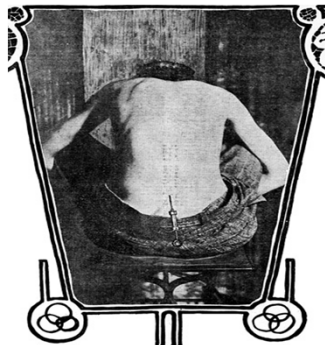


Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική»

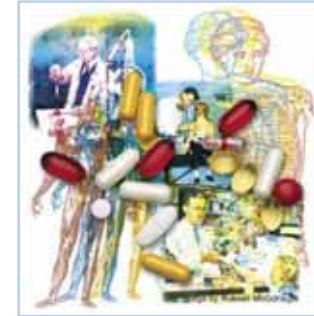
Διπλωματική εργασία

Επίδραση του κirkάδιου ρυθμού στον κεντρικό νευρικό αποκλεισμό μετά από υπαραχνοειδή χορήγηση λεβοπουπιβακαίνης 0,5% και φεντανύλης για αναισθησία σε προγραμματισμένες ή επείγουσες καισαρικές τομές. Πρόδρομη μελέτη παρατήρησης χρονοφαρμακολογίας/χρονοβιολογίας στην περιοχική αναισθησία.



ΝΙΚΟΥΛΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ
Αναισθησιολόγος
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ 2015

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ



Η διερεύνηση της επίδρασης της χρονικής στιγμής του 24ωρου της υπαραχνοειδούς έγχυσης λεβοβουπιβακαίνης / φεντανύλης στη διάρκεια της ραχιαίας αναισθησίας και στην ένταση του πόνου μετά την αποδρομή της

ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ



- οι κirkάδιοι ρυθμοί, οι οποίοι αποτελούν μέρος του μηχανισμού προσαρμογής του ανθρώπινου οργανισμού στο εξωτερικό περιβάλλον και εξαρτώνται από τις αλλαγές που συμβαίνουν σε αυτό
- είναι αυτοσυντηρούμενοι, περίπου 24ωροι ρυθμοί, οι οποίοι επιτρέπουν στον οργανισμό να αντεπεξέρχεται στην εναλλαγή φωτός/σκότους

Moore RY. "Circadian Rhythms: Basic neurobiology and clinical applications". *Annu Rev Med*, 1997;48:253-266, Dunlap JC, Sunderland J. *Chronobiology: biological timekeeping*. Massachusetts: Sinauer Associates, 2004

ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ



ο κirkάδιος ρυθμός ικανοποιεί τα παρακάτω 3 κριτήρια:

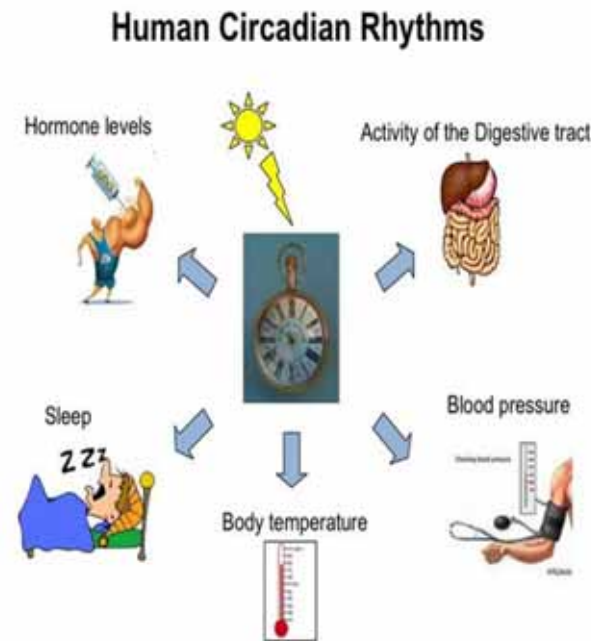
- έχει ενδογενή κirkαδιανή περιοδικότητα περίπου 24 ωρών και υφίστανται και σε σταθερές συνθήκες (πχ μόνιμο σκοτάδι) με περίοδο περίπου 24 ωρών
- είναι ανεξάρτητος της θερμοκρασίας περιβάλλοντος
- ευγραμμίζεται με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες

NubsD, McMurry L, Hastings JW. Conditionality of circadian rhythmicity: synergistic action of light and temperature. *J Comp Physiol* 1977; 117:335-344

ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ

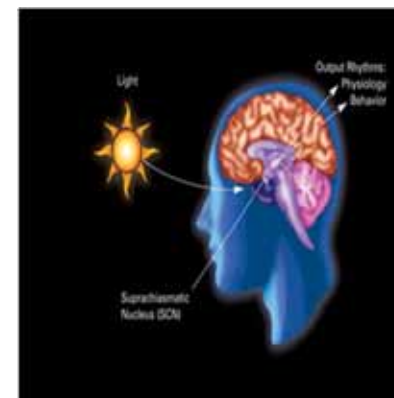
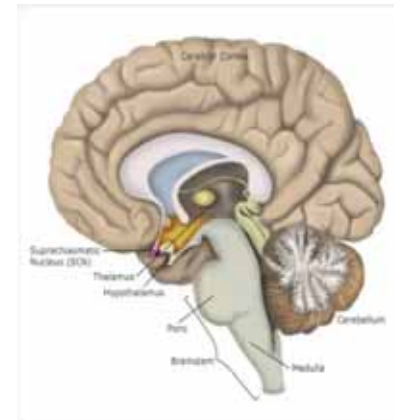
Η κirkάδια ρυθμικότητα είναι παρούσα στα μοτίβα που αφορούν την θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος, την εγκεφαλική δραστηριότητα, την κυτταρική αναγέννηση, την παραγωγή ορμονών, τη σίτιση και τον ύπνο

- η δημιουργία του 24ώρου περιοδικού μηχανισμού εξαρτάται από ένα στενά ελεγχόμενο συντονισμό και έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων ρύθμισης των κirkάδιων ρυθμών (**clock genes**)
- το περιβάλλον όμως είναι ισχυρός καθοριστικός παράγοντας για την έναρξη τους



ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ

- ο υπερχιασματικός πυρήνας (**SCN**) είναι ο ενδογενής κirkάδιος βηματοδότης, βρίσκεται στον πρόσθιο υποθάλαμο του εγκεφάλου, πάνω από το οπτικό χίασμα
- είναι περισσότερο ευαίσθητος στο φως, συγκριτικά με οποιαδήποτε άλλη χρονική υπόδειξη

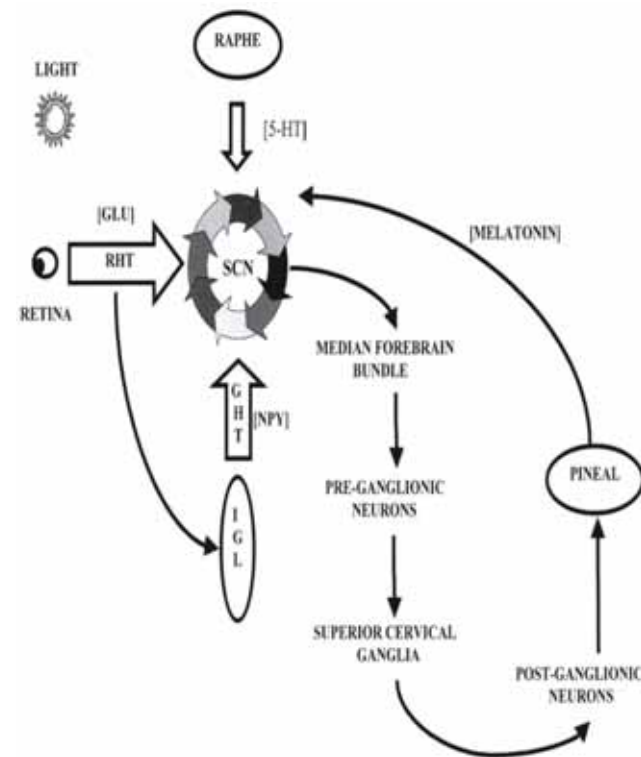


Roenneberg T, Morse D. Two circadian oscillators in one cell. Nature 1993; 362:362-36, Czeisler CA, Science 1989; 244:1328-33

ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ

Φως : κύριος περιβαλλοντικός συντονιστής του κιρκάδιου βηματοδότη στους ανθρώπους

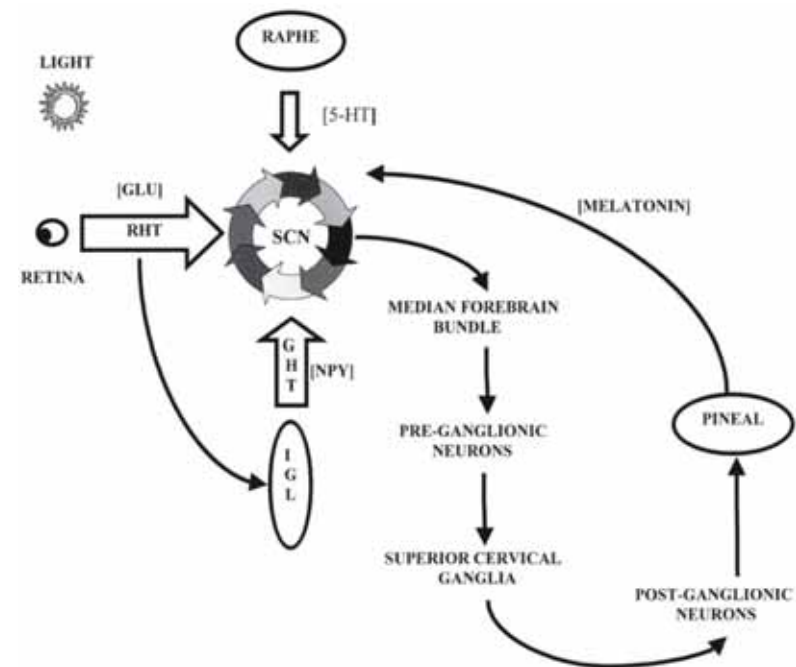
- πρόσληψη από φωτουποδοχείς του αμφιβληστροειδούς
- μεταφορά του ερεθίσματος στον **SCN** μέσω της **αμφιβληστροειδο-υποθαλαμικής οδού** (γλουταμινικό οξύ) ή της **γωνατιο-υποθαλαμικής οδού** (γ-αμινο βουτυρικό οξύ τύπου A και νευροπεπτίδιοΥ)
- από τον πυρήνα το ερέθισμα άγεται στην επίφυση, η οποία απαντά με την έκκριση της ορμόνης μελατονίνης



ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ

Εκτός από φως, η κινητική δραστηριότητα, η λήψη τροφής και φαρμάκων (**nonphotic synchronizers**) μπορούν να είναι συντονιστές του κιρκάδιου βηματοδότη

■ το ερέθισμα προσλαμβάνεται από τον raphe nucleus του στελέχους και άγεται στον **SCN** μέσω του προσαγωγού σκέλους του σεροτονινικού συστήματος



ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ



Οι τρεις κλασσικοί βιολογικοί δείκτες για τον έλεγχο του κirkάδιου ρυθμού είναι:

- η έκκριση μελατονίνης από την επίφυση
- η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος
- τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα

ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ



- παράγοντες που επηρεάζουν τον κirkάδιο ρυθμό είναι το stress, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, διαταραχές του μεταβολισμού της κορτιζόλης, αλκοολισμός
- αποσυντονισμός του κirkάδιου ρυθμού προκύπτει κατά τη διάρκεια του jet lag, της εργασίας με βάρδιες και κυλιόμενο ωράριο εργασίας και λόγω προχωρημένης ηλικίας
- ο κirkάδιος ρυθμός μπορεί να διαφέρει ακόμα και στο ίδιο άτομο, ανάλογα με τις αλλαγές στο πρόγραμμα του ύπνου, την έκθεση στο φως και το σκοτάδι, τις ώρες του φαγητού, την εναλλαγή των εποχών

