



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ, ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ

Πτυχιακή εργασία

«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΤΗΤΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΣΤΙΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ»

Μαρία Χριστοφάκη
Αναισθησιολόγος

Φεβρουάριος 2020

Πτυχιακή εργασία

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΤΗΤΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΣΤΙΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ
ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ»**

Τριμελής επιτροπή

Επιβλέπουσα:

Αλεξάνδρα Παπαϊωάννου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μέλη τριμελούς επιτροπής:

Ευμορφία Κονδύλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Παναγιώτης Αγγουριδάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Επείγουσας
Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογοςσελ 7	σελ 7
Συνομογραφίεςσελ 9	σελ 9
Περίληψησελ 11	σελ 11
Summaryσελ 15	σελ 15
Γενικό μέροςσελ 19	σελ 19
Μελέτες για το αλοθάνιο σε πειραματόζωα και σε πειραματικά μοντέλα άσθματος.....σελ 23	σελ 23
Συγκριτικές μελέτες νεώτερων πτητικών αναισθητικών σε πειραματικά μοντέλα άσθματος.....σελ 23	σελ 23
Συγκριτικές μελέτες νεώτερων πτητικών αναισθητικών σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες.....σελ 25	σελ 25
Συγκριτικές μελέτες νεώτερων πτητικών αναισθητικών σε ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ.....σελ 25	σελ 25
Συγκριτικές μελέτες δεσφλουρανίου με άλλα πτητικά αναισθητικά σε πειραματικά μοντέλα άσθματος.....σελ 27	σελ 27
Συγκριτική μελέτες δεσφλουρανίου με άλλα πτητικά αναισθητικά σε in vitro ανθρώπινο βρογχικό δέντρο.....σελ 30	σελ 30
Συγκριτικές μελέτες δεσφλουρανίου με άλλα πτητικά αναισθητικά σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες.....σελ 30	σελ 30
Συγκριτικές μελέτες δεσφλουρανίου με άλλα πτητικά αναισθητικά σε ασθενείς με άσθμα.....σελ 32	σελ 32

Ειδικό μέρος

Εισαγωγή.....	σελ 35
Σκοπός κλινικής μελέτης.....	σελ 36
Υλικό και μέγεθος.....	σελ 37
Πρωτόκολλο μελέτης.....	σελ 39
Μετρήσεις.....	σελ 42
Στατιστική ανάλυση.....	σελ 45
Αποτελέσματα.....	σελ 45
Συζήτηση.....	σελ 62
Συμπεράσματα.....	σελ 73

Βιβλιογραφία.....	σελ 77
--------------------------	---------------

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «επείγουσα εντατική θεραπεία παιδών και εφήβων».

Θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια μου, κα Αλεξάνδρα Παπαϊωάννου για την ενεργή και ακούραστη συμμετοχή της στην διεκπεραίωση αυτής της πτυχιακής. Επίσης θα ήθελα να την ευχαριστήσω θερμά για την επαγγελματική και επιστημονική καθοδήγηση που μου προσφέρει αδιάκοπτα όλα τα χρόνια τα οποία εκπαιδεύομαι δίπλα της.

Στην καθηγήτρια κα Κονδύλη και στον καθηγητή κ. Αγγουριδάκη θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου για την προθυμία που εξέφρασαν να βοηθήσουν καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας.

Ευχαριστώ επίσης τον καθηγητή κ. Μπριασούλη και την καθηγήτρια κα. Ηλία, οι οποίοι ήσαν οι υπεύθυνοι του μεταπτυχιακού προγράμματος το οποίο είχα την τύχη να παρακολουθήσω. Τους ευχαριστώ θερμά για τον ενθουσιασμό που έδειξαν για την εκπαίδευση μου, αλλά και για την συνεχή προθυμία που είχαν να με βοηθήσουν τόσο κατά τη φοίτηση του μεταπτυχιακού προγράμματος, όσο και για την εκπόνηση της πτυχιακής εργασίας.

Δε θα μπορούσα να μην αναφέρω τη βοήθεια την οποία μου προσέφεραν οι συνάδερφοι της Αναισθησιολογικής Κλινικής στη μελέτη των ασθενών, και ιδιαίτερα τη βοήθεια της κα. Βασιλείας Νύκταρη, η οποία ήταν ιδιαιτέρως σημαντική. Τους ευχαριστώ θερμά.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα

Ach: ακετυλοχολίνη

AVPN: προγαγγλιακοί παρασυμπαθητικοί νευρώνες

BIS: διφασματικός δείκτης για μέτρηση βάθους αναισθησίας

Des: δεσφλουράνιο

DRrs: ελαστική αντίσταση

FGF: ροή φρέσκων αερίων

Iso: ισοφλουράνιο

iv: ενδοφλέβια

MAC: ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση

nTS: πυρήνας μονήρους δεσμίδας

Sevo: σεβοφλουράνιο

SpO₂: παλμική οξυμετρία οξυγόνου

PEEP: θετική τελικο-εκπνευστική πίεση

Rmin: ελάχιστη αντίσταση

Rrs ή Rmax: συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος

VCV: ελεγχόμενο μοντέλο αερισμού σταθερού όγκου/ροής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο διεγχειρητικός βρογχόσπασμος αποτελεί μία σπάνια, αλλά δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή κατά την γενική αναισθησία. Αποτελεί την κλινική εκδήλωση της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών και μπορεί να συμβεί καθ'όλη τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, κυρίως κατά την εισαγωγή και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση.¹ Η συνολική επίπτωση του διεγχειρητικού βρογχόσπασμου έχει υπολογιστεί περίπου στο 0.2%, ενώ σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αναφέρεται στο 2% -9%.^{5,6}

Μέρος των αλγορίθμων που έχουν δημοσιευτεί για τη θεραπεία του διεγχειρητικού βρογχόσπασμου περιλαμβάνουν τη χρήση του σεβοφλουρανίου και του ισοφλουρανίου για την αύξηση του βάθους αναισθησίας και την επίτευξη βρογχοδιαστολής.¹ Δεν προτείνεται η χρήση δεσφλουρανίου, καθώς τα αποτελέσματα σε ανθρώπους και πειραματόζωα είναι περιορισμένα σε αριθμό και αμφιλεγόμενα.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να εκτιμήσει την επίδραση των πτητικών αναισθητικών ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Οι ασθενείς χωρίς προηγούμενο αναπνευστικό ιστορικό τυχαιοποιήθηκαν σε έξι ομάδες και έλαβαν είτε σεβοφλουράνιο ή ισοφλουράνιο ή δεσφλουράνιο σε συγκεντρώσεις 1 και 1.5 MAC. Για να γίνουν αντιληπτές οι βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες κάποιου παράγοντα, αυτός θα πρέπει να χορηγηθεί σε ασθενείς με αυξημένο βρογχικό τόνο. Για το λόγο αυτό η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με τη χορήγηση θειοπεντάλης, παράγοντα που έχει συσχετιστεί με αύξηση του βρογχικού τόνου.³⁵ Οι μετρήσεις έγιναν με τη μέθοδο της τελικο-

εισπνευστικής απόφραξης, κάθε 5 λεπτά για χρονικό διάστημα 30 λεπτών. Κλινικά σημαντική μεταβολή θεωρήθηκε η μεταβολή των αντιστάσεων πάνω από 10% σε σχέση με τις αντιστάσεις ελέγχου. Μετρήθηκε η συνολική αντίσταση (Rrs), αλλά και τα τμήματα αυτής, η ελάχιστη ($Rmin$) και η ελαστική αντίσταση ($DRrs$).

Αναλύθηκαν συνολικά 53 ασθενείς. Συγκεκριμένα στις ομάδες με 1 MAC συμμετείχαν: στο ισοφλουράνιο 12 ασθενείς, στο σεβοφλουράνιο 11 και στο δεσφλουράνιο 10. Στις ομάδες με 1.5 MAC συμμετείχαν στο ισοφλουράνιο 7 ασθενείς, στο σεβοφλουράνιο 7 και στο δεσφλουράνιο 6. Η τυχαιοποίηση στις ομάδες με υψηλή συγκέντρωση πτητικού διεκόπη πρόωρα, καθώς οι ασθενείς εμφάνισαν ακραία χαμηλές τιμές BIS.

Αφού συσχετίσαμε τη χορήγηση πεντοθάλης με αύξηση του βρογχικού τόνου ($p < 0.001$) καταφέραμε να επιβεβαιώσουμε ότι το ισοφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο, το δεσφλουράνιο σε συγκέντρωση 1 MAC και το ισοφλουράνιο 1.5 MAC προκαλεί σημαντικά κλινική μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος και βρογχοδιαστολή. Διακρίναμε ότι η μείωση αυτή οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μείωση της ελαστικής αντίστασης ($DRrs$), δηλαδή σε βελτίωση της ανομοιογένειας και των ελαστικών ιδιοτήτων του πνεύμονα. Όποτε και τα τρία πτητικά σε συγκέντρωση 1 MAC, προκαλούν βρογχοδιαστολή.

Αναφορικά, στην ομάδα του σεβοφλουρανίου με συγκέντρωση 1.5 MAC, οι συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και τα τμήματα αυτών δεν επηρεάστηκαν σχεδόν καθόλου. Στην ομάδα του δεσφλουρανίου 1.5 MAC, ενώ οι συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος δεν μεταβάλλονται, έχουμε σημαντικές αντίθετες μεταβολές στις ελάχιστες και ελαστικές αντιστάσεις. Παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση της ελάχιστης αντίστασης,

ενώ συγχρόνως η ελαστική αντίσταση εμφάνισε πολύ σημαντική μείωση. Η αύξηση της ελάχιστης αντίστασης αποδόθηκε στην αύξηση της πυκνότητας του μίγματος αερίων, ενώ αξίζει να τονίσουμε ότι και εδώ μάλλον βελτιώθηκε η ανομοιογένεια και οι ελαστικές ιδιότητες του πνεύμονα.

Καταλήγοντας συμπεραίνουμε ότι και οι τρεις πτητικοί παράγοντες σε συγκέντρωση 1 MAC, την συγκέντρωση που χρησιμοποιούμε κατά κύριο λόγο στην κλινική μας πράξη, προκαλούν βρογχοδιαστολή και αποτελούν όπλο στη φαρέτρα μας για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου. Ασφαλή αποτελέσματα δεν μπορούμε να έχουμε για υψηλότερες συγκεντρώσεις. Η χρήση του δεσφλουρανίου, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις της 1 MAC θα πρέπει μάλλον να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και ίσως να αποφεύγεται σε ασθενείς με οξύ ή χρόνια αναπνευστικό νόσημα, και κυρίως σε παιδιά.

Μελλοντικές μελέτες πρέπει να προσανατολιστούν στην επίδραση των πτητικών αναισθητικών φαρμάκων σε ασθενείς με υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς και ωφέλιμο θα ήταν να διευκρινιστεί εάν αυτοί οι παράγοντες έχουν χρονοεξαρτώμενη δράση και παράταση της δράσης του μετά τη διακοπή χορήγηση τους.

SUMMARY

EFFECT OF VOLATILE ANAESTHETICS ON PULMONARY RESISTANCE DURING GENERAL ANAESTHESIA

The clinical complication of bronchospasm can present during general anesthesia, especially during the induction and after endotracheal intubation. It is the clinical feature of airway hyperreactivity and has the potential to be a life-threatening condition.¹ The incidence of perioperative bronchospasm is estimated to be 0.2%. However, it can occur in 2-9% of patients with asthma or chronic obstructive disease.

5,6

Stepwise algorithms have been published for the management of patients with bronchospasm during general anesthesia. The use of volatile anesthetics in order to increase the depth of anesthesia and achieve bronchodilation is suggested.¹ Specifically, the use of sevoflurane and isoflurane is proposed, as bronchodilation action of these drugs are documented in animal and human studies. Data on desflurane action on respiratory resistances are inconsistent.

The purpose of this clinical trial is to clarify the effect of volatile anaesthetics to respiratory resistances, sevoflurane, isoflurane and desflurane, to patients with healthy lungs. The patients were randomized in 6 groups: isoflurane 1 MAC, isoflurane 1.5 MAC, sevoflurane 1 MAC, sevoflurane 1.5 MAC, desflurane 1 MAC and desflurane 1.5 MAC. In order to demonstrate the bronchodilation properties of these agents, induction in anaesthesia was performed with pentothal, an anesthetic drug who has been related to increased bronchial tone. Total inspiratory resistance (Rrs), minimal resistance (Rmin) and effective resistance (DRrs) were measured every 5

minutes for a total period of 30 minutes. The method of end-inspiratory occlusion was used.

In total, 53 patients were randomized to the trial. 12 patients received isoflurane 1 MAC, 10 patients received sevoflurane 1 MAC and 10 patients desflurane 1 MAC. 7 patients received isoflurane 1,5 MAC, 7 patients sevoflurane 1,5 MAC and 6 patients received desflurane 1,5 MAC. The randomization of the patients in groups with high concentration of volatile was terminated prematurely because low values of BIS (<30) were monitored.

Initially the increase of bronchial tone due to pentothal was documented ($p < 0.001$). The results showed that all three volatile agents with concentration of 1 MAC exhibit clinically significant bronchodilation. A significant decrease in total respiratory resistance was documented. Analyzing the components of total resistance, we concluded that the decrease of effective resistance (DRrs) was the main reason for bronchodilation. This finding represents that time constant in homogeneities within the lung and the elastic behavior of the respiratory system was improved. The isoflurane concentration 1,5 MAC was also found to decrease the respiratory resistance. Sevoflurane and desflurane concentration 1,5 MAC did not significantly affect respiratory resistances. Analyzing the parameters of total resistance of the desflurane group, the minimum resistance significantly increased while the elastic resistance was decreased. The increase of the minimum resistance was attributable to the high density of the used gas mixture.

In conclusion isoflurane, desflurane and sevoflurane in concentration of 1 MAC and isoflurane 1,5 MAC produced bronchodilation. Desflurane and sevoflurane 1,5 MAC neither

produced bronchodilation nor bronchospasm. Comparing the parameters of respiratory resistance to the desflurane group 1,5 MAC significantly increased minimum resistance was documented. The use of desflurane in higher concentration of 1MAC should be carefully administered in patients with hyperreactive airways, and especially in children.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

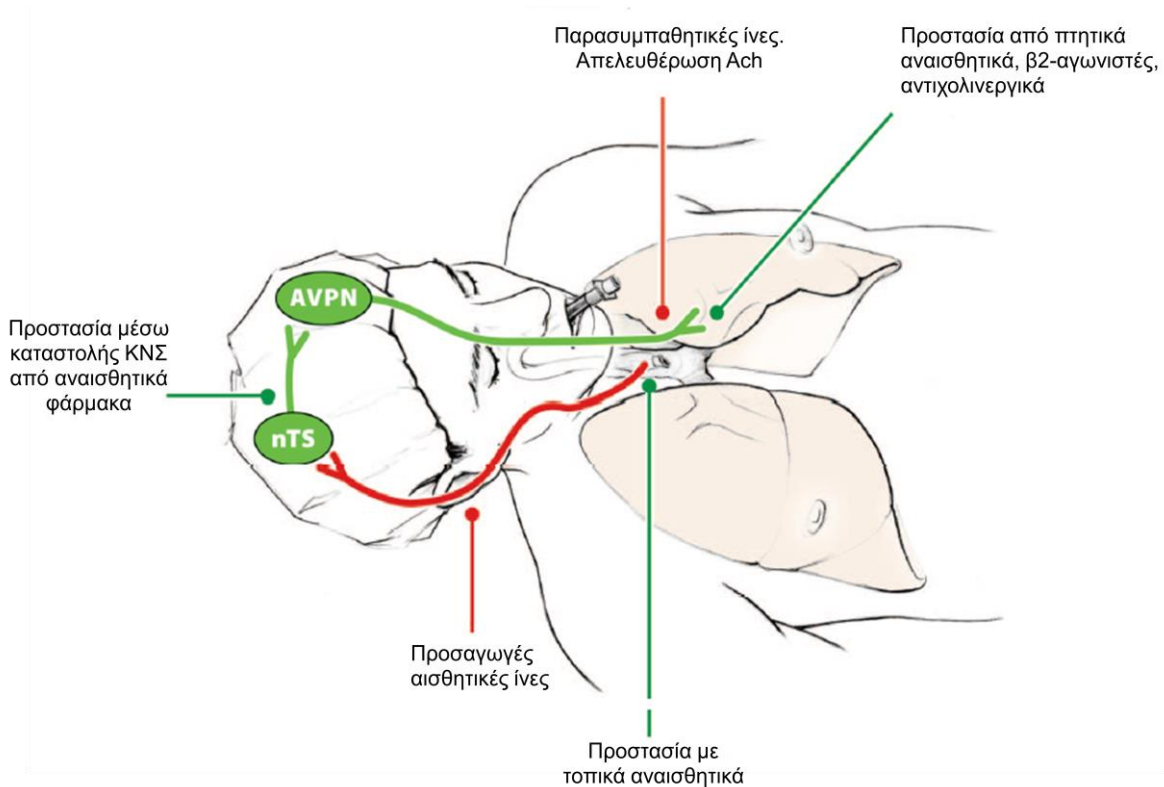
Ο διεγχειρητικός βρογχόσπασμος αποτελεί μία σπάνια, αλλά δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή κατά την γενική αναισθησία. Αποτελεί την κλινική εκδήλωση της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών και μπορεί να συμβεί καθ'όλη τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, κατά την εισαγωγή, τη συντήρηση ή/και την αφύπνιση.¹ Η αναγνώριση αυτής της επιπλοκής και η έγκαιρη αντιμετώπιση της είναι καίριας σημασίας για την έκβαση του ασθενούς και την μείωση των περιεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών.²

Σε μικρότερο ποσοστό σχετίζεται με Ig-E διαμεσολαβούμενη αναφυλαξία, όπου συνήθως συνοδεύεται με εκδηλώσεις και από άλλα συστήματα (δέρμα, καρδιαγγειακό). Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται για ανοσολογικό και αλλεργιολογικό έλεγχο, ενώ πρέπει να τους χορηγείτε αναλυτικό ενημερωτικό σημείωμα του συμβάματος.³ Ο διεγχειρητικός βρογχόσπασμος συνήθως είναι ανεξάρτητη κλινική οντότητα, η οποία προκαλείται από μηχανικό αίτιο (ενδοτραχειακή δασωλήνωση, εκκρίσεις) ή/και φαρμακολογικούς παράγοντες (απελευθέρωση ισταμίνης από ατρακουρίο/μιβακούριο).^{1,4}

