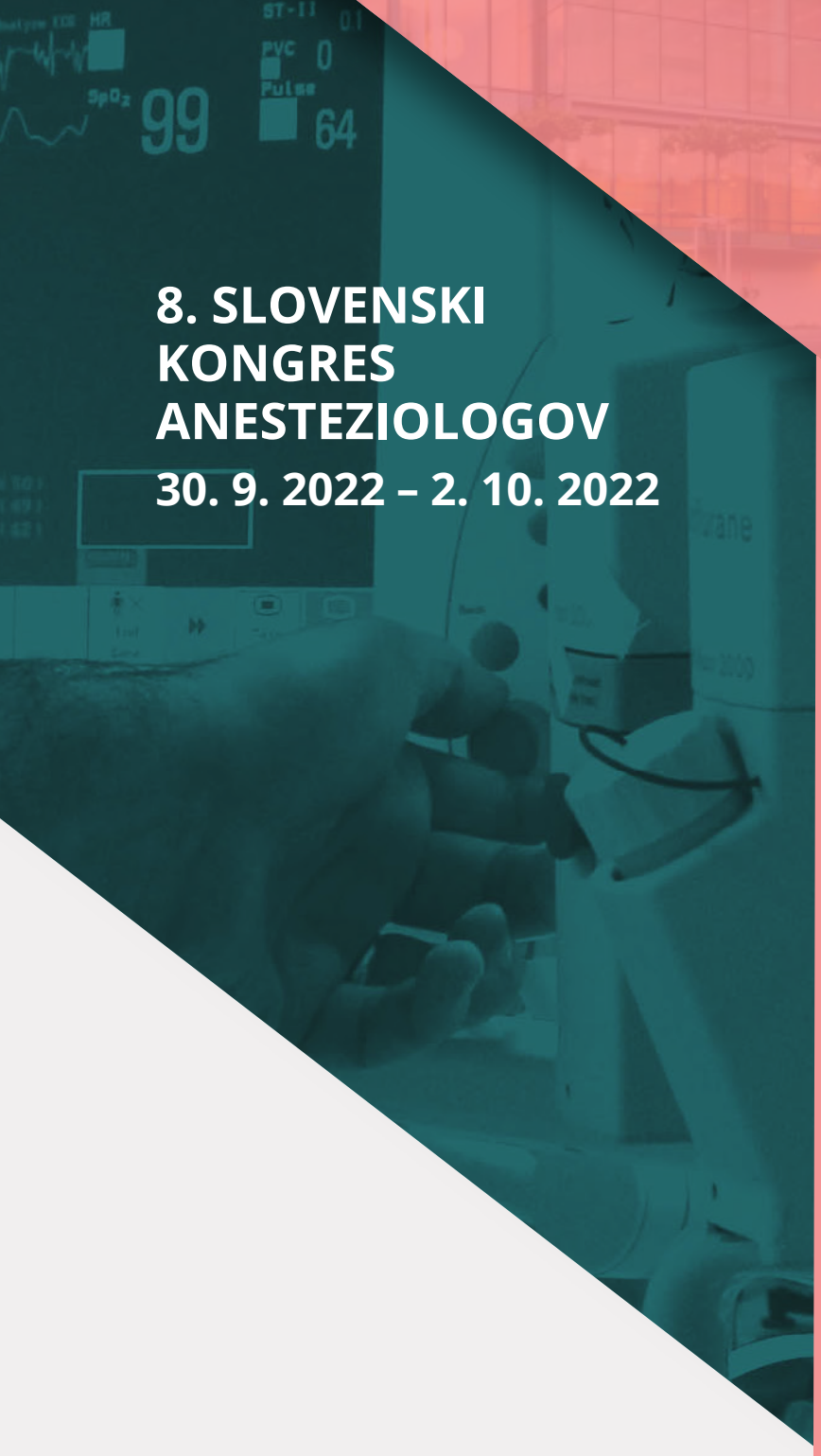


8. SLOVENSKI KONGRES ANESTEZIOLOGOV

30. 9. 2022 – 2. 10. 2022

ZBORNIK VABLJENIH PREDAVANJ

BOOK OF INVITED LECTURES

SZAIM 60 let

Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino
Slovenian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAICM)

univerzitetni klinični center ljubljana
University Medical Centre Ljubljana

UKC MARIBOR | Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljana, september 2022

KOLOFON

8. SLOVENSKI KONGRES ANESTEZIOLOGOV 30. 9. 2022 – 2. 10. 2022
ZBORNIK VABLJENIH PREDAVANJ
8th SLOVENIAN CONGRESS OF ANAESTHESIOLOGISTS 30. 9. 2022 – 2. 10. 2022
BOOK OF INVITED LECTURES

Zbornik so izdali:
Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino
UKC Maribor, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin
UKC Ljubljana, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo
Uredniki: doc. dr. Marko Zdravković, dr. med.;
prof. dr. Tatjana Stopar Pintarič, dr. med. DEAA;
doc. dr. Peter Poredoš, dr. med., DESAIC, EDRA
Recenzenti: prof. dr. Tatjana Stopar Pintarič, dr. med. DEAA;
doc. dr. Iztok Potočnik; dr. med., doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC;
doc. dr. Peter Poredoš, dr. med., DESAIC, EDRA; izr. prof. dr. Maja Šoštarič, dr. med.
Tehnični urednik: Manuel Hahn
Ljubljana, september 2022
Naklada: 50 izvodov

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616-089.5(082)(0.034.2)
SLOVENSKI kongres anesteziologov (8 ; 2022 ; Ljubljana)
8. slovenski kongres anesteziologov [Elektronski vir] = 8th Slovenian Congress of Anaesthesiologists : zbornik vabljenih predavanj = book of invited lectures : 30. 9. 2022 – 2. 10. 2022, Ljubljana / [uredniki Marko Zdravković, Tatjana Stopar Pintarič, Peter Poredoš]. - E-zbornik. - [Ljubljana] : Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino ; Maribor : UKC, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin ; Ljubljana : UKC, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo, 2022

Način dostopa (URL): https://www.ukc-mb.si/strokovna-srečanja/zborniki

KAZALO VSEBINE

VEŠČINE ANESTEZIOLOGOV V PRETEKLOSTI IN PRIHODNOSTI: KATERE SE RAZVIJAJO IN KATERE IZUMIRAJO?
SKILLS OF THE ANAESTHESIOLOGISTS IN THE PAST AND IN THE FUTURE: WHAT'S DYING AND WHAT'S EVOLVING? **1**

AIRWAY OF THE FUTURE: PUMA GUIDELINES **17**

THE NEXT MAJOR GAME CHANGER:GASTRIC POCUS **21**

INTUBACIJA BUDNEGA PACIENTA: PRO ET CONTRA
AWAKE TRACHEAL INTUBATION: PRO ET CONTRA **25**

OSKRBA DIHALNE POTI V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE JE ZMERAJ IZZIV: KAKŠEN JE NAJBOLJ VAREN PRISTOP?
AIRWAY MANAGEMENT IN THE ICU IS ALWAYS CHALLENGING: WHAT IS THE SAFEST WAY OF DOING IT? **35**

PREDIHAVANJE OTROK - IZ ZNANOSTI V PRAKSO
PAEDIATRIC VENTILATION - FROM SCIENCE TO PRACTICE **49**

VENTILACIJA ENEGA PLJUČNEGA KRILA: KAJ JE DEJANSKO POMEMBNO?
ONE LUNG VENTILATION: WHAT MATTERS? **65**

Z DOKAZI PODPRTA MEDOPERATIVNA VS POOPERATIVNA MEHANSKA VENTILACIJA
INTRAOPERATIVE VS POSTOPERATIVE EVIDENCE BASED MECHANICAL VENTILATION **77**

HEART-LUNG INTERACTIONS: PHYSIOLOGY AND PITFALLS **93**

VISOKO- IN NIZKO-TEHNOLOŠKE METODE ZA OCENO HEMODINAMIKE
HIGH AND LOW-TECHNOLOGY METHODS FOR HAEMODYNAMIC ASSESSMENT **97**

SODOBEN POGLED NA HEMODINAMIKO
MODERN APPROACH TO HAEMODYNAMICS **109**

HEMODINAMIKA MED ANESTEZIJO: TEKOČINE ALI VAZOKONSTRIKTORJI?
HAEMODYNAMICS DURING ANAESTHESIA: FLUIDS OR VASOPRESSORS **121**

(F)UTILITY OF MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT DEVICES **131**

KLINIČNA UPORABNOST ULTRAZVOČNE MERITVE PREMERA OPTIČNEGA ŽIVCA V PERIOPERATIVNI MEDICINI
ULTRASONOGRAPHIC MEASUREMENT OF OPTIC NERVE SHEATH DIAMETER: CLINICAL USEFULNESS IN PERIOPERATIVE MEDICINE **135**

PROGNOZA PO NEZGODNI POŠKODBI MOŽGANOV
PREDICTING OUTCOME AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY **149**

SMALL PEARLS OF PERIOPERATIVE MANAGEMENT IN PATIENTS UNDERGOING BRAIN SURGERY **163**

INTRAOPERATIVE EEG FOR ALL PATIENTS – UTOPIA OR REALITY? **167**

STATE-OF-THE-ART PERIOPERATIVE RESEARCH **171**

KDAJ IN KJE APLICIRATI INTRAVENSKO ŽELEZO?
WHEN TO GIVE IRON INTRAVENOUSLY AND WHERE? **175**

IZZIVI PRI OSKRBI POLITRAVMATIZIRANEGA POŠKODOVANCA
CHALLENGES IN MANAGEMENT OF THE POLYTRAUMA PATIENT **185**

STATE-OF-THE-ART PATIENT BLOOD MANAGEMENT **199**

ALI SO KRVAVITVE KOT ZAPLET REGIONALNE ANESTEZIJE PRECENJENE ALI NE?
WHY IS BLEEDING RISK OVERESTIMATED IN REGIONAL ANAESTHESIA, OR IS IT? **203**