David G Harper. Physiology & Behavior 1996, Wilkinson CW. Endocrinology, 2008, Gianoulakis C. Psychopharmacology 2005, Yoshizaki T J Biol Rhythms 2013), I Haimov. BMJ 199, Weitzman ED. JCEM 1971, Touitou Y. J Endocrinol 1983, Levi F. J Clin Invest 1988, Reinberg A. Eur J Clin Pharmacol 1983

ΧΡΟΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΧΡΟΝΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ



- η **χρονοβιολογία**, ασχολείται με τη μελέτη των βιολογικών φαινομένων που παρουσιάζουν κυκλική εναλλαγή σε σχέση με το χρόνο στους έμβιους οργανισμούς
- η **χρονοφαρμακολογία** μελετά τις μεταβολές των βιολογικών ρυθμών από τα φάρμακα και την επίδραση που μπορεί να έχει η χορήγηση ενός φαρμάκου σε ορισμένη χρονική στιγμή στη δράση (φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική) του σύμφωνα με την ενδογενή ρυθμικότητα του οργανισμού που το λαμβάνει
- η **χρονοθεραπευτική** είναι η εφαρμογή της χρονοφαρμακολογίας στην κλινική πράξη

ΧΡΟΝΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ



■ διαφορές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των τοπικών αναισθητικών ανάλογα με τη χρονική στιγμή της χορήγησης τους, ευθύνονται για τις διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα τους

■ οι κίρκαδιανές διακυμάνσεις στη φαρμακοκινητική των τοπικών αναισθητικών οφείλονται σε μεταβολές της καρδιακής παροχής, του ρυθμού της ηπατικής αιματικής ροής, της δραστηριότητας του κυτοχρώματος CYP3A4 του ήπατος κατά τη διάρκεια της ημέρας και σε αλλαγές στη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης του νευράξονα και στην πρόσβαση στους διαύλους Na^+

■ ρυθμικό μοτίβο στην αντίληψη και στην ένταση του πόνου

Υλικά - Μέθοδοι



- 75 επίτοκες, ASA I-II ,πρωτοτόκοι εως τριτοτόκοι,που υποβάλλονται σε επείγουσα ή προγραμματισμένη καισαρική τομή υπό ραχιαία αναισθησία
- χωρίζονται τυχαία σε 5 ομάδες ανάλογα με τη χρονική στιγμή του 24ωρου,όπου πραγματοποιείται η υπαραχνοειδής αναισθησία
- η κάθε ομάδα περιλαμβάνει 15 ασθενείς

Υλικά - Μέθοδοι



- ομάδα Α

υπαραχνοειδής έγχυση από 08:00 ως 12:00

- ομάδα Β

υπαραχνοειδής έγχυση από 12:00 ως 16:00

- ομάδα Γ

υπαραχνοειδής έγχυση από 16:00 ως 20:00

- ομάδα Δ

υπαραχνοειδής έγχυση από 20:00 ως 00:00

- ομάδα Ε

υπαραχνοειδής έγχυση από 00:01 ως 08:00

Υλικά - Μέθοδοι

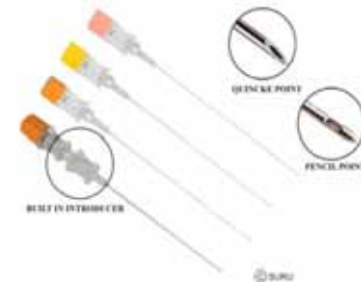


- η υπαραχνοειδής αναισθησία πραγματοποιείται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές του 24ωρου
- σε όλες τις ασθενείς χορηγείται η ίδια δοσολογία και η ίδια συγκέντρωση διαλύματος: 13 mg chirocaine 0,5% (5mg/ml) και fentanyl 0,02 mg σε συνολικό όγκο διαλύματος 2,4 ml ,με αργό ρυθμό έγχυσης > 10 sec

