

# Ολική Ενδοφλέβια Αναισθησία (ΟΕΑ) σε Παιδιατρικούς Ασθενείς

ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΜΑΙΡΗ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νέα ενδοφλέβια αναισθητικά φάρμακα έχουν ταχεία έναρξη δράσεως, τιτλοποιούνται εύκολα και αποβάλλονται ταχέως. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές δυνατότητες σε σχέση με αυτά τα φάρμακα στα μεγάλα παιδιά δεν έχουν διευκρινιστεί απολύτως και σε πολύ μικρά ή σε κρίσιμη κατάσταση ευρισκόμενα παιδιά, τα δεδομένα αυτά σχεδόν δεν υφίστανται. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην αδυναμία των φαρμακευτικών εταιριών να δημιουργήσουν ουσιαστικές μελέτες εκτίμησης των νέων φαρμάκων σε παιδιατρικούς ασθενείς και με εφαρμογή προγραμματίων κλινικών δοκιμασιών. Αν και αυτό έχει ένα θεορβώδη ηθικό απόηχο, δηλ. μια έρευνα δύναται να διενεργηθεί σε παιδιά εφόσον αυτή δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ενήλικες, είναι φανερό ότι η επιστημονική πληροφόρηση είναι απαραίτητη σε ένα σημαντικό αριθμό περιπτώσεων παιδιατρικών ασθενών προτού το φάρμακο χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη. Εφόσον οι κατάλληλες μελέτες απουσιάζουν, επικίνδυνα προβλήματα δύναται να εμφανισθούν όπως και καταστροφικές ακόμα καταστάσεις στη χορήγηση της προποφόλης σε παιδιά που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Η εκτίμηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της ολικής ενδοφλέβιας αναισθησίας, οι υπάρχουσες εναλλακτικές τεχνικές χρησιμοποίησης των πτητικών αναισθητικών παραγόντων και οι περιεγχειρητικές τεχνικές χορήγησης αναλγητικών φαρμάκων πρέπει να μελετηθούν με την ανάλογη κριτική τους σπουδαιότητα. Πολύ μικρός αριθμός μελετών έχει διενεργηθεί σε σχέση με την περιεγχειρητική αναλγησία καθώς επίσης και για παραμέτρους όπως ο χρόνος ανάνηψης, η μετεγχειρητική ναυτία και ο έμετος τα

οποία επηρεάζονται τα μέγιστα εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε ένα αποτελεσματικό περιοχικό block ή έχουν χορηγηθεί οπιοειδή φάρμακα. Συγκριτικές παιδιατρικές μελέτες των ενδοφλεβίων αναισθητικών σε σχέση με τα πιο μοντέρνα πτητικά φάρμακα όπως δεσφλουράνιο και σεβοφλουράνιο δεν έχουν αναφερθεί ούτε αναλυτικά δημοσιευτεί μέχρι σήμερα.

## ΓΙΑΤΙ ΜΕΛΕΤΑΤΑΙ Η ΟΕΑ

Το πρόσφατο ενδιαφέρον στην ολική χορήγηση ενδοφλεβίων αναισθητικών έχει αυξηθεί επειδή η χρησιμοποίηση τοπικών αναισθητικών φαρμάκων υπό τη μορφή τοπικών επαλείψεων επιτρέπει την ανώδυνη διενέργεια φλεβοκεντήσεων στα παιδιά και οι νέοι ενδοφλέβιοι παράγοντες με ταχεία έναρξη δράσεως, διάχυση και αποβολή έχουν καταστεί πολύτιμοι. Η αυξημένη κατανόηση της κινητικής και δυναμικής δράσεως των φαρμάκων έχει συντελέσει στην ανάπτυξη νέων συστημάτων αποβολής τα οποία επιτρέπουν την πολύ στενή τιτλοποίηση αυτών των νέων βραχείας δράσεως φαρμάκων. Αυτό προσφέρει στους κλινικούς αναισθησιολόγους την εμπιστοσύνη που απαιτείται για να προσαρμόσουν τη χορήγηση των φαρμάκων σαν να διέθεταν ένα σύστημα αποβολής, εξαέρωσης, των πτητικών φαρμάκων.

Περιπτώσεις μεταλλάξεων και τερατογενέσεων στο εργασιακό περιβάλλον συνεπεία χορηγήσεως πτητικών αναισθητικών, η απομάκρυνση των τοξικών αερίων και η δράση των φθοριωμένων υδρογονανθράκων και αιθέρων στη ζώνη του όζοντος (O<sub>3</sub>) είναι εντός των κανονικών ορίων και αποφεύγονται όταν χρησιμοποιούνται τα ενδοφλέβια αναισθητικά. Παρά ταύτα σε αρκετά κέντρα της Ευρώπης ακόμη χρησιμοποιείται το υπο-

ξείδιο του αζώτου κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας αναισθησίας καθιστώντας τα επιχειρήματα για το περιβάλλον μάλλον θεωρητικά.

