 156.** Driessen JJ, Booiz LHD, Vree TB, Crul JF: Midazolam as a sedative on regional anaesthesia. *Arzneim Forsch*, 1981, 31(II):2245-47.
- 157.** Glisson SN, Haddad W, Kubak MA, Hieber MF: Midazolam

- action on catecholamine, cortisol and renin responses to surgical stress in dogs. Anesthesiology 59:3:A239, 1983.
- 158.** Gaumann DM, Yaksh TL, Tyce GM: Effects of intrathecal morphine, clonidine and midazolam on the somatosympathoadrenal reflex response in halothane-anesthetized cats. Anesthesiology, 73:425-432, 1990.
- 159.** Nishiyama T, Odaka Y, Seto L: Total intrevenous anesthesia with continuous infusion of midazolam-study on plasma levels of midazolam and cathecholamines. Masui, 1990, 39:1383-7.
- 160.** Dawson D, Sear JW: Influence of induction of anaesthesia with midazolam on the neuro-endocrine response to surgery. Anaesthesia, 1986, 41:268-271.
- 161.** Crozier TA, Beck D, Schlaeger M, Wuttke W, Kettler D: Endocrinological changes following etomidate, midazolam or methoexital for minor surgery. Anesthesiology, 1987, 66:628-635.
- 162.** Tolson WW, Mason JW, Sachar EJ, Hamburg DA, Handlom JH, Fishman JR: Urinary cathecholamine responses associated with hospital admission in normal subjects. J Psychosom Res, 1965, 8:365-372.

EFFECT OF EPIDURAL MIDAZOLAM ON POSTOPERATIVE PAIN

Bathrellou Stayroula

Askitopoulou Helen, MD PhD, Professor of Anesthesiology, University of Crete

Petropoulou Olivia

Violari Magda

Michaloudis Demetre, Assistant Professor of Anesthesiology,
University of Crete
Thriantaphilidis Apostolos

Department of Anesthesiology
Memorial Cancer Hospital “METAXA”, Piraeus

Address reprint request to:
Stayroula Bathrellou, MD,
Agn. Stratiotou 4-26, Kallithea 176 73,
Athens, Greece

SUMMARY

This double blind study investigated the possible analgesic effect of Midazolam, epidurally administered, on postoperative pain. Thirty-three patients (24 hysterectomies and 9 prostatectomies) were divided into 3 groups to receive either Placebo (10 ml saline) or Morphine (0.05/kg) or Midazolam (0.1/kg) when postoperative pain of 65-75 intensity was appeared. Pain relief (VAS, observer scale), patients behaviour (sedation, orientation, cooperation,

memory, muscle tone) and side effects were evaluated until patients asked for analgesia again. The results indicated that the analgesic effect of epidural Midazolam was similar to that of Placebo and far different from that of Morphine. Epidural Midazolam produced drowsiness and weakness for more than 2 hours, accompanying by indefinite anxiety, disturbances of orientation and memory about 30 min and none statistically significant effect on cooperation. We concluded that Midazolam, given epidurally for complaint postoperative pain, had neither analgesic nor sedative effect.

Key Words: *Midazolam, Epidural analgesia, Postoperative pain.*

INTRODUCTION

Benzodiazepines (BZs) are widely used in medical practice, in anesthesiology and, also, in chronic pain management programs^{1,2}. Their potent sedative, myorelaxant and anxiolytic properties are well established². Recent pharmacological investigation have support the hypothesis that BZs might have analgesic properties

via an action in the spinal cord³. They suggested that the analgesic effect of intraspinal administered BZs (Midazolam) is mediated by combination with a benzodiazepine receptor that forms part of a typical GABA-benzodiazepine receptor complex within the spinal cord⁴. However the involvement of BZs in pain mechanisms and their modulation is not well established⁵. This study reports a controlled clinical evaluation of the effects of extradural Midazolam given after surgery, with emphasis on postoperative pain, in comparison with Placebo and Morphine.

PATIENTS AND METHODS

Approval for the study was obtained from the Hospital Ethics Committee and informed consent given by the patients for their inclusion in the study.

The study was performed on 33 patients, ASA I-II, admitted to the recovery room following surgery. Their age ranged from 35 to 70

years and their weights from 55 to 80 kg. Twenty-four were females (hysterectomies) and 9 males (prostatectomies). None was user of BZs, opioids or other analgesic drug and none had received BZs as premedication neither the night before the operation nor during the pre- and intraoperative period. Intraoperative analgesia was achieved with alfentanil.

Extradural catheters were preoperatively inserted into the L1-L2 intervertebral space, tested with the method of the loss of resistance. Postoperatively, when patients expressed pain 65-75 mm of VAS, the 24 females and the 9 males of the study were blindly divided into three groups. Each group consisted of 8 females and 3 males. They received epidurally either 10 ml saline (group Placebo), or 0.05 mg/kg Morphine diluted in 10 ml saline (group Morphine), or 0.1 mg/kg Midazolam solved in 10 ml saline (group Midazolam, MD). Each solution was prepared in advanced by a nurse, who noted and only knew the number of the patient and the administered drug. Neither the investigator nor the patient knew which drug the patient received for the epidural catheter.

The intensity of pain was assessed by each patient, using a 100mm visual analogue scale, and by an observer (observer scale), using a modifying Henry Prince Pain Scale⁶, immediately before epidural administration of solutions (Mo) and, thereafter, at 5 (M5), 15 (M15), 30 (M30), 60 (M60) min, and then every hour (Mh) until pain, of the same intensity as the first, was coming again. At the same times sedation, orientation, cooperation, memory and muscle tone were evaluated using proper scales (table 1). Any side effect was noticed. Patients were estimated in each parameter only if they were able to coordinate, except sedation and muscle tone, otherwise they were considered as excluded from the study at that time. The study was considered as ending at any time every patient asked for analgesia again.

Twenty-four hours, after epidural administrations, the function of the epidural catheter was tested with 10 ml Lidocaine 2%, it was removed up, and patients were asked to estimate their relief with the words "bad, good, very good and excellent" (patient scale). In the case of malfunction of the catheter, the patient was excluded from the study and another patient was included.

Demographic data and results were expressed as mean+SD. Statistical analysis was done using ANOVA (one-way analysis of variance), followed by Student's - test where indicated. A result was considered statistically significant when the P value was 0.05 or less.

RESULTS

The demographic data of patients, the duration of the operations (operative time), the interval time from the end of the operation to the appearance of pain (interval time) were comparable and they are given at table 2. Table 3 indicates the duration of analgesia (analgesia time), the doses of Midazolam and Morphine given epidurally, and patients evaluation of their relief (degree). Nevertheless the regard to the protocol of the study, the administered drugs were soon recognized, because patients who received Midazolam felt in sleep, since those in Morphine group appeared progressive relief in Placebo group appeared pain.

Table 4 indicates patients assessment of pain with the VAS before and after the epidural administration, in correlation with the number of patients who were able to notice the cards of 100 mm. While table 5 indicates observer's assessment of pain (observer scale) in correlation with the number of patients able to cooperate. It was observed that, using VAS, pain was significantly reduced in group Placebo and in group Morphine about 30 min, since statistical analysis wasn't available at these time in group of Midazolam, because of the small number of patients. Then, pain was increased in both Placebo and Midazolam group, in contrast to Morphine group. Whereas, using observer's scale was reduced in all groups and pain scores were without significant differences between the groups about 30 min, but thereafter the differences were obvious. It is notable that pain scores were lower in Midazolam group (no significant) than in placebo group both with VAS and observer scale and that a patient received Midazolam had an analgesic result about 24 hours.

Sedation, orientation, cooperation, memory and muscle tone scores are given only for Midazolam group, since patients of the

other two groups didn't appear any disturbance. The scores are given in correlation with the number of patients who were able to be estimated. Sedation and weakness scores were significantly increased about two hours, since orientation and memory were significantly impaired at the times M15 and M30, where the highest sedation scores were observed and cooperation didn't alter at any time (table 6). Table 7 indicates, in detail, the number of patients in each degree of these parameters at every time of the study.

Side effects were not observed, except an indefinite anxiety, until they asked for analgesia. Patients received Midazolam and Placebo evaluated their experience as bad and those received Morphine as very good.

DISCUSSION

The results obtained in this study demonstrate that epidural Midazolam 0.1 mg/kg, was unable to relief postoperative pain. Its effects were similar to those of Placebo and very different from those of Morphine. The main findings of our study were a midle sedation accompanying by anxiety and weakness. The observed anxiety was another strong evidence for the lack of any analgesic effect of Midazolam epidurally administered, because it is well known that pain, under sedation, is expressed as anxiety and perhaps agitation⁷.