OPIOID FREE ANAESTHESIA: PRO **219**

OPIOID FREE ANAESTHESIA: CONTRA **223**

ZGODOVINA IN PRIHODNOST NADZORA BOLEČINE MED OPERACIJO
PAST AND FUTURE OF INTRAOPERATIVE PAIN MONITORING **227**

KOMBINIRANA SPINALNA IN SPLOŠNA ANESTEZIJA ZA LAPAROSKOPSKE OPERACIJE
COMBINED SPINAL-GENERAL ANAESTHESIA FOR LAPAROSCOPIC SURGERY **241**

LAJŠANJE BOLEČINE Z LOKALNIM ANESTETIKOM V KIRURŠKO RANO PO MINITORAKOTOMIJI ZA MENJAVO AORTNE ZAKLOPKE
PAIN RELIEF USING LOCAL ANAESTHETIC IN THE SURGICAL WOUND AFTER MINITHORACOTOMY FOR AORTIC VALVE REPLACEMENT **251**

PERIFERNI BLOKI ZA ANALGEZIJO PRI OPERACIJAH PRSNEGA KOŠA
PERIPHERAL BLOCKS FOR THORACIC SURGERY ANALGESIA **255**

NEURAXIAL/REGIONAL ANAESTHESIA AND PERIOPERATIVE OUTCOMES **267**

STATE-OF-THE-ART NEURAXIAL ANAESTHESIA FOR CAESAREAN SECTION **271**

PRIMERJAVA BLOKADE ZGORNJEGA DEBLA (TRUNKUSA) BRAHIALNEGA PLETEŽA Z INTERSKALENIM BLOKOM PRI OPERACIJI RAMENSKEGA OBROČA V BUDNEM STANJU
SUPERIOR TRUNK BLOCK VS INTERSCALENE BLOCK FOR AWAKE SHOULDER SURGERY **277**

PERIOPERATIVNO LAJŠANJE BOLEČINE PRI OTROCIH
PERIOPERATIVE PAIN MANAGEMENT IN CHILDREN **285**

NEVROTOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKOV PRI ZDRAVEM IN POŠKODOVANEM ŽIVCU
NEUROTOXICITY OF LOCAL ANESTHETICS IN UNDAMAGED AND DAMAGED NERVES **297**

ALI LAHKO PREPREČIMO KRONIČNO POOPERATIVNO BOLEČINO?
CHRONIC POSTOPERATIVE PAIN – CAN WE PREVENT IT? **311**

KVALITETNO KLINIČNO DELO, RAZISKOVANJE, POUČEVANJE IN ORGANIZACIJA V PERIOPERATIVNI MEDICINI: PRETEKLOST, SEDANJOST IN PRIHODNOST
QUALITY CLINICAL WORK, RESEARCH, TEACHING AND ORGANIZATION IN PERIOPERATIVE MEDICINE: PAST, PRESENT AND FUTURE **319**

GENDER EQUITY OR BIAS IN PERIOPERATIVE MEDICINE? **329**

EDUCATION: AIRWAY MANAGEMENT AND EXTRA DIMENSIONS - GETTING THE MOST OUT OF 'FAILURE' **333**

COVID-19: LESSONS LEARNED ABOUT (NON)INVASIVE MECHANICAL VENTILATION **337**

KAKOVOST IN STANDARDI V ANESTEZIOLOGIJI IN PERIOPERATIVNI INTENZIVNI MEDICINI
QUALITY AND STANDARDS IN ANAESTHESIOLOGY AND PERIOPERATIVE INTENSIVE MEDICINE **341**

UPORABNOST (NT-)BNP ZA NAPOVEDOVANJE PERIOPERATIVNIH ZAPLETOV
(NT-)BNP AS A PREDICTOR OF PERIOPERATIVE COMPLICATIONS **351**

KAKŠNO JE MESTO KOLOIDNIH RAZTOPIN V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU?
SHOULD WE STILL USE COLLOIDS AND WHEN? **357**

ŽIVČNO-MIŠIČNA BLOKADA: STATE-OF-THE-ART
NEUROMUSCULAR BLOCK: STATE-OF-THE-ART **367**

EFFECT OF MACHINE LEARNING GUIDED HEMODYNAMIC OPTIMIZATION ON INTRAOPERATIVE HYPOTENSION AND OUTCOMES IN MAJOR SURGERY **381**

IZZIVI V PERIOPERATIVNI PREHRANI
CHALLENGES IN PERIOPERATIVE NUTRITION **387**

CELOSTNA REHABILITACIJA PO OPERACIJI RAKA DOJK
HOLISTIC REHABILITATION FOLLOWING BREAST SURGERY **399**

POMEN ANESTEZIOLOŠKIH VEŠČIN V OBRAVNAVI BOLNIKA S PALIATIVNO BOLEZNIJO
THE IMPORTANCE OF ANESTHESIOLOGIST SKILLS IN CARE OF PATIENT WITH PALLIATIVE DISEASE **324**

DEKSMEDETOMIDIN: NOVI NAČINI UPORABE
DEXMEDETOMIDINE: THE NEW WAYS OF USE **433**

RAZBIJANJE MITOV IN DOGEM V (SLOVENSKI) PERIOPERATIVNI MEDICINI
BUSTING MYTHS AND DOGMAS IN (SLOVENIAN) PERIOPERATIVE MEDICINE **441**

ZBORNIK VABLJENIH PREDAVANJ

BOOK OF INVITED LECTURES



1

VEŠČINE ANESTEZIOLOGOV V PRETEKLOSTI IN PRIHODNOSTI: KATERE SE RAZVIJAJO IN KATERE IZUMIRAJO?

SKILLS OF THE ANAESTHESIOLOGISTS IN THE PAST AND IN THE FUTURE: WHAT'S DYING AND WHAT'S EVOLVING?

AVTOR:

Peter Poredoš

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-mail: peter.poredos@kclj.si

KLJUČNE BESEDE:
veščine anesteziologov, intubacija, umetna inteligenca, ultrazvok v anesteziologiji, robot

KRATEK POVZETEK:
Prispevek prikazuje razvoj veščin anesteziologov od prvih hlapnih anestetikov, preko veščin oskrbe dihalne poti in področne anestezije, uporabe ultrazvoka, vse do vpogleda v digitalno prihodnost.

IZVLEČEK
Anesteziologija je medicinska veda, razvoj katere se močno naslanja na napredek tehnologije in razvoj novih zdravil in pripomočkov. Izraz anesteziologija se je pojavil v 19. stoletju, kmalu potem, ko je dr. Morton javno izvedel prvo anestezijo z etrom; pričeli smo govoriti o prvih veščinah lastnih anesteziologom. Sledil je razvoj naprav za natančno dovajanje hlapnih anestetikov, uvajanje novih veščin in izum pripomočkov za oskrbo dihalne poti, pojav prvih intravenskih anestetikov in mišičnih relaksansov. Morfij je bil kot analgetik poznan že od prej. Zapleti uporabe hlapnih anestetikov so vodili do odkritja lokalnih anestetikov, ki mu je sledil razvoj veščin področne anestezije. Anesteziologi so v 50ih letih 20. stoletja svoje veščine iz operacijskih dvoran širili navzven in ustanovili enote intenzivne terapije ter oddelke zdravljenja bolečine. Sodelovali so pri razvoju številnih naprav (npr. pulznega oksimetra) in pripomočkov ter moderno tehnologijo zelo hitro implementirali v svojo prakso. Med tovrstne naprave spada tudi ultrazvok, ki predstavlja nepogrešljivo orodje in eno osnovnih veščin anesteziologa sedanjega časa. Osnovne veščine se vse bolj pridobivajo na umetnih pacientih v simulacijskih centrih. Digitalizacija 21. stoletja je tudi v anesteziologijo pripeljala umetno inteligenco, strojno učenje in robote – farmakološke in mehanske, ki bodo z naraščajočo zmogljivostjo izvaja3li vse več anesteziooloških veščin. Posledično grozi nevarnost prevelikega zanašanja na sodobno tehnologijo, pomanjkanja praktičnih izkušenj in preredkega utrjevanja veščin s strani anesteziologov, s čimer bi se veščine lahko postopno izgubljale.

KEYWORDS:
skills of the anaesthesiologists, intubation, arteficial intelligence, ultrasound in anaesthesiology, robot

SHORT SUMMARY:
We will review development of anaesthesiologists' skills from the use of first volatile anaesthetics, through airway management techniques, regional anaesthesia, ultrasound and to the future of digitalisation.

ABSTRACT
Anaesthesiology is a medical profession which development depends immensely on technological progress, new medicaments and medical accessories. The term »anaesthesiology« appeared in the 19th century soon after dr. Morton carried out the first public ether anaesthesia. Thus, the first »anaesthesiological« skills were born. This was folowed by development of devices for accurate delivery of inhalational anaesthetics, new skills were introduced and airway management devices were invented, first intravenous anaesthetics and muscle relaxants were produced. Morphine on the other hand, was already in clinical practice as an analgesic agent for some time. Due to high incidence of complications with the use of inhalational anaesthetics, local anaesthetics were discovered, followed by regional anaesthesia skills development. In the 1950s anaesthesiologists spread their skills outside operating theatres and founded intensive care units and pain clinics. They collaborated in the development of

different medical devices (e.g., pulse oximetry) and instruments and were prompt in introduction of modern technology into clinical practice. Ultrasound is one of modern devices which is an indispensable tool in the hands of anaesthesiologist and one of basic skills of present anaesthesiologist. Basic skills are gained on manikins in simulation centres with increasing frequency. The 21st century digitalisation has brought into anaesthesia practice artificial intelligence, machine learning and robots (pharmacological and mechanical), which will through further refinements be able to perform increasing number of anaesthesiological skills. Consequently, there is a danger of excessive reliance of anaesthesiologists on modern technology, a lack of practical experiences and competence in different skills, with progressive loss of skills.

UVOD

Anesteziologija je postala samostojna medicinska specialnost, ker so nevarnosti povezane z anestezijskimi zdravili in tehnikami zahtevale zdravnika z izkušnjami in spretnostmi za njihovo uporabo oz. izvedbo. Anesteziologi smo po naravi proučevalci zgodovine in futuristični misleci. Cenimo, od kod prihajamo in si predstavljamo, kam želimo iti (1,2). Anesteziologija je medicinska veda, ki je bila in še vedno je močno odvisna od tehnološkega napredka in razvoja novih zdravil in pripomočkov.