Η συνολική επίπτωση του διεγχειρητικού κλινικού βρογχόσπασμου έχει υπολογιστεί περίπου στο 0.2%, ενώ σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αναφέρεται στο 2%.⁵ Υπάρχουν μελέτες που δίνουν ακόμα υψηλότερα ποσοστά. Συγκεκριμένα η ομάδα του Kumeta συμπεραίνει ότι το 9% των ασθματικών ασθενών που θα λάβουν γενική αναισθησία θα εμφανίσει βρογχόσπασμο⁶, ενώ υπάρχουν αναφορές ότι αυτό το ποσοστό μπορεί να ανέλθει και στο 16%³ ανάλογα τη βαρύτητα και το έλεγχο της ασθματικής νόσου. Από 4000 συμβάματα τα οποία κατεγράφησαν

στην Αυστραλία, τα 103 αφορούσαν διεγχειρητικό βρογχόσπασμο. Η πλειονότητα (80%) των περιστατικών ήταν μη-ανοσολογικής αρχής. Το 44% εμφανίστηκε κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, το 36% κατά τη συντήρηση και το 20% στο στάδιο της αφύπνισης. Κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, η κύρια αιτία ήταν ο μηχανικός ερεθισμός του αεραγωγού κατά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Το 50-60% των περιστατικών είχε ιστορικό άσθματος και σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου.²

Η εμφάνιση βρογχόσπασμου ακολουθεί μία περίπλοκη διαδικασία που πιθανά ενεργοποιείται μέσω των άφθονων υποδοχέων του λάρυγγα και της τραχείας και ενισχύεται με τη σύσπασση των λείων μυϊκών ινών του περιφερικού αναπνευστικού συστήματος.^{7,8} Στην εικόνα 1 απεικονίζεται η παθοφυσιολογία του βρογχόσπασμου μετά από ερεθισμό των υποδοχέων του λάρυγγα και της τραχείας.¹ Οι προσαγωγές αισθητικές ίνες καταλήγουν στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας και ενεργοποιούν ή καταστέλλουν τους προγαγγλιακούς νευρώνες του παρασυμπαθητικού. Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ είναι ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής, σε αντίθεση με το γλουταμικό. Μέσω του απαγωγού παρασυμπαθητικού νεύρου προκαλείται απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, ενεργοποίηση των M3 μουσκαρινικών υποδοχέων των λείων μυϊκών και επαγωγή του βρογχόσπασμου.^{9,10} Στην εικόνα 1 επίσης μπορείτε να διακρίνεται σε ποίο σημείο δρουν οι διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες που έχουν ως σκοπό τη πρόληψη ή θεραπεία του βρογχόσπασμου. Επιπλέον μη-αδρενεργικές, μη-χολινεργικές οδοί με απελευθέρωση ταχυκινινών, αγγειοδραστικού εντερικού πεπτιδίου και πεπτιδίου καλσιτονίνης έχουν φανεί ότι εμπλέκονται.¹¹



Εικ. 1: Σχηματική αναπαράσταση του αντανακλαστικού του βρογχόσπασμου μετά από ενδοτραχειακή διασωλήνωση. nTS: πυρήνας μονήρους δεσμίδας, AVPN: Προγαγγλιακοί παρασυμπαθητικοί νευρώνες σχετικοί με τον αεραγωγό

Οι πιο σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η ύπαρξη χρόνιου ή οξέος αναπνευστικού νοσήματος. Οι πρόσφατες λοιμώξεις, ιογενείς ή μικροβιακές, αποτελούν σαφώς αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου ιδιαίτερα στον παιδιατρικό πληθυσμό.^{12,13} Στα χρόνια νοσήματα συμπεριλαμβάνονται η αλλεργική ρινίτιδα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το άσθμα. Όσο πιο πτωχά ελέγχεται ένα χρόνια αναπνευστικό νόσημα, τόσο συχνότερα αυτοί οι ασθενείς θα εμφανίσουν βρογχόσπασμο^{14,15}. Ιστορικό βρογχόσπασμου σε προηγούμενη αναισθησία αποτελεί ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα.¹⁵

Για την πρόληψη αλλά και για την θεραπεία του βρογχόσπασμου έχουν προταθεί και έχουν μελετηθεί διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες. Μέρος των αλγορίθμων που έχουν δημοσιευτεί για τη θεραπεία του διεγχειρητικού βρογχόσπασμου περιλαμβάνουν τη χρήση των πτητικών αναισθητικών για την αύξηση του βάθους αναισθησίας και την επίτευξη βρογχοδιαστολής. Συγκεκριμένα προτείνεται η χρήση σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου¹, καθώς έχουν φανεί να μειώνουν τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.^{16,17} Δεν προτείνεται η χρήση δεσφλουρανίου, του νεότερου πτητικού που έχει κυκλοφορήσει, καθώς τα αποτελέσματα σε ανθρώπους και πειραματόζωα είναι αμφιλεγόμενα όσο αφορά τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος και έχει συσχετιστεί με ευερεθιστότητα αεραγωγών, ιδίως στους καπνιστές.¹⁸

Ο ακριβής μηχανισμός σύμφωνα με το οποίο τα πτητικά αναισθητικά επιτυγχάνουν χάλαση των λείων βρογχικών μυών δεν είναι πλήρως κατανοητός.¹⁹ Σε *in vitro* μελέτες έχει βρεθεί ότι προκαλούν χάλαση των λείων μυών του αεραγωγού μέσω διάφορων μηχανισμών που μειώνουν τον ενδοκυττάριο ελεύθερο ασβέστιο. Η αναστολή της πρωτεϊνικής κινάσης C, η μείωση της απελευθέρωσης του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και η απενεργοποίηση των τασεο-ελεγχόμενων διαύλων ασβεστίου αποτελούν προτεινόμενους μηχανισμούς.²⁰⁻²² Σε *in vivo* μελέτες για να επιτευχθεί η βρογχοδιαστολή με τον παραπάνω τρόπο, τα πτητικά αναισθητικά πρέπει να φτάσουν τις λείες μυϊκές ίνες μέσω διάχυσης ή μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας.¹⁹ Πέρα από την άμεση χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα πτητικά δρουν επίσης αναστέλλοντας την απελευθέρωση κατεχολαμινών, καταστέλλοντας την παρασυμπαθητική νευρική οδό

και τα αντανεκλαστικά αυτής και ενισχύοντας τη β-αδρενεργική δράση.^{23,24}

Μελέτες για το αλοθάνιο σε πειραματόζωα και σε πειραματικά μοντέλα άσθματος

Το αλοθάνιο αποτελεί το πτητικό αναισθητικό με την πλέον αναγνωρισμένη βρογχοδιασταλτική ιδιότητα. Οι πρώτοι που μελέτησαν το αλοθάνιο ήταν η ομάδα του Klide το 1967.²⁵ Χρησιμοποίησαν πειραματόζωα (18 σκύλοι) και παρατήρησαν ότι η χορήγηση αλοθανίου σχετιζότανε με μείωση των ολικών πνευμονικών αντιστάσεων και βελτίωση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος. Επόμενες μελέτες σε πειραματόζωα επιβεβαίωσαν το παραπάνω συμπέρασμα.²⁶ Καθώς τα επεισόδια είναι συχνότερα σε ασθενείς με άσθμα, οι ερευνητές στράφηκαν γρήγορα σε μελέτη πειραματικών μοντέλων βρογχόσπασμου. Χορήγησαν ακετυλοχολίνη, μεταχολίνη, ισταμίνη, αντιγόνα *Ascaris*, διέγειραν άμεσα το παρασυμπαθητικό και προκάλεσαν αυξημένο τόνο στους αεραγωγούς. Μελέτησαν την επίδραση του αλοθανίου στις αντιστάσεις των αεραγωγών και η πλειοψηφία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το αλοθάνιο μείωνε τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε πειραματικά μοντέλα κρίσης άσθματος.²⁷⁻²⁹

Συγκριτικές μελέτες νεώτερων πτητικών αναισθητικών σε πειραματικά μοντέλα άσθματος

Με την εισαγωγή των νεώτερων πτητικών αναισθητικών, ενφλουρανίου, ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου, και αφού είχε ήδη αποδειχτεί η βρογχοδιασταλτική δράση του αλοθανίου ξεκίνησαν να δημοσιεύονται συγκριτικές μελέτες των παραπάνω φαρμάκων, κυρίως

σε πειραματικά μοντέλα άσθματος. Η πρώτη συγκριτική μελέτη ανήκει στην ομάδα του Hirshmann,²⁸ όπου απέδειξε ότι το ενφλουράνιο και το αλοθάνιο έχουν κοινή βρογχοδιασταλτική ιδιότητα. Το 1988, η ομάδα του Vetterman μελέτησε το ενφλουράνιο και το ισοφλουράνιο σε 30 σκύλους με βαγοτομή και συμπέρανε ότι οι παραπάνω παράγοντες μείωναν τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, μόνο επί παρουσίας βρογχόσπασμου.³⁰ Ακολούθησε μελέτη με χρήση αξονικής τομογραφίας σε πειραματικά μοντέλα βρογχόσπασμου μετά από χορήγηση ισταμίνης και καταγραφή της απάντησης των αεραγωγών σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις αλοθανίου και ισοφλουρανίου. Αν και το αλοθάνιο κατείχε ισχυρότερες βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες, και τα δύο πτητικά μείωναν τις αντιστάσεις με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.³¹ Στη πρώτη συγκριτική μελέτη με το σεβοφλουράνιο, το συμπέρασμα ήταν ότι το σεβοφλουράνιο μπορεί να αποτελέσει μία εναλλακτική επιλογή του αλοθανίου, του ισοφλουρανίου και του ενφλουρανίου όσον αφορά στην αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου.³² Σε επόμενη μελέτη σε σκύλους, το σεβοφλουράνιο ήταν λιγότερο αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου σε σχέση με το αλοθάνιο, ωστόσο δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ σεβοφλουρανίου, ισοφλουρανίου και ενφλουρανίου.³³ Το 1998 η ομάδα του Ishikawa μελέτησε την επίδραση του ισοφλουρανίου και σεβοφλουρανίου τόσο στις πνευμονικές αντιστάσεις των αεραγωγών, όσο και στην ανομοιογένεια αερισμού. Τα δύο πτητικά είχαν κοινές βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες, αλλά το ισοφλουράνιο φάνηκε να αυξάνει σε σημαντικότερο βαθμό την ομοιογένεια του πνεύμονα.³⁴ Η πλειονότητα των μελετών κατέληγε στο συμπέρασμα ότι το αλοθάνιο κατέχει την ισχυρότερη βρογχοδιασταλτική ιδιότητα, ωστόσο και τα νεότερα πτητικά μειώνουν

τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος και μάλιστα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Συγκριτικές μελέτες νεώτερων πτητικών αναισθητικών σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες

Το 1997 δημοσιεύτηκε συγκριτική μελέτη των πτητικών αναισθητικών σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες. Μελετήθηκαν συνολικά 66 ασθενείς, οι οποίοι μετά την εισαγωγή στην αναισθησία τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες. Οι ασθενείς έλαβαν συνεχή έγχυση πεντοθάλης και 50% υποξειδίου του αζώτου ή 1.1 MAC αλοθανίου, ισοφλουρανίου ή σεβοφλουρανίου. Οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος μετρήθηκαν με την ισο-ογκομετρική τεχνική στα 5 και στα 10 λεπτά γενικής αναισθησίας. Η ομάδα που έλαβε πεντοθάλη δεν παρουσίασε μείωση των αναπνευστικών αντιστάσεων. Οι υπόλοιπες εμφάνισαν μείωση και οι συγγραφείς συμπέραναν ότι το ισοφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο και το αλοθάνιο κατέχουν παρόμοιες βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες.

Συγκριτικές μελέτες νεώτερων πτητικών αναισθητικών σε ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ

Μετά από δημοσιεύσεις για επιτυχημένη διαχείριση ασθενών που είχαν εμφανίσει απειλητική για τη ζωή κρίση άσθματος μέσω της χορήγησης πτητικών αναισθητικών³⁶, ξεκίνησαν οι μελέτες σε ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ. Το 1991 δημοσιεύεται μελέτη στην οποία συμμετείχαν 31 ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή ΧΑΠ και έλαβαν αναισθησία για χειρουργείο σε παραρίνιους κόλπους. Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με υποξειδίου του αζώτου και αλοθάνιο ή ενφλουράνιο ή ισοφλουράνιο 1.25 MAC. Το αλοθάνιο και το

ενφλουράνιο δεν βρέθηκε να προκαλεί βρογχοδιαστολή, ενώ επιπρόσθετα το ισοφλουράνιο αύξησε τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.³⁷ Εν συνεχεία, οι Habre και Matsumoto σύγκριναν την επίδραση της προποφόλης και του αλοθανίου σε 60 παιδιά, με ή χωρίς άσθμα. Υπέθεσαν ότι η χορήγηση προποφόλης θα σχετιζόταν με αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος, σε αντίθεση με το αλοθάνιο που θα τις μείωνε. Στα συμπεράσματα της μελέτης κατέληξαν στο ότι η προποφόλη δεν επηρέασε τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος και ότι το αλοθάνιο υπέδειξε μικρή βρογχοδιασταλτική δράση.³⁸ Σε συνέχεια των ερευνών, ο Habre μελέτησε τη επίδραση της εισπνευστικής εισαγωγής στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε παιδιά με άσθμα ή χωρίς. Στα ασθματικά παιδιά, η ενδοτραχειακή διασωλήνωση με σεβοφλουράνιο κατέληγε σε αύξηση των αντιστάσεων, αύξηση που δεν εμφάνιζαν τα παιδιά χωρίς ιστορικό αναπνευστικού νοσήματος. Πρότειναν λοιπόν οι συγγραφείς την αποφυγή του σεβοφλουρανίου σε παιδιά με άσθμα, ιδίως σοβαρό ή μη-καλά ρυθμιζόμενο.³⁹ Το συμπέρασμα αυτό σχολιάζεται από άλλους ερευνητές, οι οποίοι υποστηρίζουν ότι η αύξηση των αναπνευστικών αντιστάσεων είναι αποτέλεσμα της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και όχι την απουσίας βρογχοδιασταλτικής δράσης του σεβοφλουρανίου.⁴⁰

Το 2005 μελετήθηκε η επίδραση του ισοφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με ΧΑΠ. Συμμετείχαν 96 ασθενείς με ή χωρίς ΧΑΠ, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι αντιστάσεις μετρήθηκαν 5 και 10 λεπτά μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με MAC 1.1. Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε είτε με συνεχή έγχυση

πεντοθάλης ή με χορήγηση ισοφλουρανίου ή σεβοφλουρανίου και οι μετρήσεις των αντιστάσεων έγινε με τη μέθοδο της τελικο-εισπνευστικής παύσης. Οι δύο πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες φάνηκαν να προκαλούν βρογχοδιαστολή και να μειώνουν τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Τα αποτελέσματα για τους ασθενείς με ΧΑΠ, ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά όσο αφορά τη χρήση των πτητικών αναισθητικών.⁴¹

Συγκριτικές μελέτες δεσφλουρανίου με άλλα πτητικά αναισθητικά σε πειραματικά μοντέλα άσθματος

Το δεσφλουράνιο είναι το νεότερο πτητικό αναισθητικό το οποίο έχει κυκλοφορήσει. Λόγω της χαμηλής διαλυτότητας του στο αίμα και στους ιστούς, απορροφάται και αποβάλλεται ταχέως από το αναπνευστικό σύστημα. Προσφέρει έτσι τη δυνατότητα για γρήγορη εναλλαγή του βάθους αναισθησίας και για γρηγορότερη αφύπνιση. Ο χρόνος ανάνηψης σε σχέση με το ισοφλουράνιο είναι περίπου ο μισός. Πολύ σύντομα όμως σχετίστηκε με δυσμενείς επιδράσεις στον ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, όπως το κράτημα της αναπνοής, ο βήχας, η σιελόρροια και ο λαρυγγόσπασμος. Για αυτό το λόγο η χρήση του δεν προτείνεται για εισπνευστική εισαγωγή στην αναισθησία.⁴² Όπως ήταν αναμενόμενο γρήγορα αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης όσον αφορά την επίδραση του στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα.

Μελετήθηκε η επίδραση του δεσφλουρανίου σε σχέση με το αλοθάνιο σε εγγύς και περιφερικότερους αεραγωγούς σε απομονωμένο βρογχικό δέντρο σκύλων, στους οποίους είχε προκληθεί βρογχόσπασμο με χορήγηση ακετυλχολίνης. Το δεσφλουράνιο φάνηκε ότι προκαλεί πιο ισχυρή βρογχοδιαστολή στους απώτερους αεραγωγούς, όπου η νεύρωση είναι μεγαλύτερη, αλλά και

η βρογχοδιαστολή που προκαλεί στους περιφερικότερους αεραγωγούς είναι ισχυρότερη από αυτή του αλοθανίου. Η παραπάνω μελέτη είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει εάν η βρογχοδιασταλτική δράση αφορά και τους απώτερους και τους περιφερικότερους αεραγωγούς.⁴³ Σε επόμενες μελέτες επιβεβαιώθηκαν τα παραπάνω αποτελέσματα. Σε μελέτη της επίδρασης των πτητικών αναισθητικών σε απομονωμένο βρογχικό δέντρο χοιριδίων όπου μέσω ηλεκτρικής διέγερσης προκαλούνταν χολινεργική σύσπασση των λείων μυικών ινών βρήκαν ότι: Το σεβοφλουράνιο και το δεσφουράνιο είχαν ισοδύναμη βρογχοδιασταλτική επίδραση και μάλιστα ισχυρότερη από την δράση του αλοθανίου.⁴⁴ Σε μελέτες σε αρουραίους η βρογχοδιασταλτική δράση των παραπάνω φαρμάκων φάνηκε ισοδύναμη και μη-δοσο εξαρτώμενη.⁴⁵ Αξιοσημείωτη είναι η μελέτη της ομάδας του Schultz, οι οποίοι ισχυρίστηκαν ότι το δεσφλουράνιο σε συνθήκες βρογχόσπασμου επιδεινώνει τις αναπνευστικές αντιστάσεις. Μελέτησαν χοιρίδια στα οποία προκλήθηκε βρογχόσπασμος μετά από παρατεταμένη διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων. Σε αντίθεση με το ισοφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο και το αλοθάνιο τα οποία μείωσαν τις πνευμονικές αντιστάσεις, το δεσφλουράνιο σχετίστηκε με περαιτέρω αύξηση των αντιστάσεων και επιδείνωση του βρογχόσπασμου.⁴⁶ Μελετώντας το σύνολο των μελετών, τα αποτελέσματα των in vitro και in vivo μελετών είναι αντικρουόμενα.

