

Επίδραση Αναισθησιολογικών Φαρμάκων στο Κυκλοφορικό Σύστημα

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΚΟΛΕΤΤΑΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

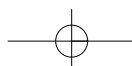
Τα αναισθητικά φάρμακα ανάλογα με τις ιδιότητές τους εξασκούν διαφορετικές επιδράσεις στο κυκλοφορικό σύστημα, οι οποίες προκαλούνται είτε έμμεσα μέσω των μεταβολών του τόνου του συμπαθητικού συστήματος, είτε άμεσα μέσω της δράσης του αναισθητικού πάνω στα λεία μυϊκά κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων και πάνω στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Τα περισσότερα αναισθητικά φάρμακα προκαλούν αγγειοδιαστολή και υπόταση, οι οποίες συνήθως συνοδεύονται από μια μικρή ή μεγαλύτερη αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Μεγάλη σημασία για την ένταση και έκταση των φαινομένων παίζει η υποκείμενη παθολογία του αρρώστου, η κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και η στρατηγική του μηχανικού αερισμού. Τα πτητικά αναισθητικά και το πρωτοξειδίο του αζώτου έχουν αρνητική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο, αλλά τα πρώτα εμπλέκονται με καρδιοπροστατευτικές δράσεις απέναντι στην ισχαιμία. Σε αντίθεση με τα πτητικά αναισθητικά, το πρωτοξειδίο του αζώτου αυξάνει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και την πίεση της πνευμονικής αρτηρίας. Από τα ενδοφλέβια αναισθητικά, η πεντοθάλη και η προποφόλη προκαλούν μεγαλύτερη υπόταση σε σχέση με τις βενζοδιαζεπίνες και τα οπιοειδή, και για αυτόν τον λόγο τα τελευταία προτιμώνται στους ασταθείς ασθενείς. Η κεταμίνη χαρακτηρίζεται από την διέγερση του συμπαθητικού συστήματος, η δεξμεδετομιδίνη από μια διφασική μεταβολή στην πίεση και την καρδιακή συχνότητα και η ετομιδάτη από αιμοδυναμική σταθερότητα, με κάποιους ενδοιασμούς όμως όσον αφορά στην επίδραση της τελευταίας στην παραγωγή των κορτικοστεροειδών. Τα τοπικά αναισθητικά, των οποίων η τοξικότητά είναι ανάλογη της δραστηριότητάς τους, πέρα από τις αιμοδυναμικές δράσεις που επιφέρουν μέσω της συμπαθόλυσης των τοποπεριοχικών αποκλεισμών, μπορούν να προκαλέσουν σημαντική αστάθεια ή και αιμοδυναμική κατέρρευση σε λανθασμένη ενδοφλέβια χορήγησή τους.

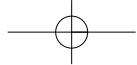
Λέξεις Κλειδιά: Αιμοδυναμικές δράσεις αναισθητικών, κυκλοφορικό σύστημα, πτητικά αναισθητικά, ενδοφλέβια αναισθητικά, τοπικά αναισθητικά.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αναισθητικά φάρμακα εξασκούν διαφορετικές δράσεις στην λειτουργία της καρδιάς και στον αγγειακό τόνο ανάλογα με τις φαρμακοδυναμικές τους ιδιότητες. Ο κυριότερος μηχανισμός επίδρασης των αναισθητικών φαρμάκων στο κυκλοφορικό σύστημα είναι η μεταβολή της εκφόρτισης του συμπαθητικού συστήματος επί των οργάνων στόχων του κυκλοφορικού συστήματος καθώς επίσης και οι άμεσες δράσεις τους

στο αρτηριακό και φλεβικό αγγειακό σύστημα. Από την άλλη πλευρά, η ηλικία, η ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων, ο μηχανικός αερισμός, η αιμοδυναμική κατάσταση και/ή η παθολογία της καρδιάς και των αγγείων προ της χορήγησης των αναισθητικών φαρμάκων επηρεάζει αποφασιστικά το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα των αναισθητικών επί του κυκλοφορικού και επομένως και την επιλογή του καταλληλότερου φαρμάκου. Αν ο ασθενής εξαρτάται από αυξημένο συμπαθητικό





τόνο, ή από εξωγενείς κατεχολαμίνες για να μπορεί να έχει σταθερή αιμοδυναμική εικόνα, η χορήγηση φαρμάκων που μπλοκάρουν το συμπαθητικό σύστημα θα προκαλέσει μεγαλύτερο υποτασικό επεισόδιο.

Επίσης, μεγαλύτερη ένταση θα έχει το υποτασικό επεισόδιο όταν ο ασθενής είναι υπογκαιμικός και αρχίσει να εφαρμόζεται περεταίρω και ο μηχανικός αερισμός με αυξημένες θετικές πιέσεις, οι οποίες μειώνουν επιπλέον την φλεβική επιστροφή. Τέλος, ιδιαίτερη αιμοδυναμική συμπεριφορά μπορεί να έχει ο ασθενής που πάσχει από βαλβιδοπάθεια σε οποιοδήποτε φάρμακο, επιβάλλοντας μεγάλη προσοχή στους αιμοδυναμικούς στόχους που ενοούν την παθολογία της εκάστοτε βαλβιδοπάθειας.

Παρακάτω αναφέρονται οι δράσεις πάνω στο κυκλοφορικό σύστημα διαφόρων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κατά την αναισθησία, θεωρώντας πως δεν υπάρχει υποκείμενη παθολογία, η οποία να μπορεί να αλλάξει σημαντικά την αιμοδυναμική απάντηση του αρρώστου. Αν είναι αυτή η περίπτωση, τότε θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παθολογία του αρρώστου για να προβλεφτεί-ερμηνευτεί με μικρότερη απόκλιση η αιμοδυναμική απάντηση μετά την χορήγηση των αναισθητικών φαρμάκων. Αρχικά θα γίνει αναφορά στις δράσεις των πτητικών αναισθητικών, θα ακολουθήσουν τα διάφορα ενδοφλέβια αναισθητικά και θα τελειώσει το κεφάλαιο με τις επιδράσεις των μυοχαλαρωτικών και των τοπικών αναισθητικών.

ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ - N₂O

Τα πτητικά αναισθητικά εξασκούν αρνητική ινóτροπη δράση στο μυοκάρδιο, δράση που σχετίζεται με μεταβολές στην ομοιόσταση του ενδοκυττάρου ασβεστίου στο μυοκαρδιακό κύτταρο. Η αρνητική ινóτροπη δράση όλων των πτητικών αναισθητικών επιτείνεται από την υπασβεστιαμία, τους β-αποκλειστές και τους β1-αδρενεργικούς ανταγωνιστές, ενώ είναι δυνατόν να αντιστραφεί με την χορήγηση εξωγενούς ασβεστίου Ca₂₊, αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης III, β1 αδρενεργικών αγωνιστών, αγωνιστών των διαύλων ασβεστίου και ευαισθητοποιητών του μυοκαρδιακού ασβεστίου.

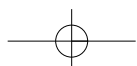
Τα παλαιότερα πτητικά (αλοθάνιο και ενφλουράνιο) που δεν έχουν κλινική χρήση σήμερα είχαν περισσότερο έντονη αρνητική ινóτροπη δράση σε σχέση με το ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο και δεσφλουράνιο. Τα τρία τελευταία έχουν παρόμοια αρνητική ινóτροπη δράση σε φυσιολογικό μυοκάρδιο. Ωστόσο, η γρήγορη αύξηση της συγκέντρωσης του δεσφλουρανίου προκαλεί έναν μοναδικό ερεθισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οδηγώντας στην παροδική αύξηση της

καρδιακής συσταλτικότητας. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα συσταλτική δυσλειτουργία είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις αρνητικές ινóτροπες δράσεις των πτητικών. Το δεσφλουράνιο, σεβοφλουράνιο και ισοφλουράνιο σε χαμηλές συγκεντρώσεις (<0.9 MAC) διατηρούν την ιδανική σύζευξη της αριστερής κοιλίας και του αρτηριακού συστήματος καθώς και την μηχανική αποδοτικότητα της καρδιάς, όπως εκτιμάται από τον λόγο Ees/Ea και τον λόγο όγκου παλμού-περιοχής πίεσης-όγκου. Το τελευταίο επιτυγχάνεται μέσω της ταυτόχρονης μείωσης της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας και του μεταφορτίου της αριστεράς κοιλίας.¹ Ωστόσο σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, η σύζευξη αριστερής κοιλίας και αρτηριακού συστήματος επιδεινώνεται, μια και η μείωση στο μεταφορτίο δεν επαρκεί για να αντισταθμίσει την μείωση της συσταλτικότητας.

Παρόλη την αρνητική χρονότροπη δράση των πτητικών αναισθητικών in vitro, η μεταβολή στην καρδιακή συχνότητα καθορίζεται από την επίδραση των πτητικών στο αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων. Το ισοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο αυξάνουν την καρδιακή συχνότητα εξαιτίας της ταυτόχρονης μείωσης στην αρτηριακή πίεση. Η ταχυκαρδία αυτή μπορεί και διατηρεί την καρδιακή παροχή παρά την ελαφρά μείωση στην μυοκαρδιακή συσταλτικότητα. Η δράση αυτή είναι πιο έντονη στα παιδιά ή στην παρουσία παρασυμπαθητικολυτικών φαρμάκων, ενώ εξασθενεί στα νεογνήνητα, στους γηριατρικούς ασθενείς, στην συνχορήγηση οπιοειδών αλλά και σε παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, καρδιακής ανεπάρκειας ή ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο, η ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης του δεσφλουρανίου αλλά και του ισοφλουρανίου πάνω από 1 MAC σχετίζεται με επιπλέον παροδική αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης. Αυτό συμβαίνει γιατί η καταστολή του συμπαθητικού συστήματος από το δεσφλουράνιο είναι μικρότερη σε σχέση με το σεβοφλουράνιο, το οποίο δεν προκαλεί τόσο μεγάλη αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά την πρόκληση υπότασης (λόγω αγγειοδιαστολής).²

Οι επιδράσεις των πτητικών στο καρδιαγγειακό σύστημα επηρεάζονται από την διάρκεια της αναισθησίας! Μετά από αρκετές ώρες εισπνεόμενης αναισθησίας με σταθερή MAC αυξάνεται η καρδιακή συσταλτικότητα και η καρδιακή παροχή, ενώ το προφορτίο και μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας μειώνονται.

Τα πτητικά αναισθητικά ευαισθητοποιούν σε ποικίλους βαθμούς το μυοκάρδιο στις αρρυθμογόνες δράσεις της αδρεναλίνης και μπορεί να προφυλάσσουν ή να ευοδώσουν την εμφάνιση κολπικών ή κοιλιακών αρρυθμιών κατά την διάρκεια μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή εμφράγ-



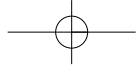
ματος, ανάλογα με την συγκέντρωση του πτητικού, της έκτασης της βλάβης και της θέσης της τελευταίας σε σχέση με το ερεθισματοαγωγό σύστημα. Η ευαισθητοποίηση συνίσταται στην αλληλεπίδραση των πτητικών αναισθητικών και των κατεχολαμινών που οδηγούν στην μείωση της ουδού για τις κολπικές και κοιλιά μέλος αρρυθμίες.

Τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν ασθενή αγγειοδιασταλτική δράση στην στεφανιαία κυκλοφορία, χωρίς να είναι ικανά να προκαλέσουν φαινόμενο υποκλοπής στις συνήθεις κλινικά χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις, ακόμα και σε περιπτώσεις που οι βλάβες στην στεφανιαία κυκλοφορία προδιαθέτουν για το φαινόμενο υποκλοπής. Οι μηχανισμοί αγγειοδιαστολής είναι άμεσοι και αφορούν στην ενδοκυττάρια ρύθμιση του Ca^{+2} σε πολλές θέσεις μέσα στο λείο μυϊκό κύτταρο του αγγείου. Φαίνεται πως η αγγειοδιασταλτική δράση στα στεφανιαία αγγεία είναι ανεξάρτητη από το NO. Η αγγειοδιασταλτική τους δράση τεκμαίρεται από την ελάττωση της εξαγωγής οξυγόνου από το αίμα και από την αύξηση του λόγου παροχής προς κατανάλωση για το οξυγόνο. Το δεσφλουράνιο και το ισοφλουράνιο έχουν παρόμοιες διασταλτικές ιδιότητες στην στεφανιαία κυκλοφορία, αν και η δράση του ισοφλουρανίου είναι περισσότερο άμεση από αυτή του δεσφλουρανίου. Το Σεβοφλουράνιο δεν επηρεάζει τον τόνο των στεφανιαίων αγγείων.