V času pred razvojem anestezije so kirurge in zdravilce vzgajali, da so bili otopeli za človeško trpljenje in čustva, sicer ne bi mogli izvajati operativnih posegov, ki so reševali življenja. Številni pacienti so iz strahu pred bolečino odklanjali zdravljenje. Znanstveniki tistega časa so tradicionalne tehnike opredelili kot barbarske in ob osnovni človekovi pravici do lajšanja trpljenja in bolečine iskali nove načine humanega izvajanja operativnih posegov. To je privedlo do razvoja anesteziološke znanosti in veščin. Začetki anesteziologije so bili neprivlačni, veliko je bilo poskušanja, neuspehov, ki so vodili v nezanimanje zdravnikov za to področje. Nove tehnike so preizkušali zdravniki različnih strok (oftalmologi, kirurgi, splošni zdravniki, psihiatri) ob svojem siceršnjem delu. Z nadaljnjim razvojem so številne veščine ostale v rokah nove stroke, ki so jo v 19. stoletju poimenovali sprva anestezija, nato pa anesteziologija. Anesteziologi so tekom let razvijali nove tehnike, pripomočke in zdravila ter z raziskovanjem in oblikovanjem smernic prevzeli primat v perioperativni medicini. Z oznako anesteziolog označujem zdravnika specializiranega na področju anesteziologije, intenzivne medicine, reanimatologije in zdravljenja bolečine.

V preteklosti je bil poudarek na pridobivanju tehničnih veščin, v zadnjih letih pa vse bolj v ospredje stopajo netehnične veščine. Začnimo s pogledom v preteklost.

ZGODOVINA RAZVOJA ANESTEZIOLOŠKIH VEŠČIN

Stremenje človeštva k lajšanju bolečine, ki je temeljilo na zmanjšani stopnji zavesti, je staro skoraj toliko kot človeštvo samo. Kitajci so v 16. stoletju pr.n.št. pričeli z akupunkturo, Indjci so uporabljali hlape kanabisa, kasnejše tehnike pa so vključevale uživanje etanola in mešanic zelišč (aktivnih alkaloidov – opija), udarce v glavo in obojestransko stiskanje vratnih arterij (3). Tako so bili posamezni rimski »medicii« specializirani za anestezijo – šlo je za disociativno anestezijo z uporabo sedativa, analgetika in včasih lokalnega anestetika (4). Prvi zapisi lokalne anestezije izvirajo iz časa Inkov v 14. stoletju, ko so žvečili liste koke in pljuvali v rane pacientov. V 18. stoletju se je pri dovzetnih pacientih začela uporabljati hipnoza. Že v 13. stoletju je bil sintetiziran di-etil-eter, za katerega so ugotavljali analgetične in hipnotične učinke, a do klinične uporabe ni prišlo vse do 19. stoletja. Kemiki in fiziki 18. stoletja so odkrili ogljikov dioksid, kisik in dušikov oksidul. Humprey Davy in Michael Faraday sta kot kemika in fizika preizkušala dušikov oksidul in eter na ljudeh, a je bil učinek premalo predvidljiv za uspešno uporabo v medicinski praksi. Njuna uporaba pa je cvetela v rekreacijske namene (5). Med analgetiki se je kot prvi uporabljal morfij, ki ga je leta 1804 odkril Friedrich Sertürner,

Za očeta etrske anestezije velja zobozdravnik William Morton, ki je 16. oktobra 1846 po številnih preizkusih etra na živalih in ljudeh, izvedel prvo javno etrsko anestezijo za odstranitev tumorja na vratu. Pacient je bil med posegom le delno nezavesten – dogodkov se je spominjal, a bolečine ni čutil. Že pred tem je dr. Crawford W. Long izvedel etrsko anestezijo za odstranitev ciste na vratu, zato so ga kot prvega anesteziologa v ZDA počastili z izdajo priložnostne poštne znamke. Dr. Morton pa je bil tisti, ki je izumil napravo, s katero je lahko odmerjal inhalacijo etra in s tem uravnaval globino anestezije (5). Nad hlapnimi analgetiki in anestetiki so se navdušili številni kirurgi in porodničarji, a so bili zapleti zaradi nepoznavanja farmakologije zdravil in normalne fiziologije pogosti in so pogosto vodili v smrt.

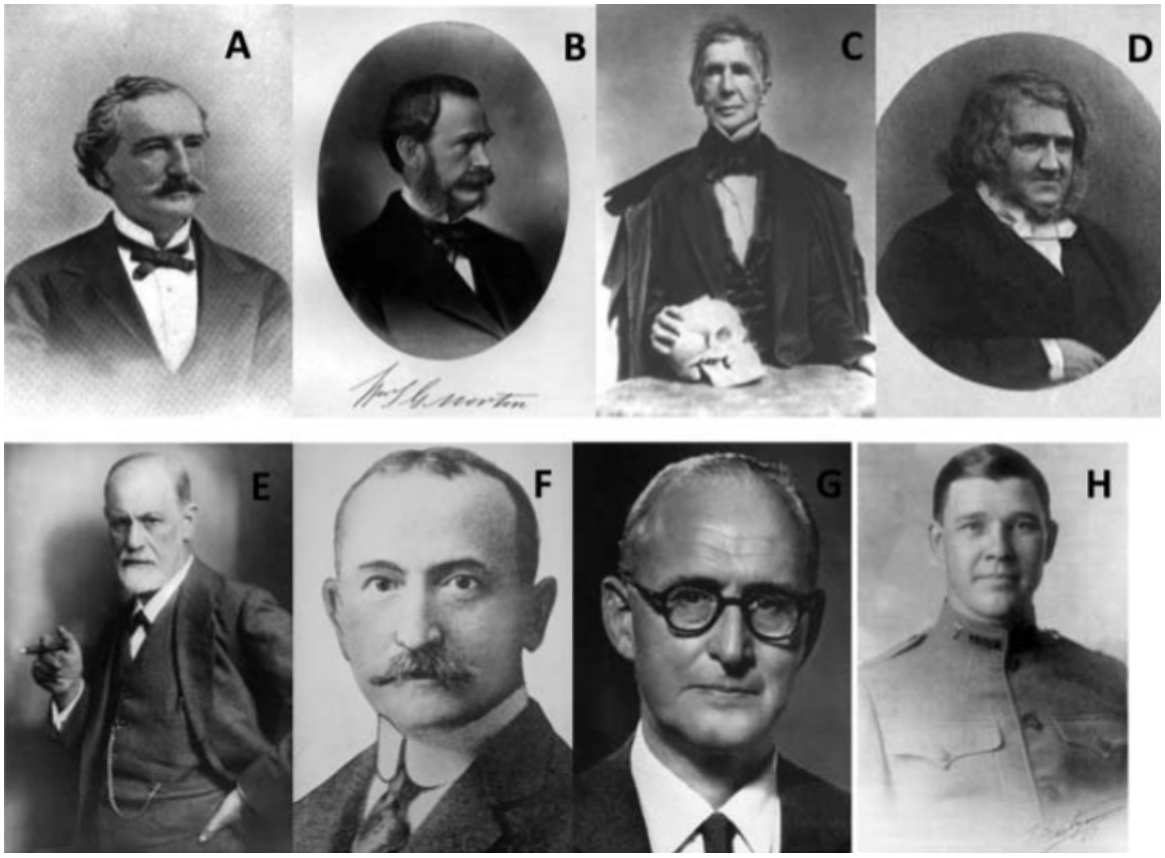
Pravega zanimanja za izvajanje anestezije in analgezije med zdravniki ni bilo z izjemo dr. Johna Snowa, porodničarja. Pridobil si je številne izkušnje, znanje in opremo ter objavil večje število člankov in priporočil za uporabo hlapnih anestetikov. Joseph Thomas Clover, urolog in pionir v anesteziji, je preučeval koncentracije anestetikov in nadzor nezavestnih pacientov. Razvil je aparat za dovajanje etra in kloroforma ter razvil pristop uporabe večih zdravil hkrati (N_2O) in etra. Predpogoj za razvoj področne anestezije je bilo odkritje podkožne igle in votle igle. Brizgalko pa je že v 17. stoletju razvil dr. Anel. Specializant oftalmologije Carl Koller je leta 1884 prvič uspešno uporabil lokalni anestetik kokain, dr. Halsted pa je uporabil kokain za prvi blok živca – mandibularni blok. Kar nekaj let je preteklo preden se je ob boljšem poznavanju anatomije pričela uporaba lokalnih anestetikov za spinalno anestezijo (1898), kavdalna epiduralna analgezija (1901), Bierov blok (1908) in epiduralni blok (1921) (6).

Strokovnjaki različnih medicinskih področij so razvijali veščine hlapne in področne anestezije. O prvih pravih anesteziologih pa se je pričelo govoriti leta 1889, ko je bil imenovan prvi profesor anestezije Henry I. Dorr, sicer zobozdravnik. Prvi unidisciplinarni profesor anestezije je bil imenovan leta 1892. Besede anesteziologija in anesteziolog je vpeljal dr. Mathias J. Seifert.

Ob pojmu anesteziolog večina pomisli na intubacijo. Prvi zapis o intubaciji se je pojavil ob koncu 19. stoletja, ko je O'Dwyer vstavil kovinsko cevko na slepo v sapnik (7). Leta 1913 je dr. Ivan Magill razvil tehniko vstavitve gumijaste dihalne cevke v sapnik. Leta 1920 je dr. Arthur Guedel objavil očesne znake etrske anestezije, skupaj z dr. Ralphom Watersom sta izumila endotrahealni tubus z mešičkom (1928). Tubus z mešičkom je omogočal predihavanje s pozitivnim tlakom, možnost enostranskega predihavanja pljuč in manjšo pojavnost pnevmotoraksov pri torakalnih operacijah (8). Leta 1934 je bil v prakso vpeljan prvi hitro-delujoči intravenski anestetik (tiopental), uporaba katerega terja precej več znanja in izkušenj kot počasi delujoči hlapni anestetiki (7). Odkritje kurara kot mišičnega relaksansa (Jack Halton leta 1942) je močno olajšalo prikaz struktur grla in vstavljanje tubusov v trahejo. Prof. Robert R. Macintosh je leta 1943 izumil ukrivljeno laringoskopsko žlico v uporabi še danes in razvil tehniko direktne laringoskopije. Leta 1985 je dr. S. R. Mallampati objavil raziskavo, s katero je potrdil uporabnost točkovnika za oceno otežene trahealne intubacije. Prvi algoritem ukrepanja ob otežene dihalni poti je bil objavljen leta 1993.