Η νεφρική και η ηπατική τοξικότητα λόγω της χορήγησης των πτητικών αναισθητικών (Π.Α.) αποφεύγεται μετά από χρήση ενδοφλέβιων αναισθητικών (Ε.Α.) αλλά θα πρέπει να ληφθεί πρόνοια για τον πιθανό κίνδυνο της τοξικότητας της Ε.Α. ή των διαλυμάτων μεταφοράς τους. Αναφυλακτικές ή άλλες αντιδράσεις στη χορήγηση των Ε.Α. απαντώνται πιο συχνά σε σχέση με τις σοβαρές νεφρικές και ηπατοτοξικές αντιδράσεις των πτητικών αναισθητικών.

Εξειδικεύοντας την κατάσταση θα πρέπει κανείς να αναφέρει την ανάγκη προμήθειας ειδικών συστημάτων εξαέρωσης για την απομάκρυνση των Π.Α. οσάκια χρησιμοποιούνται, δημιουργώντας κατ' αυτόν τον τρόπο αφενός μεν ιδανική προστασία αφετέρου υψηλό κόστος. Συστήματα χαμηλής ροής όπως το σύστημα Humphrey ADE δύναται να είναι ιδιαίτερα χρήσιμα σε σύγκριση με τα κλασικά "κυκλικά συστήματα" τα οποία είναι ακατάλληλα για μικρά παιδιά. Αν και τα βασιικά φάρμακα είναι σχετικώς χαμηλού κόστους, η τελική τιμή αυξάνεται ιδιαίτερα διότι ενσωματώνεται το κόστος που προκύπτει από τα συστήματα ασφαλείας και τις νέες λειτουργικές ανάγκες.

Σε μερικούς ασθενείς, ορισμένα ή και όλα τα Π.Α. δεν ενδείκνυται να χορηγηθούν και μόνον τα Ε.Α. χρησιμοποιούνται εφόσον απαιτείται γενική αναισθησία. Περιπτώσεις κακοήθους υπερθερμίας, εκ νέου (επανάληψης) χορήγησης αναισθησίας, βέβαιες περιπτώσεις συγγενών καρδιοπαθειών από περιπτώσεις ηπατικής και νεφρικής ανεπάρκειας πιθανότατα αποτελούν απόλυτες ή μερικές αντενδείξεις στη χορήγηση πτητικών παραγόντων.

### ΤΟ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΕΡΟ ΚΑΙ ΙΔΑΝΙΚΟΤΕΡΟ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟ

Το ιδανικό ενδοφλέβιο αναισθητικό θα μπορούσε να είναι ένα υδατοδιαλυτό σκεύασμα με μακρά διάρκεια σταθερότητας σε περιβάλλον θερμοκρασίας δωματίου. Η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να είναι ανώδυνη και άνευ αντίδρασης στο σημείο εγχύσεως, ενώ η ταχεία ύπνωση και οι ελάχιστες παρενέργειες από το αναπνευστικό, το κυκλοφορικό και το κινητικό σύστημα είναι απαραίτητες. Το αναισθητικό πρέπει να προκαλεί ύπνωση, αμνησία, αναλγησία και μυοχάλαση, ενώ πρέ-

πει να ανακατανέμεται και να μετατρέπεται σε ανενεργούς μεταβολίτες ταχέως. Το ποσοστό της κάθαρσης πρέπει να είναι ανεξάρτητο από τη διάρκεια της χορήγησης και δεν θα πρέπει να προκαλεί επινεφρική ανεπάρκεια ή ανοσοκαταστολή. Πρέπει να είναι ένα πολύ ασθενές δυναμικό σκεύασμα για την πρόκληση αναφυλακτικών ή άλλων αλλεργικών αντιδράσεων.<sup>34</sup>

Σύγχρονα φάρμακα κατάλληλα για Ε. Α. είναι η:

- προποφόλη
- μιδαζολάμη
- κεταμίνη
- ετομιδάτη
- ρεμιφεντανύλη
- αλφεντανύλη
- φεντανύλη
- σουφεντανύλη.

### ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Για κάθε φάρμακο η αρχική έγχυση και η έγχυση διατήρησης πρέπει να υπολογίζονται σε συνδυασμό με τις παραμέτρους της ηλικίας, του βάρους, της ωριμότητας, της βαρύτητας της νόσου και από την παρουσία οργανικής ανεπάρκειας. Τα παιδιά συνήθως έχουν ένα μεγάλο κεντρικό όγκο διαμερίσματος και ταχεία αποβολή των Ε. Α. και των οπιοειδών φαρμάκων. Η μεταβολική ικανότητα των παιδιών είναι πολύ υψηλή και αυτό οφείλεται στην σχετικώς μεγάλη αναλογία της καρδιακής παροχής και της ηπατικής αιμάτωσης. Παρά ταύτα, σε παιδιά < 1 έτους η ανωριμότητα των συστημάτων των ηπατικών ενζύμων, ο νεφρικός μεταβολισμός και οι λειτουργίες συμπύκνωσης και απέκκρισης προοδευτικά καθίστανται πιο σπουδαίες και προκαλούν σημαντική επιδείνωση στην απέκκριση των Ε. Α. και των προϊόντων τους στα νεογνά, ιδίως στους πρόωρους τοκετούς.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των Ε.Α. και μεταξύ των Ε.Α. και των Π.Α. ή των αερίων όπως το υποξείδιο του αζώτου θα πρέπει να μελετηθούν.<sup>31</sup>

Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην περιοχή δράσεως στο Κ.Ν.Σ. είναι μεγαλύτερης κλινικής αξίας σε σχέση με την αρτηριακή ή φλεβική συγκέντρωση<sup>15</sup>. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός δεν είναι πλήρως ανεπτυγμένος στα νεογνά και σε πολλές περιπτώσεις, κανονικά και πρόωρα νεογνά είναι πολύ ευαίσθητα στην κα-

τασταλτική δράση στο Κ.Ν.Σ. των διαφόρων ενδοφλεβίων αναισθητικών φαρμάκων.

Υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών σε επίπεδο φαρμακοκινητικών παραμέτρων καθώς επίσης υφίστανται σύνθετοι τύποι ηλεκτρονικών υπολογιστών που προσαρμόζουν αυτομάτως το ρυθμό χορηγήσεως των αναισθητικών φαρμάκων αρκετές φορές το λεπτό, γεγονός όμως το οποίο δεν διασφαλίζει τον ακριβή και λεπτομερή τρόπο χορήγησης για κάθε ασθενή<sup>5,28,29</sup>. Η διακύμανση αυτή στη φαρμακοκινητική καθιστά τον αναισθησιολόγο στην άσκηση της καθημερινής πράξης αρκετά προσεκτικό στην εξατομίκευση των διαφόρων τεχνικών Ε.Α. Μέχρις ότου υπάρχει ένα αξιόπιστο σύστημα καταγραφής του βάθους της αναισθησίας για όλες τις ηλικίες θα υπάρχει πάντοτε ένα ποσοστό κινδύνου στην ανάνηψη (αφύπνιση) των ασθενών από Ε.Α. όταν έχουν χορηγηθεί μυοχαλαρωτικά φάρμακα<sup>15,29</sup>.

Το σχήμα της “συνάφειας-ευαισθησίας του χρόνου ημιζωής” των Α.Φ. έχει προκαλέσει την επανεκτίμηση της διάρκειας δράσεως των Ε.Α. όταν χορηγούνται στάγδην<sup>5,19</sup>. Αυτό συμβαίνει διότι η μείωση της συγκέντρωσης των αναισθητικών φαρμάκων στη δραστηκή τους περιοχή εξαρτάται από τη διάρκεια της παρουσίας του αναισθητικού στην περιοχή δράσεως, από την ταχύτητα ανακατανομής των φαρμάκων και από το ποσοστό του μεταβολισμού και της αποβολής των φαρμάκων. Το παράδειγμα της αλφεντανύλης αποδεικνύει τα παραπάνω διότι η αλφεντανύλη αν και είναι μικρής διάρκειας δράσεως σε σχέση με τη φαιντανύλη και σουφαιντανύλη, η συγκέντρωσή της στην περιοχή δράσεως μειώνεται αρκετά βραδέως μετά από στάγδην έγχυση διάρκειας μικρότερης των δύο(2) ωρών διότι η διάρκεια ανακατανομής της είναι μικρότερη των άλλων δύο φαρμάκων αν και μεταβολίζεται και αποβάλλεται ταχύτερα από αυτά. Η ρεμιφεντανύλη έχει ιδιαίτερα μικρή συνάφεια-ευαισθησία και απομάκρυνση λόγω του ταχύτατου μεταβολισμού από τις εστεράσες και οι παράμετροι αυτοί δεν επηρεάζονται από την ηλικία, την ηπατική και νεφρική λειτουργία ή την διάρκεια εγχύσεως<sup>19</sup>.

## ΠΩΣ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΑΝΑΔΕΙΚΝΥΟΝΤΑΙ ΣΕ ΙΔΑΝΙΚΑ Προποφύλη

Η προποφύλη δημιουργεί μία ταχεία και ομαλή εισαγωγή στην αναισθησία με δόσεις ελεγχόμενες καρ-

διαγγειακής και αναπνευστικής καταστολής καθώς επίσης και μείωση του μυϊκού τόνου<sup>21,22</sup>. Επειδή είναι μία φαινόλη και δεν είναι υδατοδιαλυτή, συσκευάζεται σε λιποδιαλυτό διάλυμα με περιεχόμενο έκδοχα σόγιας και πρωτείνες αυγού. Προκαλεί έντονο άλγος σε περιπτώσεις έγχυσης σε μικρής διαμέτρου φλέβες, πράγμα το οποίο προλαμβάνεται από την προ-έγχυση μικρής ποσότητας αλφεντανύλης,<sup>14</sup> 15 μικρογραμμάρια/kg ή με ανάμειξη ξυλοκαίνης-προποφύλης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Μια αρχική δόση των 2,5-4,0 mg/Kg συνιστάται (με υψηλότερη δόση σε ασθενείς χωρίς προανάρκωση) και είναι προτιμότερο να χορηγείται σε 10 δευτερόλεπτα με σκοπό τη μείωση των μυϊκών αντιδράσεων και την αφύπνιση λόγω της ταχείας ανακατανομής του φαρμάκου.<sup>27</sup>

Η φαρμακοκινητική της προποφύλης στα παιδιά δύναται να περιγραφεί με τρεις διαφορετικές παραμέτρους προσέγγισης. Σε υγιή παιδιά ο όγκος κατανομής είναι περίπου 50% αυξημένος σε σύγκριση με τους ενήλικες (343 ml/kg vs 228 ml/kg) η clearance διπλάσια αυτής των ενηλίκων (57 ml/kg/min vs 27 ml/kg/min).<sup>2,20</sup>

Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των ευρημάτων επιβάλλει την χορήγηση μεγαλύτερων εφάπαξ και δόσεων συντηρήσεως για την επίτευξη σταθερών επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα.<sup>20,34</sup> Σε περιπτώσεις παρατεταμένης χορήγησης, η ανάνηψη είναι σχετικώς βραδεία διότι απομακρύνεται βραδέως από τους πτωχίς αιμάτωσης λιπόφιλους ιστούς.<sup>2</sup>

Ελεγχόμενες προγραμματισμένες εγχύσεις με χρησιμοποίηση φαρμακοκινητικών παραμέτρων ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών μας προσφέρουν πολύ καλύτερα αναισθητικά και χειρουργικά αποτελέσματα.<sup>20,30</sup> Η επίτευξη συγκεντρώσεων προποφύλης 5 μικρογραμμάρων/ml είναι ιδιαίτερα ικανοποιητική στους περισσότερους μετά χορήγηση προναρκώσεως ενήλικες και 5-10 μικρογραμμάρια/ml είναι ένα αξιόλογο επίπεδο έναρξης αναισθησίας σε υγιή παιδιά.<sup>9,30</sup> Εφάπαξ σχήματα χορήγησης προποφύλης σε ενήλικες έχουν χρησιμοποιηθεί προσαρμοσμένα ανάλογα και σε παιδιά με μεγαλύτερες δόσεις εφόδου και ακολούθως με δόσεις συντηρήσεως ούτως ώστε να υπάρχει ηρεμία κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.<sup>6,7</sup> Οι απαιτούμενες δόσεις προποφύλης θα είναι μικρότερες εφόσον χρησιμοποιούνται διοξειδιο του αζώτου, οπιοειδή φάρμακα, περιοχική αναισθησία και τέλος άλλα κατασταλτικά όπως οι βενζοδιαζεπίνες.<sup>34</sup> Σε μικρότερα παιδιά οι σχετικώς μεγαλύτερες απαιτήσεις σε δόση φαρμάκων

δύναται να συμβάλλουν σε σημαντική κατακράτηση από το λιπώδη ιστό γι αυτό τα μέτρα περιορισμένων δόσεων χορηγήσεως προποφόλης είναι αρκετά χρήσιμα. Η δυναμική και η κινητική σε νεογνά και βρέφη πρέπει να μελετηθούν λεπτομερώς.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι είναι σε κρίσιμη κατάσταση υψηλές δόσεις προποφόλης έχουν προκαλέσει θάνατο συνεπεία καρδιακής ανεπάρκειας, πιθανόν οφειλόμενες σε υπερβολική δόση ή σε μειωμένη κάθαρση<sup>23</sup> του φαρμάκου. Μικρές δόσεις προποφόλης χορηγούμενες με σκοπό την κατανόηση της κινητικής του φαρμάκου σε παιδιατρικούς ασθενείς, σε κρίσιμη κατάσταση έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμες πυκνότητας φαρμάκου του επιπέδου 1 μικρογραμμάριο/ml.<sup>26</sup>

Η χορήγηση προποφόλης έχει χρησιμοποιηθεί σε καρδιακή αναισθησία παιδών, για έλεγχο της αιμοδυναμικής, της μεταβολικής και της ενδοκρινικής απάντησης του οργανισμού στη χειρουργική επέμβαση και στην καρδιοπνευμονική παράκαμψη.<sup>17</sup>

Στην καθημερινή παιδοχειρουργική πράξη η ταχεία αφύπνιση και η αντικειμενική δράση είναι τα κύρια πλεονεκτήματα της Ε.Α. με χορήγηση προποφόλης και αυτό είναι ιδιαίτερος ωφέλιμο μετά ΩΡΛ ή χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης στραβισμού. Απαιτείται η πρόληψη στη καταγραφή των παρασυμπαθητικών και οφθαλμοκαρδιακών αντανακλαστικών μετά την έγχυση προποφόλης, ιδιαίτερος όταν χρησιμοποιούνται διάφορα παρασυμπαθητικομιμητικά φάρμακα.<sup>34</sup> Σε περιπτώσεις διαγνωστικής ακτινολογίας, η χορήγηση προποφόλης είναι ιδιαίτερος χρήσιμη και μάλιστα υπερέχει της πρόσκαιρης χορήγησης<sup>33</sup> μίγματος κατασταλτικών και αναισθητικών φαρμάκων. Η χορήγηση προποφόλης εφαρμόζεται επίσης σε διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως π.χ. οστεομυελικές βιοψίες, οσφυονωτιαίες παρακεντήσεις, σοβαρές αλλαγές τραυμάτων και ακτινοθεραπευτική.<sup>1,3,11,32,33,36</sup>

### Μιδαζολάμη

Η μιδαζολάμη είναι μια υδατοδιαλυτή βενζοδιαζεπίνη η οποία είναι ανώδυνη και χωρίς την εμφάνιση αντιδράσεων στο σημείο εγχύσεως. Χρησιμοποιείται ευρέως στην παιδιατρική πράξη ως προνάρκωση καθώς επίσης και ως ενδοφλέβιο κατασταλτικό για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς χειρισμούς και σε ασθενείς σε παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας<sup>4,12,18</sup>. Στα παιδιά παρατηρείται καταστολή και αμνησία με σχετικά βραδεία εισβολή και καλή απάντηση. Σε εφάπαξ χορήγηση πα-