Σύμφωνα με μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1983,³ το ισοφλουράνιο ενδέχεται να προκαλεί αναλογικά μεγαλύτερη αγγειοδιαστολή σε φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία συγκριτικά με στενωτικά στεφανιαία αγγεία, προκαλώντας φαινόμενο υποκλοπής, δηλαδή εκτρέποντας την στεφανιαία ροή περισσότερο προς υγιείς παρά προς ισχαιμικές περιοχές του μυοκαρδίου. Τα κριτήρια της μυοκαρδιακής ισχαιμίας ήταν μεταβολές στο ΗΚΓ και στην παραγωγή γαλακτικών από το μυοκάρδιο. Τα επεισόδια ισχαιμίας σχετιζόταν περισσότερο εμφανώς με τις μεταβολές στην αιμοδυναμική εικόνα (ταχυκαρδία και υπόταση), ωστόσο οι συγγραφείς τις απέδωσαν στο φαινόμενο υποκλοπής στα στεφανιαία αγγεία λόγω του ισοφλουρανίου, παρά το γεγονός ότι δεν παρουσιάστηκε ειδική τεκμηρίωση της ανακατανομής της αιματικής ροής μεταξύ φυσιολογικών περιοχών και περιοχών εξαρτώμενων από παράπλευρη κυκλοφορία. Επίσης τα δεδομένα δεν υποστηρίχθηκαν ομοιόμορφα από ακόλουθες μελέτες. Ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση διεγχειρητικής ισχαιμίας παραμένει η προϋπάρχουσα ισχαιμία κατά την άφιξη στο χειρουργείο και όχι η αναισθητική τεχνική.⁴ Επίσης το μοναδικό αιμοδυναμικό σύμβαμα που σχετίζεται εξακριβωμένα με την διεγχειρητική

ισχαιμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είναι η ταχυκαρδία.⁴ Σημαντικές είναι οι **καρδιοπροστατευτικές** ιδιότητες των πτητικών ενάντια στην αναστρέψιμη και μη αναστρέψιμη μυοκαρδιακή ισχαιμία όταν αυτά χορηγούνται πριν, κατά την διάρκεια ή μετά τον αποκλεισμό του στεφανιαίου αγγείου και της επαναιμάτωσης! Η χορήγηση των πτητικών αναισθητικών μειώνει το μέγεθος της εμφραγματικής περιοχής σε πειραματικά μοντέλα, διατηρεί την μεταβολική και δομική ακεραιότητα κατά την περιοχική ισχαιμία και επανάρδευση, υποβοηθά την λειτουργική ανάνηψη του χειμαζόμενου μυοκαρδίου και βελτιώνει τους δείκτες της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά τον παροδικό αποκλεισμό της στεφανιαίας αρτηρίας. Οι ενεργειακές επιδράσεις των πτητικών μπορούν να αποδοθούν στην ελάττωση των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο μαζί με την ταυτόχρονη διατήρηση των ενεργειακώς εξαρτώμενων κυτταρικών λειτουργιών, γιατί τα πτητικά έχουν άμεση αρνητική ινότροπη και χρονότροπη δράση και επιπλέον μειώνουν το μεταφορτίο! Η καρδιοπροστατευτική δράση είναι δόσοεξαρτώμενη^{5,6} και χαρακτηρίζεται από μια φάση μνήμης, δηλαδή η προστασία του μυοκαρδίου διατηρείται ακόμα και όταν η χορήγηση του πτητικού αναισθητικού διακοπεί 15-30 λεπτά πριν την έναρξη της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης.^{7,8} Επίσης, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση πτητικού φαίνεται πως προσθέτει επιπλέον όφελος⁹ στην καρδιοπροστασία, η οποία όμως ισχύει για τις περιπτώσεις που η περίοδος της ισχαιμίας δεν ξεπερνάει τα 25-40 λεπτά σε καρδιές από γουρούνια Γουϊνέας.¹⁰

Σε κυτταροβιοχημικό επίπεδο φαίνεται πως το αναισθητικό preconditioning μπορεί να αποδοθεί στην ενεργοποίηση των ενδογενών μονοπατιών μεταφοράς σημάτων, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι δίαυλοι K_{ATP} , οι συνδέσεις των συνδεδεμένων με τις πρωτεΐνες G υποδοχέων,^{11,12} οι ισομορφές της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC),¹³ η πρωτεϊνοκινάση της τυροσίνης (PTK),¹³ οι ενεργές ρίζες οξυγόνου και αζώτου, ο πυρηνικός παράγοντας κΒ (NF-kB)¹⁴ καθώς και πολλοί παράγοντες από τον καταρράκτη των κινασών διάσωσης που κινητοποιείται μετά από την επαναιμάτωση.¹⁵ Πιθανόν, το μονοπάτι των κυτταρικών διεργασιών που προστατεύουν το μυοκάρδιο στο αναισθητικό preconditioning να μην είναι το ίδιο με αυτό που ενεργοποιείται για την καρδιοπροστασία στο αναισθητικό postconditioning, δηλαδή κατά την φράση της επαναιμάτωσης. Φαίνεται πως η προστατευτική δράση του postconditioning από τα πτητικά αναισθητικά εξυπηρετείται μέσω της αναστολής της αύξησης του ενδοκυττάρ-



ριου ασβεστίου κατά την επαναιμάτωση.^{16,17}

Μία μέτα-ανάλυση από 22 προηγούμενες μελέτες που συμπεριέλαβε συνολικά 2800 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης έδειξε πως η αναισθησία με σεβοφλουράνιο ή με δεσφλουράνιο σχετιζόταν με μείωση της μετεγχειρητικής απελευθέρωσης τροπονίνης I, αλλά το αν αυτή η μείωση μεταφράζεται σε βελτίωση της μακρόχρονης έκβασης είναι ασαφές.¹⁸

Το **πρωτοξείδιο του αζώτου (N₂O)** έχει άμεση αρνητική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο, αλλά ταυτόχρονα προκαλεί μια αύξηση στον τόνο του συμπαθητικού συστήματος. Η αρνητική ινότροπη δράση είναι περισσότερο έντονη σε παρουσία προϋπάρχουσας δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.¹⁹ Γενικότερα, σε ασθενείς που ήδη έχουν αυξημένο τόνο του συμπαθητικού συστήματος όπως συμβαίνει σε στεφανιαίους αρρώστους ή σε βαλβιδοπάθειες με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η χορήγηση N₂O **δεν** προκαλεί επιπλέον αύξηση στον συμπαθητικό τόνο.

Χορήγηση N₂O σε συγκέντρωση 40-70% προκαλεί μέτρια αύξηση της καρδιακής συχνότητας σε υγιείς εθελοντές. Επίσης αυξάνεται ελαφρά η συστηματική πίεση, η καρδιακή παροχή και ο όγκος παλμού, γεγονότα που υποδηλώνουν την συμπαθητικομιμητική δράση του πρωτοξειδίου. Αντιθέτως, σε συνχορήγηση οπιοειδών μαζί με πρωτοξείδιο η καρδιακή παροχή και ο όγκος παλμού μειώνονται σε υγιείς εθελοντές και σε καρδιοπαθείς ασθενείς.

Οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις αυξάνονται όταν χορηγείται πρωτοξείδιο του αζώτου, αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό αυξάνονται οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και συνεπώς και η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας. Το τελευταίο μπορεί να σχετίζεται με μείωση της πρόσληψης της νορεπινεφρίνης από τους πνεύμονες και την συνακόλουθη αύξηση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα. Επειδή η αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων είναι αναλογικά μεγαλύτερη, η χορήγηση N₂O μπορεί να επιτείνει την κολπική ή κοιλιακή επικοινωνία από την δεξιά προς την αριστερή κυκλοφορία. Σε αυτήν την περίπτωση η αρτηριακή οξυγόνωση μπορεί να επιδεινωθεί σε ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες!

Επίσης αυξάνεται ο φλεβικός τόνος και η φλεβική επιστροφή, γεγονότα που σε συνδυασμό με την μειωμένη συσταλτικότητα μπορούν να εξηγήσουν την αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης.

Το πρωτοξείδιο του αζώτου δεν σχετίζεται με καρδιοπροστατευτικές δράσεις όπως τα αλογονομένα πτητικά αναισθητικά.²⁰ Πιθανοί μηχανισμοί είναι η αύξηση του συμπαθητικού τόνου και η ανισορροπία ανάμεσα στην

παροχή και κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Ωστόσο, η προσθήκη πρωτοξειδίου σε αναισθησία με άλλα πτητικά και οπιοειδή φάρμακα δεν προκαλεί την εμφάνιση νέων δυσκινησιών στο μυοκάρδιο κατά την εξέταση με το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα.

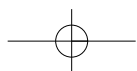
ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Βαρβιτουρικά

Τα βαρβιτουρικά (πεντοθάλη, μεθοεξιτάλη) προκαλούν μέτρια δόσοεξαρτώμενη ελάττωση στην αρτηριακή πίεση κυρίως απότοκη της περιφερειακής αγγειοδιαστολής, διατηρούν ωστόσο την προστατευτική δράση που έχουν στην εγκεφαλική λειτουργία! Η περιφερική αγγειοδιαστολή προκαλεί λίμναση του αίματος στην φλεβική κυκλοφορία,²¹ ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται μια μείωση της συσταλτικότητας που σχετίζεται με μειωμένη διαθεσιμότητα ασβεστίου στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η αρνητική αυτή ινότροπη δράση είναι δόσοεξαρτώμενη. Η καρδιακή παροχή μειώνεται, γεγονός που οφείλεται σε αρνητική ινότροπη δράση, σε μειωμένη κοιλιακή πλήρωση και σε παροδική μείωση της συμπαθητικής εκφόρτισης από το ΚΝΣ.^{22,23}

Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας που συνοδεύει την χορήγηση πεντοθάλης οφείλεται πιθανότατα στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού αντανακλαστικού μέσω των τασεοϋποδοχέων σαν απάντηση στην ελάττωση της καρδιακής παροχής και αρτηριακής πίεσης. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας λόγω εισαγωγής στην αναισθησία με θειοπεντάλη (1-4 mg/kg) μπορεί να αποδειχτεί επιβλαβής εξαιτίας της συνοδού αύξησης της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Σε μια μελέτη σε σκύλους, η θειοπεντάλη προκάλεσε παράταση του διαστήματος QT, επιπέδωση των επαρμάτων T και αύξηση της διασποράς του διαστήματος QT κατά την εισαγωγή στην αναισθησία και μετά από αυτήν.²⁴ Πιθανόν, η θειοπεντάλη να μην είναι η καταλληλότερη για ασθενείς με προδιάθεση να εμφανίσουν κοιλιακές δυσρυθμίες ή παρατεταμένο διάστημα QT, όπως είναι οι οξεωτικοί ασθενείς ή οι ασθενείς με καταστάσεις που παρατείνουν το διάστημα (προχωρημένη ηπατική κίρρωση, ή μακροχρόνια διάλυση). Επίσης η θειοπεντάλη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με υποβολαμία, γιατί μειώνεται σημαντικά η καρδιακή παροχή και η αρτηριακή πίεση.²⁵

Όπως είναι αναμενόμενο, η συνεχής έγχυση πεντοθάλης σχετίζεται με ηπιότερες μεταβολές στην αιμοδυναμική εικόνα σε σύγκριση με τις μεταβολές που προκύπτουν μετά από γρήγορη εφάπαξ χορήγηση αυτής.



Προποφύλη

Σε θεραπευτικές δόσεις η προποφύλη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, κυρίως μέσω της μείωσης της καρδιακής παροχής και των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων. Κατά την ταχεία χορήγηση της δόσης για την εισαγωγή της αναισθησίας προκαλείται διέγερση του συμπαθητικού που αυξάνει παρωδικά την καρδιακή συχνότητα.