Η ομάδα του Satoh μελέτησε την επίδραση του σεβοφλουρανίου και του δεσφλουρανίου σε χοιρίδια στα οποία είτε δεν είχε χορηγηθεί τίποτα, είτε είχε χορηγηθεί ατροπίνη, είτε είχε γίνει βαγοτομή, είτε είχε χορηγηθεί ανταγωνιστής ταχυκινίνης ή είχε προηγηθεί χρόνια θεραπεία με καπσαΐσίνη. Το συμπέρασμα ήταν ότι το δεσφλουράνιο αύξησε τις πνευμονικές αντιστάσεις και μείωσε την ενδοτικότητα του πνεύμονα σε

όλες τις ομάδες, εκτός από μία. Η χορήγηση ανταγωνιστή ταχυκινίνης εξάλειψε την αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων από το δεσφλουράνιο. Άρα συμπεράναν ότι το δεσφλουράνιο μάλλον οδηγεί σε απελευθέρωση ταχυκινίνης και βρογχόσπασμο.⁴⁷ Το παραπάνω αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται και σε επόμενη μελέτη.⁴⁸

Αντικρουόμενα συνεχίζουν να είναι τα αποτελέσματα για το δεσφλουράνιο και στις δύο τελευταίες μελέτες σε πειραματόζωα που έχουν δημοσιευτεί. Η ομάδα του Myers μελέτησε την επίδραση του σεβοφλουρανίου και του δεσφλουρανίου 1 MAC σε ποντίκια με ή χωρίς υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς, στα οποία προκάλεσαν βρογχόσπασμο με μεταχολίνη. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι και τα δύο πτητικά προκαλούν ισοδύναμη βρογχοδιαστολή και στις δύο ομάδες ποντικίων, ανεξαρτήτως της υπεραντιδραστικότητας αεραγωγών.⁴⁹ Σε εντελώς αντίθετα αποτελέσματα καταλήγει η ομάδα του Zhou το 2017. Μελετάει την επίδραση του δεσφλουρανίου σε 176 χοιρίδια, στα οποία προκαλεί ευασθητοποίηση αεραγωγών μέσω χορήγησης onalbulmin. Τυχαιοποιεί τα χοιρίδια σε 5 διαφορετικές ομάδες και τους χορηγεί δεσφλουράνιο 0,0.5, 1, 1.5, 2 MAC. Καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το δεσφλουράνιο προκαλεί βρογχόσπασμο με δοσο-εξαρτώμενο και χρονο-εξαρτώμενο τρόπο σε χοιρίδια με υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς.⁵⁰

Συμπερασματικά αν και στις in vitro μελέτες το δεσφλουράνιο έχει φανεί να έχει βρογχοδιασταλτική δράση, σε in vivo μελέτες σε πειραματόζωα, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα και προτείνεται ότι το δεσφλουράνιο μπορεί να αυξήσει τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος μέσω διαφορετικών νευρικών οδών.^{46,48}

Συγκριτική μελέτες δεσφλουρανίου με άλλα πτητικά αναισθητικά σε in vitro ανθρώπινο βρογχικό δέντρο

Καθώς σε όλες τις παραπάνω μελέτες η χρησιμοποιούμενη συγκέντρωση των πτητικών, ο βαθμός του βρογχόσπασμου, η διάμετρος των αεραγωγών, το είδος του πειραματόζωου ήταν διαφορετικά μεταξύ τους, δεν είναι ασφαλή η επαγωγή συμπερασμάτων για τον άνθρωπο. Το 2002 έγινε η πρώτη πειραματική μελέτη in vitro σε απομονωμένους δακτύλιους ανθρώπινου βρογχικού δέντρου. Μελετήθηκε η επίδραση του αλοθανίου, του ισοφλουρανίου και του δεσφλουρανίου στις ισομετρικές διαμέτρους σε περιφερικότερους και εγγύς βρόγχους, οι οποίοι βρισκόταν σε κατάσταση μέτριας και μεγάλης σύσπασης σε συγκεντρώσεις 0.6, 1.33, 2 MAC. Το συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι και τα τρία πτητικά αναισθητικά προκαλούν δόσοεξαρτώμενη βρογχοδιαστολή στο εγγύς βρογχικό δέντρο. Στο απώτερο βρογχικό δέντρο, το αλοθάνιο έχει πολύ ισχυρότερη δράση σε σχέση με το δεσφλουράνιο.⁵¹ Το συμπέρασμα αυτό έρχεται σε αντιδιαστολή με αυτά προηγούμενων μελετών, όπου το δεσφλουράνιο είχε ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση στους απώτερους αεραγωγούς.⁴³

Συγκριτικές μελέτες δεσφλουρανίου με άλλα πτητικά αναισθητικά σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες

Υπάρχουν τρεις μόνο μελέτες σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες που εξετάζουν την επίδραση του δεσφλουρανίου στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού κατά την αναισθησία.

Η πρώτη μελέτη ανήκει στην ομάδα του Goff και δημοσιεύτηκε το 2000. Μελέτησαν την επίδραση του σεβοφλουρανίου και του δεσφλουρανίου σε 50 ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε γενική

αναισθησία για χειρουργική επέμβαση. Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες. Η διατήρηση στην αναισθησία ήταν με δεσφλουράνιο ή σεβοφλουράνιο ή πεντοθάλη. Η ομάδα που έλαβε πεντοθάλη ήταν η ομάδα ελέγχου, και η συγκέντρωση των πτητικών ήταν 1 MAC. Έγιναν μετρήσεις στα 2.5, 5, 7.5 και 10min και οι αντιστάσεις μετρήθηκαν με τη τεχνική της ισοογκομετρικής χάλασης. Οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος μειώθηκαν κατά 15% στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν σεβοφλουράνιο, ενώ αυξήθηκαν κατά 5% στην ομάδα του δεσφλουρανίου. Το δεσφλουράνιο είχε παρόμοια επίδραση με τη πεντοθάλη. Συμπερασματικά, καταλήγουν οι συγγραφείς ότι ενώ το σεβοφλουράνιο έχει βρογχοδιασταλτική δράση, το δεσφλουράνιο αυξάνει τις πνευμονικές αντιστάσεις και σε μερικές ομάδες ασθενών μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο.¹⁸

Η δεύτερη μελέτη ανήκει στην ομάδα του Dikmen, ο οποίος συνέκρινε την επίδραση του δεσφλουρανίου, του ισοφλουρανίου και του σεβοφλουρανίου. Συμμετείχαν 67 ασθενείς και τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες βάση του πτητικού αναισθητικού με το οποίο γινόταν η διατήρηση στην αναισθησία. Οι μετρήσεις αφορούσαν τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές, άμεσα μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, σε συγκέντρωση 1 MAC στα 5 λεπτά και σε συγκέντρωση 2 MAC στα 10 λεπτά. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και τα τρία πτητικά σε 1MAC έχουν βρογχοδιασταλτική δράση. Ωστόσο το δεσφλουράνιο σε συγκέντρωση 2 MAC αυξάνει τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, σε αντίθεση με το σεβοφλουράνιο και το ισοφλουράνιο τα οποία συνεχίζουν να έχουν βρογχοδιασταλτική δράση.

Η τρίτη μελέτη ανήκει σε ομάδα της κλινικής μας, με κύριο ερευνητή την κα Νύκταρη. Μελέτησαν την επίδραση του σεβοφλουρανίου, του δεσφλουρανίου και του ισοφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Μελέτησαν συνολικά 71 ασθενείς του οποίους τους τυχαιοποίησαν σε 3 ομάδες ανάλογα το πτητικό. Μέτρησαν τις αντιστάσεις κάθε 5 λεπτά για 30 ώρα σε 1 MAC, και εν συνεχεία κάθε 5 λεπτά για επιπλέον μισή ώρα σε 1.5 MAC. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στους υγιείς ασθενείς κανένα από τα τρία πτητικά αναισθητικά δεν σχετίζεται με αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων, και ότι μόνο η ομάδα του δεσφλουρανίου σε συγκέντρωση 1.5 MAC εμφάνισε αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων.⁵³ Όπως η ίδια ομάδα είχε αποδείξει πριν, μέρος της αύξησης των πνευμονικών αντιστάσεων οφείλεται στην αύξηση της πυκνότητας του μίγματος των εισπνεόμενων αερίων.⁵⁴

Συγκριτικές μελέτες δεσφλουρανίου με άλλα πτητικά αναισθητικά σε ασθενείς με ασθενείς με άσθμα

Μία μελέτη έχει δημοσιευτεί, η οποία συγκρίνει την επίδραση του σεβοφλουρανίου και του δεσφλουρανίου σε σχέση με τη προποφόλη σε παιδιά με άσθμα και χωρίς άσθμα. Συμμετείχαν συνολικά 40 παιδιά. Ενώ το σεβοφλουράνιο φαίνεται να έχει βρογχοδιασταλτική δράση, το δεσφλουράνιο αύξησε τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, ιδίως στα παιδιά με άσθμα. Οπότε οι συγγραφείς του συγκεκριμένου άρθρου καταλήγουν αναρωτώμενοι μήπως το δεσφλουράνιο δε θα έπρεπε πλέον να χορηγείται σε παιδιά με άσθμα.⁵⁵

Συμπερασματικά, όπως είναι ιδιαίτερα εμφανές από τις τελευταίες τέσσερις μελέτες σε ανθρώπους η επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος δεν είναι σαφής. Οι διαφορές στην μεθοδολογία μπορεί να αποτελούν ένα κύριο λόγο για μη επαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και περαιτέρω μελέτες με σκοπό τη διευκρίνιση της δράσης του δεσφλουρανίου απαιτούνται.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

«Επίδραση των πτητικών αναισθητικών στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος κατά την αναισθησία»

Εισαγωγή

Ο διεγχειρητικός βρογχόσπασμος αποτελεί μία σπάνια, αλλά δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή κατά την γενική αναισθησία. Αποτελεί την κλινική εκδήλωση της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών και μπορεί να συμβεί καθ'όλη τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας. Η αναγνώριση αυτής της επιπλοκής και η έγκαιρη αντιμετώπιση της είναι καίριας σημασίας για την έκβαση του ασθενούς. Αξίζει να τονιστεί ότι έχουν αναφερθεί μόνιμες νευρολογικές βλάβες και θάνατοι λόγω πλημμελούς αντιμετώπισης του.^{1,2}

Η συνολική επίπτωση του διεγχειρητικού κλινικού βρογχόσπασμου έχει υπολογιστεί περίπου στο 0.2%, ενώ σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αναφέρεται στο 2%.⁵ Οι πιο σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η ύπαρξη χρόνιου (άσθμα, ΧΑΠ) ή οξέος αναπνευστικού νοσήματος (λοίμωξη).¹²⁻¹⁵ Ιστορικό βρογχόσπασμου σε προηγούμενη αναισθησία αποτελεί ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα.¹⁵

Για την πρόληψη αλλά και για την θεραπεία του βρογχόσπασμου έχουν προταθεί και έχουν μελετηθεί διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες. Μέρος των αλγορίθμων που έχουν δημοσιευτεί για τη θεραπεία του διεγχειρητικού βρογχόσπασμου περιλαμβάνουν τη χρήση των πτητικών αναισθητικών για την αύξηση του βάθους

αναισθησίας και την επίτευξη βρογχοδιαστολής. Συγκεκριμένα προτείνεται η χρήση σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου¹, καθώς έχουν φανεί να μειώνουν τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.^{16,17}

Το δεσφλουράνιο αποτελεί το νεότερο πτητικό αναισθητικό το οποίο κυκλοφορεί. Λόγω της χαμηλής διαλυτότητας του στο αίμα προσφέρει γρήγορη διακύμανση του βάθους αναισθησίας και γρήγορη αφύπνιση.⁴² Τα αποτελέσματα των μελετών για την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος είναι αντικρουόμενα. Υπάρχουν δημοσιεύσεις σε πειραματικά μοντέλα άσθματος όπου φαίνεται να προκαλεί βρογχοδιαστολή,^{43,44,45,47,49} και άλλες όπου προκαλεί αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων.^{46,47,48,50}

Υπάρχουν μόνο τρεις μελέτες της επίδρασης του δεσφλουρανίου σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες, και αυτές με αντικρουόμενα αποτελέσματα.^{18,52,53} Οι διαφορές στη μεθοδολογία και οι περιορισμοί που εμφανίζει η κάθε μελέτη αποτελούν σίγουρα μία αιτία στην απουσία αξιόπιστων συμπερασμάτων για την επίδραση του δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.

Σκοπός κλινικής μελέτης

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να εκτιμήσει την επίδραση των πτητικών αναισθητικών ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.

Οι ασθενείς χωρίς προηγούμενο αναπνευστικό ιστορικό τυχαιοποιήθηκαν σε έξι ομάδες και έλαβαν είτε σεβοφλουράνιο ή ισοφλουράνιο ή δεσφλουράνιο σε συγκεντρώσεις 1 και 1.5 MAC.

Προκειμένου να γίνουν αντιληπτές οι βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες κάποιου παράγοντα, αυτός θα πρέπει να χορηγηθεί σε ασθενείς με αυξημένο βρογχικό τόνο. Για το λόγο αυτό η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με τη χορήγηση θειοπεντάλης, παράγοντα που δεν προκαλεί βρογχοδιαστολή και έχει συσχετιστεί με αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος, λόγω απελευθέρωσης ισταμίνης.³⁵ Οι τιμές ελέγχου των ασθενών μας θα συγκριθούν με τιμές ελέγχου ιστορικών ασθενών της κλινικής μας, οι οποίοι είχαν λάβει προποφόλη κατά την εισαγωγή τους, με σκοπό να αποδειχτεί αρχικά η συσχέτιση της χορήγησης θειοπεντάλης με αυξημένο βρογχικό τόνο.

Οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος μετρήθηκαν με τη μέθοδο της τελικο-εισπνευστικής παύσης μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και κατά τη διατήρηση με τα πτητικά αναισθητικά κάθε 5 λεπτά για συνολικό χρονικό διάστημα 30 λεπτών.

Η παρούσα κλινική μελέτη είχε τρεις στόχους.

Πρώτον, να μελετήσει την επίδραση του δεσφλουρανίου στις συνολικές πνευμονικές αντιστάσεις και στα επιμέρους τμήματα που την απαρτίζουν σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες.

Δεύτερον, να επιβεβαιώσει τη βρογχοδιασταλτική δράση του σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στις μέρες μας για διατήρηση της αναισθησίας.

Τρίτον, να επιβεβαιώσει τη συσχέτιση της θειοπεντάλης με αύξηση του βρογχικού λείου μυϊκού τόνου.

Υλικό και μέθοδος

Αρχικά μετά από κατάθεση των απαραίτητων εγγράφων, λήφθηκε έγκριση της κλινικής μελέτης από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου. Οι ασθενείς ενημερώνονταν αναλυτικά για το

συγκεκριμένο πρωτόκολλο και συμμετείχαν σε αυτή αφού είχαν δώσει γραπτά τη συναίνεση τους.

Υποψήφιοι για τη συμμετοχή στη μελέτη ήταν οι ασθενείς ηλικίας από 25-80 ετών, ανεξαρτήτου φύλου, σε φυσική κατάσταση κατά ASA I – III, οι οποίοι θα υποβάλλονταν σε προγραμματισμένες μη-κοιλιακές και μη-θωρακικές χειρουργικές επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία τουλάχιστον 1 ώρας. Επεμβάσεις εκλογής ήταν οι ολικές αρθροπλαστικές γόνατος, οι περιφερικές αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις (μηρο-μηριαίες και μηρο-ιγνυακές παρακάμψεις, σαφηνεκτομές), οι ενδοσκοπικές ουρολογικές επεμβάσεις καθώς και οι επεμβάσεις επιφανείας σώματος.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν το ιστορικό άσθματος, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), ιστορικό κακοήθους υπερπυρεξίας σε προηγούμενη χορήγηση πτητικού αναισθητικού, αναφερόμενη αλλεργία στη πεντοθάλη. Επίσης δεν συμμετείχαν ασθενείς που έπασχαν από νοσηρή παχυσαρκία, που αρνήθηκαν να συμμετάσχουν ή που λάμβαναν φαρμακευτικούς παράγοντες που επηρεάζουν τις αντιστάσεις των αεροφόρων οδών (β-αδρενεργικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές, θεοφυλλίνη, αντιχολινεργικά φάρμακα και κορτικοστεροειδή).

Οι ασθενείς που συμμετείχαν τυχαιοποιήθηκαν με τη μέθοδο των τυχαίων αριθμών σε μία από τις έξι ομάδες ανάλογα τον πτητικό παράγοντα και τη συγκέντρωση αυτού που θα ελάμβαναν:

- (1) Ομάδα σεβοφλουρανίου 1 MAC – Sevo 1
- (2) Ομάδα δεσφλουρνίου 1 MAC – Des 1
- (3) Ομάδα ισοφλουρανίου 1 MAC – Iso 1

- (4) Ομάδα σεβοφλουρανίου 1.5 MAC – Sevo 1.5
- (5) Ομάδα δεσφλουρνίου 1.5 MAC – Des 1.5
- (6) Ομάδα ισοφλουρανίου 1.5 MAC – Iso 1.5

Πρωτόκολλο μελέτης

Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν προνάρκωση με ενδομυϊκή μιδαζολάμη 0.05mg/kg ή με σκεύασμα βρωμαζεπάμης 1.5 ή 3 mg από το στόμα ανάλογα το σωματικό βάρος του ασθενούς. Με την είσοδο τους στην χειρουργική αίθουσα, οι ασθενείς συνδέονταν στο βασικό εξοπλισμό παρακολούθησης (monitor). Είχαμε συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση (ΗΚΓ), μη-επεμβατική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και παλμική οξυμετρία (SpO₂). Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και καθ'όλη τη διάρκεια του χειρουργείου παρακολουθούσαμε τις συγκεντρώσεις των εισπνεόμενων και εκπνεόμενων αερίων (οξυγόνο, πτητικά αέρια), τη καπνογραφία, το τελικο-εκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα, τις πιέσεις των αεραγωγών, τον αναπνεόμενο όγκο, τον κατά λεπτό αερισμό και το διφασματικό δείκτη (BIS) για τον έλεγχο του βάθους αναισθησίας. Επίσης παρακολουθούσαμε τη MAC του εκάστοτε πτητικού που χορηγούσαμε. Οι τιμές MAC υπολογίζονται από αναλυτή αερίων μέσω της τεχνικής απορρόφησης του υπέρυθρου φωτός. Οι αναλυτές είναι ενσωματωμένοι στα διαθέσιμα μηχανήματα αναισθησίας και πλέον διορθώνουν αυτόματα την τιμή ανάλογα την ηλικία του ασθενούς βάση της εξίσωσης Mapleson:

$$MAC_{\eta\lambda\iota\kappa\iota\alpha} = MAC_{40} \times 10^{-0.269 \times (\eta\lambda\iota\kappa\iota\alpha \text{ σε } \acute{\epsilon}\tau\eta - 40)^{55}},$$

Όπου MAC₄₀, είναι η MAC του συγκεκριμένου πτητικού σε ασθενή 40 ετών.