ρατηρείται υπόταση σε παιδιά που ευρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση και νεογνά. Η ανάνηψη είναι σχετικώς ταχεία αλλά μετά χορήγηση υψηλών δόσεων ή έγχυση μακράς διάρκειας η ανάνηψη συνοδεύεται από σύνδρομο απόσυρσης, από κινητικές διαταραχές και αρνητισμό. Η μιδαζολάμη έχει συνδυασθεί με τη χορήγηση οπιοειδών ως μέρος της Ο.Ε.Α. σε παιδοκαρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σε καρδιακές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες<sup>35</sup> και σε περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων<sup>16</sup>.

### Κεταμίνη

Η κεταμίνη έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά χρόνια στην παιδοαναισθησία με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατάστασης διαχωρισμού σε συνδυασμό με αναλγητικά<sup>10</sup>. Η κεταμίνη είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της NMDA και δρα στους οπιοειδείς και στους μουσκαρινικούς υποδοχείς<sup>29</sup>. Το άλγος στο σημείο της έγχυσης μετριάζεται με τη χορήγηση ξυλοκαΐνης καθώς επίσης και η αναφυλακτική αντίδραση στο ίδιο σημείο.

Η αναισθησία με την κεταμίνη πρέπει να διενεργείται από έμπειρο αναισθησιολόγο και να υπάρχουν όλα τα σύγχρονα μηχανήματα όπως σε καταστάσεις γενικής αναισθησίας. Η χορήγηση του φαρμάκου γίνεται είτε με εφάπαξ δόση των 0,25-20 mg/kg ή συνεχή στάγδην έγχυση 1-2 mg/kg/h αποφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα για μια ποικιλία θεραπευτικών και διαγνωστικών πράξεων όπως οφθαλμικές εξετάσεις και μετρήσεις πιέσεων, αλλαγές εγκαυματικών επιφανειών, ακτινολογία, ακτινοθεραπεία και παρεμβατική καρδιολογία<sup>13</sup>. Η μείωση των συγχυτικών αντιδράσεων από το Κ.Ν.Σ. επιτυγχάνεται με τη χορήγηση βενζοδιαζεπίνης κατά την προνάρκωση ή με την ταυτόχρονη χορήγηση μιδαζολάμης.

Η κεταμίνη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε επώδυνες και επαναλαμβανόμενες χειρουργικές παρεμβάσεις ή σε περιπτώσεις συγγενών κυανωτικών καρδιοπαθειών. Χρησιμοποιείται<sup>10,25</sup> επίσης σε σοβαρές ασθματικές καταστάσεις αλλά δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση.

Το S<sup>(+)</sup> εναντιομερές της κεταμίνης είναι ισχυρότερο σαν αναισθητικό από το ρακεμικό και το R(-) εναντιομερές σχετίζεται με τις αιφνίδιες διεγερτικές αντιδράσεις της κεταμίνης. Η S-Κεταμίνη φαίνεται να έχει τις ίδιες κεντρικές δράσεις χωρίς τις αιφνίδιες διεγερτικές αντιδράσεις ή τις διεγερτικές ιδιότητες του καρδιαγγειακού συστήματος του ρακεμικού<sup>29</sup>.

## Ετομιδάτη

Η ετομιδάτη σπανίως χρησιμοποιείται στα παιδιά λόγω του άλγους στο σημείο της φλεβοκέντησης και των κινητικών αντιδράσεων κατά την εισαγωγή. Δύναται να χρησιμοποιείται ως επί μέρους τεχνική στην Ε.Α. και είναι ιδιαίτερος επωφελής είτε σε σοβαρές ασθματικές καταστάσεις, σε καταστάσεις ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας, καρδιακής ανεπάρκειας ή σε shock. Δεν επιτρέπεται η χρησιμοποίησή της σε ασθενείς με επιληψία και για καταστολή σε παιδιατρικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας διότι προκαλεί φλοιοεπινεφριδική καταστολή.

## Ρεμφεντανύλη

Είναι ένα νέο συνθετικό οπιοειδές, εκλεκτικός αγωνιστής των  $\mu$ -υποδοχέων, το οποίο υφίσταται διάσπαση σε ανενεργούς μεταβολίτες στο αίμα και στους ιστούς.<sup>19</sup> Η αποβολή του φαρμάκου δεν επηρεάζεται από την ηπατική ή τη νεφρική λειτουργία και αυτό συμβάλλει στην αρκετά ταχεία δράση του σε σχέση και με τη μεγάλη διάρκεια χορηγήσεως και με την υψηλή δοσολογία. Ο χρόνος ημισείας ζωής δράσης της ρεμφεντανύλης είναι περίπου 3 λεπτά, ακόμα και όταν η διάρκεια έγχυσης τριπλασιάζεται από τα 100 στα 300 λεπτά, ενώ τα άλλα βραχείας διάρκειας οπιοειδή έχουν πολλή μεγαλύτερη διάρκεια ημισείας δράσεως η οποία αυξάνεται όσο η διάρκεια έγχυσης αυξάνει.