Υλικά - Μέθοδοι

η υπαραχνοειδής αναισθησία πραγματοποιείται:

- μετά από κατάλληλη **προετοιμασία ΤΩΝ ΕΠΙΤΟΚΩΝ** (ενημέρωση, λήψη συγκατάθεσης, φλεβοκέντηση, προενυδάτωση, μη επεμβατικό monitoring)
- σε καθιστή θέση
- η παρακέντηση γίνεται δια της μέσης γραμμής ΣΣ στο ύψος O3-O4 ή O4-O5, με ατραυματική pencil-point βελόνα παρακέντησης 25 G
- οι ασθενείς τοποθετούνται στο χειρουργικό τραπέζι σε ύπτια θέση, με αριστερή παρεκτόπιση της μήτρας



Υλικά - Μέθοδοι



έλεγχος του ύψους της αναισθησίας ανά 1min ως επίτευξη αποκλεισμού στα T6-T4 δερμοτόμια:

- έλεγχος αισθητικού αποκλεισμού με την αίσθηση του κρύου και του νυγμού κεφαλής βελόνης
- έλεγχος κινητικού αποκλεισμού με την τροποποιημένη κλίμακα Bromage (0-3)

- 0 Απουσία κινητικού αποκλεισμού
- 1 Αδυναμία ανύψωσης άκρου σε έκταση, κίνηση γόνατος και άκρου ποδός
- 2 Αδυναμία ανύψωσης άκρου σε έκταση και αδυναμία κίνησης γόνατος και άκρου ποδός
- 3 Πλήρης κινητικός αποκλεισμός

Υλικά - Μέθοδοι



Καταγραφή:

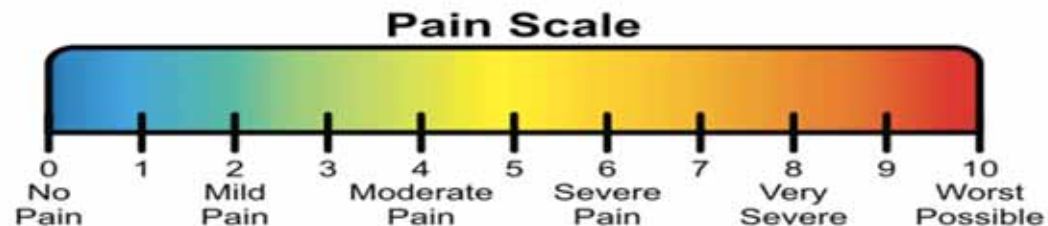
- σωματομετρικών χαρακτηριστικών (ηλικία, βάρος, ύψος)
- ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, σφύξεις, SpO₂, θερμοκρασία, πόνος) και των διακυμάνσεων τους
- χρονικής στιγμής υπαραχνοειδούς έγχυσης
- ύψους της οσφυονωτιαίας παρακέντησης
- ύπαρξης διεγχειρητικού πόνου, υπότασης, βραδυκαρδίας, ναυτίας, εμέτου, ρίγους, κνησμού
- διάρκειας της χειρουργικής επέμβασης από την τομή μέχρι τη συρραφή του δέρματος

Υλικά - Μέθοδοι



Καταγραφή μετά το πέρας της επέμβασης:

- η **διάρκεια του κινητικού αποκλεισμού** σε min από την εφαρμογή της ραχιαίας αναισθησίας μέχρι την πλήρη ανάκτηση της κινητικότητας των κάτω άκρων (bromage 0)
- η **διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού** σε min από την εφαρμογή της ραχιαίας αναισθησίας μέχρι την ανάκτηση της αίσθησης κρύου και αφής στα κάτω άκρα
- η **διάρκεια της αναλγησίας** σε min από την εφαρμογή της ραχιαίας αναισθησίας μέχρι την πρώτη μετεγχειρητική απαίτηση αναλγητικού
- η **ένταση του πόνου** τη στιγμή απαίτησης αναλγητικού με την αριθμητική κλίμακα 0 -10 (Numerical Rating Scale), όπου 0 καθόλου πόνος και 10 έντονος αβάσταχτος πόνος