Η εισαγωγή στην αναισθησία γινόταν με ενδοφλέβια χορήγηση φεντανύλης 2mcg/kg, πεντοθάλης 5 mg/kg και ροκουρονίου 1mg/kg. Σε όλους τους ασθενείς η ενδοτραχειακή διασωλήνωση γινόταν με ενδοτραχειακό σωλήνα εσωτερικής διαμέτρου 8mm με αεροθάλαμο. Ακολουθούσε έλεγχος της πίεσης του αεροθαλάμου του ενδοτραχειακού σωλήνα.

Ο μηχανικός αερισμός των ασθενών ήταν βάση των αρχών του προστατευτικού μηχανικού αερισμού. Έτσι οι ρυθμίσεις των αναπνευστικών παραμέτρων ήταν:

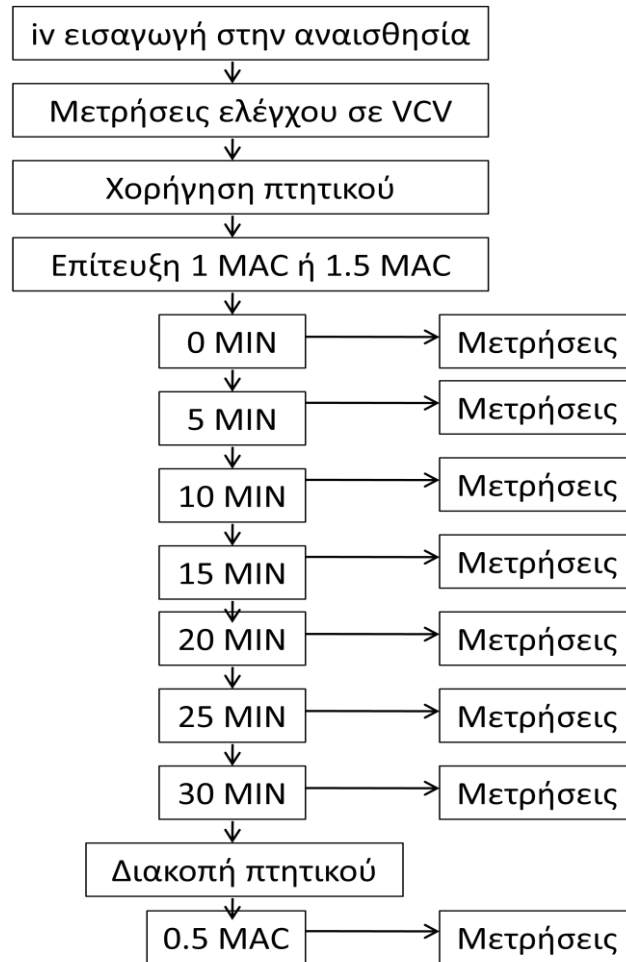
- Αναπνεόμενος όγκος = 7ml/kg ιδανικού βάρους σώματος
- Αναπνευστική συχνότητα = 10 αναπνοές το λεπτό
- PEEP = 5 cmH₂O
- Ροή φρέσκων αερίων (FGF) = 3 l/min
- Για τη διευκόλυνση των μετρήσεων, ρυθμίζαμε το χρόνο εισπνευστικού plateau στο 40% του συνολικού χρόνου εισπνοής.

Το μοντέλο αερισμού ήταν ελεγχόμενου όγκου και ροής.

Για τη συνεχή καταγραφή της ροής, του αναπνεόμενου όγκου και των πιέσεων των αεραγωγών χρησιμοποιήθηκαν πνευμοταχογράφος με αισθητήρα ροής και μορφομετατροπέας πίεσης. Ο παραπάνω εξοπλισμός τοποθετήθηκε ανάμεσα στον ενδοτραχειακό σωλήνα και στο Υ του αναπνευστικού κυκλώματος και οι μετρήσεις καταγραφόντουσαν σε ξεχωριστό υπολογιστικό σύστημα. Ο συγκεκριμένος πνευμοταχογράφος (RSS100-HR; Hans Rudolph, Kansas City, MO) βασίζεται στη μέτρηση διαφοράς πίεσης και παρέχει αυτόματη διόρθωση για τη

πυκνότητα, γλοιότητα αερίου, βαρομετρική πίεση και θερμοκρασία.

Μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, αφού είχαν δοθεί τουλάχιστον 3 αναπνοές από τον αναπνευστήρα και πριν την χορήγηση πτητικού αναισθητικού, γινόταν οι πρώτες μετρήσεις, οι μετρήσεις ελέγχου (baseline). Έπειτα ξεκινούσε η χορήγηση του πτητικού παράγοντα έως ότου η συγκέντρωση του έφτανε τη 1 ή τη 1.5 MAC ανάλογα με την ομάδα του ασθενούς. Οι καταγραφές γινόταν κάθε 5 λεπτά για συνολικό χρονικό διάστημα 30 λεπτών. Εν συνεχεία, διακόπταμε τη χορήγηση του πτητικού και καταγραφή γινόταν και σε 0.5 MAC. Οι καταγραφές τελείωναν με αυτή τη μέτρηση. Το πρωτόκολλο και οι χρονικές στιγμές των καταγραφών απεικονίζονται στο **σχεδιάγραμμα 1**.



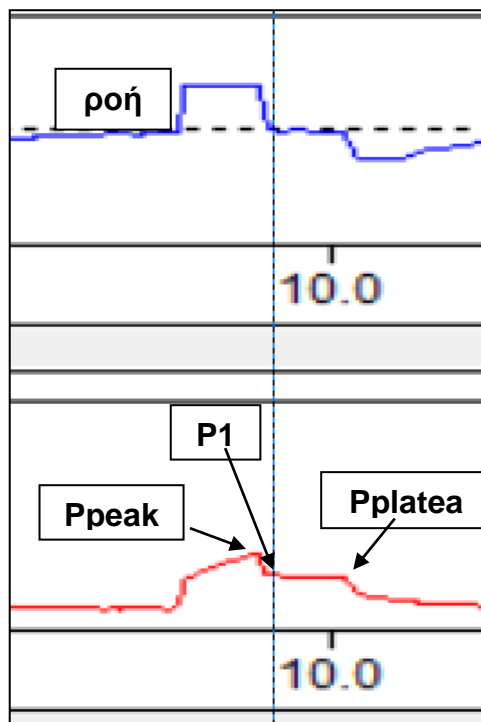
Σχεδιάγραμμα 1. Απεικόνιση πρωτόκολλου μελέτης.

Μετρήσεις

Οι μετρήσεις των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος έγιναν με τη μέθοδο της τελικο-εισπνευστικής απόφραξης της ροής. Με αυτή τη μέθοδο εκτός των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος, μπορεί να εκτιμηθεί και η δυναμική ενδοτικότητα του

συστήματος. Η εισπνευστική ροή διακόπτεται απότομα χωρίς να ανοίξει η εκπνευστική βαλβίδα, εφαρμόζουμε δηλαδή τελικο-εισπνευστική παύση. Έτσι μας δίνεται η δυνατότητα να μετρήσουμε τις στατικές πιέσεις των αεραγωγών.

Η κυματομορφή των πιέσεων στο ελεγχόμενο μοντέλου αερισμού είναι χαρακτηριστική. Το τέλος της εισπνοής αντιστοιχεί στην μέγιστη εισπνευστική πίεση αεραγωγών, τη P_{peak} . Ακολουθεί μία γρήγορη πτώση της πίεσης των αεραγωγών και στο σημείο όπου μηδενίζει η ροή έχουμε τη πίεση P_1 . Τελικά η πίεση συνεχίζει σταδιακά να μειώνεται έως ότου σταθεροποιείται στην $P_{plateau}$.



Εικόνα 2. Γράφημα ροής και πιέσεων. Η P_{peak} είναι η μέγιστη εισπνευστική πίεση, η P_1 η πίεση όταν η ροή μηδενίζεται και Η $P_{plateau}$, η πίεση στο τέλος της εισπνευστικής παύσης

Η $P_{plateau}$, όπου έχουμε απουσία ροής αντανάκλα την ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος. Η διαφορά πίεσης $P_{peak} - P_1$ αντανάκλα την πίεση που καταναλώνεται για την υπερνίκηση των αντιστάσεων των αεραγωγών και η διαφορά $P_1 - P_{plateau}$ εξαρτάται από

την ενδοτικότητα του συστήματος και την ανομοιογένεια του πνεύμονα. Σε πνεύμονα με περιοχές όπου οι χρονικές σταθερές τους διαφέρουν, η παραπάνω διαφορά πιέσεων αυξάνεται.⁵⁷⁻⁵⁹ Στην **εικόνα 2** απεικονίζονται οι αναφερόμενες πιέσεις.

Διαιρώντας τη διαφορά πίεσης $P_{\text{peak}}-P_{\text{plateau}}$ με τη ροή βρίσκουμε τις συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος (R_{max} ή R_{rs}). Η διαφορά $P_{\text{peak}}-P_1$ προς τη ροή υπολογίζει την ελάχιστη αντίσταση (R_{min}) και είναι αυτή που οφείλεται στους αεραγωγούς. Ο λόγος της διαφοράς πίεσης P_1-P_{plateau} προς τη ροή υπολογίζει την ελαστική αντίσταση, DR_{rs} . Η συνολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος R_{rs} αποτελεί το άθροισμα της ελάχιστης αντίστασης, R_{min} , με την ελαστική αντίσταση, DR_{rs} .

Παρακάτω φαίνονται οι εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν:

$$R_{\text{rs}} = (P_{\text{peak}}-P_{\text{plateau}}) / \text{ροή}$$

$$R_{\text{min}} = (P_{\text{peak}} - P_1) / \text{ροή}$$

$$DR_{\text{rs}} = (P_1 - P_{\text{plateau}}) / \text{ροή}$$

$$R_{\text{rs}} = R_{\text{min}} + DR_{\text{rs}}$$

Για να εξασφαλίσουμε την αξιοπιστία των παραπάνω μετρήσεων, οι ασθενείς ήταν υπό βαθύ νευρομυϊκό αποκλεισμό. Σε κάθε χρονική στιγμή μέτρησης, λαμβανόταν ο μέσος όρος από 5 συνεχόμενες αναπνοές.

Αφού υπολογίσαμε όλες τις παραπάνω αντιστάσεις, υπολογίσαμε το λόγο της εκάστοτε αντίστασης προς την τιμή ελέγχου (R/R_{baseline}). Επόμενως η επίδραση των πτητικών σε κάθε ασθενή μελετήθηκε σε σχέση με τις μετρήσεις ελέγχου στον ίδιο. Η πλειονότητα των τιμών εκφράζεται ως ποσοστιαίες (%) μεταβολές.

Καθώς η μείωση των αντιστάσεων κατά 10% θεωρείται σημαντική ανταπόκριση σε βρογχοδιασταλτική αγωγή⁶⁰, αποφασίσαμε να θέσουμε και εμείς τον ίδιο ουδό. Επομένως μεταβολές των παραπάνω αντιστάσεων πάνω από 10%, είτε μείωση, είτε αύξηση, θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Στατιστική μεθοδολογία

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν με μέσους όρους και τυπική απόκλιση εάν επρόκειτο για μεταβολές με κανονική κατανομή ή με διάμεσους και διάστημα εμπιστοσύνης 95% εάν επρόκειτο για μεταβλητές με μη κανονική κατανομή. Για εύρεση διαφορών μέσων τιμών ανάμεσα σε 2 ομάδες χρησιμοποιήθηκε t- test ή το Mann-Whitney test (ανάλογα με την κατανομή των μεταβλητών) ενώ ≥ 2 μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε ANOVA. Για έλεγχο συσχέτισης 2 διακριτών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το χ^2 . Ως όριο στατιστικής αποδοχής τέθηκε το $p < 0,05$.

Για την ανάλυση της επίδρασης των πτητικών στις αντιστάσεις του αναπνευστικού, οι μεταβολές των Rrs , $Rmin$ και $DRrs$ κατά τη διάρκεια της μελέτης εκφράστηκαν ως ποσοστιαία (%) μεταβολή από την τιμή ελέγχου (baseline) για κάθε ασθενή. Κλινικά σημαντική θεωρήθηκαν μεταβολές $\geq 10\%$.

Αποτελέσματα

Στην μελέτη αρχικά εισηχθησαν 60 ασθενείς, ωστόσο εν τέλει συμμετείχαν 58. Λίγο πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης οι ασθενείς αυτοί αποφάσισαν να αποχωρήσουν από τη μελέτη

επιθυμώντας να μην λάβουν γενική αναισθησία, αλλά περιοχική. Συγκεκριμένα ήταν δύο ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος. Μετρήθηκαν συνολικά 58 ασθενείς και από αυτούς στην ανάλυση συμμετείχαν 53 ασθενείς, καθώς οι καταγραφές των κυματομορφών σε 5 ασθενείς ήταν κακής ποιότητας. Πιθανολογούμε ότι ο λόγος των μη-ποιοτικών καταγραφών ήταν η ύπαρξη υγρασίας στον πνευμονοταχογράφο, αφού και στους πέντε ασθενείς είχε προηγηθεί την ίδια μέρα καταγραφή άλλου ασθενούς.

Επομένως αναλύθηκαν 53 ασθενείς. Συγκεκριμένα στις ομάδες με 1 MAC συμμετείχαν: στο ισοφλουράνιο 12 ασθενείς, στο σεβοφλουράνιο 11 και στο δεσφλουράνιο 10. Στις ομάδες με 1.5 MAC συμμετείχαν στο ισοφλουράνιο 7 ασθενείς, στο σεβοφλουράνιο 7 και στο δεσφλουράνιο 6. Όπως μπορείτε εύκολα να διακρίνεται οι ασθενείς που έλαβαν συγκέντρωση πτητικού αναισθητικού 1.5 MAC για διατήρηση αναισθησίας είναι σχεδόν οι μισοί. Περίπου στα μέσα της μελέτης αποφασίσαμε την διακοπή τυχαιοποίησης των ασθενών στις ομάδες με 1.5 MAC. Οι ασθενείς αυτοί είχαν εμφανίσει ακραία χαμηλές τιμές στο διφασματικό δείκτη (BIS). Υπήρξαν ασθενείς που κατά τη διάρκεια των μετρήσεων, οι μετρήσεις του BIS ήταν αρκετά κάτω του 30. Σε διάφορες μελέτες, η τιμή BIS < 40 έχει βρεθεί να συσχετίζεται με ανάπτυξη γνωσιακών διαταραχών μετά από γενική αναισθησία.^{61,62} Καθώς οι ασθενείς δεν είχαν ενημερωθεί για αυτό το ενδεχόμενο, η βαρύτητα των γνωσιακών διαταραχών και το χρονικό διάστημα που θα παραμείνουν δεν είναι γνωστό, αποφασίσαμε να διακόψουμε αυτό το σκέλος της μελέτης για λόγους ηθικής.

Στον **πίνακα 1**, μπορείτε να διακρίνεται τα δημογραφικά στοιχεία όλων των ασθενών και στις έξι ομάδες. Η ηλικία, το φύλο, το ύψος, το σωματικό βάρος, η λειτουργική κατάταξη κατά ASA και το ιστορικό καπνίσματος δεν διέφεραν μεταξύ τους.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών. Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα δημογραφικά στοιχεία.							
	Iso 1 MAC	Iso 1,5 MAC	Sevo 1 MAC	Sevo 1,5 MAC	Des 1 MAC	Des 1,5 MAC	p
Αριθμός	12	7	11	7	10	6	NS
Ηλικία-έτη (median± SD)	47,57 (±17,04)	29,60 (±7.5)	48,56 (± 18.15)	40,00 (± 16.91)	54,50 (± 23.85)	41,33 (± 11.89)	NS
Φύλο Α(Γ)	3 (9)	5 (2)	4 (7)	4 (3)	5 (5)	1 (5)	NS
BMI kg/m² (mean± SD)	27,51 (± 5,004)	25,71 (± 2.949)	25,41 (± 4.536)	28,30 (± 4.577)	28,24 (± 5.055)	26,94 (± 8.56)	NS
Κάπνισμα	7	5	3	5	2	2	NS

Μετρήσαμε τις τιμές των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος. Συγκεκριμένα μετρήσαμε τις συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, R_{rs} , τις ελάχιστες αντιστάσεις που οφείλονται στους αεραγωγούς, R_{min} και τις ελαστικές αντιστάσεις, DR_{rs} που οφείλονται στην ελαστικότητα και στην ανομοιογένεια του πνεύμονα. Οι τιμές ελέγχου (baseline measurements) απεικονίζονται στον **πίνακα 2**. Οι τιμές είναι συμβατές με τις τιμές που αναφέρονται και σε προηγούμενες μελέτες υπό μηχανικό αερισμό.^{35,63} Οι τιμές ελέγχου δεν έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

Πίνακας 2. Τιμές ελέγχου των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος.
R_{rs}: συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος, **R_{min}**: ελάχιστη αντίσταση, **DR_{rs}**: ελαστική αντίσταση. Η μονάδα μέτρησης των αντιστάσεων είναι cmH₂O/l sec, και στον πίνακα εκφράζονται ως mean ± SD. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές ελέγχου.

	Iso 1 MAC	Iso 1,5 MAC	Sevo 1 MAC	Sevo 1,5 MAC	Des 1 MAC	Des 1,5 MAC	p
R_{rs} Baseline	16,02 (±10,04)	10,40 (±3,430)	11,32 (±4,074)	13,42 (±8,066)	16,39 (±12,31)	13,20 (±3,713)	NS
R_{min} Baseline	11,21 (±6,219)	6,872 (±1,748)	8,096 (±3,293)	10,12 (±6,341)	12,84 (±11,82)	8,530 (±2,098)	NS
DR_{rs} Baseline	4,816 (±4,610)	3,530 (±2,083)	3,227 (±1,315)	3,299 (±2,430)	3,550 (±1,416)	4,671 (±1,844)	NS

Αρχικά συγκρίναμε τις τιμές ελέγχου των ασθενών της συγκεκριμένης μελέτης με τιμές ελέγχου από ιστορικούς ασθενείς της κλινικής μας, οι οποίοι για την εισαγωγή στην αναισθησία είχαν λάβει προποφόλη. Οι δύο ομάδες ασθενών αποτελούνταν από τον ίδιο αριθμό ατόμων και τα δημογραφικά στοιχεία τους δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Η εισαγωγή με πεντοθάλη σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση των αντιστάσεων, όπως μπορείτε να διακρίνεται και στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Σύγκριση τιμών ελέγχου (baseline) αντιστάσεων των ασθενών της συγκεκριμένης μελέτης με ιστορικούς ασθενείς της κλινικής μας, οι οποίοι έλαβαν προποφόλη κατά την εισαγωγή στην αναισθησία.

	Ομάδα πεντοθάλης	Ομάδα προποφόλης	p
Rrs (mean± SD)	13,72 (± 8,232)	8,202 (±3,039)	<0,001
Rmin (mean± SD)	9,881 (± 6,040)	6,793 (± 2,383)	<0,001
DRrs (mean± SD)	3,604 (min 0,67 max 17,04)	2,070 (min 0,57 max 21,25)	0,0013

Επομένως επιβεβαιώσαμε την αρχική υπόθεση μας ότι η εισαγωγή με πεντοθάλη σχετίζεται με αυξημένο βρογχικό τόνο.