Η ρεμφεντανύλη είναι ένα οπιοειδές αναλγητικό το οποίο προκαλεί αναπνευστική καταστολή, ναυτία και θωρακική δυσκαμψία, ενώ υπάρχει περιορισμένη πληροφόρηση στις κινητικές και δυναμικές επιδράσεις στα παιδιά. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τον έλεγχο του stress, σε περιπτώσεις αναισθησίας νεογνών και σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Είναι ιδιαίτερα σπουδαίο να αποδειχθεί ότι τα συστήματα των εστερασών στα νεογνά, στα βρέφη και στα παιδιά είναι ιδιαίτερα κατανοητά και ότι η κάθαρση της ρεμφεντανύλης και των μεταβολιτών της είναι όπως στους ενήλικες (Πίνακας 1).

Μια πιθανή σημαντική παρενέργεια της ταχείας κάθαρσης μετά από παρατεταμένη χρήση, η οποία όμως δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί είναι η πιθανότητα της εμφανίσεως μιας κατάστασης "οξείας αποβολής των οπιοειδών".

## Αλφεντανύλη - Φεντανύλη - Σουφεντανύλη

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα της Αλφεντανύλης, της Φεντανύλης και της Σουφεντανύλης έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στις διάφορες τεχνικές της Ε.Α. στα

Πίνακας 1		
Φαρμακοκινητικές παράμετροι σε παιδιά (2-12 ετών). Κλινικές δοκιμές		
Παράμετρος	Παιδιά ηλικίας 2-6 ετών	Παιδιά ηλικίας 7-12 ετών
<b>Remifentanyl</b>	<b>n=8</b>	<b>n=5</b>
Cl (ml/kg/min)	55,73 (20,28)	37,63 (13,88)
Vdss (ml/kg)	550 (808)	339 (217)
Lz1/2 (min)	19,72 (36,19)	13,71 (12,08)
<b>GR90291</b>	<b>n=11</b>	<b>n=8</b>
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.min/ml)	740 (220)	1068 (673)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	8,14 (3,89)	9,54 (4,07)
t <sub>1/2</sub> (min)	90,46 (25,93)	106,6 (49,75)

*Οι αναφερόμενες τιμές είναι μέσοι όροι (SD). Μερικά από τα βιολογικά δείγματα δεν ήταν αναλύσιμα.  
Cl = κάθαρση  
Vdss = όγκος κατανομής σε σταθερά κατάσταση  
Lz1/2 = χρόνος ημιζωής της τελικής απομάκρυνσης  
AUC<sub>0-∞</sub> = περιοχή υπό την καμπύλη μηδέν έως άπειρον*

παιδιά και σε συνδυασμό πολλές φορές με προποφόλη, μιδαζολάμη ή κεταμίνη.<sup>34</sup> Χρησιμοποιούνται σε καταστάσεις stress για αναλγησία και καταστολή και εμφανίζουν τη δραστηριότητα των οπιοειδών (Πίνακας 2). Η φεντανύλη δεν διαπερνά τη μεμβράνη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης σε καταστάσεις εξωσωματικής κυκλοφορίας και έτσι εναλλακτικές μορφές φαρμάκων θα πρέπει να ανευρεθούν κατά τη διάρκεια και μετά τη φάση της παράκαμψης.

## ΠΙΘΑΝΑ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ Ο.Ε.Α.

Η Ο.Ε.Α. θα πρέπει να θεωρηθεί ως μια εναλλακτική μέθοδος στις υπάρχουσες τεχνικές. Ανησυχία, παρασυμπαθητικές αντιδράσεις, ακούσιες συγχυτικές κινήσεις, βραδεία ανάνηψη μετά από παρατεταμένη έγχυση του αναισθητικού και αποτελεσματική μετεγχειρητική αναλγησία είναι διάφορα προβλήματα που πρέπει να αντιμετωπισθούν ιδιαίτερος όταν χρησιμοποιούνται φάρμακα πολύ βραχείας διάρκειας δράσεως. Η Ο.Ε.Α. συγκρίνεται με τα νέα πτητικά αναισθητικά σε συνδυασμό με περιοχική αναισθησία ώστε να επιτρέπεται η πλήρης και ορθή εκτίμηση των μειονεκτημάτων και πλεονεκτημάτων. Αναφυλακτικές αντιδράσεις, καταστολή των επινεφριδίων, ανοσοκαταστολή και λοιμώξεις λόγω της χορηγήσεως των διαλυμάτων είναι σπάνια αλλά πιθανόν δυνητικά σπουδαία μειονεκτήματα, ιδίως σε παιδιατρικές μονάδες εντατικής θεραπείας. Το σχετικό οικονομικό κόστος των διαφόρων αναισθητικών μεθόδων είναι δύσκολο να συγκρίνει κανείς αλλά είναι ένας ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας επιλογής της τεχνικής που θα ακολουθήσει κανείς.