Η περισσότερο εμφανής δράση της προποφύλης κατά την εισαγωγή της αναισθησίας είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ανεξάρτητα από την παρουσία καρδιοαγγειακής νόσου, η δόση εισαγωγής 2-2.5 mg/kg προκαλεί ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 25%-40%.^{26,27,28} Παρόμοιες μεταβολές εμφανίζονται και στην μέση και διαστολική αρτηριακή πίεση. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται με ταυτόχρονη μείωση στην καρδιακή παροχή [(-10%)-(-30%)],²⁷ στον όγκο παλμού [(-10%)-(-25%)]²⁸ και στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις [(-15%)-(-25%)].²⁷ Επίσης μειώνεται και ο δείκτης του έργου παλμού της αριστερής κοιλίας κατά 30%. Όσο αφορά στην λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, η προποφύλη προκαλεί μια σημαντική ελάττωση στην κλίση της ευθείας της σχέσης τελοσυστολικής πίεσης-όγκου.²⁹

Σε ασθενείς με βαλβιδοπάθειες, η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και η πίεση ενσφήνωσης μειώνονται μετά από χορήγηση προποφύλης, γεγονός που υποδεικνύουν την μείωση του μεταφορτίου αλλά και του προφορτίου. Σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα (10 μg/ml) η προποφύλη καταργεί την ινóτροπη δράση των α-αδρενεργικών υποδοχέων, αλλά διατηρείται η λειτουργία των β-αδρενεργικών υποδοχέων, ενώ ενισχύει την λουσιτροπική (χάλαση) δράση από την διέγερση των β-υποδοχέων.³⁰

Η καρδιακή συχνότητα δεν μεταβάλλεται σημαντικά μετά από μια δόση προποφύλης για εισαγωγή στην αναισθησία. Η επίδραση της προποφύλης πάνω στο αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων μειώνει την ταχυκαρδιακή απάντηση στην υπόταση.³¹

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την χρησιμότητα της προποφύλης ως παράγοντα διατήρησης της αναισθησίας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Χρησιμοποιώντας ελαττωμένες και τιτλοποιημένες δόσεις για εισαγωγή και τιτλοποιημένους ρυθμούς έγχυσης (50-200 μg/kg/min) σε συνδυασμό με ένα οπιοειδές για διατήρηση, η ομάδα της προποφύλης παρουσίασε διεγχειρητικά ισοδύναμο αιμοδυναμικό έλεγχο και ισχαιμικά επεισόδια με παρόμοια συχνότητα όπως στην ομάδα ενφλουρανίου/οπιοειδούς ή στην ομάδα με κύρια οπιοειδή τεχνική αναισθησίας.^{32,33}

Βενζοδιαζεπίνες

Οι βενζοδιαζεπίνες χαρακτηρίζονται από αιμοδυναμική σταθερότητα κατά την χορήγησή τους σε σχέση με τα άλλα ενδοφλέβια αναισθητικά. Οι δόσεις εισαγωγής στην αναισθησία προκαλούν μόνο ήπια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.

Η κυριότερη αιμοδυναμική επίδραση των βενζοδιαζεπινών είναι μια ήπια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, ως συνέπεια της μείωσης στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις. Οι βενζοδιαζεπίνες διατηρούν σχετικά την αιμοδυναμική εικόνα γιατί διατηρούν την ομοιοστασία των αντανακλαστικών μηχανισμών.³⁴ Η μιδαζολάμη προκαλεί ελαφρώς μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις άλλες βενζοδιαζεπίνες, αλλά η υποτασική δράση είναι μικρή και συγκρίσιμα με αυτή της θειοπεντάλης. Παρά την υπόταση, η μιδαζολάμη ακόμα και σε δόση των 0.2 mg/kg είναι ασφαλής και αποτελεσματική για να εισαχθούν στην αναισθησία ακόμα και ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας!

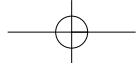
Οι αιμοδυναμικές δράσεις της μιδαζολάμης και της διαζεπάμης είναι εξαρτώμενες από την χορηγούμενη δόση.³⁵ Η καρδιακή συχνότητα, η καρδιακή παροχή και οι κοιλιακές πιέσεις πλήρωσης διατηρούνται μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με βενζοδιαζεπίνες. Σε ασθενείς με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας, η διαζεπάμη και η μιδαζολάμη έχουν επίδραση παρόμοια με της νιτρογλυκερίνης: ελαττώνουν την πίεση πλήρωσης και αυξάνουν την καρδιακή παροχή.

Το στρες της διασωλήνωσης και του χειρουργείου δεν αποκλείεται από την μιδαζολάμη. Είναι απαραίτητη η συγχρόνηση και άλλων φαρμάκων, όπως οπιοειδών, με αποτέλεσμα να αθροίζονται οι υποτασικές δράσεις τους, προκαλώντας μεγαλύτερη πτώση πίεσης από ότι προκαλεί το κάθε φάρμακο μόνο του. Ο μηχανισμός αυτής της συνέργειας δεν είναι απόλυτα κατανοητός, αλλά πιθανολογείται ότι σχετίζεται με μια μεγαλύτερη ελάττωση του συμπαθητικού τόνου όταν τα δυο φάρμακα χορηγούνται μαζί.³⁶

Η φλουμαζενίλη είναι ασθενής βενζοδιαζεπίνη και χρησιμοποιείται ως ανταγωνιστής για την αναστροφή των δράσεων των βενζοδιαζεπινών. Η χορήγησή της στερείται σημαντικών αιμοδυναμικών επιδράσεων, σε αντίθεση με την περίπτωση αναστροφής της δράσης των οπιοειδών με την χορήγηση ναλοξόνης. Πιθανόν, αυτό σχετίζεται με την απουσία σημαντικής αύξησης των κατεχολαμινών του πλάσματος μετά από χορήγηση φλουμαζενίλης.

Κεταμίνη

Παρά την διέγερση του συμπαθητικού συστήματος η



οποία διατηρεί την καρδιαγγειακή λειτουργία σταθερή, η χρήση της περιορίζεται από τις σημαντικές ψυχολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (εφιάλτες) κατά την φάση αφύπνισης (διάρκειας περίπου 1 ώρας), και πλέον χρησιμοποιείται κυρίως για τις αναλγητικές της ιδιότητες. Μια προεγχειρητική δόση 10-20 mg έχει φανεί πως προκαλεί preemptive αναλγησία.

Η κεταμίνη διεγείρει το καρδιαγγειακό σύστημα. Προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής. Το S+ εναντιομερές παρόλο που έχει την μισή ισοδύναμη αναισθητική δόση, είναι ισοδύναμο με το ρακεμικό μίγμα (S+ και R-) της κεταμίνης όσον αφορά στην αιμοδυναμική τους επίδραση.³⁷ Η αύξηση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους σχετίζονται με αυξημένο καρδιακό έργο και αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου. Ενδιαφέρον είναι πως η αιμοδυναμική απάντηση δεν είναι δοσοεξαρτώμενη και πως μια ενδεχόμενη δεύτερη δόση κεταμίνης έχει μικρότερη ή ακόμα και αντίθετη αιμοδυναμική δράση από την πρώτη. Επίσης, όταν η κεταμίνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς που βρίσκονται σε αντιροπιστική αύξηση του συμπαθητικού τους τόνου, όπως τα άτομα με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η επίδρασή της στο καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να είναι κατασταλτική, πιθανόν εξαιτίας εξάντλησης των συμπαθητικών εφεδρειών τους.

Η χορήγηση κεταμίνης σε άτομα υγιή ή με επίκτητες ή συγγενείς καρδιοπάθειες μπορεί να έχει τις ίδιες αιμοδυναμικές επιδράσεις.³⁸ Στους ασθενείς με τις συγγενείς καρδιοπάθειες η κεταμίνη δεν προκαλεί σημαντικές μεταβολές στις κατευθύνσεις ή τα ποσοστά των shunts³⁹ και στην συστηματική οξυγόνωση.⁴⁰ Στους ασθενείς με αυξημένες πνευμονικές πιέσεις, η κεταμίνη μπορεί να αυξήσει περισσότερο τις πνευμονικές παρά τις συστηματικές αντιστάσεις.

Ο μηχανισμός διέγερσης του καρδιαγγειακού συστήματος από την κεταμίνη παραμένει αινιγματικός. Φαίνεται πως έχει κεντρική και όχι περιφερική εντόπιση. Η απευθείας έγχυση κεταμίνης στο ΚΝΣ προκαλεί μια άμεση συμπαθητική εκφόρτιση με αιμοδυναμικές επιπτώσεις⁴¹. Η διέγερση του καρδιαγγειακού συστήματος δεν είναι πάντοτε επιθυμητή και έχουν δοκιμαστεί διάφοροι παράγοντες για να αποκλείσουν αυτή τη συμπαθητική εκφόρτιση που προκαλεί υπέρταση και ταχυκαρδία. Μεταξύ αυτών είναι οι α- και β-αδρενεργικοί αποκλειστές, διάφορα αγγειοδιασταλτικά,⁴² η κλονιδίνη,⁴³ οι βενζοδιαζεπίνες, η προποφόλη και τα πτητικά αναισθητικά.⁴⁴

Ετομιδάτη

Το κυριότερο πλεονέκτημα της ετομιδάτης είναι η ελάχιστη επίδραση πάνω στο καρδιαγγειακό σύστημα,

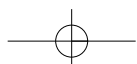
προσφέροντας αιμοδυναμική σταθερότητα. Για αυτόν τον λόγο και το αναισθητικό αυτό χρησιμοποιούνται για την εισαγωγή στην αναισθησία ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια.

Μια δόση εισαγωγής ετομιδάτης 0.3 mg/kg χορηγούμενη σε καρδιακούς ασθενείς για μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σχεδόν δεν προκαλεί καμιά μεταβολή στην καρδιακή συχνότητα, στην μέση αρτηριακή πίεση, στην μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση, στην πίεση ενσφύωσης, στην κεντρική φλεβική πίεση, στον όγκο παλμού, στον καρδιακό δείκτη και στις συστηματικές και πνευμονικές αντιστάσεις. Μια πιο μεγάλη δόση ετομιδάτης 0.45 mg/kg προκαλεί ελάχιστον μεταβολές. Σε ασθενείς με ισχαιμική νόσο ή με βαλβιδοπάθεια, η ετομιδάτη 0.3 mg/kg προκαλεί επίσης ελάχιστες μεταβολές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους.

Το 1983 οι Ledingham και Watt εξέφρασαν αμφιβολίες για την ασφάλεια του φαρμάκου όσον αφορά στην χρόνια έγχυσή του σε βαριά ασθενείς. Θεώρησαν πως η καταστολή της παραγωγής των αδρενοκορτικοειδών ορμονών μετά από χρόνια έγχυση ετομιδάτης ήταν υπεύθυνη για την αυξημένη θνησιμότητα.⁴⁵ Η ετομιδάτη προκαλεί μια δοσοεξαρτώμενη καταστολή κυρίως του ενζύμου 11β-υδροξυλάση, το οποίο μετατρέπει την 11-δεοξυκορτιζόλη σε κορτιζόλη. Η καταστολή της μετατροπής συνεπάγεται την αύξηση της 11-δεοξυκορτιζόλης και της ACTH. Φάνηκε πως ελάχισονα αδρενοκορτικοειδή καταστολή συμβαίνει ακόμα και μετά από μια μόνο δόση εισαγωγής ετομιδάτης.⁴⁶ Ωστόσο, μεγάλες προοπτικές μελέτες δεν έχουν γίνει. Σε μικρές μελέτες^{47,48} που αφορούσαν μικρές περιφερικές επεμβάσεις⁴⁷ ή ορθοπεδικές επεμβάσεις⁴⁸ φάνηκε πως τα μέσα επίπεδα κορτιζόλης μειώνονται, όχι όμως χαμηλότερα από τα κατώτερα φυσιολογικά. Όταν μάλιστα μελετήθηκε η χρήση της ετομιδάτης (εισαγωγή και διατήρηση αναισθησίας) σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, τα επίπεδα κορτιζόλης ήταν τα ίδια ή μεγαλύτερα σε σχέση με την ομάδα της μιδαζολάμης, γεγονός που δείχνει πως ο οργανισμός μπορεί να ανταπεξέλθει σε μεγάλο χειρουργικό στρες με φυσιολογική παραγωγή κορτιζόλης, παρά την χρήση ετομιδάτης σε μεγάλες δόσεις. Αυτά τα ευρήματα ίσως καθιστούν την ετομιδάτη ασφαλή για χρήση σε μεγάλες επεμβάσεις.