Previous studies have supported the analgesic effect of epidurally^{8,9} administered Midazolam. These studies had, also, showed that Midazolam, given epidurally, acts according its pharmacological properties. Rigoli⁸, in her open study, showed an analgesic effect (3 cm of Scott-Huskinson pain scale) lasting for 19 hours. But she didn't differentiate it from the sedative action of Midazolam. Nishiyama et al.⁹ estiamated the analgesic effect regarding the time at which patients asked for analgesia. They noted, with the same dose of Midazolam (0.1/kg), an analgesic and sedative effect over 2 hours, (about 2 h). But they didn't evaluate pain intensity with a more proper scale and they compared Midazolam only with Placebo. So perhaps, they accepted sedation and myorelaxation as analgesia. Because, it is well known that the

sedative and myorelaxant properties of BZs hamper the reliability of behavioural and clinical studies^{10,11}.

It could be considered that epidural route isn't the proper way to investigate the analgesic effect of BZs because of the large doses which were absorbed in systematic circulatory. These doses, absorbed in systematical circulation, caused sedation that might impair and confused the observations. But, intrathecal administration of Midazolam, avoiding this side effect because of the significant smaller doses, has also given conflicting results both in clinical^{12,13} and experimental^{4,14} studies.

Cripps and Goodchild¹², in their controlled study performed in 13 patients undergoing upper abdominal operations didn't find any difference in the time of the appearance of postoperative pain between the control group (n:6) and the group peroperatively received intrathecal Midazolam (2 mg, n:7). The time of the onset of postoperative pain was about 90 min in both groups. Although Goodchild¹³, in his open study, supported that preoperative intrathecal Midazolam (0.3 - 2 mg) relieved postoperative pain of somatic origin, but not visceral pain, more than 24 hours.

In our study the evaluation of pain with two scales succeeded to declare the sedative action of the drug from any analgesic effect. Because, although, patients, who received Midazolam, were unable to estimate their pain with VAS in the first hour, due to their sedation which confused them, the degree of pain intensity was evaluated with observer scale. So, patients with sedation score 3 (rousable) were estimated, in case they were able to cooperate with the observer, and their degree of pain was found similar to that of Placebo, while patients in Morphine group didn't suffer. The fact that, evaluating pain with VAS, Placebo obtained the same or even better relief score than this of Morphine (about 30 min) wasn't surprising, since previous reports have proved it¹⁵. But with

observer's scale, there were no differences between groups until the time of 30 min post-administration, where the superiority of Morphine and the similarity of Midazolam to Placebo were clear.

Furthermore patients were pathetically cooperated with the observer, since they were unable to notice the VAS card and even to be orientated, at the same degree of sedation. The effect on memory was similar to that of the disability in orientation. The fact that amnesia dured the same time as deep sedation has been showed also from Rwig¹⁶ after intravenous administration of Midazolam (15 mg/kg).

Moreover Midazolam, given alone, failed to act as sedative, as patients were in anxiety, in contrast to patients received Morphine who were satisfyed and patients received placebo who only described their experience as bad. Patients, in Midazolam group, described their anxiety as an "unpleasant sensation" because they couldn't suffer this feeling of drowsiness and weakness. This observation is similar to those of Zancy et al¹⁷ who investigated the effect of intravenous Midazolam in comparison with fentanyl on emotional and somatic parameters of pain on volunteers. They observed that patients received Midazolam appeared bad sensation and thoughts on experimental pain in contrast to them received fentanyl.

As the action of 0.1 mg/kg Midazolam given epidurally didn't differ from that of similar intrevenous doses^{18,19} we believe that Midazolam effects were caused because it had been absorbed from the epidural veins and no effect was caused from its spread with cerebrospinal fluid, since we hadn't observed any late effect, and the others investigators didn't also. The lower scores of pain in Midazolam group than in Placebo group could be offered to the drowsiness and weakness of patients received Midazolam, and not to any analgesic effect, because of the presence of anxiety.

With respect to previous clinical and experimental studies, that have indicated an antinociceptive effect of BZs^{20,21}, we conclude that Midazolam, given epidurally, had no analgesic effect nor sedative one on postoperative pain.

REFERENCES

1. King SA, Strain JJ: Benzodiazepines and chronic pain. Pain, 1990, 41: 3-4.
2. Rall TW. : Hypnotics and sedatives: Ethanol. In Goodman and Gilman´s (eds): The pharmacological basis of Therapeutics 8th ed, New York, Pergamon Press, 1990, 244-267.
3. Whitwam JG : Editorial : Benzodiazepine receptors. Anaesthesia, 1983, 38: 93-95.
4. Niv D, Davidovich S, Geller E, Urca G : Analgesic and hyperalgesic effects of Midazolam : Dependence of route of administration. Anesth. Analg, 1988, 1169-73.
5. Clavier N, Lombard MC, Besson JM : Benzodiazepine and pain

- : effects of midazolam on the activities of nociceptive non-specific dorsal horn neurons in the rat spinal cord. Pain, 1992, 48 : 61-71.
6. Torda TA, Pybus DA : Extradural administration of morphine and bupivacaine. Br. J. Anaesth, 1984, 56 : 141.
 7. Dodson ME : The methodology of studies of postoperative pain and analgesia. In the Dodson ME (ed) : The management of postoperative pain. Current topics in anaesthesia. London, Edward Arnold, 1985, pp 31-53.
 8. Rigoli M. : Epidural analgesia with benzodiazepines. In Tiengo M. and Cousins MJ (eds) : Pharmacological basis of anaesthesiology : Clinical pharmacology of new analgesic and anaesthetics. Raven Press, New York, 1982, pp : 69-76.
 9. Nishiyama T, Hirasaki A, Odaka Y, Konishi H, Goto I : Epidural midazolam with saline-optimal dose for postoperative pain. Masui, 1991, 41 : 1 : 49-54.
 10. Goodchild CS, Noble J : The effect of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man- a pilot study. Br J Clin Pharmacol, 1987, 23 : 279-85.
 11. Walsh TJ, MacLamb RL, Tilson HA : A comparison of the effects of RO 15 1788 and chlordiazepoxide on hot plate latencies, acoustic startle and locomotor activity. Psychopharmacology, 1986, 88 : 514-519.
 12. Rosland JH, Hunskaar S, Hole K : The effect of diazepam on nociception in mice. Pharmacol - Toxicol, 1987, 61 : 111-15.
 13. Cripps TP, Goodchild CS : Intrathecal midazolam and the stress response to upper abdominal surgery. Adrenocortical, glycaemic and analgesic effects. Clin J Pain, 1988, 4 : 125-128.
 14. Moreau JL, Pieri L. : Modification of morphine antinociception by intrathecally (IT) administered benzodiazepine receptor ligands. Br J Clin Pharmacol, 1987, 92 : 652P.

15. Holland AJC, Srikantha SK, Tracey JA. : Epidural morphine and postoperative pain relief. Canad Anaesth Soc J, 1981, 28 : 5 : 453-457.
16. Riwz K, Asbury AJ, Thornton JA. : Midazolam : does it causes re sedation? Anaesthesia, 1983, 38 : 898-902.
17. Zancy JP, Coalson D, Young C, Klafta J, Rupani G, Thapar P, Choi M, Aptelbaum JL. : A dose-response study of the effects of intravenous midazolam on cold pressor-induced pain. Anesth Analg, 1995, 80 : 521-5.
18. Al-Kudairi D, Whitwam JG, McCloy RI. : Midazolam and diazepam for gastroscopy. Anaesthesia, 1982, 37, 1002-6.
19. Driessen JJ, Booiz LHD, Vree TB, Crul JF. : Midazolam as a sedative on regional anaesthesia. Arzneim Forsch, 1981, 31 (II) : 2245-47.
20. Niv D., Whitwam JG., Loh L. : Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. Br J Anaesth, 1983, 55 : 541-547.
21. Serrao JM, Stubbs SC, Goodchild CS, Chir B, Gent JP : Intrathecal midazolam and fentanyl in the rat: Evidence for different spinal antinociceptive effects. Anesthesiology, 1989, 70 : 780-86.

Table 1 : Scales of evaluation of parameters

Postoperative Pain

a. Visual Analogue Scale: 0-100 mm

b. Observer scale :

- 0 : no pain
- 1 : pain on coughing
- 2 : pain on deep breathing
- 3 : pain on moving
- 4 : pain at rest

c. Sedation scale :

- 0 : alert
- 1 : alert but tired

- 2 : drowsy
 3 : sleepy but rousable
 4 : sleepy not rousable

d. Orientation scale :

- 0 : none
 1 : confused
 2 : orientated

e. Cooperation scale :

- 0 : none
 1 : moderate
 2 : good

g. Memory scale :

- 0 : memory
 1 : confused
 2 : no memory

h. Muscle tone scale :

- 0 : no weakness
 1 : mild
 2 : moderate
 3 : severe weakness
-

Table 2 : Patients and preadministration data.