Υλικά - Μέθοδοι



- η μελέτη πραγματοποιείται κατά τη χειμερινή περίοδο σε συνθήκες σταθερής θερμοκρασίας, υγρασίας και φωτισμού
- οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν ακολουθούν τακτικό πρόγραμμα σίτισης και ύπνου

Υλικά - Μέθοδοι



Από μελέτη εξαιρέθηκαν:

- ασθενείς με παθήσεις που συνοδεύονται από χρόνια πόνο, π.χ. ρευματικές παθήσεις, οσφυαλγία
- ασθενείς με διαταραχές πηκτικού μηχανισμού
- ασθενείς με τύφλωση, νοητική στέρηση ή/και οργανικά ψυχοσύνδρομα
- ασθενείς με κυλιόμενο ωράριο εργασίας
- ασθενείς που δεν γνωρίζουν την ελληνική γλώσσα
- ασθενείς που αρνούνται να συνεργαστούν

■ οι πέντε ομάδες συγκρίθηκαν σε σχέση με την ηλικία, το βάρος, το δείκτη μάζας σώματος, το ύψος, τη διάρκεια του χειρουργείου

	ομάδα Α (n=15)	ομάδα Β (n=15)	ομάδα Γ (n=15)	ομάδα Δ (n=15)	ομάδα Ε (n=15)
Ηλικία (yr)	28,27 ± 6,54	28,47 ± 6,78	26,87 ± 6,33	28,47 ± 7,72	26,80 ± 5,81
Βάρος (kg)	79,60 ±12,41	80,20 ±14,58	77,07 ± 9,67	87,60 ±16,25	83,60 ±12,00
BMI	29,38 ± 4,62	29,51 ± 5,13	28,73 ± 3,48	32,85 ± 5,40	31,31 ± 4,09
Ύψος (cm)	1,65 ± 0,05	1,65 ± 0,04	1,64 ± 0,05	1,63 ± 0,05	1,63 ± 0,04
Διάρκεια χειρουργείου (min)	29,38 ± 4,62	29,51 ± 5,13	28,73 ± 3,48	32,85 ± 5,40	31,31 ± 4,09

■ οι πέντε ομάδες συγκρίθηκαν σε σχέση τη διάρκεια της αναισθησίας, το χρόνο πρώτης μετεγχειρητικής αναλγητικής απαίτησης και την ένταση του πόνου

	ομάδα Α (n=15)	ομάδα Β (n=15)	ομάδα Γ (n=15)	ομάδα Δ (n=15)	ομάδα Ε (n=15)
Διάρκεια κινητικού block (min)	203,20 ± 54,19	195,60 ± 37,29	173,00 ± 34,58	161,20 ± 29,60	135,47 ± 38,22
Διάρκεια αισθητικού block (min)	270,60 ± 44,26	296,67 ± 48,72	219,00 ± 26,20	210,20 ± 32,81	188,67 ± 31,37
Πρώτη μετεγχειρητική αναλγητική απαίτηση (min)	243,40 ± 50,72	269,27 ± 50,24	202,00 ± 33,69	186,20 ± 28,90	173,33 ± 32,22
Ένταση πόνου (0-10)	4,53 ± 1,06	4,73 ± 1,03	4,73 ± 0,99	5,01 ± 0,06	6,57 ± 0,85

■ οι πέντε ομάδες συγκρίθηκαν σε σχέση με την ύπαρξη διεγχειρητικού πόνου, υπότασης, βραδυκαρδίας, ναυτίας, εμέτου, ρίγους, κνησμού