Δεξμεδετομίνη

Η δεξμεδετομίνη είναι ένας υψηλά εκλεκτικός α₂-αδρενεργικός αγωνιστής που προκαλεί καταστολή, ύπνο και αναλγησία επιδρώντας στους α₂ υποδοχείς τόσο σε κέντρα του εγκεφάλου όσο και του νωτιαίου μυελού. Κατά την bolus χορήγησή της παρατηρείται μια διφασική δράση στην αρτηριακή πίεση και την καρδια-



κή συχνότητα. Γρήγορη έγχυση 2 mg/kg δεξμεδετομιδίνης προσωρινά αυξάνει την αρτηριακή πίεση κατά 22% και μειώνει την καρδιακή συχνότητα κατά 27% σε σχέση με την βασική μέτρηση. Οι επιδράσεις αυτές εμφανίζονται μέσα στα 5 πρώτα λεπτά μετά την έγχυση. Η διέγερση των περιφερικών α₂ υποδοχέων από την δεξμεδετομιδίνη θεωρείται πως προκαλεί αγγειοσύσπαση αυξάνοντας την πίεση. Σε 15 λεπτά η καρδιακή συχνότητα επιστρέφει στα προ έγχυσης επίπεδα ενώ η αρτηριακή πίεση συνεχίζει την μείωση μέχρι επιπέδων 15% κάτω από την βασική μέτρηση στην 1 ώρα.⁴⁹ Σε μια μελέτη των Ebert και συνεργατών, σε χαμηλές συγκεντρώσεις δεξμεδετομιδίνης η αρτηριακή πίεση μειώνεται, ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις η πίεση αυξάνεται.⁵⁰ Στην περίπτωση που παραληφθεί η δόση φόρτισης, χορηγηθεί σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ή αν αυτή δεν ξεπεράσει τα 0.4 mg/kg, τότε η εμφάνιση της υπότασης είναι πολύ σπανιότερη.

Σε μοντέλα με ζώα, η δεξμεδετομιδίνη έδειξε κάποια οφέλη στο ισχαιμικό μυοκάρδιο επειδή μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου και ίσως ανακατανέμει το αίμα από τις μη ισχαιμικές προς στις ισχαιμικές περιοχές.⁵¹ Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως η περιεγχειρητική χρήση κλονιδίνης μειώνει την εμφάνιση περιεγχειρητικής μυοκαρδιακής ισχαιμίας στους ανθρώπους,^{52,53} και φαίνεται πως παρόμοια τάση συσχέτισης με μειωμένα καρδιακά επεισόδια έχει και η δεξμεδετομιδίνη.⁵⁴

Η δεξμεδετομιδίνη μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στην αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών μεταβολών που εμφανίζουν οι ασθενείς μετά από υπερδοσολογία με κοκαΐνη.⁵⁵

Δροπεριδόλη

Η δροπεριδόλη είναι μια βουτυροφαινόνη που αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί για την πρόκληση νευραληπταναισθησίας. Ωστόσο, η παράταση της διάρκειας του διαστήματος QT οδήγησε στην απόσυρση του φαρμάκου και στον περιορισμό της χρήσης του μόνο για τις περιπτώσεις της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου σε χαμηλή δοσολογία (<1.25mg). Η δροπεριδόλη προκαλεί αγγειοδιαστολή και μειώνει την αρτηριακή πίεση μέσω ενός μέτριου βαθμού α-αδρενεργικού αποκλεισμού.⁵⁶ Η επίδραση της δροπεριδόλης στην μυοκαρδιακή συσταλτικότητα είναι μικρή.⁵⁷

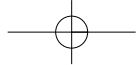
Οπιοειδή

Τα οπιοειδή χαρακτηρίζονται από την αιμοδυναμική σταθερότητα που χαρίζουν σε όλη την εγχειρητική διάρκεια ακόμα και σε μεγάλες δόσεις, ακόμα και σε ασθενείς με ασταθές αιμοδυναμικό προφίλ. Επιπλέον,

η επιλογή του οπιοειδούς έχει σημασία για την ένταση του αιμοδυναμικού ελέγχου. Για παράδειγμα, ο έλεγχος της ταχυκαρδίας και της υπέρτασης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, την στεροτομή, την διάνοιξη του στέρνου και την αορτοτομή σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι καλύτερος με φεντανύλη και σουλφεντανύλη παρά με αλφεντανύλη.⁵⁸

Τα περισσότερα οπιοειδή ελαττώνουν τον συμπαθητικό και αυξάνουν τον πνευμονογαστρικό και παρασυμπαθητικό τόνο, προκαλώντας υπόταση και βραδυκαρδία.⁵⁹ Οι ασθενείς που έχουν ελαττωμένο ενδαγγειακό όγκο ή εξαρτώνται από υψηλό συμπαθητικό τόνο ή από μεγάλες δόσεις εξωγενών κατεχολαμινών για να διατηρήσουν αιμοδυναμική σταθερότητα, είναι πιθανόν να εμφανίσουν σοβαρή υπόταση μετά την χορήγηση οπιοειδών. Η κύρια δράση των οπιοειδών στην καρδιά είναι η βραδυκαρδία από ερεθισμό του κεντρικού πυρήνα του πνευμονογαστρικού. Αντίθετα με τα άλλα οπιοειδή, η πεθιδίνη σπάνια προκαλεί βραδυκαρδία ενώ μπορεί να αυξήσει την καρδιακή συχνότητα. Το τελευταίο μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι η πεθιδίνη έχει μοριακή δομή παρόμοια με της ατροπίνης. Μία ανεπιθύμητη δράση των οπιοειδών είναι η μυϊκή σπαστικότητα που εμφανίζεται σπάνια, κυρίως μετά από γρήγορη χορήγηση μεγάλων δόσεων. Σε αυτήν την περίπτωση, ο αερισμός του αρρώστου καθίσταται δυσχερής έως και αδύνατος, ενώ οι αιμοδυναμικές αλλαγές περιλαμβάνουν την αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων.

Σχετικά με την επίδραση των οπιοειδών στην μυοκαρδιακή συσταλτικότητα υπάρχουν διφορούμενες απόψεις. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν πως τα οπιοειδή έχουν θετική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο⁶⁰ ενώ από άλλους υποστηρίζεται πως η πεθιδίνη έχει αρνητική ινότροπη δράση και τα υπόλοιπα χρησιμοποιούμενα οπιοειδή δεν έχουν άμεση επίδραση στο μυοκάρδιο.⁶¹ Επίσης, πιστεύεται πως κάποιες από τις αρνητικές ινότροπες δράσεις των οπιοειδών είναι αποτέλεσμα άμεσων επιδράσεων παρόμοιων με αυτών των τοπικών αναισθητικών, χωρίς να εμπλέκεται η διαμεσολάβηση οπιοειδικών υποδοχέων. Η **μορφίνη** δεν επηρεάζει την μυοκαρδιακή συσταλτικότητα, όπως και η φεντανύλη.^{62,63} Μετά από μεγάλες δόσεις φεντανύλης οι περισσότερες αιμοδυναμικές παράμετροι μένουν αμετάβλητες. Η **φεντανύλη** όμως μπορεί να έχει και θετική ινότροπη δράση, όπως και η σουλφεντανύλη, έχοντας σαν πιθανό μηχανισμό την απελευθέρωση των κατεχολαμινών ή τον άμεσο αδρενεργικό ερεθισμό. Η **αλφεντανύλη** στις συνήθεις χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις προκαλεί αύξηση της συσταλτικότητας των μυοκαρδια-



κών κυττάρων, μέσω της αύξησης της ευαισθησίας του μυοκαρδίου στο Ca^{+2} .⁶⁴ Στους σκύλους, η ρεμφεντανύλη ελαττώνει την συσταλτικότητα την καρδιακή παροχή, την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση.⁶⁵ Τα οπιοειδή προκαλούν βραδυκαρδία κυρίως μέσω του ΚΝΣ, αλλά και με άμεση δράση στα καρδιακά βηματοδοτικά κέντρα. Η **αλφεντανύλη** προκαλεί μια δοσοεξαρτώμενη ελάττωση στην συχνότητα συστολής του φλεβόκομβου σε απομονωμένες καρδιές νεαρών ενήλικων ποντικών.⁶⁰ Προνάρκωση ή συνχορήγηση β-αποκλειστών ή αποκλειστών διαύλων ασβεστίου μαζί με οπιοειδή μπορεί να οδηγήσει σε ασυστολία, η οποία όμως απαντάει στην χορήγηση ατροπίνης (0.4-0.8 mg). Το διάστημα QT παρατείνεται μετά την χορήγηση **φεντανύλης** κατά την φάση της εισαγωγής της αναισθησίας σε ασθενείς που θα κάνουν αορτοστεφανιαία παράκαμψη,⁶⁶ ενώ η χορήγηση σουλφεντανύλης και αλφεντανύλης στερείται διαταραχών αγωγιμότητας.^{67,68} Γενικότερα πάντως, οι διαταραχές αγωγιμότητας μετά από χορήγηση οπιοειδών είναι σπάνιες, εκτός και αν συνχορηγούνται β-αποκλειστές ή αποκλειστές διαύλων ασβεστίου.

Τα οπιοειδή μιμούνται το ισχαιμικό preconditioning. Ερεθισμός των οπιοειδικών υποδοχέων μειώνουν το μέγεθος της εμφραγματικής περιοχής στον ίδιο βαθμό με το ισχαιμικό preconditioning.⁶⁹ Αυτή η δράση εξυπηρετείται κυρίως μέσω των καρδιακών κ- και δ- οπιοειδικών υποδοχέων,⁷⁰ ωστόσο η δράση της ρεμφεντανύλης σε έναν βαθμό παράγεται από διέγερση αγωνιστών εκτός της καρδιάς.⁷¹ Η καρδιοπροστασία απέναντι στην ισχαιμία που προκύπτει μετά από την χορήγηση των πηκτικών αναισθητικών μπορεί να ενισχυθεί μετά από χορήγηση μορφίνης, μέσω της ενεργοποίησης της φωσφατιδυλο-3-κινάσης και των οπιοειδικών υποδοχέων.⁷²

Στο φαινόμενο της φαρμακολογικής καρδιοπροστασίας μετά την ισχαιμική περίοδο μεταξύ των άλλων παραγόντων εμπλέκονται και οι αγωνιστές των υποδοχέων δ1. Η μορφίνη χορηγούμενη σε δόση που δεν μπορεί να επηρεάσει το μέγεθος της εμφραγματικής περιοχής από μόνη της, ενισχύει το pre- και post-conditioning μετά την χορήγηση του ισοφλουρανίου, ενώ η χορήγηση ναλοξόνης αναστέλλει τις καρδιοπροστατευτικές δράσεις της μορφίνης, του ισοφλουρανίου ή του συνδυασμού τους. Τα παραπάνω ευρήματα προτείνουν σαφώς πως η ενεργοποίηση του δ1-υποδοχέα των οπιοειδών συμμετέχει ενεργά στο καρδιοπροστατευτικό φαρμακολογικό pre- και post-conditioning από τα οπιοειδή, το ισοφλουράνιο αλλά και τον συνδυασμό τους, αλλά αυτή η υπόθεση μένει να αποδειχθεί. Κλινικά, υψηλές δόσεις οπιοειδών μπορούν να διατηρήσουν την μυοκαρδιακή αιμάτωση και την αναλογία παροχής

οξυγόνου προς ανάγκες σε οξυγόνο το ίδιο καλά ή και καλύτερα σε σχέση με τις τεχνικές με εισπνεόμενα αναισθητικά.^{73,74}

Στεφανιαία κυκλοφορία.