Για τις περαιτέρω αναλύσεις υπολογίσαμε το λόγο της εκάστοτε αντίστασης προς την τιμή ελέγχου ($R/R_{baseline}$). Επόμενως η επίδραση των πτητικών σε κάθε ασθενή μελετήθηκε σε σχέση με τις δικές του μετρήσεις ελέγχου. Οι τιμές των αντιστάσεων θα εκφράζονται ως ποσοστιαίες (%) μεταβολές, και όπως έχω ήδη αναφέρει θεωρήσαμε κλινικά σημαντική τη μεταβολή πάνω από 10%.

Λόγω του μεγάλου αριθμού των μετρήσεων θεωρήσαμε καλύτερο να της απεικονίσουμε σε πίνακα. Στον **πίνακα 4**, και **5** αναγράφονται οι ποσοστιαίες μεταβολές βάση των τιμών ελέγχου όλων των αντιστάσεων που μετρήσαμε σε όλες τις χρονικές στιγμές, για τις ομάδες ισοφλουρανίου 1 MAC και 1.5 MAC αντίστοιχα.

Πίνακας 4. Ποσοστιαίες μεταβολές αντιστάσεων στην ομάδα ισοφλουρανίου 1MAC

R_{rs}: συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος, **R_{min}**: ελάχιστη αντίσταση, **DR_{rs}**: ελαστική αντίσταση. Η μονάδα μέτρησης των αντιστάσεων είναι cmH₂O/l sec, και στον πίνακα εκφράζονται ως mean ± SD. Με **bold** απεικονίζονται οι κλινικά σημαντικές μεταβολές.

ISO 1MAC	R _{rs} /R _{rs} baseline (%)	R _{min} /R _{min} baseline (%)	DR _{rs} /DR _{rs} baseline (%)
0min	-10.39% (± 21.61%)	+ 1.04% (± 20.44%)	-23.08% (± 24.71%)
5min	-12.06% (± 25.67%)	-7.45% (± 27.86%)	-19.54% (± 30.11%)
10min	-12.14% (± 25.50%)	-1.05% (± 23.17%)	-18.51% (± 37.69%)
15min	-11.68% (± 25.50%)	-2.95% (± 22.98%)	-15.56% (± 35.49%)
20min	-12.15% (± 23.50)	-1.32% (± 25.59%)	-8.32% (± 43.44%)
25min	-11.25% (± 27.87%)	-6.07% (± 22.84%)	-14.95% (± 40.79%)
30min	-14.61% (± 22.85%)	-10.59% (± 24.07%)	-21.20% (± 24.33%)
0.5 MAC	-18.16% (± 20.25%)	-17.63% (± 21.53%)	-12.68% (± 38.66%)

Πίνακας 5. Ποσοστιαίες μεταβολές αντιστάσεων στην ομάδα ισοφλουρανίου 1MAC

R_{rs}:συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος, **R_{min}**:ελάχιστη αντίσταση, **DR_{rs}**: ελαστική αντίσταση. Η μονάδα μέτρησης των αντιστάσεων είναι cmH₂O/l sec, και στον πίνακα εκφράζονται ως mean ± SD. Με **bold** απεικονίζονται οι κλινικά σημαντικές μεταβολές.

ISO 1.5MAC	R_{rs}/R_{rs}baseline (%)	R_{min}/R_{min}baseline (%)	DR_{rs}/DR_{rs} baseline (%)
0min	-14.90 % (± 15.80%)	-7.79% (± 14.22%)	-26.53% (± 23.87%)
5min	-17.90% (± 10.23%)	-15.34% (± 13.66%)	-26.30% (± 12.39%)
10min	-13.77% (± 10.98%)	-5.28% (± 7.53%)	-29.52% (± 23.93%)
15min	-14.12% (± 15.71%)	-10.53% (± 11.45%)	-18.50% (± 26.88%)
20min	-16.26% (± 17.47)	-14.15% (± 13.23%)	-17.63% (± 27.92%)
25min	-19.59% (± 17.07%)	-15.51% (± 17.88%)	-26.34% (± 22.63%)
30min	-16.39% (± 13.48%)	-9.34% (± 14.58%)	-30.65% (± 5.82%)
0.5 MAC	-19.94% (± 14.83%)	-11.41% (± 16.92%)	-40.78% (± 15.58%)

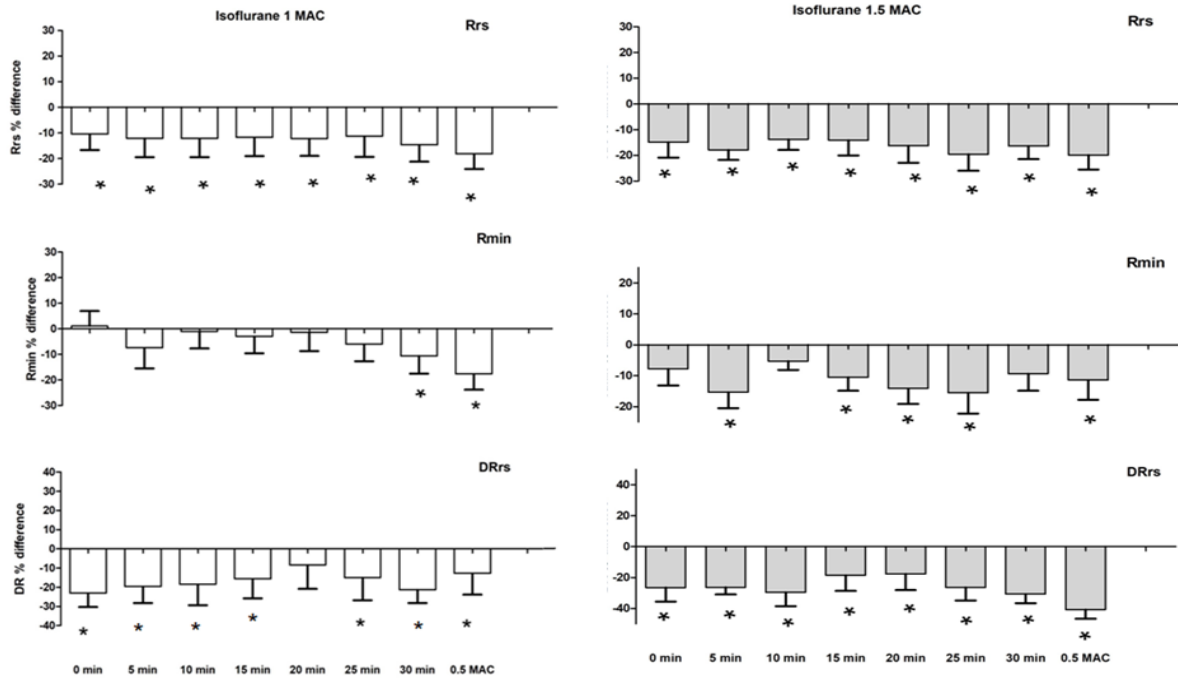
Όπως μπορείτε να διακρίνετε στους παραπάνω πίνακες, το ισοφλουράνιο προκαλεί μείωση των αναπνευστικών αντιστάσεων και στη 1 MAC και στη 1.5 MAC.

Όσο αφορά στην ομάδα ισοφλουρανίου 1 MAC, παρατηρείται μείωση των συνολικών αντιστάσεων R_{rs} σε όλες τις χρονικές στιγμές και όταν αναλύσουμε τις παραμέτρους των αντιστάσεων διακρίνουμε

ότι αυτή η μείωση αφορά μείωση της ελαστικής αντίστασης DRrs. Η ελάχιστη αντίσταση Rmin δεν φαίνεται να επηρεάζεται. Η μέγιστη μείωση των συνολικών αντιστάσεων παρατηρείται στα 30 λεπτά και συγκεκριμένα η πτώση είναι κατά **-14.61%** (\pm 22.85%). Χρονοεξαρτώμενη δράση δεν φαίνεται να υπάρχει. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι όταν διακόπτουμε τη χορήγηση του πτητικού και η συγκέντρωση μειώνεται στη 0.5 MAC έχουμε τις χαμηλότερες τιμές αντιστάσεων, που οφείλονται σε πτώση και της ελαστικής και της ελάχιστης αντίστασης.

Στην ομάδα ισοφλουρανίου 1.5 MAC παρατηρούμε επίσης μείωση των συνολικών αντιστάσεων που επίσης κυρίως οφείλεται σε μείωση της ελάχιστης αντίστασης. Η μέγιστη μείωση παρατηρείται στα 25 λεπτά και είναι **-19.59%** (\pm 17.07%). Χρονοεξαρτώμενη δράση επίσης δεν είναι εμφανής. Αξιόλογο είναι πάλι το γεγονός ότι η μέγιστη μείωση, **-19.94%**, παρατηρείται στη 0.5 MAC.

Στις **εικόνα 3** φαίνονται οι μεταβολές των αντιστάσεων για τις ομάδες του ισοφλουρανίου σε ιστογράμματα. Με * σηματοδοτούνται οι κλινικά σημαντικές μεταβολές.



Εικόνα 3. Οι ποσοστιαίες μεταβολές των αντιστάσεων σε σχέση με τις τιμές ελέγχου (baseline). Αριστερά της εικόνας είναι η ομάδα ισοφλουρανίου 1 MAC και δεξιά η ομάδα ισοφλουρανίου 1.5 MAC. **Rrs:** συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος, **Rmin:** ελάχιστη αντίσταση, **DRrs:** ελαστική αντίσταση. Με * σημειώνεται η κλινικά σημαντική μεταβολή.

Προχωρώντας στην ανάλυση των δεδομένων, υπολογίσαμε τις ποσοστιαίες μεταβολές στις ομάδες του σεβοφλουρανίου. Οι τιμές των μεταβολών φαίνονται στον **πίνακα 6** για την ομάδα του σεβοφλουρανίου με συγκέντρωση 1MAC και στον **πίνακα 7** για την ομάδα του σεβοφλουρανίου με MAC 1.5.

Πίνακας 6. Ποσοστιαίες μεταβολές αντιστάσεων στην ομάδα σεβοφλουρανίου 1MAC

R_{rs}:συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος, **R_{min}**:ελάχιστη αντίσταση, **DR_{rs}**: ελαστική αντίσταση. Η μονάδα μέτρησης των αντιστάσεων είναι cmH₂O/l sec, και στον πίνακα εκφράζονται ως mean ± SD. Με **bold** απεικονίζονται οι κλινικά σημαντικές μεταβολές.

SEVO 1MAC	R _{rs} /R _{rs} baseline (%)	R _{min} /R _{min} baseline (%)	DR _{rs} /DR _{rs} baseline (%)
0min	-21.18% (±18.49%)	-13.84% (± 22.68%)	-35.24% (± 26.28%)
5min	-21.76% (± 12.53%)	-15.82% (± 18.20%)	-25.29% (± 28.17%)
10min	-18.47% (± 20.87%)	-12.28% (± 28.99%)	-19.38% (± 36.49%)
15min	-16.44% (± 27.32%)	-12.72% (± 38.40%)	-18.70% (± 26.63%)
20min	-17.29% (± 26.81)	-11.90% (± 36.53%)	-17.59% (± 37.76%)
25min	-16.21% (± 20.62%)	-13.12% (± 29.12%)	-18.04% (± 23.47%)
30min	-14.76% (± 20.12%)	-10.3% (± 30.55%)	-16.34% (± 29.50%)
0.5 MAC	-13.39% (± 22.67%)	-10.25% (± 33.48%)	-8.81% (± 32.75%)

Όσο αφορά το σεβοφλουράνιο με συγκέντρωση 1 MAC, όπως είναι εμφανές στο παραπάνω πίνακα προκαλεί κλινικά σημαντική βρογχοδιαστολή. Προκαλεί σημαντική μείωση και της ελάχιστης R_{min}, αλλά ακόμη μεγαλύτερη μείωση προκαλεί στην ελαστική αντίσταση, DR_{rs}. Η μέγιστη δράση είναι στα 5 λεπτά, οπότε και προκαλεί μείωση των συνολικών αντιστάσεων κατά -21.76%. Χρονοεξαρτώμενη δράση δεν φαίνεται να υπάρχει.

Πίνακας 7. Ποσοστιαίες μεταβολές αντιστάσεων στην ομάδα σεβοφλουρανίου 1.5MAC

R_{rs}:συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος, **R_{min}**:ελάχιστη αντίσταση, **DR_{rs}**: ελαστική αντίσταση. Η μονάδα μέτρησης των αντιστάσεων είναι cmH₂O/l sec, και στον πίνακα εκφράζονται ως mean ± SD. Με **bold** απεικονίζονται οι κλινικά σημαντικές μεταβολές.

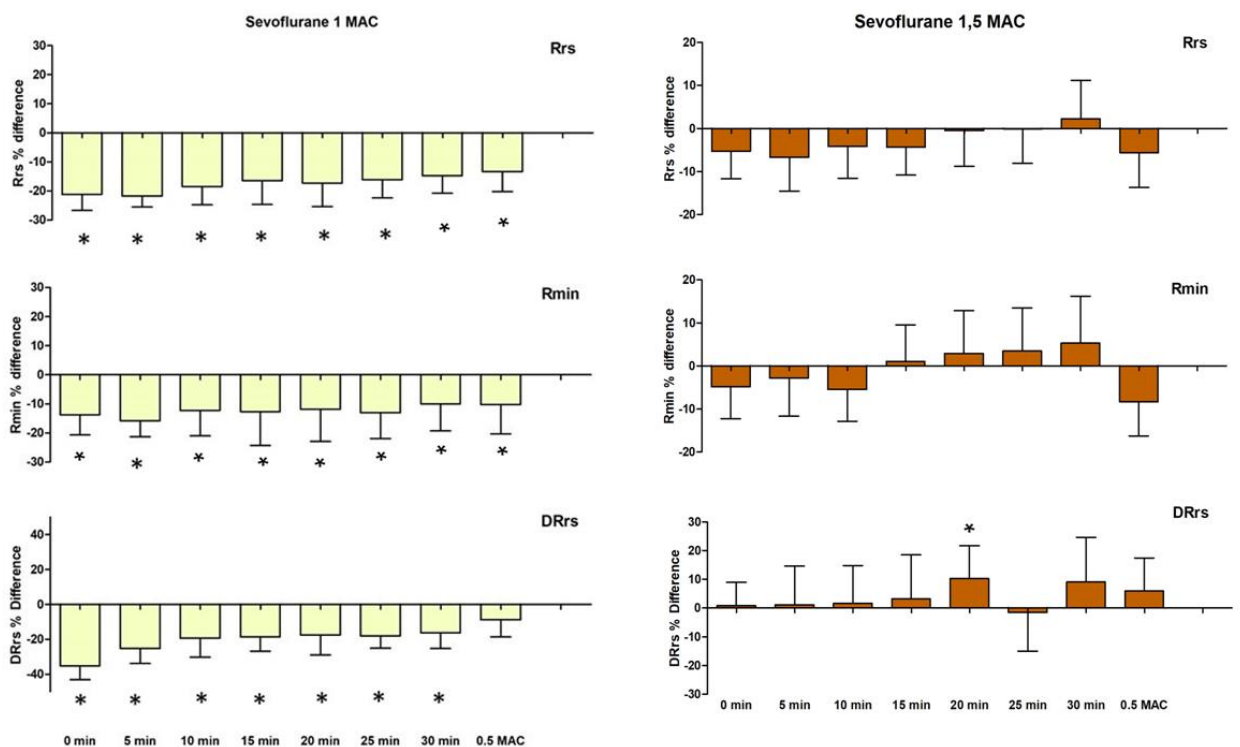
SEVO 1.5MAC	R_{rs}/R_{rs}baseline (%)	R_{min}/R_{min}baseline (%)	DR_{rs}/DR_{rs} baseline (%)
0min	-5,26% (±16,94%)	-4,84% (± 19,56%)	+0,80% (± 21,69%)
5min	-6,71% (±20,76%)	-2,78% (± 23,51%)	+1,13% (± 35,74%)
10min	-4,19% (±19,42%)	-5,47% (± 19,52%)	+1,63% (± 34,80%)
15min	-4,35% (±17,04%)	1,08% (± 22,31%)	+3,17% (± 40,46%)
20min	-0,46% (±21,88%)	2,89% (± 26,27%)	+10,22% (± 30,37%)
25min	-0,07% (± 21,13%)	3,46% (± 26,35%)	-1,48% (± 35,97%)
30min	+2,22% (± 23,77%)	5,32% (± 28,78%)	+9,04% (± 41,18%)
0.5 MAC	-5,60% (± 21,39%)	-8,31% (± 21,03%)	5,89% (± 30,60%)

Όπως παρατηρείται στον πίνακα που αφορά την ομάδα των ασθενών που έλαβε σεβοφλουράνιο με συγκέντρωση 1.5 MAC, οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Δεν υπάρχει ούτε μία χρονική στιγμή, όπου η μεταβολή να

είναι πάνω από 10%. Αυτό που θα μπορούσαμε να σχολιάσουμε είναι ότι μάλλον παρέμειναν σταθερές παρά τη χορήγηση μεγάλης δόσης σεβοφλουρανίου.

Παρατηρώντας συνολικά τα αποτελέσματα για το σεβοφλουράνιο, συμπεραίνουμε ότι το σεβοφλουράνιο σε 1 MAC έχει καλή βρογχοδιασταλτική δράση, σε αντίθεση με τη 1.5 MAC όπου δεν επηρέασε σχεδόν καθόλου τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.

Στην **εικόνα 4** φαίνονται οι μεταβολές των αντιστάσεων για τις ομάδες του σεβοφλουρανίου σε ιστογράμματα. Με * σηματοδοτούνται οι κλινικά σημαντικές μεταβολές.



Εικόνα 4. Οι ποσοστιαίες μεταβολές των αντιστάσεων σε σχέση με τις τιμές ελέγχου (baseline). Αριστερά της εικόνας είναι η ομάδα σεβοφλουράνιο 1 MAC και δεξιά η ομάδα σεβοφλουράνιο 1.5 MAC. **Rrs**: συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος, **Rmin**: ελάχιστη αντίσταση, **DRrs**: ελαστική αντίσταση. Με * σημειώνεται η κλινικά σημαντική μεταβολή.

Στους **πίνακες 8, 9** μπορείτε να διακρίνεται τις ποσοστιαίες μεταβολές των αντιστάσεων σε σχέση με τις τιμές ελέγχου που προκάλεσε η χορήγηση δεσφλουρανίου σε συγκέντρωση 1 και 1.5 MAC αντίστοιχα. Σκοπός της μελέτης είναι να διευκρινίσουμε εάν η χορήγηση δεσφλουρανίου προκαλεί βρογχόσπασμο ή βρογχοδιαστολή.