Leta 1948 sta škotska anesteziologa Griffiths in Gillies prva opisala tehniko namerne hipotenzije za zmanjšanje intraoperativne krvavitve, s čimer sta pokazala, da je tudi krvni obtok možno nadzorovati tako, kot dihanje.

Spretnosti, pridobljene med anestezijo v operacijski dvorani, so se prenesle na kritično bolne in anesteziologi so v poznih 40ih letih prevzeli vodstvo pri razvoju enot intenzivne terapije, reanimacijskih prostorov in prebujevalnic. Pri tem so gradili na pozitivnih izkušnjah tovrstnih prostorov v času 2. svetovne in korejske vojne. Spretnosti za izvajanje blokov živcev za anestezijo so se prenesle izven operacijskih dvoran za zdravljenje akutne in kronične bolečine. V 70ih in 80ih letih 20. stoletja je vse bolj naraščala vloga anesteziologov na področju zdravljenja bolečine, intenzivne medicine in oživljanja.



Slika 1: Pomembnejši pionirji na področju anesteziologije: A: Gardner Quincy Colton (1814-1898) – N2O v zobozdravstvu; B: William Thomas Green Morton (1819-1868) – prva zabeležena etrska anestezija; C: John Collins Warren (1778-1856) – prvi kirurg, splošna anestezija; D: James Young Simpson (1811-1870) - kloroform; E: Sigmund Freud (1856-1939) - kokain; F: Carl Koller (1858-1944) – kokain lokalno; G: Ivan W.Magill (1888-1986) – prvi gumijasti endotrahealni tubus; H: H. Arthur Guedel (1883-1956) – tubusi z mešičkom.

Naraščajoča težavnost anestezijskih tehnik je terjala uvedbo ustreznega šolanja (specializacije) za varno in učinkovito izvedbo novih tehnik. Med prvimi anesteziologi so bili predvsem splošni zdravniki z zanimanjem za anesteziologijo. Formalno podiplomsko izobraževanje kvalificiranih anesteziologov se je pričelo leta 1935 – diploma iz anestezije, ki je obsegalo enoletno nadzorovano klinično usposabljanje. Za zagotavljanje večje varnosti pacientov je bil pod vodstvom prof. Roberta Macintosha na univerzi Oxford leta 1937 ustanovljen prvi akademski oddelek anesteziologije, katerega primarna naloga je bila vzpostavitev šolanja iz anesteziologije. Napredek anesteziologije je leta 1948 privedel do potrditve anesteziologije kot samostojne medicinske stroke znotraj Angleške državne zdravstvene službe in pomeni začetek moderne anesteziologije (9).

Med največje tehnološke napredke oz. naprave, ki so močno vplivale na oskrbo pacientov spada pulzni oksimeter, ki je bil izumljen leta 1981 in je leta 1986 postal standardni monitor med vsako anestezijo. Napredek je šel predvsem v smeri računalniško nadzorovanih anestezijskih aparatov in elektronskih monitorjev – pridobili smo veliko informacij o pacientovi fiziologiji in delovanju opreme, izgubljale pa so se klinične veščine (prepoznavanje hipoksije preko barve kože, avskultacija srca…).

TUKAJ IN ZDAJ

Ultrazvok

Pred pogledom v prihodnost se za hip ustavimo in poglejmo trenutno stanje. Med najbolj prodornimi veščinami sedanjega časa, brez katerih si ne znamo več predstavljati dela anesteziologa, je uporaba ultrazvoka. Ultrazvok je nepogrešljiv pripomoček pri oceni dihalne poti in oskrbi otežene dihalne poti, oceni hemodinamskega statusa, diagnosticiranju pljučnih, srčnih, ledvičnih, jetrnih in nevroloških okvar in bolezni, področni anesteziji, nevraksialnih in drugih posegih za zdravljenje kronične bolečine, oceni polnjenosti želodca in žilnih pristopih (10). V intenzivni medicini je postal ultrazvok že praktično inkorporiran v učni načrt in se uporablja kot podaljšek kliničnega pregleda (11). Ultrazvok je pomembno povečal varnost, učinkovitost in zanesljivost anesteziloških veščin ter zmanjšal potrebo po bolj invazivnih metodah.

Med veščinami, s katerimi druge stroke povezujejo anesteziologe, je na prvem mestu oskrba dihalne poti. Desetletja po uvedbi točkovnikov za klinično oceno dihalne poti, ki se niso izkazali z zanesljivostjo, vse bolj v ospredje stopa ultrazvok. Z ultrazvokom je možno prepoznati oteženo dihalno pot, potrditi ustrezno lego endotrahealnega tubusa in olajšati izvedbo krikotirotomije oz. traheostomije. Oteženo dihalno pot ugotavljamo z merjenjem debeline tkiva sprednjega dela vratu, vidnostjo hioidne kosti, zmanjšano gibljivostjo temporomandibularnega sklepa in merjenjem hiomentalne razdalje ob ekstenziji vratu (12). Za potrditev uspešne intubacije je ultrazvok dosegel 100% senzitivnost in specifičnost. Z visoko senzitivnostjo in specifičnostjo je mogoče tudi ločiti med trahealno in endobronhialno intubacijo ter določiti ustrezno velikost dvolumenskega tubusa (13).

Ultrazvočni pregled pljuč omogoča hitro oceno in zdravljenje pacienta z akutno dihalno odpovedjo. V primerjavi z rentgenogramom srca in pljuč je hitrejši in učinkovitejši pri diagnosticiranju pnevmotoraksa, plevralnega izliva in alveolarne intersticijske bolezni. Možno je ločiti med akutno odpovedjo srca z dekompenzacijo, pljučnico, akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS), pnevmotoraksom, pljučno embolijo in okvaro prepone (14, 15).

Ena najbolj objavljenih tem na področju ultrazvoka je ocena želodčne vsebine, s katero je mogoče z veliko natančnostjo ugotoviti volumen želodčne vsebine. Z visoko zanesljivostjo je možno potrditi pravilno lego nazogastrične ali orogastrične sonde (16).

Učenje veščin s pomočjo simulacije

Pomanjkanje veščin oz. slaba izvedba le-teh v nujnih primerih ob pomanjkljivostih okolja oskrbe pacientov in neustreznem timskem pristopu so bili prepoznani kot preprečljivi vzroki škode za paciente (17). Do številnih nujnih stanj oz. zapletov pride redko, kar ob pomanjkanju izkušenj poveča tveganje za slabše ukrepanje.

Veščin se je potrebno naučiti in jih utrjevati. V preteklosti je učenje temeljilo na učenju z izvajanjem posega pod nadzorom izkušenega kolega. Tovrstno učenje je močno omejeno s številom ponovitev posega, še posebej v zapletenih primerih. Zato se vse bolj poudarja pomen pridobivanja veščin v simuliranem okolju. V simuliranem okolju lahko izvajalci trenirajo oskrbo težke dihalne poti, hitrosekvenčno indukcijo v anestezijo, tehnike področne anestezije in analgezije, veščine obravnave kritično bolnih in tehnike asepse (18). Učinkovitost tovrstnega učenja je pokazala pomembno izboljšanje kliničnih spretnosti, pri veščinah intenzivne medicine celo do nivoja specialista (19). Simulatorji pomagajo tudi pri urjenju uporabe raznovrstne opreme in izboljšanju netehničnih veščin: zavedanja situacije, reagiranja v primeru kritičnih dogodkov, vodenja tima, postavljanja prioritet in sprejemanja odločitev. Dokazano je bilo, da lahko specializanti anestezije pridejo do 90% uspešnosti izvajanja epiduralnih blokov po približno 75 izvedbah le-teh zgolj na modelu (20). Z uporabo simulatorja se pomembno zmanjša število potrebnih izvedb na pacientih in skrajša čas do kirurškega reza tako pri splošni, kot tudi področni anesteziji (21).

POGLED V PRIHODNOST

Kaj anesteziologom prinaša prihodnost?

- spremembo naziva: vse manj bo anesteziolog in vse bolj perioperativni zdravnik,
- napovedovalno (prediktivno) medicino – relativno nova subspecialnost, ki na podlagi laboratorijskih in genetskih testov določa verjetnost razvoja bolezni ali zapleta. S tem omogoča preprečevanje ali zgodnje zdravljenje/ukrepanje (22),
- precizno medicino (vključno z genomiko in proteomiko) – pristop k zdravljenju, ki upošteva posameznikovo variabilnost genov, okolje in življenjski stil. S tem je možno bolj natančno predvideti delovanje strategij zdravljenja/preprečevanja določenih bolezni pri določeni skupini ljudi, v nasprotju s pristopom k »povprečni populaciji«,
- naraščajoče breme oskrbe geriatrične populacije,
- strojno učenje, umetno inteligenco in sisteme za podporo odločitvam,
- rutinsko uporabo oddaljenega nadzora znotraj in izven bolnišnice s pomočjo pametnih osebnih naprav,
- vodilni položaj pri skrbi za varnost pacientov na globalnem nivoju,
- razvoj novih strategij za predihavanje in vzdrževanje življenjskih funkcij pri prihajajočih nalezljivih živalskih boleznih,
- preprečevanje dolgotrajne pooperativne okvare organov,
- razvoj novih mehanizmov analgezije in njihovo implementacijo,
- še bolj poglobljeno poznavanje nevroznanosti zavesti, nezavesti in spanja,
- upoštevanje načela raznolikosti, pravičnosti in vključenosti (2).

Dr. William New, izumitelj pulznega oksimetra je zapisal*: »Ko razmišljam o prihodnosti anesteziologije v svetu nespremenjene človeške fiziologije in eksponentnega napredka tehnologije vidim ogromno izzivov in priložnosti. Človeška vloga se spreminja v empatijo in posredovanje in ne več direktno dajanje učinkovin/agonistov, tablet ali čarobnih napojev… …Anesteziologija se lahko in se mora pridružiti novi paradigmi, ki jo ponuja tehnologija.*« (23).

Pri pogledu v prihodnost se bom osredotočil na štiri področja: umetno inteligenco, strojno učenje, velike podatke in robotiko, ki so med sabo povezani.