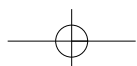
Τα οπιοειδή δεν φαίνονται να έχουν σημαντικές επιδράσεις στον τόνο των στεφανιαίων αγγείων ή στον μεταβολισμό του μυοκαρδίου, δεν προκαλούν φαινόμενα υποκλοπής και δεν καταργούν την αντιδραστικότητα των μεγάλων στεφανιαίων αρτηριών σε αγγειοδραστικές ουσίες.⁷⁵ Σε μια μελέτη σε χοίρους που αφορούσε στις δράσεις των οπιοειδών και νευροενδοκρινικών μεσολαβητών στα στεφανιαία αγγεία, φάνηκε πως η φεντανύλη, και όχι η μορφίνη ή η σουλφεντανύλη, ανταγωνίζεται τις προκληθείσες συσπάσεις από την ακετυλοχολίνη.⁷⁶ Η δράση της φεντανύλης δεν ήταν αντιστρεπτή από την ναλοξόνη, γεγονός που ίσως υποδεικνύει την άμεση δράση της φεντανύλης επί των λείων μυϊκών ινών των αρτηριδίων.

Αντανακλαστικά κυκλοφορικού συστήματος.

Το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων στον καρωτιδικό κόλπο διατηρείται με μέσες δόσεις φεντανύλης, ενώ σε υψηλότερη δοσολογία καταστέλλεται.⁷⁷ Αντίθετα, το οφθαλμοκαρδιακό αντανακλαστικό που εκλύεται με έλξη των εξωβολβικών μυών κατά την εγχείρηση στραβισμού ενισχύεται με την χορήγηση φεντανύλης, σουλφεντανύλης και ρεμφεντανύλης.⁷⁸

Απελευθέρωση ισταμίνης.

Η μορφίνη προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης. Η κωδεΐνη και η πεθιδίνη ενεργοποιούν τα μαστοκύτταρα με τη απελευθέρωση της ισταμίνης, πιθανόν με διαφορετικό μηχανισμό από την διέγερση των οπιοειδικών υποδοχέων.⁷⁹ Τα αυξημένα επίπεδα ισταμίνης μετά την χορήγηση μορφίνης διαστέλλουν τα τελικά αρτηριόλια και έχουν θετική χρονότροπη και ινότροπη δράση στην καρδιά. Οι μεταβολές αυτές είναι παρόμοιες σε ασθενείς που έχουν ήδη πάρει ανταγωνιστές των H1-υποδοχέων της ισταμίνης και σε ασθενείς που πήραν ανταγωνιστές των H2-υποδοχέων της ισταμίνης. Όταν όμως χορηγήθηκαν ταυτόχρονα ανταγωνιστές και για τους H1 και για τους H2 υποδοχείς της ισταμίνης, οι μεταβολές στο καρδιαγγειακό ήταν σημαντικά αμβλυμμένες, παρά τα παρόμοια επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα. Η πεθιδίνη εκλύει εξίσου συχνά ισταμίνη, ενώ η φεντανύλη, η αλφεντανύλη και η ρεμφεντανύλη δεν αυξάνουν την ισταμίνη στο πλάσμα, χαρίζοντας καλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα με λιγότερα επεισόδια υπότασης.



Αγγειακοί μηχανισμοί.

Υπάρχει ένας υποδοχέας στα ενδοθηλιακά κύτταρα του ανθρώπου, ο οποίος προκαλεί μετά από διέγερση αγγειοδιαστολή, μέσω απελευθέρωσης νιτρικού οξειδίου. Ο υποδοχέας ονομάζεται υποδοχέας-3 και ευθύνεται εν μέρη για την αγγειοδιαστολή μετά από χορήγηση μορφίνης.⁸⁰ Φαρμακολογικές μελέτες πάνω στην δράση της αλφεντανύλης, φεντανύλης και σουλφεντανύλης σε σκύλους κατέδειξαν άμεση χαλαρωτική δράση πάνω στις λείες μυϊκές ίνες των περιφερειακών αγγείων.⁸¹ Η ρεμφεντανύλη μπορεί να αποσταθεροποιήσει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, αλλά αυτή η δράση δεν οφείλεται μόνο σε αναστολή του αυτόνομου ή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε μια μελέτη σε ποντίκια φάνηκε πως η ρεμφεντανύλη προκαλεί αγγειοδιαστολή αφενός μέσω ενός μηχανισμού εξαρτώμενου από το ενδοθήλιο που εμπλέκει την απελευθέρωση προστακυκλίνης και νιτρικού οξειδίου και αφετέρου μέσω ενός ανεξάρτητου από το ενδοθήλιο μηχανισμού, ο οποίος καταστέλλει τους διαύλους Ca^{+2} .⁸² Τα οπιοειδή επιδρούν και στην πνευμονική κυκλοφορία. Η φεντανύλη συνδέεται και αναστέλλει τον αδρενεργικό υποδοχέα $\alpha_1\beta$, που είναι υπεύθυνος για την αγγειοσύσπαση στην πνευμονική κυκλοφορία μετά από χορήγηση φαινυλεφρίνης.⁸³ Άλλες φαρμακολογικές μελέτες για την σουλφεντανύλη και την ρεμφεντανύλη δείχνουν ότι έχουν διασταλτικές δράσεις στην πνευμονική κυκλοφορία και ο μηχανισμός είναι μέσω των υποδοχέων της ισταμίνης και των οπιοειδικών υποδοχέων.^{84,85}

Ναλοξόνη

Οι ανταγωνιστές των οπιοειδών κλινικά χρησιμοποιούνται για την αναστροφή της αναπνευστικής καταστολής μετά από υπερδοσολογία οπιοειδών. Επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την αντιμετώπιση της ναυτίας, του εμέτου, του κνησμού, της κατακράτησης ούρων, της μυϊκής σπαστικότητας και του σπασμού των χοληφόρων που μπορούν να εμφανιστούν σε μεγάλες δόσεις οπιοειδών. Μετά από χορήγηση της ναλοξόνης στα πλαίσια των ανεπιθύμητων δράσεών της μπορεί να αυξηθούν η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση, ενώ πιο σπάνια να εμφανιστεί πνευμονικό οίδημα. Οι κυριότεροι μηχανισμοί είναι η επανεμφάνιση του πόνου, η ταχεία αφύπνιση και ο συμπαθητικός ερεθισμός που δεν είναι απαραίτητο να σχετίζεται αποκλειστικά με τον πόνο. Στην περίπτωση που ο ασθενής που λαμβάνει ναλοξόνη για αναστροφή των οπιοειδών είναι υποθερμικός λόγω απώλειας θερμότητας διεγχειρητικά, η κατανάλωση σε οξυγόνο και ο κατά λεπτόν αερισμός μπορούν να αυξηθούν 2 με 3 φορές.⁸⁶ Τέτοιες μεταβολικές ανάγκες αυξάνουν και την καρ-

διακή παροχή σε ανάλογο βαθμό με τον κατά λεπτόν αερισμό. Μάλιστα, όταν υπάρχει υπερκαπνία κατά την στιγμή της φαρμακολογικής αναστροφής των οπιοειδών, ο ερεθισμός του καρδιαγγειακού θα είναι μεγαλύτερος εξαιτίας της προϋπάρχουσας συμπαθητικής διέγερσης. Επειδή η ναλοξόνη δεν έχει μακρά περίοδο ημίσειας ζωής, υπάρχει κίνδυνος επανεμφάνισης της αναπνευστικής καταστολής όταν χρησιμοποιούνται οπιοειδή με μακρά διάρκεια δράσης, όπως η μορφίνη. Σε εκείνη την περίπτωση, θα προκύψουν πάλι αιμοδυναμικές μεταβολές που σχετίζονται με την επανεμφάνιση της δράσης του οπιοειδούς. Προσεκτική τιτλοποίηση της χορηγούμενης δόσης της ναλοξόνης μπορεί πάντως να πετύχει άρση της αναπνευστικής καταστολής με παραμένοντα ικανοποιητικά αναλγητικά επίπεδα, που δεν επηρεάζουν σημαντικά την αιμοδυναμική εικόνα.

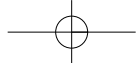
ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ

αποπολωτικά-μη αποπολωτικά

Όλοι οι νευρομυϊκοί αποκλειστές, σαν παράγωγα του τεταρτοταγούς αμμωνίου, σχετίζονται δομικά με το μόριο της ακετυλοχολίνης. Το μόριο της σουνικυλοχολίνης αποτελείται από δυο μόρια ακετυλοχολίνης.

Η **σουνικυλοχολίνη** προκαλεί πολλές και διάφορες καρδιακές αρρυθμίες. Το φάρμακο διεγείρει όλους τους χολινεργικούς αυτόνομους υποδοχείς, δηλαδή τους νικοτινικούς υποδοχείς στα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά γάγγλια⁸⁷ καθώς και τους μουσκαρινικούς υποδοχείς στον φλεβόκομβο. Σε χαμηλές δόσεις μπορούν να εμφανιστούν αρνητικές ινότροπες και χρονότροπες δράσεις. Η χορήγηση ατροπίνης αμβλύνει την ένταση αυτών των δράσεων. Σε μεγάλες δόσεις οι δράσεις γίνονται θετικές προκαλώντας ταχυκαρδία. Μια σημαντική κλινική εκδήλωση της γενικευμένης αυτόνομης διέγερσης είναι η εκδήλωση καρδιακών δυσρυθμιών, που περιλαμβάνουν φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κομβικούς ρυθμούς και κοιλιακές δυσρυθμίες.

Η βραδυκαρδία προκαλείται από την διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων στον φλεβόκομβο. Αυτό είναι ιδιαίτερα προβληματικό στα άτομα με αυξημένο παρασυμπαθητικό τόνο, όπως τα παιδιά που δεν έχουν λάβει ατροπίνη. Βραδυκαρδία μπορεί να εμφανιστεί και στους ενήλικες όταν επαναχορηγείται δεύτερη δόση σουνικυλοχολίνης σε διάστημα λιγότερο των 5 λεπτών.⁸⁸ Η βραδυκαρδία μπορεί να αποτραπεί με την χορήγηση θειοπεντάλης, ατροπίνης, μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών και γαγγλιοπληγικών ουσιών.⁸⁹ Οι κομβικοί ρυθμοί που μπορούν να εμφανιστούν μετά από σουνικυλοχολίνη προκαλούνται από την σχετικά μεγαλύτερη διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων



στον φλεβόκομβο, ο οποίος καταστέλλεται αφήνοντας τον κολποκοιλιακό κόμβο να αναδυθεί σαν ο βηματοδότης της καρδιάς. Η σουνικυλοχολίνη μπορεί να κατεβάσει την ουδό των κοιλιών στις δυσρυθμίες που προκαλούνται από κατεχολαμίνες. Ταυτόχρονα, αυξάνονται τα επίπεδα των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών και του καλίου του πλάσματος.⁹⁰ Η δράση αυτή είναι πιο έντονη αν συνχορηγούνται φάρμακα που χαμηλώνουν την ουδό των κοιλιών στις κοιλιακές αρρυθμίες. Τέτοια είναι η διγοξίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, εξωγενείς κατεχολαμίνες, το αλοθάνιο και το κυκλοπροπάνιο. Επίσης οι καταστάσεις που αυξάνουν τον συμπαθητικό τόνο, όπως η διασωλήνωση, η υποξία, η υπερκαπνία και η χειρουργική επέμβαση, προδιαθέτουν στην εμφάνιση των κοιλιακών αρρυθμιών. Οι τελευταίες ενθαρρύνονται από την απελευθέρωση του καλίου από τους μυοσκελετικούς μύες, μετά την σύσπαση τους που προκαλεί η σουνικυλοχολίνη.