(mean + SD)

Group	PLACEBO	MORPHINE	MIDAZOLAM	P
n	11	11	11	
Sex (M/F)	3/8	3/8	3/8	
Age (years)	54.4 + 9	51.3 + 10	52.7 + 8	NS
Weight (kg)	68.0 + 7	69.3 + 8	68.3 + 6	NS
Operative time (min)	104 + 15	104 + 20	107 + 23	NS
Internal time	158 + 108	131 + 56	140 + 69	NS

(min)

Table 3: Dose of drugs, time of analgesia, patients evaluation.
(mean + SD, range)

Group	PLACEBO	MORPHINE	MIDAZOLAM
n	11	11	11
Dose (mg)	-	3.5 0.4 mg (2.9 - 4)	6.8 0.5 mg (6 - 8)
Analgesia time (min)	90 + 7 min (30 - 205)	16 + 5 h (8 h - 25 h)	113 + 41 min (55 - 205)
Degree	Bad	Very good	Bad

Table 4 : Evaluation of pain with VAS, in correlation with the number at each time (mean + SD, range)

PATIENTS	TIME	PLACEBO (mm)	MORPHIN E (mm)	MIDAZOLAM (mm)	MD/P	P	MO/P MD/MO
11/11/ 11	Mo	75 + 0.8 (65-97)	79 + 6 (70-93)	79 +7 (73-90)	NS	NS	NS
11/11/ 4	M5	60 + 16 (15-73)	75 + 9* (57-90)	61 + 14 (43-73)	NS	0.04	0.02

11/11/	2	M15	57 + 8** (45-73)	69 + 11** (50 - 85)	43 + 15 (32, 54)	-	-	0.006
11/11/	2	M30	63 + 15* (49-83)	58 + 16*** (27-73)	44 + 16 (32, 55)	-	-	NS
9/11/	9	M60	71 + 14 (50-84)	46 + 17*** (22-72)	69 + 17 (44-91)	NS	0.007	0.001
5/11/	8	M120	83 + 17 (57-100)	31 + 14*** (5-50)	67 + 16 (38-83)	NS	<0.001	<0.001

(*p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001)

Table 5 : Evaluation of pain with observer scale, in correlation with the number of patients at each time.

(mean + SD, range)

PATIENTS P/MO/MD	TIME Mo	PLACEBO (mm)	MORPHIN E (mm)	MIDAZOLAM (mm)	MD/P	P	MO/P MD/MO
11/11/ 11		3.0 + 0.0 (3-3)	3.0 + 0.0 (3-3)	3.0 0.0 (3-3)	NS	NS	NS

11/11/	5	M5	2.1 = 0.9*	2.5 + 0.7*	1.4 + 1.3*	NS	NS	NS
			(0-3)	(1-3)	(1-3)			
11/11/	6	M15	2.0 + 0.4*	1.9 + 0.5*	1.8 + 1.5*	NS	NS	NS
			(1-3)	(1-3)	(0-3)			
11/11/	10	M30	2.1 + 0.9**	1.4 + 0.5**	2.4 + 0.7*	NS	0.005	0.03
			(1-4)	(1-2)	(1-3)			
9/11/	11	M60	2.8 + 1.0	0.5 +	2.5 + 0.7	NS	0.001	0.001
			(1-4)	0.5***	(1-3)			
				(0-2)				
5/11/	9	M120	3.6 + 0.9	0.3 +	2.7 + 1.1	NS	<0.001	<0.001
			(2-4)	0.5***	(0-4)			
				(0-1)				

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$)

Table 6 : Evaluation of behaviour of patients received Midazolam, (mean + SD, range and number of patients able to be evaluated).

PARAMETERS TIME

	Mo	M5	M15	M30	M60	M120
Sedation	0	2.5***	3.2***	2.8***	2.0***	0.9**
	0	1.9	1.0	0.9	0.9	0.7
	0	0-4	1-4	1-4	1-3	0-2
	11/11	11/11	11/11	11/11	11/11	11/11
Orientation	2	1.6	0.8**	0.9**	1.7	2
	0	0.9	1.0	0.8	0.5	0
	2	0-2	0-2	0-2	1-2	2
	11/11	5/11	6/11	9/11	11/11	11/11
Cooperatio n	2	1.6	1.5	2.0	1.9	2
	0	0.9	0.5	0	0.3	0
	2	0-2	1-2	2	1-2	2
	11/11	5/11	6/11	9/11	11/11	11/11
Memory	0	0.4	1.2**	0.7**	0.3	0
	0	0.9	0.7	0.5	0.5	0
	0	0-2	0-2	0-1	0-1	0
	11/11	5/11	5/11	9/11	11/11	11/11
Weakness	0.3	2.2**	2.5***	2.2***	1.8**	1.6**
	0.5	1.4	1.0	1.0	1.0	0.9
	0-1	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
	11/11	11/11	11/11	11/11	11/11	11/11

(*p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001)

Table 7 : Distribution of patients received Midazolam and able to be estimated at every time in each degree of

parameter.

PARAMETER (DEGREE)	PATIENTS / TIME					
	Mo	M5	M15	M30	M60	M120
Sedation						
0= allert	11	3	-	-	-	3
1= allert but tired	-	1	1	1	4	6
2= drowsy	-	-	1	2	3	2
3= sleepy but rousable	-	1	4	6	4	2
4= sleepy not rousable	-	6	5	2	-	-
Orientation						
0= none	-	-	1	4	3	-
1= confused	11	4	2	2	8	11
2= orientated	-	-	-	-	-	-
Cooperation						
0= none	-	-	-	-	-	-
1= moderate	11	5	3	9	10	11
2= good	-	-	-	-	-	-
Amnesia						
0= no amnesia	11	4	1	3	8	11
1= confused	-	-	3	6	3	-
2= amnesia	-	1	2	-	1	-
Weakness						
0= none	7	3	1	1	1	1
1= mild	4	-	1	1	3	4
2= moderate	-	-	1	4	4	3
3= severe	-	8	8	5	3	2

INFLUENCE OF EPIDURAL MIDAZOLAM ON THE HYPERGLYCAEMIC AND ADRENOCORTICAL FOLLOWING LOWER ABDOMINAL SURGERY

Bathrellou Stayroula

Askitopoulou Helen, MD PhD, Professor of Anesthesiology,
University of Crete

Kastanas Elias, Assosiated Professor

Ferderigou Angelica

Petropoulou Olivia

Violari Magda

Department of Anesthesiology

Memorial Cancer Hospital “METAXA”, Piraeus

Adress reprint request to:

Stayroula Bathrellou, MD,
Agn. Stratiotou 4-26, Kallithea 176 73,
Athens, Greece

SUMMARY

In a double-blind prospective study, 24 women (hysterectomies) and 9 men (prostatectomies) were allocated randomly to receive epidurally either physiological saline 10 ml (group Placebo), or 0.05 mg/kg Morphine in 10 ml saline (group Morphine) or 0.1 mg/kg Midazolam in 10 ml saline (group Midazolam) on the appearance of postoperative pain. The following variables were measured before and at 30, 60 and 120 min after the infusion: pain intensity (VAS), systolic arterial pressure, heart rate, end-tidal CO₂, blood glucose and serum cortisol concentrations and side effects. No differences were observed on postoperative pain between placebo and Midazolam group, since pain was well relieved in Morphine group. The increase in glucose and cortisol were not influenced in any group and there were no differences between groups. Sedation was observed only in Midazolam group. Epidural Midazolam has no effect on postoperative pain and stress response.

Key Words: *Midazolam, epidural analgesia, postoperative pain, stress response.*

INTRODUCTION

Postoperative pain constitutes one of the mechanisms involved in the endocrine-metabolic response to surgery¹. Pain sometimes leads to increased anxiety, which in turn, can exacerbate the pain response. Treatment of the anxiety with benzodiazepines (BZs) may reduce this response². Afferent neurogenic stimuli from the surgical area are of major importance in the release of stress response to surgery³. It is well established that alteration of afferent input from the operating field can modify or attenuate these changes to some extent¹. Several lines of evidence suggest that the pain-evoked activation of the sympathetic nervous system may be modulated at the level of the spinal cord by local acting drugs or by a variety of local receptor systems, as are those of opioids^{1,4}. The distribution of GABA-BZ receptors in the dorsal horn of the spinal cord and on fine-diameter primary afferents⁵ pathways in the spinal cord⁶.

This study investigates the influence of epidural Midazolam, given postoperatively for pain relief, on the adrenocortical and hyperglycaemic response and compares the effects with those of epidural Morphine and Placebo.

PATIENTS AND METHODS

Thirty-three patients, ASA I-II, 24 women, undergoing abdominal hysterectomy, and 9 men, undergoing abdominal prostatectomy, gave informed consent to enter the study, which was approved by the local committee. None of the patients was suffering from any systemic disease nor had they received any medication including hormonal or analgesics and sedatives.

All operations began between 8 a.m. and 11 a.m., and the surgery was undertaken by one team of surgeons using a standard approach. On arrival in the operating room the duration of preoperative starvation was determined and a central line, for blood sampling, was introduced under local anesthesia through an arm vein, in addition to a normal intravenous line for the administration of fluids and drugs. With the patient in the lateral position, an extradural catheter with filter was inserted at the level of the L1-L2 space to a central direction. Catheter was tested with the method of the loss of resistance.