Umetna inteligenca opisuje razvoj sistemov, ki posnemajo inteligentno človeško obnašanje: kognitivne funkcije – učenje, sposobnost abstraktnega mišljenja, načrtovanje, razumevanje kompleksnih idej in učenje iz izkušenj. Žal imamo ljudje omejeno kapaciteto spomina in težko prepoznavamo povezave in vzorce v veliki količini podatkov (24). Poznamo orodja za podporo kliničnemu odločanju (ang. Clinical Decision Support), ki zaenkrat pomagajo predvsem pri manjših opravilih:

- vzdrževanje normoglikemije: prepoznava paciente s tveganjem za hiperglikemijo, proži opomnike za reden nadzor nad nivojem glukoze, povečajo intraoperativno uporabo inzulina in zmanjšajo pojavnost kirurških infekcij;
- odmerjanje antibiotikov: avtomatski opozorilniki izboljšajo pravočasno odmerjanje ponovljenih odmerkov antibiotikov ter prilagodijo intervale doziranja glede na najnovejša priporočila (25);
- opozarjajo na patološke laboratorijske vrednosti, ki bi sicer lahko bile spregledane;

- optimizacija nastavitev predihavanja: v luči protektivne ventilacije znižajo dihalne volumne in povečajo uporabo PEEPa;
- zmanjšajo porabo hlapnih anestetikov z opozarjanjem na prekomerne pretoke svežih plinov (26);
- pooperativna slabost in bruhanje: sistem identificira dejavnike tveganja za slabost in bruhanje ter svetuje optimalno profilaktično dajanje antiemetikov;
- optimizacija izrabe operacijskih dvoran in razporejanja osebja;
- nenazadnje dosledno beležijo stroške ter z izpisom stroškov avtomatsko vplivajo na izvajalce, da racionalizirajo svoje delo.

Vključitev strojnega učenja v preprosta orodja za podporo odločanju z namenom povečanja analitičnih kapacitet in zahtevnosti bo vodila v oblikovanje individualnih kliničnih poti za vsakega pacienta. Poleg tega bo učinkovit sistem samostojno sledil novo objavljenim podatkom v literaturi in jih vzporejal s podatki pacientov (27).

Okolje intenzivne terapije je glede na vhodne podatke izjemno heterogeno in zahtevno. Dokazi v literaturi so zaradi kratkih obdobij spremljanja šibki, številne spremenljivke je težko natančno izmeriti, optimalni izhodi pacientov pa niso dobro definirani (28). Z združevanjem velike količine informacij bo prišlo do obsežnega razvoja orodij za podporo kliničnemu odločanju in personalizacije obravnave. Posledično bi se poenotil pristop med kliniki, povezave med številnimi spremenljivkami pa bi omogočile bolj natančno predvidevanje izhoda za posameznega pacienta: obolevnosti (sepsa, ARDS) in umrljivosti, dolžine ležanja v enoti intenzivne terapije (EIT) in ponovnega sprejema v EIT (29). V testiranju so sistemi za nadzor nad mehanskim predihavanjem z zaznavanjem asinhronije med pacientom in ventilatorjem (30).

Strojno učenje je podvrsta umetne inteligence, pri kateri računalniki uporabljajo velike količine podatkov, na podlagi katerih se učijo izvedbe nalog, namesto da so naloge sprogramirane vnaprej oz. izvlečejo znanje iz dostopnih podatkov. Na podlagi analize podatkov oblikujejo algoritme - postavljajo svoja lastna pravila obnašanja in lahko izboljšajo svojo inteligenco z vključitvijo dodatnih izkušenj. V primerjavi s človekom imajo ogromne shrambe podatkov, so odlični pri reševanju multidimenzionalnih težav in lahko prepoznajo tudi najmanjše asociacije v velikih zbirkah podatkov (31).

Veliki podatki so oznaka za skupek podatkov, ki je prevelik ali preveč zapleten za uporabo ali analizo s standardnimi metodami. Robot predstavlja napravo, ki lahko izvede zapleten niz nalog sama od sebe. Strojno učenje omogoča robotu razvoj samega sebe in prilagajanje za boljšo izvedbo naloge na podlagi lastnih izkušenj. V prihodnosti se pričakujejo roboti, ki bodo izboljševali svojo izvedbo nalog z delom (kot ljudje) – izkušnjami, povratnimi informacijami s strani klinikov in spremembami programa. Izjemnega pomena je količina podatkov – več kot jih je na voljo, bolj se lahko robot izboljša (kot leta izkušenj pri človeku, ki z izkušnjami razvija in spremeni svojo tehniko) (32). Govorimo o »velikih podatkih«, ki jih že imamo na voljo. Pri vsakem pacientu spremljamo številne spremenljivke: od vitalnih parametrov, znakov in simptomov, laboratorijskih, slikovnih, funkcijskih in drugih preiskav, osnovnih podatkov pacienta in pridruženih bolezni… Prve raziskave so pokazale, da lahko strojno učenje prekosi človeško sposobnost odločanja ob predpostavki kvalitetnih vhodnih podatkov (33).

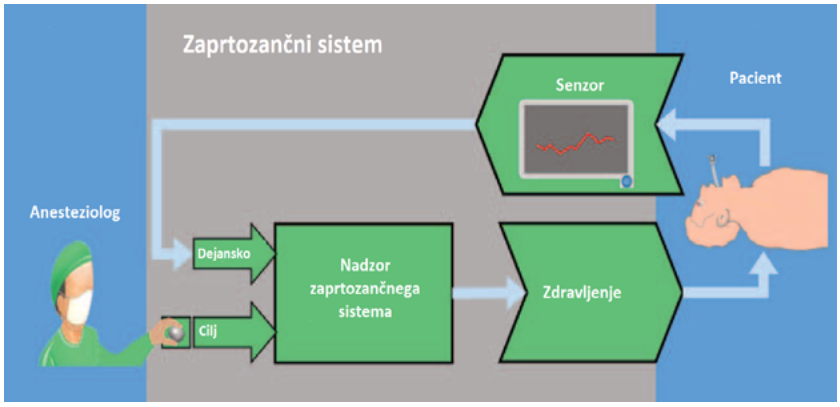
ROBOTI V ANESTEZIJI

V anesteziji se pojavljata dva tipa robotov: farmakološki in mehanski.

Farmakološki roboti so avtomatizirani sistemi za dovajanje zdravil, ki optimizirajo porabo anestezijskih zdravil in zmanjšajo obremenitve osebja. Individualizirane in natančne infuzije zdravil se prilagajajo na različne stopnje

kirurških dražljajev. Govorimo pravzaprav o **zaprtozančnih sistemih za dovajanje zdravil.** Tovrstni sistem potrebuje nadzor nad specifičnimi spremenljivkami, ki odražajo učinek zdravil na pacienta (povratno informacijo), na podlagi katerih črpalka prilagodi doziranje zdravila (Slika 2) (34).

Slika 2: Shema zaprtozančnega sistema za dovajanje zdravil.



Primer tovrstnega sistema je CLADS sistem, ki prilagaja dovajanje anestetika na podlagi podatkov iz monitorja globine anestezije (BIS - bispektralni indeks) (35). Sistem se je izkazal kot bolj učinkovit pri natančnem nadzoru nad globino anestezije in vzdrževanju hemodinamske stabilnosti pri pacientih z zmerno do hudo srčno sistolično disfunkcijo v primerjavi s TCI protokolom. Zmanjšala se je poraba propofola, prav tako čas do prebujenja iz anestezije. Raziskave potrjujejo varnost zaprtozančnih sistemov (36). Za nadzor nad relaksacijo mišic se uporablja podatke iz train-of-four (TOF) monitorja, pri čemer je bilo v raziskavah preprečeno predoziranje pacienta z mišičnim relaksansom.

Novejši sistemi vključujejo več povratnih zank in hkrati uravnavajo zavest, analgezijo in mišično relaksacijo (CONCERT-CL) (37). Sistem je opremljen tudi z inteligentno glasovno funkcijo, ki opominja anesteziologa na rutinske korake v anesteziji in ohranja njegovo pozornost. Med farmakološkimi sistemi so na voljo sistemi za uravnavanje vnosa tekočin in perioperativno mehansko predihavanje (38, 39). Joosten s sodelavci je v raziskavi hkrati uporabil sisteme za dajanje zdravil med anestezijo, dovajanje tekočin in nadzor nad predihavanjem. Pri tem so avtomatski sistemi prekosili ročni nadzor in pokazali korist pri boljšem nevrokognitivnem izhodu po operaciji. Ugotovili so namreč manjši delež časa vrednosti BIS pod 40 (40). Navedeni sistemi so sestavni del precizne medicine.

Mehanski roboti lahko pomagajo anesteziologu pri trahealni intubaciji, blokih perifernih živcev in centralnih aksialnih blokih. Kitajska skupina je z robotom za intubacijo v raziskavi na pujsih ugotavljala večjo uspešnost intubacije v prvem poskusu in skupno uspešnost, a je bil čas do uspešne intubacije daljši (41). Robot REALITI avtomatsko prepozna glasilke in avtomatsko porine tubus v sredino med glasilki. Glede na nedostopnost robotov na tržišču se za namene anesteziooloških posegov testirajo kirurški roboti. S pomočjo da Vinci sistema so uspešno izvedli blok perifernega živca pod kontrolo ultrazvoka (42). Sistem Magellan s pomočjo ultrazvoka avtomatsko prepozna tarčni živec in z oddaljenim upravljanjem izvede blok živca v skupnem času 3 min (43). Zdravnik je s pomočjo robota pridobil veščine za izvedbo bloka veliko hitreje kot ročno, zmanjšalo se je tudi število vbodov.

Tudi pri spinalni anesteziji je robot s pomočjo ultrazvoka natančno prepoznal ustrezni medvretenčni prostor in ustrezno globino igle, s čimer se je povečala uspešnost in učinkovitost spinalne anestezije, olajšal je tudi težavnost

izvedbe le-te pri težavni namestitvi debelih, starejših pacientov in nosečnic (44). Robot v teh primerih olajša delo s prepoznavanjem ustreznih struktur, anesteziolog pa nato vodi izvedbo same anestezije – polavtomatski sistemi.