Οι μυϊκές συσπάσεις μετά από σουνικυλοχολίνη αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την καρδιακή λειτουργία και την αιμοδυναμική σταθερότητα. Η αύξηση μπορεί να είναι της τάξης των 0.5 mEq/dL. Όταν συνυπάρχει μεταβολική οξέωση ή και υπογκαιμία,⁹¹ το κάλιο μπορεί να αυξηθεί ακόμα περισσότερο και για αυτό το λόγο πρέπει να διορθώνονται οι παραπάνω καταστάσεις με υπεραερισμό και χορήγηση διττανθρακικών και υγρών, αν είναι δυνατόν και πριν την χορήγηση σουνικυλοχολίνης. Αν μετά από σουνικυλοχολίνη προκληθεί σημαντική υπερκαλιαιμία, αυτή μπορεί να διορθωθεί με υπεραερισμό, διττανθρακικά 1mEq/kg i.v., γλωριούχο ασβέστιο 1-2 mg i.v. και 10 μονάδες ινσουλίνης regular σε 50 ml διαλύματος δεξτρόζης 50%. Άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε υπερκαλιαιμία μετά από σουνικυλοχολίνη είναι οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις για περισσότερο από μία εβδομάδα,⁹² ο από εβδομάδος σοβαρός τραυματισμός,⁹³ και οι ήδη υπάρχουσες νευρομυϊκές παθήσεις, όπως κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις με συνοδή ημιπληγία ή παραπληγία, μυϊκές δυστροφίες και το σύνδρομο Guillain-Barre.

Απελευθέρωση ισταμίνης

Οι νευρομυϊκοί αποκλειστές απελευθερώνουν ασθενέστερα την ισταμίνη σε σχέση με τις τεταρτοταγείς αμίνες όπως η μορφίνη. Ωστόσο, αν εγχυθούν μεγάλες δόσεις συγκεκριμένων μυοχαλαρωτικών ταχέως, μπορεί να εμφανιστεί ερύθημα προσώπου, λαϊμού και ανώτερου κορμού, ενώ δύναται να παρατηρηθεί πτώση της αρτηριακής πίεσης και μέτρια αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Τα μυοχαλαρωτικά που ανήκουν στην

οικογένεια του βενζυλισκοκουλίνιου (ατρακούριο, Cis-ατρακούριο, μιβακούριο) προκαλούν ευκολότερα την απελευθέρωση της ισταμίνης. Το φαινόμενο είναι μικρής διάρκειας (1-5 λεπτά) και εξαρτάται από την δόση και την ταχύτητα έγχυσης. Η χορήγηση αποκλειστών των υποδοχέων H1 και H2 της ισταμίνης μπορεί να αμβλύνει σε σημαντικό βαθμό την ένταση του φαινομένου.

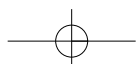
Η υπόταση που συνοδεύει την χορήγηση του ατρακούριου και του μιβακούριου οφείλεται ακριβώς στην απελευθέρωση της ισταμίνης. Είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί όταν εγχύονται γρήγορα δόσεις ατρακούριου μεγαλύτερες από 0.4 mg/kg και μιβακούριου μεγαλύτερες από 0.15 mg/kg.

Το πανκουρόνιο αυξάνει μέτρια την καρδιακή συχνότητα και σε μικρότερο βαθμό την καρδιακή παροχή, χωρίς να επηρεάζει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις.⁹⁴ Η ταχυκαρδία αυτή αποδίδεται αφενός στην παρασυμπαθητικολυτική δράση του φαρμάκου, πιθανόν λόγω αναστολής των υποδοχέων M2 και αφετέρου στην συμπαθητική διέγερση με έμμεσους και άμεσους μηχανισμούς.⁹⁵ Η παρασυμπαθητικολυτική αυτή δράση του πανκουρονίου αντισταθμίζει την βραδυκαρδία που προκαλούν τα οπιοειδή.

Αναστολείς της χολινεστεράσης

Οι αναστολείς της χολινεστεράσης που χρησιμοποιούνται για την αντιστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού είναι το εδροφόνιο, η νεοστιγμίνη και η πυριδοστιγμίνη. Τα φάρμακα αυτά έχουν νικοτινικές και μουσκαρινικές δράσεις (σιελόρροια, βραδυκαρδία, βραδυαρρυθμίες, κολπικές και κοιλιακές εκτακτοσυστολές μέχρι και ασυστολία), από τις οποίες μόνο οι νικοτινικές είναι επιθυμητές για την αντιστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Η ατροπίνη μπλοκάρει τις μουσκαρινικές δράσεις αυτών των φαρμάκων, αποτρέποντας την βραδυκαρδία και την σιελόρροια. Επειδή η νεοστιγμίνη έχει πιο αργή έναρξη δράσης (3-7 λεπτά) σε σχέση με την ατροπίνη (1 λεπτό), πρέπει να χορηγείται πιο νωρίς από την ατροπίνη, ώστε να συμπίπτουν χρονικά οι δράσεις των δυο φαρμάκων. Η αργή χορήγηση των φαρμάκων (2-5 λεπτά) αποτρέπει την εμφάνιση διαταραχών του καρδιακού ρυθμού.

Το Suggamadex σε αντίθεση με τους υπόλοιπους αναστολείς της χολινεστεράσης, συνδέεται εκλεκτικά με το ροκουρόνιο, σχηματίζοντας ένα στενά συνδεδεμένο σύμπλοκο που αποτελείται από ένα μόριο ροκουρονίου και ένα μόριο Suggamadex που το περιβάλλει. Όταν δεσμευτούν τα ελεύθερα μόρια του ροκουρονίου στο πλάσμα, δημιουργείται κλίση συγκέντρωσης από την νευρομυϊκή σύναψη προς το πλάσμα, απομακρύνοντας



μόρια ροκουρονίου από την νευρομυϊκή σύναψη, που στην συνέχεια δεσμεύονται από τα υπόλοιπα ελεύθερα μόρια Suggamadex. Το Suggamadex έχει την τάση να σχηματίζει σύμπλοκα με στεροειδείς και μη στεροειδείς ενώσεις (όπως κορτιζόνη, ατροπίνη, βεραπαμίλη) αλλά η ικανότητα αυτή είναι κλινικά ασήμαντη, γιατί είναι 120-700 φορές ασθενέστερη της τάσης του φαρμάκου για σύνδεση με το ροκουρόνιο.⁹⁶ Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν στο κυκλοφορικό σύστημα είναι η υπόταση και πιθανόν η παράταση του διαστήματος QT.⁹⁷

ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Η κύρια συστηματική τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών που αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα περιλαμβάνει διαταραχές αγωγιμότητας, αρρυθμίες, μυοκαρδιακή καταστολή και καρδιακή ανακοπή. Η υποξαιμία και η οξέωση επιτείνουν τις τοξικές αυτές δράσεις. Η ανάνηψη μετά από τοξικότητα με βουπιβακαΐνη είναι εξαιρετικά δυσχερής. Γι αυτόν τον λόγο, είναι αφενός πολύ σημαντική η πρόληψη της ενδοαγγειακής χορήγησης του τοπικού αναισθητικού και αφετέρου σε περιοχικούς αποκλεισμούς όπου χρησιμοποιείται μεγάλη ποσότητα τοπικού αναισθητικού είναι σημαντική η προοδευτική χορήγηση μικρότερων δόσεων μέχρι την τελική δόση.

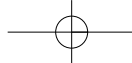
Τα τοπικά αναισθητικά μπορούν να εξασκήσουν τόσο άμεσες δράσεις στην καρδιά και στα αγγεία όσο και έμμεσες δράσεις μέσω αποκλεισμού στο συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα. Στην καρδιά ελαττώνουν τον ρυθμό της αποπόλωσης στις ίνες του Purkinje και στα κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα.⁹⁸ Επίσης μειώνουν την διάρκεια του δυναμικού δράσης και της ανερέθιστης περιόδου. Η βουπιβακαΐνη καταστέλλει περισσότερο την ταχεία φάση αποπόλωσης στις ίνες του Purkinje και στα κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα σε σχέση με την λιδοκαΐνη. Μάλιστα, η ταχύτητα ανάνηψης μετά από αποκλεισμό είναι μεγαλύτερη με την λιδοκαΐνη σε σχέση με την βουπιβακαΐνη, και εκεί αποδίδεται η αντιαρρυθμική δράση της λιδοκαΐνης και η αρρυθμιογόνος δράση της βουπιβακαΐνης. Υψηλές συγκεντρώσεις τοπικών αναισθητικών στο πλάσμα παρατείνουν τον χρόνο αγωγιμότητας του ερεθίσματος σε διάφορες περιοχές της καρδιάς, όπως δείχνει το ΗΚΓ (παράταση του PR και του QRS). Όταν οι συγκεντρώσεις αυξηθούν ακόμα περισσότερο καταστέλλεται ο αυθόρμητος ρυθμός του φλεβόκομβου με αποτέλεσμα να προκύπτει φλεβοκομβική βραδυκαρδία ή και παύση της λειτουργίας του φλεβόκομβου.

Όλα τα τοπικά αναισθητικά έχουν δοσοεξαρτώμενη αρνητική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο.⁹⁹ Όσο μεγαλύτερο είναι το αναισθητικό δυναμικό τόσο μεγαλύτε-

ρη και η καταστολή της συσταλτικότητας. Έτσι η βουπιβακαΐνη και η τετρακαΐνη είναι περισσότερο κατασταλτικά από την λιδοκαΐνη. Τα τοπικά αναισθητικά έχουν διφασική δράση στον περιφερικό αγγειακό τόνο (100). Σε χαμηλές συγκεντρώσεις η λιδοκαΐνη και η βουπιβακαΐνη προκαλούν αγγειοσύσπαση στα ποντίκια, ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις προκαλείται αγγειοδιαστολή. Μόνο η κοκαΐνη μπορεί να προκαλεί αγγειοσύσπαση σε όλες τις συγκεντρώσεις, γιατί αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης από τους προκινητικούς νευρώνες.

Όλα τα τοπικά αναισθητικά και κυρίως η βουπιβακαΐνη μπορούν να προκαλέσουν ταχεία και μεγάλη καρδιαγγειακή καταστολή. Κοιλιακές αρρυθμίες και θανατηφόρα κοιλιακή μαρμαρυγή μπορούν να εμφανιστούν πιο συχνά μετά από γρήγορη ενδαγγειακή μεγάλη δόση βουπιβακαΐνης και πολύ λιγότερο συχνά με την λιδοκαΐνη.^{101,102} Επίσης, η εγχυμοσύνη ευαισθητοποιεί την ασθενή στις καρδιοτοξικές δράσεις της βουπιβακαΐνης.¹⁰³ Η καρδιακή αναζωογόνηση είναι πιο δύσκολη μετά από καρδιαγγειακή κατέρρευση που προκλήθηκε από ενδαγγειακή χορήγηση βουπιβακαΐνης και δυσκολεύει ακόμα περισσότερο αν συνυπάρχει οξέωση και υποξαιμία.¹⁰⁴ Πέρα από την καθιερωμένη χρήση της επινεφρίνης, της ατροπίνης και της βαζοπρεσσίνης στα διάφορα βήματα του αλγόριθμου της προχωρημένης καρδιακής αναζωογόνησης (ACLS), και την χρήση του ενδολιπιδίου, δεν υπάρχει επίσημα άλλο αντιαρρυθμικό φάρμακο ή άλλη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανακοπής από βουπιβακαΐνη. Η χρήση της λιδοκαΐνης και της αμιωδαρόνης δεν συνίστανται για τις κοιλιακές αρρυθμίες από βουπιβακαΐνη.