Anesthesia was induced with a sleep dose of pentothal (7 mg/kg), the trachea intubated with the aid of atracurium (0.8mg/kg) and analgesia was achieved with alfentanil (0.05 mg/kg). Muscle paralysis was kept at 90% twitch depression with bolus atracurium administration of 0.5 mg/kg and analgesia was provided by alfentanil 0.500 mg, as required to maintain cardiovascular stability. Patients lung ventilated with nitrous oxide and oxygen at concentration 65:35% using a soxyl ventilator. Tidal volume was

about 10 ml/kg, respiratory rate about 10 breaths/min and end-tidal CO₂ about 4.0%. Isotonic saline (0.9%) solution was given during anesthesia from the peripheral vein (10 ml/kg/h) and from the central line (1 ml/h). Postoperatively the flow rate was 3-4 ml/kg/h from the peripheral vein until the end of the study, where it was replaced by Ringer's solution. No blood transfusion was administered and urinary loss was about 70-100 ml/h.

Ending the surgery patients were carried and kept in the recovery room, place with the same temperature as the operating room (about 22°C), until the end of the study. There, the 24 women and the 9 men of the study were blindly divided into three groups, of 8 females and 3 males each one. When patients expressed pain of 65-75 mm of VAS (Visual Analogue Scale), they received epidurally either 10 ml saline (group Placebo, P) or 0.05 mg/kg Morphine diluted in 10 ml saline (group Morphine, MO) or 0.1 mg/kg Midazolam diluted in 10 ml saline (group Midazolam, MD). Each solution was prepared in advanced by a nurse, who noted and only knew the number of the patient and the administered drug.

Every patient's study was considered as ending at any time he asked for analgesia again. Twenty-four hours after epidural administrations the function of the epidural catheter was tested with 10 ml Lidocaine 2% and it was removed up. In the case of malfunction of the catheter, the patient was excluded from the study and another patient was included. On the third postoperative day the skinfold thickness of the patients were measured and the percentage of fat to body weight calculated, as it was also done on the day before surgery⁷.

Blood samples for the measurement of serum cortisol and blood glucose were taken from the central vein, after emptying the dead space of the indwelling catheter, immediately at patient's arrival into operative room (Do), 30 in (D30) and 60 min (D60) after the

skin incision, and thereafter before the administration of solutions (Mo), 30 min (M30), 60 min (M60) and every hour (Mh) until the end of the study. Systolic arterial pressure, heart rate, end-tidal CO₂, pain scores, using VAS, and side effects were estimated at the same times as the blood samples were collected.

The samples were immediately centrifugated and stored in the cold (18°C) until determinated. Blood glucose levels were estimated by enzymatic procedures (glucose-oxidase), reference range 60-110 mg/dL and serum cortisol levels by flurescence polarisation immunoassay on TDX ABBOT diagnostics, reference range 70-150 µg/dL a.m. and 20-90 µg/dL p.m.. All these determinations were performed by the same clinical chemist.

Demographic data and results were expressed as mean + SD. Statistical analysis was done using ANOVA (one way analysis of variance) and Student's-test was employed to examine intragroup and intergroup variations. A probability ≤ 0.05 was accepted as a significant difference.

RESULTS

Details of the patients studied are shown in table 1. There were no significant difference between the three groups of patients. The study lasted about 120 min, since all patients of Placebo group and the most of Midazolam group (8) asked for analgesia until this time. Analytically, all patients were estimated until time M30, thereafter 9 patients of Placebo group and all of the others two groups were estimated at the time M60, since only 5 patients of the Placebo group and 8 of the Midazolam group and all of Morphine group were measured until the time M120. Nevertheless the regard to the protocol of the study, the administered drug was soon recognized, because patients who received Midazolam felt in sleep, since those in Morphine group appeared progressive relief and those in Placebo group appeared pain.

The values of glucose and cortisol levels are given in table 2. The levels of these substances were elevated at all times after the incision and followed the recognized pattern⁸, but there was no significant difference between the groups at any time, except the difference between Placebo and Morphine group at the time M120,

which difference must be offered to the small number of patients in Placebo group.

The values of systolic arterial pressure (SAP), heart rate and end-tidal CO₂ are indicated in table 3. There were no significant differences between the group at any time intraoperatively. Heart rate and end-tidal CO₂ values were comparable in all groups at any time postoperatively. But, SAP values were significantly different between Midazolam and Placebo group and between Morphine and Placebo group at all times after epidural administrations, since there weren't significant differences between Midazolam and Morphine group except the measurement at time M30, where most of the patients of Midazolam group were sleepy. Intragroup differences weren't observed neither in SAP nor in heart rate and end-tidal CO₂ in all the three groups of the study.

Pain scores and the percentage of side effects are shown in table 4. Sedation was observed only in Midazolam group and it was considered as side effect, in the cases where patients were sleepy, None other side effect was found.

DISCUSSION

The results of this study show clearly that the administration of Midazolam 0.1 mg/kg epidurally had no effect on stress response, already released by the surgical trauma, as it was also observed after the infusion of Morphine and Placebo. The analgesic effect of epidural Midazolam was far different from that of Morphine and similar to that of Placebo. The main effect of epidural Midazolam was sedation, since Morphine's action was analgesia.

It is well established that alleviation of postoperative pain following lower abdominal surgery by administration of 6 mg Morphine in the epidural space did not inhibit the cortisol and glucose responses, indicating that pain stimuli have only a minor role in the release of these responses^{9,10}. Our results are consistent with those of the above reports, since epidural administration of about 40 mg Morphine produced a very slight reduction of cortisol and glucose levels. Furthermore, the similar influence of Placebo to that of Morphine on stress response support this hypothesis.

In man the influence of intraspinal administered Midazolam on stress response has been investigated by Cripps and Goodchild (intrathecal Midazolam 2 mg), who didn't observe any influence¹¹. It could be argued that epidural Midazolam might act via systemic circulation, because it must be absorbed via epidural veins since it produced sedation, effect that hadn't be observed by previous mentioned investigators using intrathecal route. But Midazolam, even intravenously administered at higher doses, has no effect on stress response, as Dawson and Sear¹² had observed giving a bolus dose of Midazolam (20 mg) for induction in anesthesia in abdominal hysterectomies. Perhaps our results can't be compared with those of Dawson and Sear due to the different plans of the studies and to more painful intraoperative stimuli that existed in their study. Crozier et al¹³, performing total intravenous anesthesia with continuous infusion of Midazolam for minor surgery, observed a reduction of cortisol and catecholamine levels, suggesting a central action of Midazolam on the hypothalamus-pituitary-adrenal cortex axis in the presence of moderate painful stimuli. But the dose administered in their study was significantly higher than that of our study, experimental studies have shown that Midazolam acting through a central or spinal GABA interaction blocks the catecholamine response without having any effect on the cortisol response to surgical or electrical stimuli^{14,15}.

The differences, that were observed regarding the blood pressure, weren't surprising, since both Midazolam and Morphine, according to their pharmacological properties^{16,17}, produced a small fall in blood pressure which, however, was significant compared with Placebo action.

In conclusion, our results demonstrate that epidural Midazolam, in subanesthetic doses, acts according its pharmacological properties

sedation but hasn't neither analgesic nor any influence on stress response.

REFERENCES

1. Kehlet H. : Modification of responses to surgery by neural blockade: Clinical implications. In Cousins MJ and Bridenbaugh PO (eds) : Neural Blockade 2nd ed. Lippincott Company, 1988, pp 145-188.
2. Dodson ME : Postoperative pain-physiology, natural history and psychology. The management of postoperative pain. Current topics in anaesthesia. London, Adward Arnold, 1985, pp 1-30.
3. Kehlet H., Brandt MR., Rem J. : Role of neurogenic stimuli in mediating the endocrine-metabolic response to surgery. J Parent Ent Nutr, 1980, 4: 152.

4. Hall GM : The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. *Ann R Col Surg*, 1985, 67: 25-29.
5. Whitwan JG : Editorial : Benzodiazepine receptors. *Anaesthesia*, 1983, 38 : 93-95.
6. Niv D., Whitwam JG.. Loh L. : Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. *Br J Anaesth*, 1983, 55: 541-547.
7. Durnin JVGA, Womersley : Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 1 to 72 years. *Br J Nutr*, 1974, 32: 77.
8. Hall GM., Young C., Holdcroft A., Alaghband-Zadeh J. : Substrates mobilisation during surgery. *Anaesthesia*, 1978, 33: 294-30.
9. Christensen P., Brandt MR., Rem J., Kehlet H. : Influence of extradural morphine on the adrenocortical and hyperglycaemic response to surgery. *Br J Anaesth*, 1982, 54: 23.
10. Rudberg H., Hakanson E., Anderberg B., Jorfeldt T., Martensson J., Schildt B.: Effects of the extradural administration of morphine or bupivacaine on the endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1984, 56: 233-8.
11. Cripps TP, Goodchild CS. : Intrathecal midezolam and the stress response to upper abdominal surgery. Adrenocortical, glycaemic and analgesic effects. *Clin J Pain*, 1988, 4: 125-128.
12. Dawson D., Sear JW. : Influence of induction of anaesthesia with midazolam on the neuro-endocrine response to surgery. *Anaesthesia*, 1986, 41: 268-271.
13. Crozier TA., Beck D., Schlaeger M., Wuttke W., Kettler D. : Endocrinological changes following etomidate, midazolam or methoexital for minor surgery. *Anesthesiology*, 1987, 66: 628-635.
14. Glisson SN., Haddad W., Kubak MA., Hieber MF. : Midazolam action on catecholamine, cortisol and renin responses to surgical

- stress in dogs. Anesthesiology 59: 3: A239, 1983.
15. Gaumann DM., Yaksh TL., Tyce GM. : Effects of intrathecal morphine, clonidine and midazolam on the somatosympathoadranal reflex response in halothane-anesthetized cats. Anesthesiology, 73: 425-432, 1990.
16. Jaffe JH., Martin WR.: Opioid analgesics and antagonists. In Goodman and Gilman's (eds): The pharmacological basis of Therapeutics 8th ed, New York, Pergamon Press, 1990, pp. 485-521.
17. Reves JG, Fragen RJ, Vinik RH, Greenblatt DJ : Midazolam : Pharmacology and uses. Anesthesiology, 1985, 62: 310-324.