AVTOMATSKA OPOZORILA IN RAVNANJE

Večina zapletov med anestezijo je posledica človeške nepazljivosti in okvare opreme, kar se da v večini primerov preprečiti (45). Na anesteziologovo oceno vpliva tudi utrujenost zaradi preobilice alarmov in posledično nepotrebno delo. Naprave s pomočjo umetne inteligence nadzorujejo številne spremenljivke in prepoznajo nepredvidene dogodke, kar zmanjša število lažnih alarmov. Tako so bili razviti sistemi za prepoznavo intraoperativne hipoksije, hipovolemije, nizkega minutnega volumna srca in maligne hipertermije (46). Ti sistemi zmanjšajo pojavnost zapletov kot posledica človeških dejavnikov, povečajo varnost pacientov in zmanjšajo obremenitve anesteziologov. V nujnih primerih sistemi prevzamejo tudi beleženje dogodkov in ukrepov, s čimer se izboljša kakovost pridobljenih podatkov (47). Razviti so bili tudi opomniki za dajanje antibiotikov.

ODDALJENI NADZOR

Oddaljeni nadzor izven operacijske dvorane prepreči izpostavljenost osebja sevanju ob hkratnem zagotavljanju varnosti pacienta (48). Poleg tega oddaljeni nadzor nad zdravljenjem bolečine zmanjša jakost bolečine in število zapletov njenega zdravljenja. Telemedicina omogoča konzultacije in sodelovanje s specialisti v drugih ustanovah v realnem času, zagotavlja najvišje standarde kakovosti na katerikoli lokaciji ob kateremkoli času.

OMEJITVE IN IZZIVI

Napredne tehnologije predstavljajo doprinos k varnosti pacienta in zmanjšanju obremenitev osebja. Prinašajo pa številne druge izzive:

1. vloga anesteziologa: robotska anestezija je realna prihodnost, vendar bi morale napredne naprave primarno pomagati klinikom pri preprostih in ponavljajočih se posegih, zmanjšati njihove obremenitve in jim omogočiti osredotočenje na najpomembnejše naloge. Vloga klinikov se bo spremenila, a jih tehnologija ne bo nadomestila;
2. vodenje večih operacijskih dvoran hkrati na daljavo – novi standardi oskrbe?
3. anesteziolog mora še vedno v sistem vnašati dogodke, ki jih sistem ne more zaznati avtomatsko: nenadno krvavitev, fazo operativnega posega, spremembe kliničnega statusa pacienta;
4. prekomerno zanašanje anesteziologov na naprave lahko privede do upada kliničnih veščin oz. suverenosti v izvajanju posegov. Grozi zmanjšanje sposobnosti ukrepanja v nujnih primerih in neprepoznavanje vzrokov odstopanj oz. napak;
5. manjkajo zaprtozančni sistemi za sedacijo;
6. manjkajo pravi povezani (integrativni) sistemi – spremembe v predihavanju, dovajanju tekočin in zdravil pogosto vplivajo drug na drugega;
7. avtomatske naprave so podvržene motnjam in mehanskim napakam;
8. anesteziologi bodo morali dobro poznati novo tehnologijo za ustrezno ukrepanje v primeru odstopanj;
9. nevarnost nepooblaščenega dostopa do podatkov pacientov;
10. potrebne so dodatne raziskave zanesljivosti, varnosti in učinkovitosti naprav;
11. velik izziv za regulatorje za pridobitev certifikatov za klinično uporabo (49).

ZAKLJUČKI

Anesteziologija se kot medicinska veda močno naslanja na napredek tehnologije in razvoj novih zdravil in pripomočkov. Tehnološkemu napredku mora neizogibno slediti tudi razvoj anesteziooloških veščin. Od ročnih kliničnih veščin 19.stopletja, ki so jim v 20. stoletju podporo nudile vse bolj napredne medicinske naprave, pripomočki in nova zdravila, smo se znašli pred uhajanjem veščin iz rok anesteziologa v robote podprte z umetno inteligenco. Potrebno bo razmisliti o nevarnostih in izzivih novih tehnologij ter se vprašati o prihodnji vlogi anesteziologa z zavedanjem, da tehnologija verjetno nikoli ne bo v celoti prevzela vloge človeka.

LITERATURA / REFERENCES

1. Desai MS, Desai SP. Alternate methods to teach history of anesthesia. Anesth Analg. 2014;118:438–47.
2. Dutton RP, Isaak R, Cammarata BJ, Zvara DA. The future of anesthesia practice: Pro-Pro-Pro. Adv Anesth. 2019;37:111–26.
3. Thomas CL. Taber's Cyclopedic Medical Dictionary, Philadelphia, PA: F.A. Davis: 1754.
4. John Scarborough. Roman Medicine, Ithaca, New York: Cornell University Press pp: 70-75; 1969.
5. Davison MHA. The Evolution of Anaesthesia. Park Road, Altrincham: Altrincham John Sherratt And Son; 1965.
6. Cole F. Milestones in Anesthesia; Readings in the Development of Anesthesia. Lincoln, Nebraska: University of Nebraska Press; 1965.
7. Miller RD. Miller's Anesthesia Seventh Edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
8. Burkle CW. A historical perspective on the advances. In laryngoscopy as a tool for the anesthesiologist. Anesthesiology. 2002; 96:A1166.
9. Wood Library Museum. History of Anesthesia [Internet]. Schaumburg: Wood Library Museum of Anesthesiology. [updated 2021; cited 2022 March 30].. Available from: https://www.woodlibrarymuseum.org/history-of-anesthesia/.
10. Terkawi AS, Karakitsos D, Elbarbary M, Blaivas M, Durieux ME. Ultrasound for the anesthesiologists: present and future. ScientificWorldJournal. 2013; 2013:683685.
11. Deshpande R, Akhtar S, Haddadin AS. Utility of ultrasound in the ICU. Curr Opin Anaesthesiol. 2014; 27:123–32.
12. Fulkerson JS, Moore HM, Anderson TS, Lowe RF Jr. Ultrasonography in the preoperative difficult airway assessment. J Clin Monit Comput. 2017; 31:513–30.
13. Osman A, Sum KM. Role of upper airway ultrasound in airway management. J Intensive Care. 2016; 4:52.
14. Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K, et al. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography. Intensive Care Med. 2011; 37:1488–93.
15. Biasucci DG. Lung ultrasound in intensive care unit: from knowledge gaps to future directions. Minerva Anestesiol. 2017; 83:672–4.

16. Chenaitia H, Brun PM, Querellou E, et al. Ultrasound to confirm gastric tube placement in prehospital management. Resuscitation. 2012; 83:447–51.

17. Smith A, Siassakos D, Crofts J, Draycott T. Simulation: improving patient outcomes. Semin Perinatol. 2013; 37:151–6.

18. Mushambi MC, Jaladi S. Airway management and training in obstetric anaesthesia. Curr Opin Anesthesiol. 2016; 29:261–7.

19. Blum RH, Boulet JR, Cooper JB, Muret-Wagstaff SL. Simulation-based assessment to identify critical gaps in safe anesthesia resident performance. Anesthesiology. 2014; 120:129–41.

20. Naik VN, Devito I, Halpern SH. Cusum analysis is a useful tool to assess resident proficiency at insertion of labour epidurals. Can J Anaesth. 2003; 50:694–8.

21. Samuelson ST, Burnett G, Sim AJ, et al. Simulation as a set-up for technical proficiency: Can a virtual warm-up improve live fibre-optic intubation? Br J Anaesth. 2016; 116:398–404.

22. Warren M. The approach to predictive medicine that is taking genomics research by storm. Nature. 2018; 562(7726):181-3.

23. Richard Novak. The Anesthesia Consultant [Internet]. Stanford: Richard Novak. [updated 2018 Februar 23; cited 2022 March 30]. Available from: https://theanesthesiaconsultant.com/tag/invention-of-the-oximeter/

24. Gottfredson LS. Mainstream science on intelligence: an editorial with 52 signatories, history, and bibliography. Intelligence. 1997;24:13–23.

25. Nair BG, Newman SF, Peterson GN, Schwid HA. Automated electronic reminders to improve redosing of antibiotics during surgical cases: comparison of two approaches. Surg Infect (Larchmt). 2011; 12:57–63.

26. Nair BG, Peterson GN, Neradilek MB, et al. Reducing wastage of inhalation anesthetics using real-time decision support to notify of excessive fresh gas flow. Anesthesiology 2013; 118:874–84.

27. Chau A, Ehrenfeld JM. Using real-time clinical decision support to improve performance on perioperative quality and process measures. Anesthesiol Clin. 2011; 29:57–69.

28. Weaving LM, Saied N, Hall JD, Pandharipande PP. Care bundles in the adult ICU: is it evidence-based medicine? Curr Anesthesiol Reports. 2013; 3:79e83.

29. Houthooft R, Ruyssinck J, van der Herten J, et al. Predictive modelling of survival and length of stay in critically ill patients using sequential organ failure scores. Artif Intell Med. 2015; 63:191–207.

30. Gholami B, Phan TS, Haddad WM, et al. Replicating human expertise of mechanical ventilation waveform analysis in detecting patient-ventilator cycling asynchrony using machine learning. Comput Biol Med. 2018; 97:137–44.

31. Gobet F, Clarkson G. Chunks in expert memory: evidence for the magical number four ... Or is it two? Memory. 2004;12:732–47.

32. Hashimoto DA, Witkowski E, Gao L, Meireles O, Rosman G. Artificial intelligence in anesthesiology: Current techniques, clinical applications, and limitations. Anesthesiology. 2020; 132:379–94.

33. Arora A. Robots will perform anesthesia in the near future: Comment. Anesthesiology. 2020; 133:670.

34. Kuck K, Johnson KB. The three laws of autonomous and closed-loop systems in anesthesia. Anesth Analg. 2017; 124(2):377-80.

35. Mahajan V, Samra T, Puri GD, et al. Anaesthetic depth control using closed loop anaesthesia delivery system vs. target controlled infusion in patients with moderate to severe left ventricular systolic dysfunction. J Clin Anesth. 2017; 42:106-13.

36. Brogi E, Cyr S, Kazan R, et al. Clinical performance and safety of closed-loop systems: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Anesth Analg. 2017; 124(2):446-55.