Πίνακας 2 Σημαντικά χαρακτηριστικά των οπιοειδών αγωνιστών των μ-υποδοχέων				
Χαρακτηριστικά	ULTIVA	Alfentanil	Fentanyl	Sufentanil
Εκλεκτικότητα οπιοειδούς στους μ-υποδοχείς	X	X	X	X
Μη απελευθέρωση ισταμίνης	X	X	X	X
Ταχεία ανταπόκριση στην ρύθμιση της δόσης προς τα άνω και προς τα κάτω	X			
Ταχεία προβλέψιμη λήξη των δράσεων του οπιοειδούς (εντός 5-10 λεπτών), ανεξαρτήτως διάρκειας χορήγησης	X			
Απομάκρυνση ανεξάρτητη της νεφρική ή ηπατικής λειτουργίας	X			

βαρά για κάποιο χρονικό διάστημα αρχικώς επειδή ανιχνεύουν και αντιδρούν στην ισορροπία μεταξύ της καταστολής του Κ.Ν.Σ. που οφείλεται σε αναισθητικά φάρμακα και της διέγερση του Κ.Ν.Σ. που οφείλεται στο εγχειρητικό ή σε άλλο βλαβερό ερέθισμα.

Τα συστήματα αυτά δύνανται να αντιδρούν σε διάφορα βλαβερά ερεθίσματα και οι κλινικοί αναισθησιολόγοι προσπαθούν να αντισταθμίσουν και να προασπίσουν από τις βλαβερές επιδράσεις των διεγέρσεων του Κ.Ν.Σ.

## ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΠΛΑΙΣΙΟΥ ΧΟΡΗΓΗΣΕΩΣ Ο.Ε.Α. ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

Είναι πιθανόν ότι η Ο.Ε.Α. θα βρει έναν αυξανόμενο ρόλο στην παιδιατρική για διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους, ιδιαίτερος σε περιπτώσεις που απαιτείται η επανάληψή τους. Σε καταστάσεις κακοήθους υπερθερμίας η Ο.Ε.Α. είναι η μέθοδος εκλογής. Η αναλγησία και η καταστολή σε μονάδες εντατικής θεραπείας αντιμετωπίζονται με ολική αναισθησία, ενώ ο έλεγχος της ενδοκρανιακής πίεσεως και των σπασμών απαιτούν τη χρησιμοποίηση ολικής αναισθησίας. Σε περιπτώσεις καρδιοχειρουργικής και νεογνικής αναισθησίας, stress και μετεγχειρητικής καταστολής και αναλγησίας τα νεότερα αναισθητικά φάρμακα Ο.Ε.Α. προσφέρονται ιδιαίτερα καθώς επίσης και στην καθημερινή πράξη η Ο.Ε.Α. έχει πλεονεκτήματα για βραχείας διάρκειας επεμβάσεις, για ΩΡΛ και για οφθαλμιατρικές χειρουργικές πράξεις. Οι νέες τεχνικές χορήγησης αναισθησίας όπως ελεγχόμενες εγχύσεις, κλειστά συστήματα ελέγχου και καταγραφής του βάθους της αναισθησίας, θα απαιτήσουν σημαντικού βαθμού έρευνα στα παιδιά πριν την ευρεία εφαρμογή στην πράξη. Τα συστήματα αυτά των νέων τεχνικών μειονεκτούν σο-