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΩΝ (ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗΣ) ΣΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ. ΔΙΠΛΗ - ΤΥΦΛΗ ΜΕΛΕΤΗ.

Σταυρούλα Μπαθρέλλου, Αναισθησιολόγος

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι σκευάσματα που χρησιμοποιούνται ευρέως και ασφαλώς στη κλινική πράξη. Η μεγάλη πυκνότητα των υποδοχέων του γαμυνοβουτυρικού οξέος και των βενζοδιαζεπινών στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού θέτουν την υπόθεση της δυνατότητας επίδρασης των βενζοδιαζεπινών στη διαμόρφωση του πόνου στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Στην παρούσα μελέτη διερευνάται η αναλγητική η επίδραση της επισκληρίδιας χορήγησης Μιδαζολάμης στο μετεγχειρητικό πόνο και στη μεταβολική και ενδοκρινική απάντηση του οργανισμού στο χειρουργικό τραύμα σε σύγκριση με Placebo και Μορφίνη.

Περιελήφθηκαν 33 ασθενείς ηλικίας 35-65 ετών και βάρους περίπου 48 ± 4 kgr και ASA I-II οι οποίοι υποβλήθηκαν σε γυναικολογικές και ουρολογικές επεμβάσεις. Οι ασθενείς

κατανεμήθησαν σε τρεις ομάδες, με τυφλό τρόπο, ώστε κάθε ομάδα να περιλαμβάνει οκτώ γυναίκες και τρεις άνδρες στους οποίους χορηγήθηκε επισκληρίδια ή 10 NaCl (ομάδα Placebo) ή Μορφίνη 0.05 mg/kg διαλυμένη σε 10 ml NaCl (ομάδα Μορφίνης) είτε Μιδαζολάμη 0.1 mg/kg διαλυμένη σε 10 mlCl (ομάδα Μιδαζολάμης).

Η μελέτη διαιρείτο σε τρεις περιόδους. Την προεγχειρητική, όπου καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, η κλινικο-εργαστηριακή τους κατάσταση και η διάρκεια της προεγχειρητικής νηστείας, την διεγχειρητική περίοδο όπου σημειώθηκαν τα ζωτικά σημεία και μετρήθηκαν τα επίπεδα της γλυκόζης, της κορτιζόλης και του γαλακτικού οξέος στις ώρες πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, 30 λεπτά και 60 λεπτά μετά και την μετεγχειρητική περίοδο. Η περίοδος αυτή διαιρέθηκε σε δύο μέρη. Το πρώτο που διήρκεσε από την εμφάνιση του μετεγχειρητικού πόνου και την επισκληρίδια χορήγηση των διαλυμάτων μέχρι την εκ νέου εμφάνιση πόνου. Στο μέρος αυτό εκτιμήθηκαν η ένταση του πόνου, η συμπεριφορά των ασθενών (υπνηλία, προσανατολισμός, συνεργασία, μνήμη), τα ζωτικά σημεία και οι παρενέργειες στους χρόνους πριν την επισκληρίδια χορήγηση, στα 5, 15, 30, 60 λεπτά και κάθε ώρα μετά έως την εμφάνιση του νέου πόνου. Επίσης, μετρήθηκαν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος, κορτιζόλης και γαλακτικού οξέος στους χρόνους πριν την επισκληρίδια χορήγηση, στα 30 λεπτά, στα 60 λεπτά και κάθε ώρα μετά. Το δεύτερο μέρος της μετεγχειρητικής περιόδου άρχιζε με την εμφάνιση του νέου πόνου και την ενδομυϊκή χορήγηση 0.1 mg/kg Μορφίνης και τελείωνε 60 λεπτά αργότερα. Σ' αυτές τις δυο χρονικές στιγμές εκτιμήθηκαν όλες οι παράμετροι που αναφέρθηκαν. Η ένταση του πόνου, η

συμπεριφορά των ασθενών και οι παρενέργειες εκτιμήθηκαν περίπου για 24 ώρες μετά την επισκληρίδια χορήγηση.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με ανάλυση διακύμανσης μιας κατεύθυνσης (one-way ANOVA) και Student's t-test με στατιστική σημαντικότητα $p<0.05$.

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η Μιδαζολάμη όταν χορηγηθεί επισκληρίδια δρα σύμφωνα με τις φαρμακολογικές ιδιότητές της προκαλώντας υπνηλία και υποτονία (μυοχαλάρωση) που συνοδεύονται όμως από ακαθόριστη ανησυχία. Τα διαλύματα που χορηγήθηκαν, παρά την τυφλή μέθοδο, αναγνωρίζοντο αμέσως καθ' ότι η χορήγηση της Μιδαζολάμης ακολουθείτο από υπνηλία και πόνο της Μορφίνης από ανακούφιση του πόνου και αυτή του Placebo από πόνο. Η διάρκεια της αναλγητικής δράσης ήταν παρόμοια στις ομάδες Placebo και Μιδαζολάμης (90 και 113 λεπτά), ενώ στην ομάδα της Μορφίνης ήταν μεγάλη (16 ώρες). Δεν υπήρξε καμμία επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης, κορτιζόλης και του γαλακτικού οξέος και στις τρεις ομάδες.

Συμπεραίνουμε ότι η Μιδαζολάμη, όταν χορηγείται επισκληρίδια, δεν έχει καμμία επίδραση στο μετεγχειρητικό πόνο και στην απάντηση του οργανισμού στο stress της επέμβασης.

8. SUMMARY

THE ANALGESIC EFFECT OF BENZODIAZEPINES (MIDAZOLAM) ON SURGICAL PATIENT.

Stavroula Bathrellou, Anesthesiologist

Benzodiazepines are among the most widely used therapeutic agents throughout the world. The high density of GABA-benzodiazepine receptors in the superficial dorsal horn suggests a possible involvement of benzo-diazepines in the

modulation of spinal pain processes. The modulatory effect of epidural Midazolam on postoperative pain and on metabolic and endocrine response to surgery was investigated in this study in comparison with placebo and Morphine.

Thirty three patients, ranged between 35 and 65 years old, mean weight 48 ± 4 kg and A.S.A. classed I-II, scheduled for gynecological surgery and prostatectomy were divided into three groups in a blind way fashion. Each group (8 females and 3 males) received epidurally for complaint of first postoperative pain, either 10 ml NaCl (control group: P), or morphine 0.05 mg/kg diluted in 10 ml NaCl (standard analgesic drug, group M) or midazolam 0.1 mg/kg (group MD) diluted in 10 ml NaCl.

The study consisted of three periods. The preoperative period, where the demographic data of patients and the duration of preoperative starvation were checked, the intraoperative period, where vital signs and the blood levels of glucose, cortisol and lactate acid were measured before the induction in anesthesia, at 30 min and at 60 min after, and the postoperative period. This period was divided into two parts. The first one ended from the appearance of postoperative pain and the epidural administration of each solution until pain's re-appearance again. In this part pain intensity, patient's behaviour (sedation, orientation, cooperation, memory), vital signs and side effects were checked, before the epidural administration, at 5, 15, 30, 60 min and thereafter at every hour until the new pain. Also blood glucose, cortisol and lactate acid were measured before the epidural administration, at 30 min, 60 min and every hour after. The second part of the postoperative period began with the appearance of new pain and the intramuscular injection of 0.1 mg/kg Morphine and finished at 60 min later. At this two moments all parameters, above mentioned, were checked again. Pain intensity, patients behaviour and side

effects were evaluated about 24 hours after epidural administration.

Data were analysed using one-way analysis of variance and Student's t-test, as appropriate, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Our results indicated that epidural Midasolam acted according its pharmacological properties producing sedation and weakness (myorelaxation) accompanied by a indefinite anxiety. Administered solutions were immediately recognized, since Midasolam's administration was followed by sedation and pain, Morphine's one by relief of pain and this of Placebo by pain. The duration of analgesic effect was similar in Placebo and Midasolam groups (90 min and 113 min), since in group of Morphine was very long (16 hours). There were no influence on glucose, cortisol and lactate acid levels in all three groups.