Γενικά, οι οδηγίες αναζωογόνησης μετά από ενδαγγειακή χορήγηση μεγάλων δόσεων τοπικών αναισθητικών είναι οι εξής: 1. Κανένα φάρμακο δεν είναι καθολικά αποδεκτό ως πλήρως αποτελεσματικό για την αντιμετώπιση καρδιακής ανακοπής ή κοιλιακών αρρυθμιών μετά από χορήγηση βουπιβακαΐνης. Οι βασικές αρχές της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης πρέπει να ακολουθηθούν, εξασφαλίζοντας τον αεραγωγό και τον αερισμό του αρρώστου και εφαρμόζοντας θωρακικές συμπίεσεις αν είναι απαραίτητο. 2. Επειδή η αναζωογόνηση μετά από κυκλοφορική κατέρρευση λόγω βουπιβακαΐνης είναι τόσο δυσχερής, είναι ζωτικής σημασίας η πρόληψη της μαζικής ενδαγγειακής χορήγησης ή της υπερδοσολογίας των τοπικών αναισθητικών. 3. Η αρνητική αναρρόφηση της σύριγγας δεν αποκλείει την ενδαγγειακή τοποθέτηση του καθετήρα. Η σταδιακή χορήγηση διαιρεμένων δόσεων πρέπει να είναι ο κανόνας για όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζον τοποπεριοχικό αποκλεισμό. Παρόλο που οι αλλα-



γές στο ΗΚΓ δεν εμφανίζονται πάντα πριν την κυκλοφορική κατέρρευση, είναι ωστόσο συχνότατα παρούσες και για αυτό πρέπει να δίδεται προσοχή στην συνεχή παρακολούθηση του ΗΚΓ (αλλαγές στην μορφολογία του QRS, στον ρυθμό, στην καρδιακή συχνότητα, ή έκτοπες συστολές), η οποία μπορεί να αποβεί σωτήρια πριν την ολοκλήρωση της χορήγησης μιας θανατηφόρας δόσης τοπικού αναισθητικού. 4. Βάση μελετών σε ζώα¹⁰⁵ και ενός αυξανόμενου αριθμού αναφερόμενος περιστατικών,^{106,107,108} συνίσταται η διαθεσιμότητα σκευάσματος ενδολιπιδίου 20% (Intralipid) στα ιδρύματα όπου πραγματοποιούνται μείζονες τοποπεριοχικές τεχνικές. Αν ένας ασθενής περιέλθει σε σοβαρή κυκλοφορική κατέρρευση ή καρδιακή ανακοπή μετά από χορήγηση βουπιβακαΐνης, ροπιβακαΐνης ή άλλου τοπικού αναισθητικού, πρέπει πέρα από την εφαρμογή του αλγόριθμου της εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής (ACLS) να του χορηγηθεί σύμφωνα με συστάσεις του Weinberg και συνεργατών¹⁰⁸ σε ταχεία έγχυση και χωρίς καθυστέρηση ενδολιπίδιο 20% 1.5 mg/kg (περίπου 100 ml στον ενήλικα), και ενδεχομένως να ακολουθήσει συνεχή έγχυση σε δόση 0.25 ml/kg/min για τα επόμενα 10 λεπτά.

Όσον αφορά στις έμμεσες δράσεις των τοπικών αναισθητικών, υψηλές δόσεις χορηγούμενες στον επισκληρίδιο ή ραχιαίο χώρο μπορούν να προκαλέσουν σημαντική υπόταση. Τα επεισόδια καρδιακής ανακοπής μετά από ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία σχετίζο-

νται με υψηλά δερματομικά επίπεδα αποκλεισμού, σύγχρονη χορήγηση υπνωτικών και με μια προϋπάρχουσα περίοδο υπότασης και βραδυκαρδίας, με ταυτόχρονη καθυστέρηση στην αναγνώριση του προβλήματος, στην καθυστερημένη διασφάλιση του αεραγωγού στους κατασταλαμένους ασθενείς και στην καθυστερημένη χορήγηση φαρμάκων με α- και β- δράση (επινεφρίνη). Παρόλο που η μέτρια υπόταση γενικά απαντάει καλά στην χορήγηση έμμεσα δρώντων συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων όπως η εφεδρίνη και η φαινυλεφρίνη, ο συνδυασμός της σοβαρής υπότασης και σοβαρής βραδυκαρδίας υπό ραχιαία αναισθησία πρέπει να αντιμετωπιστεί δραστικά με μικρές δόσεις επινεφρίνης, αρχικά με 0.1-1 μg/kg.

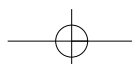
Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του κεφαλαίου, είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι οι άρρωστοι δεν μοιάζουν μεταξύ τους όσο αφορά στην αιμοδυναμική τους απάντηση, γιατί ο κάθε ένας φέρει μια συγκεκριμένη παθολογία, η οποία μπορεί να διαμορφώσει το αποτέλεσμα της επίδρασης των αναισθητικών φαρμάκων. Πρέπει να έχουμε πάντα υπόψη μας πως δεν υπάρχει ένα μόνο τέλει φάρμακο για κάποιον συγκεκριμένο άρρωστο, αλλά μάλλον ο ενημερωμένος Αναισθησιολόγος είναι αυτός που θα συνθέσει τον συνδυασμό των φαρμάκων του με τέτοιο τρόπο, ώστε η χορηγούμενη αναισθησία να αποτελεί την καλύτερη δυνατή για τον συγκεκριμένο άρρωστο και την παθολογία του!

ABSTRACT

The Effects of Anesthetics Drugs on Cardiovascular System Kolettas A.

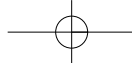
Anesthetics drugs have various effects on cardiovascular system, mediated either indirectly via changes of sympathetic tone, either directly via changes of the tone of the myocardial cells and of the smooth muscle cells in the vascular wall. Most of anesthetics cause usually vasodilation and hypotension, followed by a small or moderate increase of heart rate. The intensity of the hemodynamic effects is depended on the underlying pathology of the patient, the status of intravascular volume and the mechanical ventilation strategy. Volatile anesthetics and nitrous oxide exert negative inotropic actions on heart, but the first are involved with cardioprotective properties against ischemic episodes. In contrast with volatile anesthetics, nitrous oxide increases the pulmonary vascular resistances and the pulmonary pressure. Among intravenous anesthetics, propofol cause greater hypotension in comparison with benzodiazepines and opioids, making the latter drugs a better choice in hemodynamic unstable patients. Ketamine is characterized from sympathetic stimulation, dexmedetomidine from a biphasic change in arterial pressure and heart rate and etomidate from hemodynamic stability, accompanied with some concerns regarding the effects on the corticosteroids production. Local anesthetics, having a toxicity proportional to their activity, besides their hemodynamic effects via sympatholysis from regional techniques, can cause significant hemodynamic instability or hemodynamic shock if they are erroneously injected intravenously.

Key words: Hemodynamic effects of anesthetics, circulatory system, volatile anesthetics, intravenous anesthetics, local anesthetics.

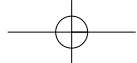


ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hettrick, D A, Pagel, P S and Warltier, D C. Desflurane, sevoflurane and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology*. 1996, Vol. 85, pp. 403-413.
2. Ebert, T J, Muzi, M and Lopatka, C W. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: A comparison to desflurane. *Anesthesiology*. 1995, 83, pp. 88-95.
3. Reiz, S. Nitrous oxide augments the systemic and coronary haemodynamic effects of isoflurane in patients with ischaemic heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1983, 27, pp. 464-469.
4. Slogoff, S and Keats, AS. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. *Anesthesiology*. 1989, 70, pp. 179-188.
5. Ludwig, L M, et al. Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: Role of mitochondrial KATP channels and opioid receptors. *Anesthesiology*. 2003, 98, pp. 705-711.
6. Kehl, F, et al. Is isoflurane-induced preconditioning dose related? *Anesthesiology*. 2002, 96, pp. 675-680.
7. Kersten, J R, et al. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of KATP channels. Reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology*. 1997, Vol. 87, pp. 361-370.
8. Tanaka, K, et al. Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: A direct role for reactive oxygen species. *Anesthesiology*. 2002, 97, pp. 1485-1490.
9. Riess, M L, et al. Dual exposure to sevoflurane improves anesthetic preconditioning in intact hearts. *Anesthesiology*. 2004, 100, pp. 569-574.
10. Kevin, L G, et al. Anesthetic preconditioning: Effects of latency to ischemic injury in isolated hearts. *Anesthesiology*. 2003, 99, pp. 385-391.
11. Cope, D K, et al. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology*. 1997, 86, pp. 699-709.
12. Patel, H H, et al. Delta opioid agonists and volatile anesthetics facilitate cardioprotection via potentiation of KATP channel opening. *FASEB J*. 2002, 16, pp. 1468-1470.
13. Ludwig, L M, et al. Protein kinase C translocation and Src protein tyrosine kinase activation mediate isoflurane-induced preconditioning in vivo: Potential downstream targets of mitochondrial KATP channels and reactive oxygen species. *Anesthesiology*. 2004, 100, pp. 532-539.
14. Zhong, C, Zhou, Y and Liu, H. Nuclear factor kB and anesthetic preconditioning during myocardial ischemia-reperfusion. *Anesthesiology*. 2004, 100, pp. 540-546.
15. Hausenloy, D J and Yellon, D M. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: Targeting the reperfusion injury salvage kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res*. 2004, 61, pp. 448-460.
16. Siegmund, B, et al. Halothane protects cardiomyocytes against reoxygenation-induced hypercontracture. *Circulation*. 1997, 96, pp. 4372-4379.
17. Varadarajan, S G, Novalija, E and al, et. Sevoflurane before or after ischemia improves contractile and metabolic function while reducing myoplasmic Ca²⁺ loading in intact hearts. *Anesthesiology*. 2002, 96, pp. 125-133.
18. Yu, C H and Beattie, W S. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: A meta-analysis. *Can J Anesth*. 2006, 53, pp. 906-918.
19. Messina, A G, et al. The effect of nitrous oxide on left ventricular pump performance and contractility in patients with coronary artery disease: Effect of perioperative ejection fraction. *Anesth Analg*. 1993, 77, pp. 954-962.
20. Weber, N C, et al. Effects of nitrous oxide on the rat heart in vivo. Another inhalational anesthetic that preconditions the heart? *Anesthesiology*. 2005, 103, pp. 1174-1182.
21. Eckstein, J, Hamilton, W and McCammond, J. The effect of thiopental on peripheral venous tone. *Anesthesiology*. 1961, Vol. 22, p. 525.
22. Todd, M M, Drummond, J C and U, H S. The hemodynamic consequences of high-dose thiopental anesthesia. *Anesth Analg*. 1985, Vol. 64, pp. 681-687.
23. Kissin, I, et al. Inotropic and anesthetic potencies of etomidate and thiopental in dogs. *Anesth Analg*. 1983, Vol. 62, pp. 961-965.
24. Dennis, S G, et al. Comparison of the effects of thiopentone and propofol on the electrocardiogram of dogs. *Vet Rec*. 2007, Vol. 160, pp. 681-686.
25. Dundee, J and Moore, J. Thiopentone and methoexital: A comparison as main anesthetic agents for a standard operation. *Anesthesia*. 1961, Vol. 16, p. 50.
26. Larsen, R, et al. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatrics patients: A comparison with etomidate. *Anaesthesia*. 1988, 43 (suppl), pp. 25-31.
27. Coates, D, Prys-Roberts, C and Spelina, K. Propofol (Diprivan) by intravenous infusion with nitrous oxide: Dose requirements and hemodynamic effects. *Postgrad Med J*. 1985, 61, p. 76.
28. Van Aken, H, et al. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N₂O in humans. *Anesthesiology*. 1988, 68, pp. 157-163.
29. Wahr, J A, et al. Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization: Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. Institutions of the McSPI Research Group. *Anesthesiology*. 1996, 84, pp. 1350-1360.
30. Lejay, M, et al. Modifications of the inotropic responses to alpha- and beta- adrenoceptor stimulation by propofol in rat myocardium. *Anesth Analg*. 1998, 87, pp. 277-283.
31. Ebert, T J, et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*. 1992, 76, pp. 725-733.
32. Underwood, S M, et al. Anesthesia for myocardial revascularisation: A comparison of fentanyl/propofol with fentanyl/enflurane. *Anesthesia*. 1992, 47, pp. 939-945.
33. Hall, R I, et al. A comparison of the myocardial metabolic and hemodynamic changes produced by propofol-sulfentanil and enflurane-sulfentanil anaesthesia for patients having coronary artery bypass graft surgery. *Can J Anaesth*. 1991, 38, pp. 996-1004.
34. Reves, J G, et al. Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology*. 1985, Vol. 62, pp. 310-324.
35. M, Sunzel, et al. Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam. *Br J Clin Pharmacol*. 1988, Vol. 25, pp. 561-569.
36. Tomicheck, R, Rosow, C and Schneider, R. Cardiovascular effects of diazepam-fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg*. 1982, Vol. 61, p. 217.
37. Doenicke, A, et al. The action of S-(+)-ketamine on serum catecholamine and cortisol: A comparison with ketamine racemate. *Anaesthetist*. 1992, Vol. 41, pp. 597-603.
38. Zsigmond, E and Domino, E. Clinical pharmacology and current uses of ketamine. [book auth.] J Aldrete and T Stanley. *Trends in Intravenous Anesthesia*. Chicago : Year Book, 1980, p. 283.
39. Morray, J P, et al. Hemodynamic effects of ketamine in children with congenital heart disease. *Anesth Analg*. 1984, Vol. 63, pp. 895-899.
40. Greeley, W J, et al. Comparative effects of halothane and ketamine on systemic arterial oxygen saturation in children with cyanotic heart disease. *Anesthesiology*. 1986, Vol. 65, pp. 666-668.
41. Ivankovich, A D, et al. Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. *Anesth Analg*. 1974, Vol. 53, pp. 924-933.
42. Reves, J, Flezzani, P and Kissin, I. Pharmacology of intravenous anesthetic induction drugs. [book auth.] J Kaplan. *Cardiac Anesthesia*. Orlando: FL: Grune & Stratton, 1987, p. 125.
43. Munro, H M, Sleigh, J W and Paxton, L D. The cardiovascular response to ketamine: The effects of clonidine and lignocaine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993, Vol. 37, pp. 75-78.
44. Bidwal, A, Stanley, T and Graves, C. The effects of ketamine on cardiovascular dynamics during halothane and enflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1975, Vol. 54, p. 588.
45. Ledingham, I M and Watt, I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet*. 1983, Vol. 1, p. 1270.
46. Allolio, B, Dorr, H and Stuttmann, R. Effect of a single bolus of etomi-