Πίνακας 8. Ποσοστιαίες μεταβολές αντιστάσεων στην ομάδα δεσφλουρανίου 1MAC

Rrs:συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος, **R_{min}**:ελάχιστη αντίσταση, **DR_{rs}**: ελαστική αντίσταση. Η μονάδα μέτρησης των αντιστάσεων είναι cmH₂O/l sec, και στον πίνακα εκφράζονται ως mean ± SD. Με **bold** απεικονίζονται οι κλινικά σημαντικές μεταβολές.

DES 1MAC	R _{rs} /R _{rs} baseline (%)	R _{min} /R _{min} baseline (%)	DR _{rs} /DR _{rs} baseline (%)
0min	-5.95% (±15.20%)	-0.97% (± 22.28%)	-13.22% (± 28.67%)
5min	-7.94% (± 18.38%)	-2.85% (± 25.51%)	-20.82% (± 14.28%)
10min	-6.37% (± 20.84%)	-2.74% (± 19.59%)	-14.60% (± 30.79%)
15min	-13.87% (± 18.12%)	-8.91% (± 22.68%)	-14.58% (± 34.88%)
20min	-13.96% (± 18.43)	-6.93% (± 20.68%)	-23.66% (± 34.82%)
25min	-12.94% (± 18.53%)	-5.66% (± 22.59%)	-27.75% (± 24.71%)
30min	-11.40% (± 21.25%)	-10.17% (± 21.14%)	-15.59% (± 21.50%)
0.5 MAC	-18.08% (± 19.78%)	-16.44% (± 21.47%)	-12.85% (± 29.59%)

Παρατηρώντας το παραπάνω πίνακα, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι το δεσφλουράνιο σε χορήγηση συγκέντρωσης 1 MAC προκαλεί μείωση των συνολικών αναπνευστικών αντιστάσεων, R_{rs} . Η μείωση, όπως βλέπετε, αποδίδεται στην μείωση της ελαστικής αντίστασης, DR_{rs} , και όχι στην ελάχιστη αντίσταση, R_{min} . Η μέγιστη μείωση παρατηρείται στα 20 λεπτά και αφορά μείωση των συνολικών αντιστάσεων κατά 13.96%. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η βρογχοδιαστολή εμφανίζεται στα 15 λεπτά και παραμένει περίπου σταθερή. Τη μεγαλύτερη μείωση, όπως και στο ισοφλουράνιο την συναντάμε κατά τη διακοπή του πτητικού, στην 0.5 MAC, όπου οι συνολικές αντιστάσεις μειώνονται στο -18.08%. Στην μείωση αυτή συμμετέχει και η ελαστική και η ελάχιστη αντίσταση.

Πίνακας 9. Ποσοστιαίες μεταβολές αντιστάσεων στην ομάδα δεσφλουρανίου 1.5MAC

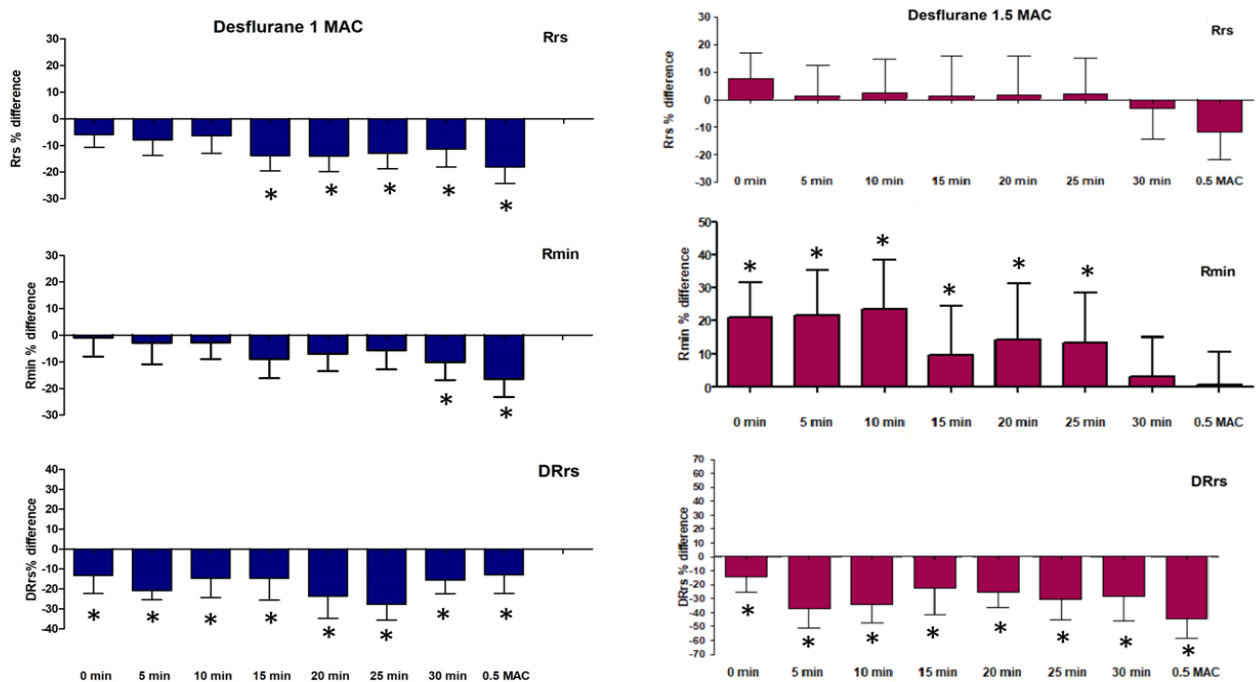
R_{rs}:συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος, **R_{min}**:ελάχιστη αντίσταση, **DR_{rs}**:ελαστική αντίσταση. Η μονάδα μέτρησης των αντιστάσεων είναι cmH₂O/l sec, και στον πίνακα εκφράζονται ως mean ± SD. Με **bold** απεικονίζονται οι κλινικά σημαντικές μεταβολές.

DES 1.5MAC	R _{rs} /R _{rs} baseline (%)	R _{min} /R _{min} baseline (%)	DR _{rs} /DR _{rs} baseline (%)
0min	+7,77% (±22,37%)	+20,97% (± 25,94%)	-14,33% (± 26,28%)
5min	+1,37% (27,52%)	+21,74% (± 32,94%)	-37,04% (± 34,33%)
10min	+2,29% (±30,19%)	+23,40% (± 36,52%)	-34,12% (± 32,60%)
15min	+1,46% (±35,61%)	+9,92% (± 35,57%)	-22,61% (± 46,70%)
20min	+1,66% (±34,40%)	+14,30% (± 41,25%)	-25,67% (± 25,77%)
25min	+1,90% (± 32,77%)	+13,57% (± 36,31%)	-30,14% (± 36,18%)
30min	-3,17% (± 27,23%)	+3,26% (± 29,12%)	-27,92% (± 44,37%)
0.5 MAC	-5,60% (± 21,39%)	+0,75% (± 24,72%)	-44,75% (± 34,48%)

Αναλύοντας τον **πίνακα 9** που αφορά τους ασθενείς που έλαβαν δεσφλουράνιο με συγκέντρωση 1.5 MAC, παρατηρούμε ότι οι συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος παραμένουν σχεδόν αμετάβλητες. Ωστόσο εάν αναλύσουμε τις παραμέτρους των αντιστάσεων, μπορούμε να διακρίνουμε ότι έχουμε κλινικά σημαντική αύξηση της ελάχιστης αντίστασης και συγχρόνως έχουμε κλινικά σημαντική μείωση της ελαστικής αντίστασης. Η αντιδιαμετρική φορά

της R_{min} και DR_{rs} είναι αυτή που ουσιαστικά κρατά τη συνολική αντίσταση σταθερή.

Στην **εικόνα 5** φαίνονται οι μεταβολές των αντιστάσεων για τις ομάδες του δεσφλουρανίου σε ιστογράμματα. Με * σηματοδοτούνται οι κλινικά σημαντικές μεταβολές.



Εικόνα 5. Οι ποσοστιαίες μεταβολές των αντιστάσεων σε σχέση με τις τιμές ελέγχου (baseline).

Αριστερά της εικόνας είναι η ομάδα δεσφλουρανίου 1 MAC και δεξιά η ομάδα δεσφλουρανίου 1.5 MAC. **Rrs**: συνολική αντίσταση αναπνευστικού συστήματος, **Rmin**: ελάχιστη αντίσταση, **DRrs**: ελαστική αντίσταση. Με * σημειώνεται η κλινικά σημαντική μεταβολή.

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα, αναλύθηκαν οι μετρήσεις σε συνολικά 53 ασθενείς. Ο αριθμός των ασθενών στις ομάδες με συγκέντρωση 1.5 MAC είναι μικρός, καθώς περίπου στα μέσα της μελέτης αποφασίσαμε την διακοπή τυχαιοποίησης σε αυτές τις συγκεντρώσεις πτητικού. Οι

ασθενείς αυτοί είχαν εμφανίσει ακραία χαμηλές τιμές στο διφασματικό δείκτη (BIS), γεγονός το οποίο έχει συσχετιστεί με γνωσιακές διαταραχές.

Αρχικά επιβεβαιώσαμε την υπόθεση ότι η εισαγωγή με θειοπεντάλη σχετίζεται με αυξημένο βρογχικό τόνο. Σε σύγκριση με ιστορικούς ασθενείς της κλινικής μας που είχαν λάβει προποφόλη για εισαγωγή στην αναισθησία, βρήκαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0.001$) σε όλες τις παραμέτρους των αντιστάσεων ελέγχου.

Επιβεβαιώσαμε ότι το ισοφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο, το δεσφλουράνιο σε συγκέντρωση 1 MAC και το ισοφλουράνιο 1.5 MAC προκαλεί σημαντικά κλινική μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος. Σε ανάλυση των παραμέτρων των αντιστάσεων, διακρίναμε ότι η μείωση αυτή οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μείωση της ελαστικής αντίστασης (DRrs).

Αναφορικά, στην ομάδα του σεβοφλουρανίου με συγκέντρωση 1.5 MAC, οι συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και τα τμήματα αυτών δεν επηρεάστηκαν σχεδόν καθόλου. Στην ομάδα του δεσφλουρανίου 1.5 MAC, ενώ οι συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος δεν μεταβάλλονται, έχουμε σημαντικές μεταβολές στις ελάχιστες και ελαστικές αντιστάσεις. Παρατηρήσαμε κλινικά σημαντική αύξηση της ελάχιστης αντίστασης, ενώ συγχρόνως η ελαστική αντίσταση εμφάνισε πολύ σημαντική μείωση.

Τελειώνοντας βρογχοδιασταλτική δράση εμφάνισαν το ισοφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο, το δεσφλουράνιο σε συγκέντρωση 1 MAC και το ισοφλουράνιο 1.5 MAC. Δεν παρατηρήθηκε βρογχόσπασμος σε καμία ομάδα.

Συζήτηση

Ο διεγχειρητικός βρογχόσπασμος αποτελεί μία σπάνια, αλλά δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή κατά την γενική αναισθησία. Αποτελεί την κλινική εκδήλωση της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών και μπορεί να συμβεί καθ'όλη τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, κυρίως όμως κατά την εισαγωγή και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Μέρος των αλγορίθμων για τη θεραπεία του διεγχειρητικού βρογχόσπασμου περιλαμβάνει τη χρήση των πτητικών αναισθητικών για την αύξηση του βάθους αναισθησίας και την επίτευξη βρογχοδιαστολής. Συγκεκριμένα προτείνεται η χρήση σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου¹.

Το δεσφλουράνιο αποτελεί το πιο νέο πτητικό αναισθητικό το οποίο κυκλοφορεί. Λόγω της χαμηλής διαλυτότητας του στο αίμα προσφέρει γρήγορη αλλαγή στο βάθος αναισθησίας και γρήγορη αφύπνιση.⁴² Αναφορικά της επίδρασης του στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, υπάρχουν μόνο τρεις μελέτες σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες, και αυτές με αντικρουόμενα αποτελέσματα.^{18,52,53} Οι διαφορές στη μεθοδολογία και οι περιορισμοί που εμφανίζει η κάθε μελέτη αποτελούν σίγουρα μία αιτία στην απουσία αξιόπιστων συμπερασμάτων.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να εκτιμήσει την επίδραση των πτητικών αναισθητικών ισοφλουρανίου, σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Οι ασθενείς χωρίς προηγούμενο αναπνευστικό ιστορικό τυχαιοποιήθηκαν σε έξι ομάδες και έλαβαν είτε σεβοφλουράνιο ή ισοφλουράνιο ή δεσφλουράνιο σε συγκεντρώσεις 1 και 1.5 MAC. Για να γίνουν αντιληπτές οι βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες κάποιου παράγοντα, αυτός

θα πρέπει να χορηγηθεί σε ασθενείς με αυξημένο βρογχικό τόνο. Για το λόγο αυτό η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με τη χορήγηση θειοπεντάλης, παράγοντα που έχει συσχετιστεί με αύξηση του βρογχικού τόνου.³⁵

Αναλυτικά, η παρούσα κλινική μελέτη είχε τρεις στόχους:

Πρώτον, να μελετήσει την επίδραση του δεσφλουρανίου στις συνολικές πνευμονικές αντιστάσεις και στα επιμέρους τμήματα που την απαρτίζουν σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες.

Δεύτερον, να επιβεβαιώσει τη βρογχοδιασταλτική δράση του σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου.

Τρίτον, να επιβεβαιώσει τη συσχέτιση της θειοπεντάλης με αύξηση του βρογχικού λείου μυϊκού τόνου.

Στην μελέτη αρχικά εισηχθησαν 60 ασθενείς, ωστόσο εν τέλει συμμετείχαν 58. Λίγο πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης οι ασθενείς αυτοί αποφάσισαν να αποχωρήσουν από τη μελέτη. Μετρήθηκαν συνολικά 58 ασθενείς και από αυτούς στην ανάλυση συμμετείχαν 53 ασθενείς, καθώς οι καταγραφές των κυματομορφών σε 5 ασθενείς ήταν κακής ποιότητας. Συγκεκριμένα στις ομάδες με 1 MAC συμμετείχαν: στο ισοφλουράνιο 12 ασθενείς, στο σεβοφλουράνιο 11 και στο δεσφλουράνιο 10. Στις ομάδες με 1.5 MAC συμμετείχαν στο ισοφλουράνιο 7 ασθενείς, στο σεβοφλουράνιο 7 και στο δεσφλουράνιο 6. Η τυχαιοποίηση στις ομάδες με υψηλή συγκέντρωση πτητικού διεκόπη πρόωρα, καθώς οι ασθενείς εμφάνισαν ακραία χαμηλές τιμές BIS με κίνδυνο να εμφανίσουν γνωσιακές διαταραχές. Ορίσαμε ως κλινικά σημαντικό τη μεταβολή των αντιστάσεων πάνω από 10%. Οι μετρήσεις έγιναν με τη μέθοδο της τελικο-εσπνευστικής απόφραξης της ροή κάθε 5 λεπτά και για συνολικό χρόνο, 30 λεπτά.

Λαμβάνοντας τα παραπάνω υπόψιν μας και αναλύοντας τις μετρήσεις καταφέραμε να επιβεβαιώσουμε ότι το ισοφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο, το δεσφλουράνιο σε συγκέντρωση 1 MAC και το ισοφλουράνιο 1.5 MAC προκαλεί σημαντικά κλινική μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος. Σε ανάλυση των παραμέτρων των αντιστάσεων, διακρίναμε ότι η μείωση αυτή οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μείωση της ελαστικής αντίστασης (DRrs). Όποτε επιβεβαιώσαμε ότι και τα τρία πτητικά σε συγκέντρωση 1 MAC, τη συγκέντρωση που ουσιαστικά χρησιμοποιούμε κυρίως στην κλινική μας πράξη, προκαλούν βρογχοδιαστολή.

Αναφορικά, στην ομάδα του σεβοφλουρανίου με συγκέντρωση 1.5 MAC, οι συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και τα τμήματα αυτών δεν επηρεάστηκαν σχεδόν καθόλου. Στην ομάδα του δεσφλουρανίου 1.5 MAC, ενώ οι συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος δεν μεταβάλλονται, έχουμε σημαντικές αντίθετες μεταβολές στις ελάχιστες και ελαστικές αντιστάσεις. Παρατηρήσαμε κλινικά σημαντική αύξηση της ελάχιστης αντίστασης, ενώ συγχρόνως η ελαστική αντίσταση εμφάνισε πολύ σημαντική μείωση. Η αντίθετη φορά αυτών των μεταβολών ευθύνεται για το γεγονός ότι οι συνολικές αντιστάσεις παρέμειναν σταθερές.

Όσον αφορά το τρίτο στόχο της μελέτης μας, καταφέραμε να αποδείξουμε ότι η θειοπεντάλη έχει συσχετιστεί με αυξημένο βρογχικό τόνο σε σχέση με τη προποφόλη. Συγκρίνοντας τους ασθενείς της μελέτης μας με ιστορικούς ασθενείς της κλινικής μας, παρατηρήσαμε ότι οι τιμές ελέγχου των αντιστάσεων είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.001$).

Έως σήμερα έχει δημοσιευτεί περιορισμένος αριθμός μελετών που έχει ασχοληθεί με την επίδραση του δεσφλουρανίου στις

αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος σε υγιείς ασθενείς. Η πρώτη μελέτη δημοσιεύτηκε το 2000 από την ομάδα του Goff και έφερε το τίτλο «Απουσία βρογχοδιαστολής κατά την αναισθησία με δεσφλουράνιο».¹⁸ Σε αυτήν τη μελέτη συμμετείχαν 50 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες, ανάλογα με το παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε για διατήρηση αναισθησίας. Έλαβαν είτε δεσφλουράνιο 1 MAC ή σεβοφλουράνιο 1 MAC ή πεντοθάλη. Η ομάδα της πεντοθάλης ήταν η ομάδα ελέγχου. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με πεντοθάλη, όπως και στη δική μας μελέτη. Η μέτρηση των αντιστάσεων έγινε με διαφορετική μέθοδο από τη δική μας, με την ισο-ογκομετρική μέθοδο. Η συγκεκριμένη τεχνική θεωρείται ότι έχει μικρότερη ευαισθησία σε σχέση με τη τεχνική που χρησιμοποιήσαμε. Το κύριο εύρημα της μελέτης είναι ότι οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος αυξήθηκαν κατά 5% στην ομάδα του δεσφλουρανίου και μειώθηκαν κατά 15% στην ομάδα του σεβοφλουρανίου. Συγκεκριμένα η μεγαλύτερη αύξηση των αντιστάσεων στη χορήγηση δεσφλουρανίου παρατηρήθηκε στους καπνιστές. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το δεσφλουράνιο 1 MAC, όχι μόνο δεν προκαλεί βρογχοδιαστολή αλλά μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο σε ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος. Σημαντικός περιορισμός της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι μέτρησαν τις αντιστάσεις μόνο για 10 λεπτά. Επίσης πρέπει να τονιστεί ότι τόνισαν ως σημαντική τη μεταβολή κατά 5%, το μισό από αυτό που ορίσαμε εμείς ως σημαντικό. Επιπρόσθετα, εάν μελετήσει κάποιος τις μεταβολές των αντιστάσεων στην δική μας ομάδα ασθενών που έλαβαν δεσφλουράνιο 1 MAC, θα παρατηρήσει ότι σημαντική μείωση των αντιστάσεων έχουμε μετά από 15 λεπτά. Άρα πιθανά ο λόγος που δεν κατέγραψαν μείωση αντιστάσεων να είναι το περιορισμένο χρονικό

διάστημα για το οποίο έκαναν καταγραφές. Τα συμπεράσματα της μελέτης του Goff για το σεβοφλουράνιο και την πεντοθάλη βρίσκονται σε συμφωνία με τη δική μας μελέτη.