37. Hemmerling TM, Arbeid E, Wehbe M, et al. Evaluation of a novel closed-loop total intravenous anaesthesia drug delivery system: A randomized controlled trial. BJA. 2013; 110(6):1031-9.

38. Schädler D, Miestinger G, Becher T, et al. Automated control of mechanical ventilation during general anaesthesia: Study protocol of a bicentric observational study (AVAS). BMJ Open. 2017; 7(5):e014742.

39. Green D, Jonas M, Mills E. Implementation of closed-loop-assisted intra-operative goal-directed fluid therapy during surgery. EJA. 2019, 36(4):303-4.

40. Joosten A, Rinehart J, Bardaji A, et al. Anesthetic management using multiple closed-loop systems and delayed neurocognitive recovery: A randomized controlled trial. Anesthesiology. 2020; 132:253–66.

41. Wang X, Tao Y, Tao X, et al. An original design of remote robot-assisted intubation system. Sci Rep. 2018, 8(1):13403.

42. Tighe PJ, Badiyan SJ, Luria I, et al. Technical communication: Robot-assisted regional anesthesia: A simulated demonstration. Anesth Analg. 2010, 111(3):813-6.

43. Hemmerling TM, Taddei R, Wehbe M, et al. Technical communication: First robotic ultrasoundguided nerve blocks in humans using the Magellan system. Anesth Analg. 2013, 116(2):491-4.

44. Elsharkawy H, Sonny A, Chin KJ. Localization of epidural space: A review of available technologies. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2017, 33(1):16-27.

45. Pandya AN, Majid SZ, Desai MS. The origins, evolution, and spread of anesthesia monitoring standards: From Boston to across the world. Anesth Analg. 2021, 132(3): 890-8.

46. Gohil B, Gholamhhosseini H, Harrison MJ, et al. Intelligent monitoring of critical pathological events during anesthesia. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2007; 2007:4343-6.

47. White SM. Automated electronic anaesthesia records. Anaesthesia. 2016, 71(7):850-1.

48. Kamata K, Hayashi M, Nagata O, et al. Initial experience with the use of remote control monitoring and general anesthesia during radiosurgery for pediatric patients. Pediatr Neurosurg. 2011, 47(2):158-66.

49. Ruskin KJ, Ruskin AC, O'Connor M. Automation failures and patient safety. Current Opinion in Anaesthesiology. 2020, 33(6): 788-92.



2

AIRWAY OF THE FUTURE: PUMA GUIDELINES

AUTHOR:

Nicholas Chrimes

Monash Medical Centre, Melbourne, Australia

E-mail: nicholaschrimes@gmail.com

KEYWORDS:
airway management; intubation, intratracheal; interprofessional relations

SHORT SUMMARY:
This presentation will provide an overview of key aspects of the Project for Universal Management of Airways (PUMA) papers published to date, including the 'Universal guidelines for evaluating the risks of airway management' and the 'Guidelines for prevention of unrecognised oesophageal intubation'.

ABSTRACT
Airway management guidelines have traditionally been developed by societies representing specific geographical regions, to address the requirements of airway operators practising in a particular discipline and context, typically focusing on the situation where intubation is the primary goal. While such guidelines are important to highlight the requirements for safe, effective care in these defined circumstances, the existence of multiple distinct guidelines addressing closely related circumstances, can increase complexity and obscure the core underlying principles common to all these contexts. Conversely, the specificity of traditional guidelines may restrict their application outside the clinical circumstances for which they have been developed, leaving areas where airway practitioners lack specific guidance (e.g., when a supraglottic airway rather than a tracheal tube is the intended airway). Learning to apply a different guideline for each individual clinical situation has the potential to increase cognitive load, promote siloing of practice between different airway management disciplines, impede teamwork and ultimately potentially compromise patient care.

The Project for Universal Management of Airways (PUMA) aims to provide airway management guidelines that can be applied to all episodes of airway care, across boundaries of geography, clinical discipline or context. These will be published as multiple separate papers, each addressing a different phase of airway management: Creating a foundation for airway management, Evaluation of the risks of airway management, Formulation of an airway strategy, Preparation for airway management, Implementation of airway rescue and Communication of airway outcomes. In addition, a standalone guideline on Prevention of unrecognised oesophageal intubation has also been developed in cooperation with the international airway societies. A global multidisciplinary group of airway practitioners, including both airway operators and assistants, supported by human factors experts, have been involved in development of the guidelines. The intention is for the PUMA guidelines to complement existing guidelines by emphasising unifying basic principles of airway management. The expectation is that this will improve guideline implementation, promote standardisation and facilitate collaboration among airway practitioners from diverse backgrounds.



3

THE NEXT MAJOR GAME CHANGER: GASTRIC POCUS

AUTHOR:

Peter Van de Putte

Department Of Anesthesiology, Imeldaziekenhuis, Bonheiden, Belgium

E-mail: doktervdputte@gmail.com

KEYWORDS:
ultrasonography; gastric; fasting guidelines; point-of-care; aspiration pneumonia

SHORT SUMMARY:
This presentation will provide an overview of key aspects of the Project for Universal Management of Airways (PUMA) papers published to date, including the 'Universal guidelines for evaluating the risks of airway management' and the 'Guidelines for prevention of unrecognised oesophageal intubation'.

ABSTRACT
Pulmonary aspiration of gastric contents carries significant morbidity and mortality and is the leading cause of death from anesthesia airway events. Major morbidity is common among survivors. Inaccurate risk assessment is often the main cause of aspiration events. The lack of an objective tool to assess gastric content at the bedside limits risk assessment and patient management is usually based on patient history alone. Gastric ultrasound is an emerging point-of-care tool that provides bedside information on gastric content and volume. This presentation summarizes the current state of knowledge on Point-of-Care Ultrasound of gastric content with the purpose of informing aspiration risk assessment and guiding anesthetic management at the bedside. We present the I-AIM framework (Indication, Acquisition, Interpretation and Medical decision-making) that is used to summarize the content areas. This presentation spans the breath of the literature on paediatric and adult subjects and special patient populations such as obstetric and severely obese individuals.

At the end of this session, participants should know:

- Be able to apply the I-AIM framework (Indications, Acquisition, Interpretation and Medical decision making) for gastric PoCUS.
- The indications of point-of-care gastric ultrasound (GUS).
- How to acquire GUS images (patient, probe, picture and protocol considerations)
- How to identify the common sonographic appearance of a stomach that is empty, contains clear fluid, thick fluid or solid contents.
- How to calculate total gastric volume, based on the antral cross-sectional area.
- How to interpret the findings of this examination.
- Have received a scientific state-of-the art on the application of gastric PoCUS in the anaesthetic environment.

LITERATURA / REFERENCES:
1. Perlas A., Arzola C., Van de Putte P. Point-of-care Gastric Ultrasound and Aspiration Risk Assessment. A Narrative Review. Can J Anesth. 2018;65 :437-448.

2. Perlas A, Van de Putte P, Van Houwe P, Chan V. I-AIM framework for point-of-care gastric ultrasound. Br J Anaesth. 2016 Jan;116(1):7-11.

https://www.gastricultrasound.org



4

INTUBACIJA BUDNEGA PACIENTA: PRO ET CONTRA

AWAKE TRACHEAL INTUBATION: PRO ET CONTRA

AVTORICI:

Ana Pekle Golež in Ajša Ana Repar Artač

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti, Oddelek za anestezijo in perioperativno intenzivno terapijo, Ljubljana, Slovenija

E-mail: apekle@onko-i.si

KLJUČNE BESEDE:
budna intubacija; težavna oskrba dihalne poti; upogljivi bronhoskop; video-laringoskop

KRATEK POVZETEK:
Intubacija budnega pacienta je metoda izbora, ko predvidevamo, da ne bomo mogli vzdrževati proste dihalne poti in oksigenacije pacienta med poskusom intubacije. Zaradi redkih indikacij in kompleksnosti postopka se v praksi redko uporablja in je zato pogosto neuspešna. S sistematizacijo in vključenjem metode v vsakdanje delo bi lahko uspeh intubacije v budnem stanju izboljšali.

IZVLEČEK
Intubacija budnega pacienta ali budna intubacija je postopek vstavljanja dihalne cevke v sapnik s pomočjo upogljivega bronhoskopa ali video-laringoskopa pri bolniku z ohranjeno zavestjo, ki diha spontano. Uvod v splošno anestezijo sledi šele, ko je dihalna pot že zavarovana, s čimer se izognemo situaciji, ko bolnika ne moremo niti ventilirati niti oksigenirati (1). Za uspeh budne intubacije je potrebna prava indikacija, pravilno načrtovanje postopka ter priprave bolnika, ekipe, pripomočkov in zdravil. Zaradi redkih indikacij in kompleksnosti postopka se v sedanji praksi redko uporablja, zato je pogosto neuspešna. S sistematizacijo postopka in vključenjem metode v vsakdanje delo bi lahko izboljšali uspeh intubacije v budnem stanju.

KEYWORDS:
awake tracheal intubation; difficult airway management; flexible bronchoscope; video-laryngoscope

SHORT SUMMARY:
Awake intubation refers to tracheal intubation of a conscious patient. It presents a golden standard for management of a predicted difficult airway. Because of its complexity and rare_indications, it is not a subject of common practice and is often unsuccessful. Systematic and regularly use of the method in everyday work can improve its success rate.

ABSTRACT
Awake intubation refers to tracheal intubation of conscious, spontaneously breathing patient, with flexible bronchoscope or video-laryngoscope. After airway is secured, induction of general anaesthesia follows, avoiding the risk of can't ventilate-can't oxygenate situation (1). Determination of the right indication, comprehensive patient evaluation, planing and preparation of the team, equipment and medications are the key steps for the method to be successful. The procedure is currently underused due to rare indications and management complexity. Sistematic aproach to the method and inclusion of the awake intubation into everyday clinical practice can improve its success rate.