We concluded that Midazolam, given epidurally, has no effect on postoperative pain and stress response to surgery.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.** Merskey H: Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979, 6:249-252.
- 2.** Sternbach RA: Acute versus chronic pain. In: Wall PD, Melzack R. (eds): *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984, pp: 173-177.
- 3.** Cousins MJ: Introduction to acute and chronic pain. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade Pain Management* 2nd ed, Lippincott, Philadelphia, 1988, pp: 739-752.
- 4.** Brena SF, Chapman SL: Acute versus chronic pain states: The learned pain syndrome. *Clinics in Anaesthesiology*, 1985, 3;1:41-55.

5. Melzack R: The Puzzle of Pain. Basic/Harper Torchbooks, New York, 1973.
6. Cancer Pain Relief. World Health Organization, Geneva, 1986.
7. Pert C, Snyder S: Opiate receptors: Demonstration in nerve tissue. *Science*, 1973, 179:1011-1014.
8. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 1975, 258:577-579.
9. Wang JK: Antinociceptive effect of intrathecally administered serotonin. *Anesthesiology*, 1977, 47:269-272.
10. Islas JA, Astorga J, Larebo M: Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg*, 1985, 64:1161-1162.
11. Yaksh TL, Ramana Reddy SV: Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alfa-adrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology*, 1981, 54:451.
12. Monks RC: The use of psychotropic drugs in human chronic pain: a review. 6th World Congress of the International College of Psychosomatic Medicine. Montreal, Canada, Sept. 15, 1981a.
13. Mohler H, Okada T: Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science* 1977, 198:849.
14. Haeffely W, Polc P: Physiology of GABA enhancement by benzodiazepines and barbiturates. In: Olsen RW and Venter JC (eds): Benzodiazepines-GABA receptors and chloride channels; structural and functional properties. Alan R Liss. New York, 1986, pp: 97-133.
15. Whitwam JG: Editorial: Benzodiazepine receptors. *Anaesthesia*, 1983, 38:93-95.
16. Walser A, Benjamin LE Sr, Mason C, Schwarz R, Fryer RI: Quinazolines and 1, 4-benzodiazepines. 84, Synthesis and reactions of imidazo (1, 5-a) - benzodiazepines. *J Org Chem* 1978,

43:936-944.

17. Niv D, Whitwam JG, Loh L: Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. *Br J Anaesth*, 1983, 55:541-547.
18. Rigoli M: Epidural analgesia with benzodiazepines. In Tiengo M and Cousins MJ (eds): *Pharmacological basis of anaesthesiology: Clinical pharmacology of new analgesics and anaesthetics*. Raven Press, New York, 1982, pp: 69-76.
19. Melzack R, Abbott FV, Zackon W, Mulder DS, Davis MW: Pain on surgical ward: a survey of the duration and intensity of pain and the effectiveness of medication. *Pain* 1987, 29, 67.
20. Ready LB, Oden R, Chadwick HS, Benedetti C, Rooke GA, Caplan R, Wild LM: Development of an anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology*, 1988, 68:100-106.
21. Buillingham RES: Optimum management of postoperative pain. *Drugs*, 1985, 29, 376.
22. Oden R: Acute postoperative pain: incidence, severity and the etiology of inadequate treatment. *Anesth Clin North Am* 1989, 7:1-15.
23. Bryan-Brown CW: Development of pain management in critical care. In Cousins MJ, Phillips GD: *Acute pain management*, New York, Churchill Livingstone, 1983.
24. Weis OF, Sriwatanakul K, Alloza JL, Weintraub M, Lasagna L: Attitudes of patients, house staff and nurses toward postoperative analgesic care, *Anesth Analg*, 1983, 62:70-74.
25. Donovan BD: Patient attitudes to postoperative pain relief. *Anaesth Intensive Care*, 1983, 11:125.
26. Marks RA, Sachar EJ: Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. *Ann Int Med*, 1978, (2):173-181.
27. Wilmore DW, Long JM, Mason AD, Pruitt BA: Stress in surgical patients as a neurophysiologic reflex response. *Surg. Gynaecol*

Obstet, 1976, 142:257-269.

28. Kehlet H: The endocrine Metabolic response to postoperative pain. *Acta Anaesth Scand, Suppl*, 1982, 74, 173-175.
29. Finley RJ, Kerri-Stando M, Boyd D: New analgesic agents and techniques shorten postoperative hospital study. *Pain*, 1984, 2:S397.
30. Peck CL: Phychological factors in acute pain management. In Cousins MJ and Phillips GD: *Acute pain management*, New York, Churchill Livingstone, 1986.
31. Winefield H, Katsikitis M, Hart L, Rounsefell B: Postoperative pain experiences: relevant patient and staff attitudes. *J Psychosom Res*, 1990, 34;543-552.
32. Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain*, 1988, 33:289-290.
33. Besson JM, Chaouch A: Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev*, 1987, 67:167-186.
34. Bloom FE: Neurohumoral tranzmission and the central nervous system. In Goodman and Gilman´s (eds): *The pharmacological basis of therapeutics* 8th ed, New York, Pergamon Press, 1990, p. 244-267.
35. Barchas JD, Akil H, Elliot GR: Behavioral neurochemistry: neuroregulators and behavioral states. *Science* 1978, 200:964:973.
36. Dodson ME: Postoperative pain-physiology, natural history and psychology. The management of postoperative pain. *Current topics in anaesthesia*. London, Adward Arnold, 1985. pp: 1-30.
37. Melzack R: Psychological aspects of pain. Implications for neural blockade. In Cousins MJ and Bridenbauch PO (eds): *Neural Blockade* 2nd ed. Lippincott Company, 1988, pp: 845-860.
38. Yaksh TL: Neurologic mechanism of pain. In Cousins MJ and Bridenbauch PO (eds): *Neural Blockade* 2nd ed. Lippincott Company, Philadelphia, 1986, pp: 791-844.

- 39.** Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM, Villanueva A: Aspects of sensory processing through convergent neurons. In Yaksh TL (ed) Spinal afferent processing. New York, Plenum Press, 1988, 467-504.
- 40.** Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 1965, 150:971-979.
- 41.** Kehlet H: Modification of responses to surgery by neural blockade: Clinical implications. In Cousins MJ and Bridenbaugh PO (eds): Neural Blockade 2nd ed. Lippincott Company, 1988, pp: 145-188.
- 42.** Snyder SH: Drug and neurotransmitter receptors in the brain. *Science*, 1984, 224:22-31.
- 43.**Coderre TJ: Physiologic consequences of tissue injury and acute pain. In Benumof JL, Sandler AN (eds): Current concepts in acute pain control. *Anesth CI N. America*, 1992, 10(2): 247-269.
- 44.** Colman RW: Surface-mediated defense reactions. The plasma contact activation system. *S Clin Invest*, 1984, 73:1249.
- 45.** Breslow MJ: Neuroendocrine responses to surgery. In Breslow MJ, Miller CF, Rogers M (eds): Perioperative management 8th ed. Pergamon Press, New York, 1990, pp. 180-193.
- 46.** Biebuyck MB: The metabolic response to stress: An overview and update, *Anesthesiology*, 1990, 73:308-327.
- 47.** Hume DM, Egdahl RH: The importance of the brain in the endocrine response to injury. *Am Surg* 1951, 150:697-712.
- 48.** Miller CF, Martin JL: Changes in Lung function following anesthesia and surgery. In Breslow MJ, Miller CF, Rogers M (eds): Perioperative management 8th ed. Pergamon Press, New York, pp. 180-193.
- 49.** Hall GM: The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. *Ann R Col Surg*, 1985, 67:25-29.
- 50.** Benedetti C: Intraspinal analgesia: an historical overview. *Acta*

Anaesthesiol Scand, 1987, 31 (suppl): 85:17-24.

51. Lehmann KA: Methods for postoperative acute pain management Acta Anaesthesiol Belg 1988, 2 (suppl): 39:53-61.
52. Besson JM: What the brain tells to the spinal cord? electrophysiological and behavioural approaches. Acta Anaesth Belg 1988, 2 (suppl): 39:87-90.
53. Terenius L: The endogenous opioids and other peptides. In Wll PD and Melzack R (eds): Textbook of Pain, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984, pp. 110-118.
54. Breivik H, Stenseth R, Apalseth K, Spillberg AM: Piroxicam, acetylsalisyllic acid and placebo for postoperative pain. Acta Anaesthesiol Scand, 1984, 28:37.
55. Woolf CJ, Wiesenfeld Hallin Z: The systemic administration of local anesthetics produces a selective depression of C-fferent fiber evoked activity in the spinal cord. Pain, 1985, 23:361-34.
56. Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control systems: brain stem spinal pathways and endorphin circuitry. Ann Rev Neurosci, 1984, 7:309-338.
57. Judkins KC, Harmer M: Haloperidol as an adjunct analgesic in the management of postoperative pain. Anaesthesia, 1982, 37:1118.
58. Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Buckingham B: Supression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen and acetaminophen plus codeine. J Clin Pharmacol, 1983, 23, 37.
59. Manriquez RG, Pallares V: Continuous branchial plexus block for prolonged sympathectomy and control of pain. Anesth Analg, 1978, 57, 128.
60. Gourlay GK, Cousins MJ: Strong analgesics in severe pain. Drugs, 1984, 28, 79.
61. Dundee JW, Love WL, Moore J: Alterations in response to

somatic pain associated with anaesthesia. XV. Further studies with phenothiazine derivates and similar drugs. Br J Anaesth, 1963, 35, 597.