	ομάδα Α (n=15)	ομάδα Β (n=15)	ομάδα Γ (n=15)	ομάδα Δ (n=15)	ομάδα Ε (n=15)
Διεγχειρητικός πόνος	0	0	0	0	0
Υπόταση	3	2	4	1	2
Βραδυκαρδία	1	3	0	2	4
Ναυτία	0	1	2	0	1
Έμετος	0	0	2	1	0
Ρίγος	2	2	0	1	3

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο χρόνο εγκατάστασης της αναισθησίας, στο ύψος του αισθητικού αποκλεισμού και στις επιπτώσεις της ραχιαίας αναισθησίας μεταξύ των ομάδων
- υπήρξαν διαφορές στη διάρκεια του κινητικού και αισθητικού αποκλεισμού, στη διάρκεια της αναλγησίας (χρόνος που μεσολαβεί από την υπαραχνοειδή έγχυση μέχρι την πρώτη μετεγχειρητική αναλγητική απαίτηση) και στην ένταση του πόνου τη στιγμή απαίτησης αναλγησίας μεταξύ των ομάδων Α,Β και των ομάδων Γ,Δ και Ε.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- μεγαλύτερη διάρκεια κινητικού αποκλεισμού βρέθηκε στις ομάδες A,B,Γ (όταν η ραχιαία αναισθησία έγινε μεταξύ 08:00 και 20:00 σε σύγκριση με τις ομάδες Δ και Ε ($p < 0,001$))
- μεγαλύτερη διάρκεια αισθητικού αποκλεισμού βρέθηκε στις ομάδες A,B (όταν η ραχιαία αναισθησία έγινε μεταξύ 08:00 και 16:00) σε σύγκριση με τις ομάδες Γ,Δ και Ε ($p < 0,001$))
- μεγαλύτερη διάρκεια αναλγησίας βρέθηκε στις ομάδες A,B (όταν η ραχιαία αναισθησία έγινε μεταξύ 08:00 και 16:00) σε σύγκριση με τις ομάδες Γ,Δ και Ε ($p < 0,001$))
- μεγαλύτερη ένταση πόνου τη στιγμή ζήτησης αναλγητικού βρέθηκε στην ομάδα Ε (όταν η ραχιαία αναισθησία έγινε μεταξύ 00:01 και 08:00) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες ($p < 0,001$)).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



■ Μετά την υπαραχνοειδή χορήγηση ίδιας δοσολογίας και ίδιας συγκέντρωσης διαλύματος λεβοβουπιβακίνης και φεντανύλης στις ασθενείς μας υπάρχουν διαφορές στη διάρκεια της αναισθησίας, στη διάρκεια της αναλγησίας (χρόνος που μεσολάβησε από τη ραχιαία αναισθησία μέχρι την πρώτη μετεγχειρητική αναλγητική απαίτηση) και στην ένταση του πόνου τη στιγμή απαίτησης αναλγητικού, ανάλογα με την χρονική στιγμή του 24ωρου κατά την οποία έγινε η υπαραχνοειδής αναισθησία πιθανώς λόγω των κερκαδιανών διακυμάνσεων

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



- μεγαλύτερη διάρκεια κινητικού και αισθητικού αποκλεισμού ($p < 0,001$) όπως και μεγαλύτερη διάρκεια αναλγησίας ($p < 0,001$) βρέθηκε στους ασθενείς στους οποίους η υπαραχνοειδής αναισθησία έγινε από 08:00 ως 16:00
- μικρότερη διάρκεια κινητικού και αισθητικού αποκλεισμού βρέθηκε στους ασθενείς στους οποίους η υπαραχνοειδής αναισθησία έγινε από 00:01 ως 08:00
- η ένταση του πόνου μετά την αποδρομή της αναισθησίας είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς στους οποίους η υπαραχνοειδής αναισθησία έγινε από 00:01 ως 08:00 ($p < 0,001$)



Σας ευχαριστώ!