Η δεύτερη μελέτη δημοσιεύεται το 2003 από την ομάδα του Dikmen.⁵² Συμμετείχαν συνολικά 67 ασθενείς, τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες, σεβοφλουρανίου, ισοφλουρανίου και δεσφλουρανίου. Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με προποφόλη και μέτρησαν τις αντιστάσεις μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, στα 5 λεπτά με 1 MAC και στα 10 λεπτά σε 2 MAC. Η μέθοδος μέτρησης των αντιστάσεων δεν περιγράφεται ακριβώς στη δημοσίευση. Στα συμπεράσματα τους αναφέρουν, ότι και τα τρία πτητικά προκαλούν μείωση των αντιστάσεων στη 1 MAC και στη συγκέντρωση 2 MAC συνεχίζει το σεβοφλουράνιο και ισοφλουράνιο να προκαλούν βρογχοδιαστολή, αλλά παρατηρείται αύξηση των αντιστάσεων στην ομάδα του δεσφλουρανίου. Αν και ο παράγοντας εισαγωγής σε αυτή τη μελέτη και στη δική μας είναι διαφορετικός, όπως και η μέθοδος μέτρησης τα αποτελέσματα δεν απέχουν πολύ. Και οι δύο καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι και τα τρία πτητικά μειώνουν τις αντιστάσεις. Εμείς μελετήσαμε μέχρι συγκέντρωση 1.5 MAC, ενώ η ομάδα του Dikmen 2 MAC. Η διαφορά μας στο συμπέρασμα για το δεσφλουράνιο μάλλον οφείλεται στη διαφορετική συγκέντρωση. Όπως έχει αποδειχτεί σε πειραματική μελέτη, η μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης του δεσφλουρανίου για να επιτευχθεί απαιτεί πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις, περίπου 12%, οι οποίες προκαλούν αύξηση της πυκνότητας του μίγματος αερίων και καταγραφή εν τέλει υψηλότερων αντιστάσεων.⁵⁴ Επίσης πρέπει πάλι να τονιστεί ότι οι μετρήσεις έγιναν για μικρό χρονικό διάστημα. Μέτρησαν μία χρονική στιγμή για κάθε συγκέντρωση.

Η πρώτη μελέτη που μελέτησε τις αντιστάσεις για μεγάλο σχετικά χρονικό διάστημα είναι από το τμήμα μας και κύρια ερευνήτρια της μελέτης είναι η κα Νύκταρη. Μελέτησαν συνολικά 71 ασθενείς του οποίους τους τυχαιοποίησαν σε 3 ομάδες ανάλογα το πτητικό. Μέτρησαν τις αντιστάσεις κάθε 5 λεπτά για 30 ώρα σε 1 MAC, και εν συνεχεία κάθε 5 λεπτά για επιπλέον μισή ώρα σε 1.5 MAC. Και σε αυτή τη μελέτη μέτρησαν την συνολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος και τα τμήματα τα οποία την αποτελούν. Ωστόσο, σε αντίθεση με τις προηγούμενες δύο μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στους υγιείς ασθενείς κανένα από τα τρία πτητικά αναισθητικά δεν σχετίζεται με μείωση των πνευμονικών αντιστάσεων, και ότι μόνο η ομάδα του δεσφλουρανίου σε συγκέντρωση 1.5 MAC εμφάνισε αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων.⁵³ Η κύρια διαφορά με το δικό μας πρωτόκολλο είναι η διαφορά στο κατασταλτικό παράγοντα εισαγωγής. Η εισαγωγή στην αναισθησία στην μελέτη της κα. Νύκταρη γινόταν με προποφόλη, σε αντίθεση με εμάς που χρησιμοποιήσαμε πεντοθάλη. Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν βρογχοδιαστολή μόνο σε συνθήκες αυξημένου βρογχικού τόνου.⁶³ Η διαφορά στις τιμές ελέγχου (baseline) ανάμεσα σε προποφόλη και θειοπεντάλη αναδείχτηκε και από τη δική μας μελέτη. Πιθανά η αδυναμία της μελέτης της κα Νύκταρη να αναδείξει την βρογχοδιασταλτική δράση των πτητικών να ήταν η χορήγηση της προποφόλης για την εισαγωγή στην αναισθησία. Επίσης άξιο σχολιασμού είναι τα αποτελέσματα για την ομάδα του δεσφλουρανίου με συγκέντρωση 1.5 MAC. Στα δικά μας αποτελέσματα, δεν παρατηρήσαμε αύξηση των αντιστάσεων σε αυτή την ομάδα. Αντίθετα η παραπάνω ερευνητική ομάδα συσχέτισε το δεσφλουράνιο 1.5 MAC με αύξηση των αντιστάσεων, η οποία οφείλονταν σε αύξηση της

ελάχιστης αντίστασης, ενώ η ελαστική αντίσταση είχε εμφανίσει μείωση. Σε ανάλυση των δικών μας δεδομένων, είναι εμφανές ότι παρά το γεγονός ότι η συνολική αντίσταση δεν αυξάνεται, υπάρχει σημαντική αύξηση της ελάχιστης, ενώ η ελαστική μειώνεται. Ο μικρός αριθμός ασθενών που μελετήθηκε ίσως να είναι μία αιτία που δεν καταφέραμε να σχετίσουμε την υψηλή συγκέντρωση δεσφλουρανίου με αύξηση της ολικής αντίστασης. Επίσης διαφορά στην μεθοδολογία μπορεί να είναι η αιτία. Ενώ εμείς μελετήσαμε τις συγκεντρώσεις ίσες με 1.5 MAC σε ξεχωριστή ομάδα, στην άλλη μελέτη χορήγησαν 1.5 MAC αφού οι ασθενείς είχαν λάβει ήδη για μισή ώρα αναισθησία με πτητικό με 1 MAC. Πιθανά να υπάρχει χρονοεξαρτώμενη δράση, η οποία δεν έχει αποδειχτεί. Ωστόσο, μπορούμε να συμφωνήσουμε με την ομάδα της κα Νύκταρη ότι το δεσφλουράνιο σε μεγάλες συγκεντρώσεις αυξάνει την ελάχιστη αντίσταση λόγω αύξησης της πυκνότητας του μίγματος, ενώ συγχρόνως βελτιώνει την ανομοιογένεια και την ελαστικότητα του πνεύμονα.⁵⁴

Η αύξηση των αντιστάσεων σε υψηλές συγκεντρώσεις δεσφλουρανίου επβεβαιώνεται και από την ομάδα του Satoh όπου μελέτησε την επίδραση του σεβοφλουρανίου και του δεσφλουρανίου σε χοιρίδια στα οποία είτε δεν είχε χορηγηθεί τίποτα, είτε είχε χορηγηθεί ατροπίνη, είτε είχε γίνει βαγοτομή, είτε είχε χορηγηθεί ανταγωνιστής ταχυκινίνης ή είχε προηγηθεί χρόνια θεραπεία με καψαϊσίνη. Το συμπέρασμα ήταν ότι το δεσφλουράνιο αύξησε τις πνευμονικές αντιστάσεις σε όλες τις ομάδες, εκτός από μία. Η χορήγηση ανταγωνιστή ταχυκινίνης εξάλειψε την αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων από το δεσφλουράνιο. Άρα συμπέραναν ότι το δεσφλουράνιο μάλλον οδηγεί σε απελευθέρωση ταχυκινίνης και

βρογχόσπασμο.⁴⁷ Το παραπάνω αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται και σε επόμενη μελέτη.⁴⁸

Εντύπωση προκαλεί και μία μελέτη που έχει δημοσιευτεί, η οποία συγκρίνει την επίδραση του σεβοφλουρανίου και του δεσφλουρανίου σε σχέση με τη προποφόλη σε παιδιά με άσθμα και χωρίς άσθμα. Συμμετείχαν συνολικά 40 παιδιά. Ενώ το σεβοφλουράνιο φαίνεται να έχει βρογχοδιασταλτική δράση, το δεσφλουράνιο αύξησε τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, ιδίως στα παιδιά με άσθμα. Οπότε οι συγγραφείς του συγκεκριμένου άρθρου καταλήγουν αναρωτώμενοι μήπως το δεσφλουράνιο δε θα έπρεπε πλέον να χορηγείται σε παιδιά με άσθμα.⁵⁵

Αυτό που μας εντυπωσίασε και δυστυχώς δεν μπορούμε να εξηγήσουμε είναι η απουσία επίδρασης του σεβοφλουρανίου 1.5 MAC στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Αν και όπως αναφέρεται στο γενικό μέρος η βρογχοδιασταλτική δράση του σεβοφλουρανίου επιβεβαιώνεται σε αρκετές μελέτες, η δική μας μελέτη δεν κατέληξε σε παρόμοιο συμπέρασμα. Ο μικρός αριθμός ασθενών είναι μία πιθανή εξήγηση.

Στις ομάδες όπου έχουμε μείωση της συνολικής αναπνευστικής αντίστασης, αυτή συνήθως οφείλεται κατά κύριο λόγο σε μείωση της ελαστικής αντίστασης και κατά δεύτερο λόγο σε μείωση της ελάχιστης αντίστασης. Επομένως έχουμε βελτίωση της ανομοιογένειας του πνεύμονα κατά τη χορήγηση των πτητικών. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό δεν έχει διευκρινιστεί. Επίσης στις ίδιες ομάδες παρατηρούμε παραμονή της μείωσης αντίστασης ενώ η χορήγηση των πτητικών έχει διακοπεί. Το ενδεχόμενο παράτασης της δράσης του παρά τη διακοπή χορήγησης του είναι κάτι που θα πρέπει να μελετηθεί.

Κύριος περιορισμός της μελέτης είναι ότι η τυχαιοποίηση στις ομάδες με τις συγκεντρώσεις 1.5 MAC διεκόπη πρόωρα, με αποτέλεσμα ο αριθμός των ασθενών σε αυτές τις ομάδες να είναι μικρός. Κατά την καταγραφή των τιμών του διφασματικού δείκτη (BIS), ο οποίος ποσοτικοποιεί το βάθος αναισθησίας, παρατηρήσαμε ακραίες χαμηλές τιμές (BIS <30). Προτεινόμενες τιμές κατά την γενική αναισθησία διεγχειρητικά είναι 40-60.⁶³ Τιμές BIS < 40 έχουν βρεθεί να σχετίζονται με ανάπτυξη γνωσιακών διαταραχών μετά από γενική αναισθησία.^{61,62} Καθώς οι ασθενείς δεν είχαν λάβει ενημέρωση για αυτό το ενδεχόμενο, η βαρύτητα των γνωσιακών διαταραχών και το χρονικό διάστημα που θα παραμείνουν παραμένει άγνωστο, αποφασίσαμε να διακόψουμε αυτό το σκέλος της μελέτης για λόγους ηθικής. Ο μικρός αριθμός σίγουρα επηρέασε τα αποτελέσματα όσο αφορά τις συγκεντρώσεις 1.5 MAC. Ωστόσο το γεγονός ότι οι μεταβολές των αντιστάσεων σε κάθε ασθενή μελετήθηκε σε σχέση με τις δικές του μετρήσεις ελέγχου (baseline), μας επιτρέπει να εξάγουμε κάποια συμπεράσματα.

Δεύτερο περιορισμός θα μπορούσε να θεωρηθεί ο τρόπος μέτρησης των αντιστάσεων. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της τελικο-εισπνευστικής απόφραξης της ροής. Η μέθοδος αυτή είναι απλή, εμφανίζει επαναληψιμότητα και βασίζεται ουσιαστικά στην τελικο-εισπνευστική παύση χωρίς διάνοιξη της εκπνευστικής βαλβίδας, σε μοντέλα αερισμού σταθερού όγκου και ροής. Η χαρακτηριστική κυματομορφή της πίεσης μας δίνει τη δυνατότητα να μετρήσουμε την ολική εισπνευστική αντίσταση και τα τμήματα αυτής, την ελάχιστη και την ελαστική αντίσταση. Με αυτό τον τρόπο διαχωρίζουμε τις αντιστάσεις του πνεύμονα, στην αληθινή ενδογενή αντίσταση των αεραγωγών και στην ελαστική αντίσταση που απεικονίζει την

ανισοτιμία των χρονικών σταθερών των κυψελίδων του πνεύμονα και την αδράνεια των ιστών . Είναι μία μέθοδος η οποία είναι απλή, η αξιοπιστία της είναι μελετημένη.^{58,59}

Σίγουρα όμως υπάρχουν πιο σύγχρονοι και περίπλοκοι μέθοδοι υπολογισμού των αντιστάσεων και στη συγκεκριμένη μελέτη με τη παραπάνω μέθοδο δεν μετρήσαμε τις αντιστάσεις του πνεύμονα, αλλά τις εισπνευστικές αντιστάσεις συνολικά του αναπνευστικού συστήματος. Γνωρίζουμε ότι για την ακριβή μέτρηση της πνευμονικής αντίστασης απαιτείται τοποθέτηση διαοισοφάγειου καθετήρα με μπαλόνι. Η διεγχειρητική εφαρμογή αυτής της μεθόδου εμφανίζει όμως ιδιαίτερες τεχνικές δυσκολίες. Επιπρόσθετα, παρά το γεγονός ότι οι εκπνευστικές αντιστάσεις διαφέρουν από τις εισπνευστικές, η μέθοδος που χρησιμοποιήσαμε προτείνεται για την παρακολούθηση των αντιστάσεων σε ασθενή χωρίς αναπνευστική προσπάθεια, χωρίς ανομοιογένεια πνεύμονα, καθώς και για την εκτίμηση της βρογχοδιαστολής.^{58,59} Όποτε για την δική μας μελέτη και το πληθυσμό των ασθενών που συμμετείχαν, η συγκεκριμένη μέθοδος αποτέλεσε έναν αξιόπιστο και εύκολο τρόπο μέτρησης των αντιστάσεων.

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας, ορίσαμε ως κλινικά σημαντική τη μεταβολή των αντιστάσεων κατά 10%. Το ποσοστό αυτό προέκυψε από μελέτες, οι οποίες μελέτησαν την δράση καθαρά βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με παρόξυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμοπάθειας.^{60,65} Εφόσον σκοπός μας ήταν να μελετήσουμε βρογχοδιασταλτική δράση, θεωρήσαμε δόκιμο να χρησιμοποιήσουμε αυτό το ποσοστό μεταβολών ως σημαντικό. Σε αυτό το σημείο , αξίζει να τονιστεί ότι σε πολλές χρονικές στιγμές οι μεταβολές είναι πολύ μεγαλύτερες του 10%.

Όσον αφορά τους περιορισμούς, τελευταίο που θα θέλαμε να αναφέρουμε είναι οι χειρουργικοί χειρισμοί κατά τη διάρκεια των μετρήσεων. Λόγω ιδιαίτερου φόρτου εργασίας, δεν καταφέραμε να εξασφαλίσουμε ότι κατά τη χρονική περίοδο των μετρήσεων δε θα εκτελούνταν χειρουργικοί χειρισμοί. Παρά το γεγονός ότι οι χειρισμοί ήταν αρκετά μακριά από το θώρακα, δεν γνωρίζουμε τη επίδραση άσκησαν στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος.

Συνοψίζοντας θα ήθελα να τονίσω ότι είναι η πρώτη μελέτη που μελετάει την επίδραση των πτητικών αναισθητικών σε υγιείς πνεύμονες με αυξημένο βρογχικό τόνο για ικανοποιητικό χρονικό διάστημα. Επίσης εκτός από την συνολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος, μετρήσαμε και τα τμήματα αυτής, δηλαδή την ελάχιστη και την ελαστική αντίσταση. Και τα τρία πτητικά, σε συγκεντρώσεις 1 MAC, που ουσιαστικά είναι η συγκέντρωση που χρησιμοποιούμε στην κλινική πράξη, προκαλούν βρογχοδιαστολή και άρα μπορούν να αποτελέσουν όπλο στη φαρέτρα μας για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου διεγχειρητικά. Η μείωση των αντιστάσεων κυρίως οφείλεται σε μείωση της ελαστικής αντίστασης. Αναφορικά με την συγκέντρωση 1.5 MAC, το ισοφλουράνιο συνέχισε να προκαλεί βρογχοδιαστολή, το σεβοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο δεν επηρέασε τη συνολική αντίσταση. Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, δεν μπορούμε να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα για τις υψηλότερες συγκεντρώσεις. Δεν πρέπει να αψηφήσουμε το γεγονός ότι η ελάχιστη αντίσταση αυξήθηκε σημαντικά όταν οι ασθενείς έλαβαν δεσφλουράνιο 1.5 MAC, λόγω αύξησης της πυκνότητας του μίγματος, οπότε η χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων δεσφλουρανίου σε ασθενείς με βρογχόσπασμο καλό θα είναι να αποφεύγεται.

Οι διαφορές στην μεθοδολογία μπορεί να αποτελούν ένα κύριο λόγο για τη μη επαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και περαιτέρω μελέτες με σκοπό τη διευκρίνιση τη δράση κυρίως του δεσφλουρανίου απαιτούνται. Καθώς τα πτητικά έχουν καλύτερη επίδραση σε αυξημένο βρογχικό τόνο, οι επόμενες μελέτες θα είναι καλό να επικεντρωθούν σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Ένα αναπάντητο ακόμα ερώτημα παραμένει επίσης εάν εμφανίζουν χρονοεξαρτώμενη δράση και αν η δράση τους παρατείνεται και μετά από τη διακοπή χορήγησης τους. Ίσως μελέτες με απεικόνιση να μπορέσουν να αναδείξουν καλύτερα την βελτίωση της ανομοιογένειας με τα πτητικά. Το δεσφλουράνιο, σύμφωνα μόνο με μία μελέτη,⁴⁷ οδηγεί σε βρογχόσπασμο μέσω απελευθέρωσης ταχυκινίνης. Χρήσιμο θα ήταν η δράση αυτή να εξακριβωθεί και από άλλες μελέτες. Ευελπιστούμε ότι μελλοντικές μελέτες θα στραφούν στην απάντηση αυτών των ερωτημάτων.