62. Tewes PA, Taylor DR, Bourke DL: Postoperative pain management. In Breslow MJ, Miller CF, Rogers M (eds): Perioperative management 8th ed. Pergamon Press, N. York, 1990, pp. 164-179.
63. Bowers KS: Pain, anxiety and perceived control. J Consult Clin Psychol, 1968, 32:596.
64. Voshall B: The effects of preoperative teaching on postoperative pain. Top Clin Nurs 1980, 2:39-43.
65. Smith MJ, Hutchins RC, Hennenberger D: Transcutaneous neural stimulation use in postoperative knee rehabilitation. Am J Sports Med 1983, 11:75-82.
66. Bridenbaugh PO: Postoperative analgesia. Acta Chir Scand 1988, suppl 550:177-181.
67. Wolff BB: Behavioural measurement of human pain. In Stenbach RA (ed): The physiology of pain. Raven Press. New York, 1978, pp. 129-168.
68. Dodson ME: The methodology of studies of postoperative pain and analgesia. In the Dodson ME (ed): The management of postoperative pain. Current topics in anaesthesia. London, Edward Arnold, 1985, pp. 31-53.
69. Katz J, Melzack R: Measurement of pain. In Benumof JL, Sandler AN (eds): Current concepts in acute pain control. Anesth Cl N. America, 1992, 10(2):229-246.
70. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE: Pain measurement: an overview. Pain, 1985, 22:1-31.
71. Huskisson EC: Measurement of pain. Lancet ii, 1984, 1127.
72. Payne KA: Epidural versus intramuscular pethidine in postoperative pain relief. South African Medical Journal, 1983, 63, 196.

73. Melzack R: The McGill pain questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*, 1975, 1, 279.
74. Gupta PK, Dundee JW: Morphine combined with doxapram or naloxone. *Anaesthesia*, 1974, 29, 33.
75. Fink BR: History of neural blockade. In Cousins MJ and Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade* 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1988, pp. 3-24.
76. Staren ED, Cullen ML: Epidural catheter analgesia for the management of postoperative pain. *Surg Gynaecol Obst* 1986, 162:389-404.
77. Wang JK, Naus LA, Thomas JE: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*, 1979, 50, 149.
78. Behar M, Olshwang D, Magora E, Davidson JT: Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet I*, 1979, 527.
79. Yaksh TL: Spinal opiates: a review of their effect on spinal function with emphasis on pain processing. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987, 31: (suppl) 85:25-37.
80. Cousins MJ, Bromage PR: Epidural neural blockade. In Cousins MJ and Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade* 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1988, pp: 253-360.
81. Dodson ME: Epidural and intrathecal injection. In Dodson ME (ed): *The management of postoperative pain. Current topics in anaesthesia No 8*. Edward Arnold, London, 1985, pp.148-185.
82. Murphy TM: Spinal, Epidural, and Caudal Anesthesia. In Miller RD (ed): *Anesthesia* 2nd ed. Churchill Livingstone, 1986, pp. 1061-1111.
83. Jaffe JH, Martin WR: Opioid analgesics and antagonists. In Goodman and Gilman's (eds): *The pharmacological basis of Therapeutics* 8th ed, New York, Pergamon Press, 1990, pp. 485-521

84. Pleury BJ: The pharmacology of analgesic drugs. In the Dodson ME (ed): The management of postoperative pain. Current topics in anaesthesia. London, Edward Arnold, 1985, pp. 75-95.
85. Bailey PL, Stanley TH: Pharmacology of intravenous narcotic analgesics. In Miller RD (ed): Anesthesia 2nd ed, Churchill Livingstone, New York, 1986, pp. 745-797.
86. Calvey TN: Side-effect problems of μ and κ agonists in clinical use. Baillière's Clinical Anaesthesiology, 1987, 1:4:803-827.
87. Beecher HK: The powerful Placebo. An Med Assoc J, 1955, 159:1602-1606.
88. Adler R, Lomazzi F: Mild analgesics evaluated with the submaximum effort tourniquet technique. Psychopharmacologia 1974, 38, 351.
89. Grevert P, Albert LH, Goldstein A: Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. Pain 1983, 16, 129.
90. Seymour RA: The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in postoperative dental pain. Eur J Clin Pharmacol 1982, 23, 441.
91. Rall TW: Hypnotics and sedatives: Ethanol. In Goodman and Gilman's (eds): The pharmacological basis of Therapeutics 8th ed, New York, Pergamon Press, 1990, 244-267.
92. Greenblatt DJ, Shader RJ, Abernethy DR: Current status of benzodiazepines. N. Engl J Med, 1983c, 309:354-358.
93. Richter JJ: Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. Anesthesiology, 1981, 54:66-72.
94. Snyder SH: Drug and Neurotransmitter; Receptors in the brain. Science, 1984, 224:22-31.
95. Æðøéáñäiðýéið Á: Åáiæíæáæåðþíð. Åééçí. Áíáéóð. 1993, 27:38-52

- 96.** Nilsson A, Persson MP, Hartvig P, Wide L: Effect of total intravenous anaesthesia with midazolam/alfentanil on the adrenocortical and hyperglycaemic response to abdominal surgery. *Acta Anaesth Scand*, 1988, 32:379-382.
- 97.** Hall RC, Zisook S: Paradoxial reactions to benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol*, 1981, suppl 11:99S-104S.
- 98.** Walser A, Benjamin LE, Flyn T, Mason C, Schwarz R, Fryer RI: Quinazolines and 1, 4-benzodiazepines. 84, Synthesis and reactions of imidazo (1, 5-a) (1, 4)-benzodiazepines. *J Organ Chem*, 1978, 43:936-944.
- 99.** Cerecke M: Chemical structure and properties of micazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 1983, 16:11S-16S.
- 100.** Ziegler WH, Schalch E, Leisman B, Eckert M: Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hydroxy-metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1983, 16:63S-69S.
- 101.** Reves JG, Fragen RJ, Vinik RH, Greenblatt DJ: Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 1985, 62:310-324.

- 102.** Al-Khudhairi D, Askitopoulou H, Whitwan JG: Acute “tolerance” to the central respiratory effect of midazolam in the dog. *Br J Anaesth*, 1982, 54:953-958.
- 103.** Al-Khudhairi D, Whitwam JG, Chakrabarti MK, Askitopoulou H, Grundy EM, Powrie S: Haemodynamic effects of midazolam and thiopentone during induction of anaesthesia for coronary artery surgery. *Br J Anaesth*, 1982, 54:831-835.
- 104.** Auroy P, Schoeffler P, Maillot C, Haberer JP, Woda A: Chronic intrathecal midazolam. Histological study. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1988, 7:81-82.
- 105.** Armein R, Hetzel W: Pharmacology of drugs frequently used in ICUS: midazolam and flumazenil. *Intensive Care Medicine*, 1991, 17:S1-S10.

- 106.** Goodchild CS, Serrao JM: Intrathecal midazolam in the rat: evidence for spinally mediated analgesia. *Br J Anaesth* 1987, 59:1563-70.
- 107.** Edwards M, Serrao JM, Gent JP, Goodchild CS, Chir B: On the mechanism by which midazolam causes spinally mediated analgesia. *Anesthesiology* 1990, 73:273-277.
- 108.** Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fink MP, Lake R, Fletcher JR: Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med*, 1987, 147:1273.
- 109.** Blichert-Toft M, Christensen V, Engquist A, Fog-Moller F, Kehlet H, Nistrup Madsen S, Skovsted L, Thod J, Olgaard K: Influence of age on the endocrine-metabolic response to surgery. *Ann Surg*, 1979, 190:6:761.
- 110.** Schneider AJL: Assessement of risk factors and surgical outcome. *Surg Clin North Am*, 1983, 63:113.
- 111.** Cousins MJ, Cherry DA, Gourlay GK: Acute and cronic pain: Use of spinal opioids. In Cousins MJ and Bridenbauch PO (eds): *Neural Blockade* 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1988, pp. 955-1029.
- 112.** Dunnill RPH, Colvin MP (eds): *Clinical resuscitative data*, 3rd ed, Blackwell, Oxford, 1984, pp. 135.
- 113.** Durnin JVGA, Womersley: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements of 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*, 1974, 32:77-97.
- 114.** Torda TA, Pybus DA: Extradural administration of morphine and bupivacaine. *Br. J Anaesth*, 1984 56:141.
- 115.** Reinhart K, Dallinger-Stiller G: Midazolam for regional anesthesia. In Steffens J (ed): *Midazolam in Anesthesiology*. International Symposium. Darmstadt, Roche, Basle, 1983, pp. 247.
- 116.** Hug CC: Monitoring. In Miller RD (ed): *Anesthesia* 2nded.