- date upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985, Vol. 22, p. 281.
47. Duthie, D J, Fraser, R and Nimmo, W S. Effect of induction of anesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth*. 1985, Vol. 57, pp. 156-159.
 48. Crozier, T A, et al. Endocrinological changes following etomidate, midazolam or methoexital for minor surgery. *Anesthesiology*. 1987, Vol. 66, pp. 628-635.
 49. Dyck, J B, et al. Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*. 1993, Vol. 78, pp. 821-828.
 50. Ebert, T J, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000, Vol. 93, pp. 382-394.
 51. Roekaerts, P, Prinzen, F and Willingers, H. The effect of dexmedetomidine on systemic haemodynamics, regional myocardial function and blood flow during coronary artery stenosis in acute anaesthetized dogs. *J Cardiothorac Anesth*. 1994, Vol. 8, p. 58.
 52. Nishina, K, et al. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology*. 2002, Vol. 96, pp. 323-329.
 53. Wallace, A W, et al. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2004, Vol. 101, pp. 284-293.
 54. Biccard, B M, Goga, S and de Beurs, J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia*. 2008, Vol. 63, 1, pp. 4-14.
 55. Menon, D V, et al. Central sympatholysis as a novel countermeasure for cocaine-induced sympathetic activation and vasoconstriction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2007, Vol. 50, 7, pp. 626-633.
 56. Janssen, P. Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der bei Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommenden Pharmaka. [book auth.] W Henschel. Die Neuroleptanalgesie. Berlin : Springer-Verlag, 1966.
 57. Yelonsky, J, Katz, R and Dietrich, E. A study of some of the pharmacologic actions of droperidol. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1964, Vol. 6, p. 37.
 58. Robbins, G R, et al. Pharmacokinetics of alfentanil and clinical responses during cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1990, Vol. 37, pp. 52-57.
 59. Feldman, P D, Parveen, N and Sezen, S. Cardiovascular effects of Leu-enkephalin in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res*. 1996, Vol. 709, pp. 331-336.
 60. Zhang, C C, Su, J Y and Calkins, D. Effects of alfentanil on isolated cardiac tissues of the rabbit. *Anesth Analg*. 1990, Vol. 71, pp. 268-274.
 61. Helgesen, K G, Ellingsen, O and Ilebekk, A. Inotropic effect of meperidine: Influence of receptor and ion channel blockers in the rat atrium. *Anesth Analg*. 1990, Vol. 70, pp. 499-506.
 62. Nakae, Y, Fujita, S and Namiki, A. Morphine enhances myofilament Ca²⁺ sensitivity in intact guinea pig beating hearts. *Anesth Analg*. 2001, Vol. 92, pp. 602-608.
 63. Kawakubo, A, et al. Comparative effects of etomidate, ketamine, propofol, and fentanyl on myocardial contractility in dogs. *J Anesth*. 1999, Vol. 13, pp. 77-82.
 64. Graham, M D, Hopkins, P M and Harrison, S M. The effects of alfentanil on cytosolic Ca(2+) and contraction in rat ventricular myocytes. *Anesth Analg*. 2004, Vol. 98, pp. 1013-1016.
 65. James, M K, et al. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting μ -opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992, Vol. 263, pp. 84-91.
 66. Lischke, V, et al. Prolongation of the QT-interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994, Vol. 38, pp. 144-148.
 67. Sharpe, M D, et al. Alfentanil-midazolam anaesthesia has no electrophysiological effects upon the normal conduction system or accessory pathways in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Can J Anaesth*. 1992, 39, pp. 816-821.
 68. The electrophysiologic effects of volatile anesthetics and sufentanil on the normal atrioventricular conduction system and accessory pathways in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Anesthesiology*. 1994, Vol. 80, pp. 63-70.
 69. Schultz, J E, Hsu, A K and Gross, G J. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res*. 1996, Vol. 78, pp. 1100-1104.
 70. Zhang, Y, et al. Remifentanil preconditioning confers cardioprotection via cardiac α - and δ -opioid receptors. *Anesthesiology*. 2005, Vol. 102, pp. 371-378.
 71. Zhang, Y, Irwin, M G and Wong, T M. Remifentanil preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology*. 2004, Vol. 101, pp. 918-923.
 72. Weihrauch, D, et al. Morphine enhances isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction: The role of phosphatidylinositol-3-kinase and opioid receptors in rabbits. *Anesth Analg*. 2005, Vol. 101, pp. 942-949.
 73. Helman, J D, et al. The risk of myocardial ischemia in patients receiving desflurane versus sufentanil anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. The S.P.I. Research Group. *Anesthesiology*. 1992, Vol. 77, pp. 47-62.
 74. Leung, J M, et al. Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: Comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. The SPI (Study of Perioperative Ischemia) Research Group. *Anesthesiology*. 1991, Vol. 74, pp. 838-847.
 75. Blaise, G A, et al. Fentanyl is devoid of major effects on coronary vasoreactivity and myocardial metabolism in experimental animals. *Anesthesiology*. 1990, Vol. 72, pp. 535-541.
 76. Yamanoue, T, et al. Effects of opioids on vasoresponsiveness of porcine coronary artery. *Anesth Analg*. 1992, Vol. 74, pp. 889-896.
 77. Lennander, O, et al. Effects of fentanyl, nitrous oxide, or both, on baroreceptor reflex regulation in the cat. *Br J Anaesth*. 1996, Vol. 77, pp. 399-403.
 78. Arnold, R W, et al. The profound augmentation of the oculocardiac reflex by fast acting opioids. *Binocul Vis Strabismus Q*. 2004, Vol. 19, pp. 215-222.
 79. Blunk, J A, et al. Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by μ -opioid receptors: An in vivo microdialysis study in human skin. *Anesth Analg*. 2004, Vol. 98, pp. 364-370.
 80. Stefano, G B. Autoimmunovascular regulation: Morphine and anandamide and ancondamide stimulated nitric oxide release. *J Neuroimmunol*. 1998, Vol. 83, pp. 70-76.
 81. White, D A, et al. Decrease in vascular resistance in the isolated canine hindlimb after graded doses of alfentanil, fentanyl, and sufentanil. *Anesth Analg*. 1990, Vol. 71, pp. 29-34.
 82. Unlugenc, H, et al. Remifentanil produces vasorelaxation in isolated rat thoracic aorta strips. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003, Vol. 47, pp. 65-69.
 83. Sohn, J T, et al. Fentanyl attenuates α 1B-adrenoceptor-mediated pulmonary artery contraction. *Anesthesiology*. 2005, Vol. 103, pp. 327-334.
 84. Kaye, A D, et al. An analysis of remifentanil in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg*. 2006, Vol. 102, pp. 118-123.
 85. Kaye, A D, et al. The effects of sufentanil in the feline pulmonary vascular bed. *Eur J Pharmacol*. 2006, Vol. 534, pp. 159-164.
 86. Just, B, et al. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology*. 1992, Vol. 76, pp. 60-64.
 87. Galindo, A HF and Davis, T B. Succinylcholine and cardiac excitability. *Anesthesiology*. 1962, Vol. 23, pp. 32-40.
 88. Stoelting, R K and Peterson, C. Heart-rate slowing and junctional rhythm following intravenous succinylcholine with and without intramuscular atropine preanesthetic medication. *Anesth Analg*. 1975, Vol. 54, pp. 705-709.
 89. Schoenstadt, D A and Whitcher, C E. Observations on the mechanism of succinylcholine-induced cardiac arrhythmias. *Anesthesiology*. 1963, Vol. 24, pp. 358-363.
 90. Derbyshire, D R. Succinylcholine-induced increases in plasma catecholamine levels in humans. *Anesth Analg*. 1984, Vol. 63, pp. 465-467.
 91. Schwartz, D E, et al. Succinylcholine-induced hyperkalemic arrest in a patient with severe metabolic acidosis and exsanguinating hemorrhage. *Anesth Analg*. 1992, Vol. 75, pp. 291-293.
 92. Kohlschutter, B, Baur, H and Roth, F. Suxamethonium-induced hyperkalaemia in patients with severe intraabdominal infections. *Br J Anaesth*. 1976, Vol. 48, pp. 557-562.
 93. Birch Jr, A A, et al. Changes in serum potassium response to succinyl-



- choline following trauma. *JAMA*. 1969, Vol. 210, pp. 490-493.
94. Miller, R D, et al. Pancuronium-induced tachycardia in relation to alveolar halothane, dose of pancuronium, and prior atropine. *Anesthesiology*. 1975, Vol. 42, pp. 352-355.
95. Docherty, J R and McGrath, J C. Sympathomimetic effects of pancuronium bromide on the cardiovascular system of the pithed rat: A comparison with the effects of drugs blocking the neuronal uptake of noradrenaline. *Br J Pharmacol*. 1978, Vol. 64, pp. 589-599.
96. Zhang, M Q. Drug-specific cyclodextrins: The future of rapid neuromuscular block reversal? *Drugs Future*. 2003, Vol. 28, pp. 347-354.
97. Gijsenbergh, F, et al. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*. 2005, Vol. 103, pp. 695-703.
98. Clarkson, C W and Hondeghem, L M. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: Fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*. 1985, Vol. 62, pp. 396-405.
99. Block, A and Covino, B. Effect of local anesthetic agents on cardiac conduction and contractility. *Reg Anesth*. 1982, Vol. 6, p. 55.
100. Johns, R A, Difazio, C A and Longnecker, D E. Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose dependent manner. *Anesthesiology*. 1985, Vol. 62, pp. 141-144.
101. Kotelko, D M, et al. Bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology*. 1984, Vol. 60, pp. 10-18.
102. Kasten, G. High serum bupivacaine concentrations produce rhythm disturbances similar to torsades de pointes in anesthetized dogs. *Reg Anesth*. 1986, Vol. 11, p. 20.
103. Morishima, H O, et al. Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes. *Anesthesiology*. 1985, Vol. 63, pp. 134-139.
104. Rosen, M A, et al. Bupivacaine-induced cardiotoxicity in hypoxic and acidotic sheep. *Anesth Analg*. 1985, Vol. 64, pp. 1089-1096.
105. Weinberg, G L, et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998, Vol. 88, pp. 1071-1075.
106. Litz, R J, et al. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*. 2006, Vol. 61, pp. 800-801.
107. Rosenblatt, M A, et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2006, Vol. 105, pp. 217-218.
108. Weinberg, G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiotoxicity. *Toxicological Reviews*. 2006, Vol. 25, pp. 139-145.
109. Gross, E R, Hsu, A K and Gross, G J. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase β inhibition during reperfusion in intact rat hearts. *Circ Res*. 2004, 94, pp. 960-966.
110. Wehrauch, D, et al. Morphine enhances isoflurane-induced postconditioning against myocardial infarction: The role of phosphatidylinositol-3-kinase and opioid receptors in rabbits. *Anesth Analg*. 2005, 101, pp. 942-949.
111. Moore, P G, et al. Effect of fentanyl on baroreflex control of circumflex coronary conductance. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000, Vol. 27, pp. 1028-1033.