Συμπεράσματα

Ο διεγχειρητικός βρογχόσπασμος αποτελεί μία σπάνια, αλλά δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή κατά την γενική αναισθησία. Αποτελεί την κλινική εκδήλωση της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών και μπορεί να συμβεί καθ'όλη τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, κυρίως κατά την εισαγωγή και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση.¹ Η αναγνώριση αυτής της επιπλοκής και η έγκαιρη αντιμετώπιση της είναι καίριας σημασίας για την έκβαση του ασθενούς.²

Η συνολική επίπτωση του διεγχειρητικού κλινικού βρογχόσπασμου έχει υπολογιστεί περίπου στο 0.2%, ενώ σε ασθενείς

με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αναφέρεται στο 2%.⁵ Υπάρχουν μελέτες που δίνουν ακόμα υψηλότερα ποσοστά. Συγκεκριμένα η ομάδα του Kumeta συμπεραίνει ότι το 9% των ασθματικών ασθενών που θα λάβουν γενική αναισθησία θα εμφανίσει βρογχόσπασμο⁶.

Μέρος των αλγορίθμων που έχουν δημοσιευτεί για τη θεραπεία του διεγχειρητικού βρογχόσπασμου περιλαμβάνουν τη χρήση του σεβοφλουρανίου και του ισοφλουρανίου για την αύξηση του βάθους αναισθησίας και την επίτευξη βρογχοδιαστολής. Δεν προτείνεται η χρήση δεσφλουρανίου, καθώς τα αποτελέσματα σε ανθρώπους και πειραματόζωα είναι περιορισμένα σε αριθμό και αμφιλεγόμενα όσο αφορά τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Επίσης έχει συσχετιστεί με ευερεθιστότητα αεραγωγών, ιδίως στους καπνιστές.¹⁸

Η μελέτη μας αποτελεί τη πρώτη προσπάθεια μέτρησης της επίδρασης των πτητικών αναισθητικών σε υγιείς πνεύμονες με αυξημένο βρογχικό τόνο για ικανοποιητικό χρονικό διάστημα. Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με πεντοθάλη, τυχαιοποιήσαμε τους ασθενείς σε 6 ομάδες ανάλογα το πτητικό και τη συγκέντρωση αυτού που έλαβαν για τη διατήρηση της αναισθησίας. Έλαβαν σεβοφλουράνιο, ισοφλουράνιο και δεσφλουράνιο σε συγκεντρώσεις 1 και 1.5 MAC. Οι μετρήσεις έγιναν με τη μέθοδο της τελικο-εισπνευστικής απόφραξης της ροής και εκτός από την συνολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος, μετρήσαμε και τα τμήματα αυτής, δηλαδή την ελάχιστη και την ελαστική αντίσταση. Καταγράψαμε τις αντιστάσεις κάθε 5 λεπτά για συνολικό χρονικό διάστημα 30 λεπτών και ορίσαμε κλινικά σημαντική τη μεταβολή μεγαλύτερη από 10% σε σύγκριση με τις τιμές ελέγχου.

Οι κύριοι περιορισμοί που καταφέραμε να αναγνωρίσουμε στη μελέτη μας είναι η πρόωρη διακοπή στη τυχαιοποίηση των ασθενών στη 1.5 MAC με αποτέλεσμα να αναλυθεί μικρός αριθμός ασθενών σε αυτή την ομάδα και το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια των μετρήσεων, το χειρουργείο είχε ξεκινήσει και ήταν εν εξελίξη.

Αναλύοντας τις μετρήσεις καταφέραμε να επιβεβαιώσουμε ότι το ισοφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο, το δεσφλουράνιο σε συγκέντρωση 1 MAC και το ισοφλουράνιο 1.5 MAC προκαλεί σημαντικά κλινική μείωση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος και βρογχοδιαστολή. Σε ανάλυση των παραμέτρων των αντιστάσεων, διακρίναμε ότι η μείωση αυτή οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μείωση της ελαστικής αντίστασης (DRrs). Όποτε επιβεβαιώσαμε ότι και τα τρία πτητικά σε συγκέντρωση 1 MAC, τη συγκέντρωση που ουσιαστικά χρησιμοποιούμε κυρίως στην κλινική μας πράξη, προκαλούν βρογχοδιαστολή, βελτιώνοντας την ανομοιογένεια του πνεύμονα και τις ελαστικές ιδιότητες του.

Αναφορικά, στην ομάδα του σεβοφλουρανίου με συγκέντρωση 1.5 MAC, οι συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και τα τμήματα αυτών δεν επηρεάστηκαν σχεδόν καθόλου. Στην ομάδα του δεσφλουρανίου 1.5 MAC, ενώ οι συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος δεν μεταβάλλονται, έχουμε σημαντικές αντίθετες μεταβολές στις ελάχιστες και ελαστικές αντιστάσεις. Παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση της ελάχιστης αντίστασης, ενώ συγχρόνως η ελαστική αντίσταση εμφάνισε πολύ σημαντική μείωση. Η αντίθετη φορά αυτών των μεταβολών ευθύνεται για το γεγονός ότι οι συνολικές αντιστάσεις παρέμειναν σταθερές. Η αύξηση της ελάχιστης αντίστασης αποδόθηκε στην αύξηση της πυκνότητας του

μίγματος αερίων, ενώ αξίζει να τονίσουμε ότι και εδώ μάλλον βελτιώθηκε η ανομοιογένεια και οι ελαστικές ιδιότητες του πνεύμονα.

Όσον αφορά το τρίτο στόχο της μελέτης μας, καταφέραμε να αποδείξουμε ότι η θειοπεντάλη έχει συσχετιστεί με αυξημένο βρογχικό τόνο σε σχέση με τη προποφόλη. Συγκρίνοντας τους ασθενείς της μελέτης μας με ιστορικούς ασθενείς της κλινικής μας, παρατηρήσαμε ότι οι τιμές ελέγχου των αντιστάσεων είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.001$).

Καταλήγοντας συμπεραίνουμε ότι και οι τρεις πτητικοί παράγοντες σε συγκέντρωση 1 MAC, την συγκέντρωση που χρησιμοποιούμε κατά κύριο λόγο στην κλινική μας πράξη, προκαλούν βρογχοδιαστολή και αποτελούν όπλο στη φαρέτρα μας για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου. Ασφαλή αποτελέσματα δεν μπορούμε να έχουμε για υψηλότερες συγκεντρώσεις. Η χρήση του δεσφλουρανίου, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις της 1 MAC θα πρέπει μάλλον να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και ίσως να αποφεύγεται σε ασθενείς με οξύ ή χρόνια αναπνευστικό νόσημα, και κυρίως σε παιδιά.

Μελλοντικές μελέτες πρέπει να σχεδιαστούν με σκοπό η αξιοπιστία των παραπάνω συμπερασμάτων να αυξηθεί και χρήσιμο θα είναι ο πληθυσμός της μελέτης να νοσεί από κάποιο αναπνευστικό αποφρακτικό νόσημα. Αναπάντητα ερωτήματα αποτελούν η χρονοεξαρτώμενη δράση των πτητικών και η παράταση της δράσης τους μετά τη διακοπή χορήγησης τους. Η χρήση της αξονικής τομογραφίας θα αναδείξει καλύτερα την βελτίωση της ανομοιογένειας του πνεύμονα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Pascale Dewachter, Claudie Mouton-Faivre, M.D, Charles W. Emala et al, Case Scenario: Bronchospasm during Anesthetic Induction, *Anesthesiology*. 2011 May;114(5):1200-10
- 2) Westhorpe RN, Ludbrook GL, Helps SC, Crisis management during anaesthesia: bronchospasm, *Qual Saf Health Care*. 2005 Jun;14(3):e7
- 3) Fisher MM, Ramakrishnan N, Doig G, et al. The investigation of bronchospasm during induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009 Sep;53(8):1006-11
- 4) Tergiouda Z., Gkiouliava A., Koraki E. A case of persistent bronchospasm after anesthesia induction, *The Greek E-Journal of Perioperative Medicine* 2017; 16(b): 61-74
- 5) Olsson GL, Bronchospasm during anaesthesia. A computer-aided incidence study of 136,929 patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987 Apr;31(3):244-52.
- 6) Kumeta Y, Hattori A, Mimura Met al, A survey of perioperative bronchospasm in 105 patients with reactive airway disease, *Masui*. 1995 Mar 3;44(3):396-401
- 7) Kim ES, Bishop MJ, Endotracheal intubation, but not laryngeal mask airway insertion, produces reversible bronchoconstriction, *Anesthesiology*. 1999 Feb;90(2):391-4
- 8) Berry A, Brimacombe J, Keller C et al, Pulmonary airway resistance with the endotracheal tube versus laryngeal mask airway in paralyzed anesthetized adult patients, *Anesthesiology*. 1999 Feb;90(2):395-7
- 9) Haxhiu MA, Moore CT, Acquah SS et al Brain stem excitatory and inhibitory signaling pathways regulating bronchoconstrictive responses, *J Appl Physiol* (1985). 2005 Jun;98(6):1961-82

- 10) Jooste EH, Sharma A, Zhang Y et al, Rapacuronium augments acetylcholine-induced bronchoconstriction via positive allosteric interactions at the M3 muscarinic receptor, *Anesthesiology*. 2005 Dec;103(6):1195-203
- 11) Joos GF, The role of sensory neuropeptides in the pathogenesis of bronchial asthma. *Clin Exp Allergy*. 1989 Jan;19 Suppl 1:9-13
- 12) Regli A, Becke K, von Ungern-Sternberg BS, An update on the perioperative management of children with upper respiratory tract infections, *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017 Jun;30(3):362-367
- 13) Michel F, Vacher T, Julien-Marsollier F et al, Perioperative respiratory adverse events in children with upper respiratory tract infections allowed to proceed with anaesthesia: A French national cohort study, *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Dec;35(12):919-928
- 14) Numata T, Nakayama K, Fujii S et al, Risk factors of postoperative pulmonary complications in patients with asthma and COPD, *BMC Pulm Med*. 2018 Jan 9;18(1):4
- 15) Parameswara G, Anesthetic concerns in patients with hyper-reactive airways, *Karnataka Anaesth J*. 2015;1(1):8-16
- 16) Woods BD¹, Sladen RN, Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm, *Br J Anaesth*. 2009 Dec;103 Suppl 1:i57-65
- 17) Franks NP, Molecular targets underlying general anaesthesia, *Br J Pharmacol*. 2006 Jan;147 Suppl 1:S72-81
- 18) Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ et al, Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane and thiopental, *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):404-8
- 19) Mondoñedo JR, McNeil JS, Amin SD et al, Volatile Anesthetics and the Treatment of Severe Bronchospasm: A Concept of Targeted Delivery, *Drug Discov Today Dis Models*. 2015 Spring;15:43-50

- 20) Yamakage M, Namiki A. Cellular mechanisms of airway smooth muscle relaxant effects of anesthetic agents. *J Anesth.* 2003; 17(4):251–258.
- 21) Yamakage M, Hirshman CA, Croxton TL et al, Volatile anesthetics inhibit voltage-dependent Ca²⁺ channels in porcine tracheal smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1995; 268:L187–L191.
- 22) Pabelick CM, Prakash YS, Kannan MS et al. Effect of halothane on intracellular calcium oscillations in porcine tracheal smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1999; 276:L81–L89.
- 23) Warner DO, Vettermann J, Brichant JF et al . Direct and neurally mediated effects of halothane on pulmonary resistance in vivo. *Anesthesiology.* 1990; 72(6):1057–1063.
- 24) Brown RH, Zerhouni EA, Hirshman CA, et al. Comparison of low concentrations of halothane and isoflurane as bronchodilators. *Anesthesiology.* 1993; 78(6):1097–1101.
- 25) Klide AM, Aviado DM, Mechanism for the reduction in pulmonary resistance induced by halothane, *J Pharmacol Exp Ther.* 1967 Oct;158(1):28-35
- 26) Fletcher SW, Flacke W, Alper MH, The actions of general anesthetic agents on tracheal smooth muscle, *Anesthesiology.* 1968 May-Jun;29(3):517-22
- 27) Shah MV, Hirshman CA, Mode of action of halothane on histamine-induced airway constriction in dogs with reactive airways, *Anesthesiology.* 1986 Aug;65(2):170-4
- 28) Hirshman CA, Bergman NA. Halothane and enflurane protect against bronchospasm in an asthma dog model, *Anesth Analg.* 1978 Nov-Dec;57(6):629-33

- 29) Hermens JM, Edelstein G, Hanifin JM et al, Inhalational anesthesia and histamine release during bronchospasm, *Anesthesiology*. 1984 Jul;61(1):69-72
- 30) Vettermann J, Beck KC, Lindahl SG et al, Actions of enflurane, isoflurane, vecuronium, atracurium, and pancuronium on pulmonary resistance in dogs, *Anesthesiology*. 1988 Nov;69(5):688-95
- 31) Brown RH, Zerhouni EA, Hirshman CA, Comparison of low concentrations of halothane and isoflurane as bronchodilators, *Anesthesiology*. 1993 Jun;78(6):1097-101
- 32) Mitsuhata H, Saitoh J, Shimizu R, Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs, *Anesthesiology*. 1994 Nov;81(5):1230-4
- 33) Katoh T, Ikeda K, A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine, *Can J Anaesth*. 1994 Dec;41(12):1214-9
- 34) Ishikawa T, Shinozuka N, Sato J et al, Inhalation anaesthetics produce asynchronous reversal of ventilation inhomogeneity and increased lung resistance in a canine model of bronchial asthma, *Br J Anaesth*. 1998 Jun;80(6):807-13
- 35) Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ, The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation, *Anesthesiology*. 1997 Jun;86(6):1294-9
- 36) Rosseel P, Lauwers LF, Baute L, Halothane treatment in life-threatening asthma, *Intensive Care Med*. 1985;11(5):241-6
- 37) Pasch T, Kamp HD, Petermann H, The effect of halothane, enflurane and isoflurane on resistance and compliance in patients with asthma or chronic obstructive lung diseases, *Anaesthesist*. 1991 Feb;40(2):65-71

- 38) Habre W, Matsumoto I, Propofol or halothane anaesthesia for children with asthma: effects on respiratory mechanics, *Br J Anaesth.* 1996 Dec;77(6):739-43
- 39) Habre W, Scalfaro P, Sims C, Respiratory mechanics during sevoflurane anesthesia in children with and without asthma, *Anesth Analg.* 1999 Nov;89(5):1177-81
- 40) Bishop MJ, Rooke GA, Sevoflurane for patients with asthma, *Anesth Analg.* 2000 Jul;91(1):245-6
- 41) Volta CA, Alvisi V, Petrini S et al, The effect of volatile anesthetics on respiratory system resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Anesth Analg.* 2005 Feb;100(2):348-53
- 42) Mukul Chandra Kapoor and Mahesh Vakamudi, Desflurane – Revisited, *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012 Jan-Mar; 28(1): 92–100
- 43) AJ Mazzeo, EY Cheng, ZJ Bosnjak et al, Differential effects of desflurane and halothane on peripheral airway smooth muscle, *British Journal of Anaesthesia*, Volume 76, Issue 6, Jun 1996, Pages 841–846
- 44) Wiklund CU, Lindsten U, Lim S et al, Interactions of volatile anesthetics with cholinergic, tachykinin, and leukotriene mechanisms in isolated Guinea pig bronchial smooth muscle, *Anesth Analg.* 2002 Dec;95(6):1650-5
- 45) Habre W, Peták F, Sly PD et al, Protective effects of volatile agents against methacholine-induced bronchoconstriction in rats, *Anesthesiology.* 2001 Feb;94(2):348-53
- 46) Schütz N, Peták F, Barazzone-Argiroffo C et al, Effects of volatile anaesthetic agents on enhanced airway tone in sensitized guinea pigs, *Br J Anaesth.* 2004 Feb;92(2):254-60

- 47) Satoh JI, Yamakage M, Kobayashi T et al, Desflurane but not sevoflurane can increase lung resistance via tachykinin pathways, Br J Anaesth. 2009 May;102(5):704-13
- 48) Satoh J, Yamakage M. Desflurane induces airway contraction mainly by activating transient receptor potential A1 of sensory C-fibers, J Anesth. 2009;23(4):620-3
- 49) Myers CF, Fontao F, Jánosi TZ et al, Sevoflurane and desflurane protect cholinergic-induced bronchoconstriction of hyperreactive airways in rabbits, Can J Anaesth. 2011 Nov;58(11):1007-15
- 50) Zhou J, Iwasaki S, Yamakage M, Time- and Dose-Dependent Effects of Desflurane in Sensitized Airways, Anesth Analg. 2017 Feb;124(2):465-471
- 51) Mercier FJ, Naline E, Bardou M et al, Relaxation of proximal and distal isolated human bronchi by halothane, isoflurane and desflurane, Eur Respir J. 2002 Aug;20(2):286-92
- 52) Dikmen Y, Eminoglu E, Salihoglu Z et al, Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia, Anaesthesia. 2003 Aug;58(8):745-8
- 53) Nyktari V, Papaioannou A, Volakakis N et al, Respiratory resistance during anaesthesia with isoflurane, sevoflurane, and desflurane: a randomized clinical trial, Br J Anaesth. 2011 Sep;107(3):454-61
- 54) Nyktari VG, Papaioannou AA, Prinianakis G et al, Effect of the physical properties of isoflurane, sevoflurane, and desflurane on pulmonary resistance in a laboratory lung model, Anesthesiology. 2006 Jun;104(6):1202-7
- 55) von Ungern-Sternberg BS, Saudan S, Petak F, Desflurane but not sevoflurane impairs airway and respiratory tissue mechanics in children with susceptible airways, Anesthesiology. 2008 Feb;108(2):216-24

- 56) Mapleson WW, Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis, *Br J Anaesth.* 1996 Feb;76(2):179-85
- 57) Lucangelo U, Bernabé F, Blanch L, Respiratory mechanics derived from signals in the ventilator circuit, *Respir Care.* 2005 Jan;50(1):55-65
- 58) Hess DR, Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients, *Respir Care.* 2014 Nov;59(11):1773-94
- 59) Guerin C, Richard JC, Measurement of respiratory system resistance during mechanical ventilation, *Intensive Care Med.* 2007 Jun;33(6):1046-9
- 60) Dhand R. Bronchodilator Therapy. In: Tobin MJ, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation.* 3rd ed. Chicago: McGraw Hill Medical; 2013.1419-46
- 61) M. J. Needham, C. E. Webb and D. C. Bryden, Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do, *British Journal of Anaesthesia*, 119 (S1): i115–i125 (2017)
- 62) Jillian C. Belrose and Ruediger R. Noppens, Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature, *BMC Anesthesiology* (2019) 19:241
- 63) Wu RS, Wu KC, Sum DC et al, Comparative effects of thiopentone and propofol on respiratory resistance after tracheal intubation, *Br J Anaesth.* 1996 Dec;77(6):735-8
- 64) Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults, *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 26;9:CD003843

- 65) Polychronis Malliotakis, Manolis Linardakis, George Gavriilidis, Duration of salmeterol-induced bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients: a prospective clinical study, *Critical Care* 2008, 12:R140