Churchill Livingstone, New York, 1986, pp. 411-463.

117. Data of file, Hofman-La Roche & Co. Limited Company, Basle, Switzerland.
118. Hall GM, Young C, Holdcroft A, Alaghband-Zabeh J: Substrates mobilisation during surgery. *Anaesthesia*, 1978, 33:294-300.
119. Defendis FV: α -aminobutyric acid and analgesia. *TIPS*, 1982, 11:444-6
120. Richards JG, Mohler H: Benzodiazepine receptors: Neuropharmacology, 1984, 23:233-242.
121. Richards JG, Schovh P, Haring P, Takacs B, Mohler H: Resolving GABA A/benzodiazepine receptors: cellular and subcellular localization in the C.N.S. with monoclonal antibodies. *J Neurosci*, 1987, 1866-1886.
122. Costa E, Guidotti A, Mao CC: Mechanism of action of benzodiazepine. In Costa E, Greengard A (eds): Evidence for involvement of GABA in the action of benzodiazepines: studies on rat cerebellum. Raven Press, New York, 1975, pp. 113-130.
123. Hill RC, Mauer H, Buescher H, Roemer D: Analgesic properties of the GABA-mimetic THIP. *J Pharmacol*, 1981, 69:221-225.
124. Leah JD, Malik R, Curtis DR: Actions of midazolam In the spinal cord of cat. *Neuropharmacology*, 1983, 22:1349-56.
125. Madsen JB, Jensen FM, Crawford ME, Tofthal DB: Catheterization of the epidural space in the rabbit. Neuropathological effects of epidural meptazinol and midazolam. *Pain*, 1990, 5:S124.
126. Nishiyama T, Hirasaki A, Odaka Y, Konishi H, Goto I: Epidural midazolam with saline-optimal dose for postoperative pain. *Masui*, 1992, 41:1:49-54.
127. Goodchild CS, Noble J: The effect of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man- a pilot study. *Br J Clin Pharmacol*, 1987, 23:3:279-85.

- 128.** Cripps TP, Goodchild CS: Intrathecal midazolam and the stress response to upper abdominal surgery. Adrenocortical, glycaemic and analgesic effects. *Clin J Pain*, 1988, 4:125-128.
- 129.** Walsh TJ, MacLamb RL, Tilson HA: A comparison of the effects of RO 15 1788 and chlordiazepoxide on hot plate latencies, acoustic startle and locomotor activity. *Psychopharmacology*, 1986, 88:514-519.
- 130.** Rosland JH, Hunskaar S, Hole K: The effect of diazepam on nociception in mice. *Pharmacol-Toxicol*, 1987, 61:111-15.
- 131.** Evans FJ: The placebo response in pain reduction. In Bonica JJ (ed): *Advances in Neurology*. Vol 4. Raven Press, New York, 1974.
- 132.** Holland AJC, Srikantha SK, Tracey JA: Epidural morphine and postoperative pain relief. *Canad Anaesth Soc J*, 1981, 28:5:453-457.
- 133.** Rawal N, Dahlstrom B: Postoperative pain relief by epidural morphine. *Anesth Analg*, 1981, 60:726-31.
- 134.** Boas RA, Cousins MJ: Diagnostic Neural Blockade. In Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade* 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1988, pp 885-898.
- 135.** Serrao JM, Stubbs SC, Goodchild CS, Chir B, Gent JP: Intrathecal midazolam and fentanyl in the rat: Evidence for different spinal antinociceptive effects. *Anesthesiology*, 1989, 70:780-86.
- 136.** Yaksh TL, Rudy TA: Studies on the direct spinal action of narcotics in the production of analgesia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1977, 202:422-428.
- 137.** Moreau JL, Pieri L: Effects of an intrathecally administered benzodiazepine receptor agonist on morphine induced inhibition of a spinal nociceptive reflex. *Br J Pharmacol*, 1988, 93:964-8.
- 138.** Niv D, Davidovich S, Geller E, Urca G: Analgesic and hyperalgesic effects of Midazolam: Dependence on route of

administration. *Anesth Analg*, 1988, 67:1169-73.

139. Maleawski SF, Larscheid P, Cook JM, Mueller GP: Evidence that a benzodiazepine receptor mechanism regulates the secretion of pituitary B-endorpine in rats. *Endocrinology*, 1985, 117:474-480.
140. Mantegazza P, Parenti M, Tammiso R, Vita P, Zambotti F, Zonta N: Modification of the antinociceptive effect of morphine by centrally administered diazepam and midazolam. *Br J Pharmacol*, 1982, 75:569-572.
141. Clavier N, Lombard MC, Besson JM: Benzodiazepine and pain: effects of midazolam on the activities of nociceptive non-specific dorsal horn neurons in the rat spinal cord. *Pain*, 1992, 48:61-71.
142. Moreau JL, Pieri L: Modification of morphine antinociception by intrathecal (IT) administered benzodiazepine receptor ligands. *Br J Pharmacol*, 1987, 92:652P.
143. Fragen RJ, Tobin RN: Does midazolam augment morphine analgesia for postoperative pain. *Anesthesiology*, 1984, 81:A192.
144. Plummer JL, Cmielewski PL, Goyrlay GK, Owen H, Cousins MJ: Antinociceptive and motor effects of intrathecal morphine combined with intrathecal clonidine, noradrenaline, carbachol or midazolam in rats. *Pain*, 1992, 49:145-52.
145. Melzack P, Katz J: Pain measurement in persons in pain. In Wall PD, Melzack P (eds): *Textbook of pain*. 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994, pp 337-351.
146. Zancy JP, Coalson D, Young C, Klafta J, Rupani G, Thapar P, Choi M, Aptelbaum JL: A dose-response study of the effects of intravenous midazolam on cold pressor-induced pain. *Anesth Analg*, 1995, 80:521-5.
147. Al-Kudhairi D, Whitwam JG, McCloy RI: Midazolam and diazepam for gastroscopy. *Anaesthesia*, 1982, 37, 1002-6.
148. Dundee JW, Wilson DB: Amnesic action of midazolam. *Anaesthesia*, 1980, 35:459-460.

- 149.** Rwig K, Asbury AJ, Thornton JA: Midazolam: does it cause resedation? *Anaesthesia*, 1983, 38:898-902.
- 150.** Brisman R: Analgesia and sedation during percutaneous radio-frequency electrocoagulation for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*, 1993, 32(3):400-5.
Dundee JW, Wilson DB: Amnesic action of midazolam. *Anaesthesia*, 1980, 35:459-461.
- 151.** Forster A, Garbaz JP, Suter PM, Gemperle M: Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology*, 1980, 53:494-7.
- 152.** Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JW, East KA, Stanley TH: Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology*, 1990, 73:5:826-830.
- 153.** Daghero AM, Bradley EL, Kissin I: Midazolam antagonizes the analgesic effect of morphine in rats. *Anesth. Analg*, 1987, 66:944-47.
- 154.** Fragen RJ, Meyers SN, Baressi V, Caldwell NJ: Haemodynamic effects of midazolam in cardiac patients. *Anesthesiology*, 1979, 51:S103.
- 155.** Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M: IV midazolam as induction agent for anesthesia. A study on volunteers. *Br J Anaesth*, 1980, 52, 907-911.
- 156.** Driessen JJ, Booiz LHD, Vree TB, Crul JF: Midazolam as a sedative on regional anaesthesia. *Arzneim Forsch*, 1981, 31(II):2245-47.
- 157.** Glisson SN, Haddad W, Kubak MA, Hieber MF: Midazolam action on catecholamine, cortisol and renin responses to surgical stress in dogs. *Anesthesiology* 59:3:A239, 1983.
- 158.** Gaumann DM, Yaksh TL, Tyce GM: Effects of intrathecal morphine, clonidine and midazolam on the

- somatosympathoadrenal reflex response in halothane-anesthetized cats. Anesthesiology, 73:425-432, 1990.
- 159.** Nishiyama T, Odaka Y, Seto L: Total intrevenous anesthesia with continuous infusion of midazolam-study on plasma levels of midazolam and cathecholamines. Masui, 1990, 39:1383-7.
- 160.** Dawson D, Sear JW: Influence of induction of anaesthesia with midazolam on the neuro-endocrine response to surgery. Anaesthesia, 1986, 41:268-271.
- 161.** Crozier TA, Beck D, Schlaeger M, Wuttke W, Kettler D: Endocrinological changes following etomidate, midazolam or methoexital for minor surgery. Anesthesiology, 1987, 66:628-635.
- 162.** Tolson WW, Mason JW, Sachar EJ, Hamburg DA, Handlom JH, Fishman JR: Urinary cathecholamine responses associated with hospital admission in normal subjects. J Psychosom Res, 1965, 8:365-372.