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι προοπτικές μελέτες της κινητικής και δυναμικής των αναισθητικών φαρμάκων θα απαιτηθεί να διενεργηθούν στο μέλλον σε παιδιά και σε σχέση με τις παραμέτρους της ηλικίας, της ωριμότητας, της σοβαρότητας της νόσου και της μεθόδου. Συγκριτικές μελέτες σε παιδιά που λαμβάνουν Ε.Α σε σχέση με τα νέα πτητικά αναισθητικά με προσεκτική και σταθερή χορήγηση αναλγητικών θα επιτρέψουν την ορθή εκτίμηση του κόστους και των πλεονεκτημάτων των Ε.Α. Υπάρχει επίσης μια επείγουσα ανάγκη για έρευνα και καταγραφή του βάθους της αναισθησίας στα παιδιά έτσι ώστε οι κίνδυνοι της ανησυχίας και της υπερδοσολογίας των Ε.Α. σε ασθενείς που λαμβάνουν μυοχαλαρωτικά να ελαττωθούν. Φαρμακοκινητικά δεδομένα παρέχουν τη δυνατότητα και τους κανόνες για τον καθορισμό της δοσολογίας επειδή οι μεταξύ των ασθενών διακυμάνσεις είναι πολύ μεγάλες και οι εμπειρίες των αναισθησιολόγων στην καταγραφή και την τιτλοποίηση των ενδοφλεβίων αναισθητικών θα είναι πάντοτε σημαντικοί παράγοντες ασφαλούς και αποτελεσματικής χρησιμοποίησης των ενδοφλεβίων αναισθητικών φαρμάκων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aldridge LM, Gordon NH. Propofol infusions for radiotherapy. *Paediatric Anaesthesia* 1992; 2: 133-137.
2. Aun CST, Short TG, O' Meara ME, Leung DHY, Rowbottom YM, Oh TE. Recovery after propofol infusion anaesthesia in children: comparison with propofol, thiopentone or halothane induction followed by halothane maintenance. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72: 554-558
3. Barst SM, Merola CM, Markowitz AE, et al. A comparison of propofol and chloral hydrate for sedation of young children during magnetic resonance imaging scans. *Paediatric Anaesthesia* 1994; 4: 243-247
4. Booker PD, Beechey A, Lloyd-Thomas AR. Sedation of children requiring artificial ventilation using an infusion of midazolam. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 58: 1104-1108
5. Bovil JG. New delivery systems for anaesthetics. *Current opinion in Anaesthesiology* 1995; 8: 287-291
6. Browne BL, Wolf AR, Prys-Roberts C. Dose requirements for propofol in children during total i.v. anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1990; 64: 396P.
7. Browne BL, Wolf AR, Prys-Roberts C. Propofol and alfentanil in children: infusion and dose requirements for total i.v. anaesthesia. *Anaesthesia* 1992; 69: 570-576
8. Cameron A, Johnston G, Grofts S, Morton NS. The minimum effective dose of lignocaine to prevent injection pain due to propofol in children. *Anaesthesia* 1992; 47: 604-606
9. Doyle E, McFadzean W, Morton NS. I.V. anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system: comparison with inhalation anaesthesia for general surgical procedures in children. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 70: 542-545
10. Friesen RH, Morrison JE. The role of Ketamine in the current practice of paediatric anaesthesia. *Paediatric Anaesthesia* 1994; 4: 79-82
11. Harling DW, Harrison DA, Dorman T, Barker I. A comparison of thiopentone/isoflurane anaesthesia vs propofol infusion in children having repeat minor haematological procedures. *Paediatric anaesthesia* 1997; 7: 19-23
12. Hartwig S, Roth B, Theisohn M. Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit. *European Journal of Paediatrics* 1991; 150: 784-788.
13. Hickey PR, Wessel DL, Stretz SL, Fox ML, Kern FH, Bridges ND. Transcatheter closure of atrial septal defects: hemodynamic complications and anaesthetic management. *Anaesthesia and Analgesia* 1992; 74:44-50
14. Hiller A, Saarnivaara L. Injection Pain, cardiovascular changes and recovery following induction of anaesthesia with propofol in combination with alfentanil or lignocaine in children. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1992; 36: 564-568
15. Jones GA. Depth of Anaesthesia. *Current Opinion in anaesthesiology* 1996; 9: 452-456
16. Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Critical Care Medicine* 1992; 42: 329-332
17. Laycock GJ, Mitchell IM, Paton RD, Donaghey SF, Logan RW, Morton NS. EEG burst suppression with propofol during cardiopulmonary bypass in children: a study of the haemodynamic, metabolic and exocrine effects. *British Journal of Anaesthesia* 1992; 69: 356-362
18. Lloyd-Thomas AR, Booker PD. Infusion of midazolam in paediatric patients after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1986; 58: 1109-1115
19. Lynn AM. Remifentanil: the paediatric anaesthetic's opiate? *Paediatric Anaesthesia* 1996; 6: 433-435
20. Marsh BJ, White M, Morton NS, Kenny GNC. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67: 41-48
21. Meakin G. Role of propofol in paediatric anaesthetic practice. *Paediatric anaesthesia* 1995; 5: 147-149
22. Morton NS, Johnston G, White M, Marsh BJ. Propofol in paediatric anaesthesia. *Paediatric anaesthesia* 1992; 2: 89-97
23. Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, Greenaway CL, Bray Rj, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *British Medical Journal* 1992; 305: 613-616
24. Raeder JC. Nitrous oxide: still a role in anaesthesia? *Current Opinion in Anaesthesiology* 1996; 9: 279-284
25. Rautiainen P, Meretoja OA. Ketamine boluses with continuous low-dose fentanyl for paediatric sedation

- during diagnostic cardiac catheterization. *Paediatric Anaesthesia* 1993; 3: 345-351
26. Reed MD, Yamashita TS, Marx CM, Myers CM, Blumer JL. A pharmacokinetically based propofol dosing strategy for sedation of the critically ill, mechanically ventilated paediatric patient. *Critical Care Medicine* 1996; 24: 1473-1481
27. Saint-Maurice C, Cockshott ID, White M, Kenny GN. Pharmacokinetics of propofol in young children after a single dose. *British Journal of Anaesthesia* 1989; 63: 667-670
28. Schuttler J, Schwilden H. Closed-loop systems in clinical anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1996; 9: 457-461
29. Sear JW. Intravenous hypnotics: propofol, ketamine and etanalone. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1996; 9: 289-294
30. Short TG, Aun CS, Tan P, Wong J, Tam YH, Oh TE. A prospective evaluation of pharmacokinetic model controlled infusion of propofol in paediatric patients. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72: 302-306
31. Short TG. Pharmacodynamic interactions of anaesthetics. *Current Opinion in anaesthesiology* 1995; 8: 292-297
32. Sury MRJ, Johnstone G, Bingham RM. Anaesthesia for magnetic resonance imaging of children. *Paediatric Anaesthesia* 1992; 2: 61-68
33. Sury MRJ. The pros and cons of anaesthesia for children who need radiological procedures. *Paediatric Anaesthesia* 1993; 3: 329-331
34. Watcha MF. Intravenous anaesthesia for paediatric patients. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1993; 6: 515-522
35. Yip AS, McGuire MA, Davis L, Ho DS, Richards DA, Uther JB. Lack of effect of midazolam on inducibility of arrhythmias at electrophysiologic study. *American Journal of Cardiology* 1992; 70: 593-597
36. Zbinden AM, Luginbuhl M. Inhalational versus intravenous anaesthetics in day-case surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1996, 9: 462-470
-