UVOD

Kljub izjemnemu tehnološkemu in farmakološkemu napredku v zadnjih desetletjih, težave in zapleti pri obravnavi težavne dihalne poti še vedno pomembno prispevajo k morbiditeti in mortaliteti zaradi anestezije (2). Analiza intubacij, ki so se končale z zapleti, je pokazala, da je bila pri skoraj 3/4 primerov pomanjkljivo ocenjena dihalna pot in/ali načrtovanje njene oskrbe (3). Številne zaplete pri predvidenih težavnih oskrbah dihalne poti

je mogoče preprečiti z budno intubacijo (BI). Bolnik z ohranjeno zavestjo in refleksi sam vzdržuje odprto dihalno pot, primerno ventilacijo in oksigenacijo, nevarnost aspiracije želodčne vsebine je bistveno manjša (4).

BI je za izvajalca stresna situacija in zahtevna po psihološki plati. Za uspešno izvedbo BI so potrebne tehnične in netehnične veščine. Pogost je pomislek o zamudnosti postopka in o pomanjkanju izkušenj. Slabša dostopnost in pomanjkljivo poznavanje sicer ustrezne opreme ter odklonilnost operaterjev do metode lahko otežijo odločitev za BI. Tudi skrb, da je metoda za bolnika neprijetna ali da bi z njo lahko škodili, ni zanemarljiva.

INDIKACIJE ZA BI

BI je metoda izbora za oskrbo predvidene težavne dihalne poti. Napoved težavnosti oskrbe je povezana s temeljito oceno dihalne poti (4).

Težavna dihalna pot je tista, pri kateri z veliko verjetnostjo pričakujemo oteženo predihavanje in vzdrževanje oksigenacije preko obrazne maske ali supraglotičnega pripomočka, težko intubacijo, težavno transtrahealno vzpostavitev dihalne poti ali vse od naštetih možnosti.

Določene anatomske značilnosti in patološka stanja kot so tumorji, stanja po obsevanju in po obsežnih kirurških posegih v otorinolaringološkem področju, omejeno odpiranje ust, omejena gibljivost vratu, patološka debelost z veliko verjetnostjo napovedujejo težko intubacijo in potrebo po BI. Oceno dopolnjujejo obposteljni testi, ki opisujejo anatomske lastnosti (Mallampatti, tiromentalna, sternomentalna razdalja, vgriz zgornje ustnice…) (5,6). Fiziološke okoliščine, kot je slaba toleranca za apneo, povečano tveganje za aspiracijo, so lahko dodatni razlog za odločitev o BI, podobno velja za hemodinamsko ogroženost - ko je dihalna pot varno oskrbljena, sledi postopen, kontroliran prehod na ventilacijo s pozitivnim tlakom (npr. tumorske mase v sprednjem mediastinumu) (7).



Slika 1: Budna intubacija pri 85 letni bolnici s številnimi pridruženimi boleznimi. Odstranjena ščitnica je tehtala 750 g (normalna ščitnica tehta 20-30 g).

Odločitev lahko olajšajo slikovne preiskave, ki so neredko pri bolniku že opravljene zaradi osnovne bolezni. Anamneza težje oskrbe dihalne poti pri predhodnih anestezijah ima lahko pomemben vpliv na obravnavo.

Kontraindikacije za BI so redke in relativne; alergije na lokalni anestetik, slabše sodelovanje bolnika, krvavitve v dihalni poti. Edina absolutna kontraindikacija je bolnikova zavrnitev postopka. Prav zato je nujno potrebno, da se bolniku postopek razloži in pove, da ga bomo uporabili, ker je zanj to najbolj varno.

Eden od pogostih pomislekov glede intubacije budnega pacienta je, da bi jo bolnik lahko doživljal kot neprijeten, travmatičen dogodek, ki bi mu sledile kasnejše psihološke posledice. V študijah so bolniki, ki so jih intubirali budne, navajali sicer več neprijetnih občutkov kot tisti, ki so jih pred intubacijo anestezirali, zlasti moteča sta bila kašelj in dušenje. Delež bolnikov, ki so se dogodka spomnili pa je bil le 20%. Kljub navedenemu se jim je zdel postopek sprejemljiv in bi ponovno pristali na takšen način intubacije, če bi bilo to potrebno oz. bolj varno. O poznih posledicah postopka niso poročali (8,9).

TEHNIČNA IZVEDBA

Uspešna BI se prične s skrbnim načrtovanjem postopka, ki obsega tudi načrtovano ravnanje v primeru neuspeha metode. Določiti je treba mejo, sprožilni dejavnik, pri katerem se preide na rezervni načrt in kdo ga bo izvedel. Z načrtom mora biti seznanjena celotna ekipa, ki s tem dobi tudi pooblastilo, da na tak dogodek opozori. Če je mogoče, naj bo v pripravljenosti zdravnik, anesteziolog, ki ima izkušnje z BI (4). Načrt zajema tudi pripravo pripomočkov in zdravil za primarni in rezervni načrt.

Pri izvedbi BI sta se video-laringoskop (VL) in upogljivi bronhoskop (UB) izkazala kot primerljiva pripomočka. Randomizirane kontrolirane študije in njihove metaanalize so pokazale, da je uspešnost obeh tehnik primerljiva, ravno tako zadovoljstvo bolnikov in anesteziologov, čas uvajanja dihalne cevke pa je bil z VL krajši kot z UB (10,12).

Večino BI je mogoče opraviti z enim ali drugim pripomočkom, v določenih primerih pa ima eden prednost pred drugim. Tak primer je omejeno odpiranje ust, ko ima UB prednost pred VL. V primeru neuspešnega postopka BI je verjetno smiselno ob ponovnih poskusih intubacije uporabiti alternativni instrument.

Dostopnost VL je vse boljša, domači so postali tudi v rokah manj izkušenih izvajalcev, saj je učna krivulja ravnanja z njimi precej krajša in bolj strma kot pri UB (11). Omogočajo boljši pregled dihalne poti in lažjo orientacijo, uporabnejši so v primeru poškodb ali krvavitev v dihalnih poteh.

Bronhoskopija in intubacija z UB je relativno zapleten postopek in to spretnost je potrebno redno vzdrževati. UB potrebuje manj prostora in se bolje prilagaja dihalni poti, omogoča intubacijo skozi nos ali skozi usta z omejenim odpiranjem (13).

Oksigenacija, topična anestezija dihalne poti in sedacija pacienta so ključni ukrepi za varno, uspešno in pacientu prijazno izvedbo budne intubacije.

Pred in med postopkom je potrebno zagotoviti dobro oksigenacijo. V vseh fazah intubacije pacientu dodajamo kisik, če je mogoče s sistemom za dovajanje O_2 z visokimi pretoki (ang. high flow oxygen), alternativno pa z nosnim katetrom skozi nos ali skozi usta, s pretokom vsaj 15 l/min (25). S tem se v primeru zapletov, depresije dihanja, obdobij apneje, se tako pridobi čas za ponovno vzpostaviev ventilacije, zlasti če je tveganje za hipoksijo povečano (sedacija, spremljajoče bolezni) (14,15).

Uspešnost BI je v veliki meri pogojena z zadostno lokalno anestezijo dihalne poti, ki preprečuje bolečino, laringospazem in kašelj ob uvajanju dihalne cevke. Enostavna in učinkovita je topična aplikacija lokalnega anestetika. Pri tem so lahko v pomoč preprosti pripomočki, ki so del vsakodnevne anesteziologove opreme; inhalacija s pomočjo obrazne maske, gobice prepojene z anestetikom, lidokain v pršilu, na trgu pa so dostopne tudi bolj sofisticirane, industrijske priprave za fino razprševanje lidokaina, ki jih večinoma poganja tok kisika (18). Pomembneje od načina aplikacije je, da so temeljito zajeti vsi deli dihalne poti.

Živčni bloki se glede na smernice večinoma opuščajo zaradi večjega tveganja za zaplete, pa tudi za paciente so neprijetni (16). Izjema je traslaringealna injekcija LA skozi krikotiroidno membrano, s katero dosežemo dobro anestezijo supra in infraglotičnega predela.

Lidokain je med lokalnimi anestetiki najprimernejši, ker ima najboljši varnostni profil. Primeri toksičnosti lidokaina po topični aplikaciji za budno intubacijo so redki. Pri tem gre najpogosteje za pomanjkljiv nadzor nad količino apliciranega zdravila in uporabo pri polimorbidnih bolnikih (17).

Sedacija ima anksiolitično, analgetično in amnestično funkcijo. Zmanjšuje sproščanje kateholaminov ob intenzivni nociceptivni stimulaciji, ki jo povzroči intubacija. Globoka sedacija ogroža prehodnost dihalne poti in spontano ventilacijo, poveča tveganje za aspiracijo in poslabša kooperabilnost bolnika (18,19). Sedacija ne more nadomestiti dobre lokalne anestezije dihalne poti, znatno pa izboljša pogoje za intubacijo in bolnikovo udobje. Praviloma zdravil za sedacijo zaradi lažjega nadzora ne kombiniramo, v literaturi se kot najprimernejša v ta namen omenjata remifentanil in deksmedetomidin.

Remifentanil, apliciran v načinu TCI (ang. target-controlled infusion), zagotavlja dobre intubacijske pogoje, ne povzroča hemodinamske nestabilnosti, deluje kot antitusik, pojav respiratorne depresije pa je odvisen od odmerka. Amnezija sicer ni zelo izrazita, vendar se bolniki dogodka ne spominjajo kot neprijetnega (20). Tarčna koncentracija remifentanila 3,2 (2,8-3,5) ng/ml običajno zadostuje za sedacijo pri BI (21).

Deksmedetomidin ima simpatikolitične lastnosti, poleg anksiolitičnega in analgetičnega delovanja povzroča sedacijo brez respiratorne depresije. Deluje kot antisialogog, amnezija pri isti stopnji sedacije je izrazitejša kot pri remifentanilu (19). Z bolusnim odmerkom 1 mcg/kg, ki mu sledi vzdrževalna infuzija 0,7 mcg/kg/h, dosežemo primerno sedacijo za BI (22,23).

Za hitro poglobitev sedacije sta primerna midazolam in remifentanil. Sta kratkodelujoči zdravili, njuno delovanje pa se lahko prekine z antidotom.

Za uspešno izvedbo BI je priporočeno sodelovanje dveh zdravnikov, kjer drugi s pomočjo različnih manevrov pomaga vzdrževati prosto dihalno pot.

KDO IZVAJA BI IN KAKO SE JE NAUČITI

BI je varna in uspešna metoda, z deležem neuspeha okoli 2% (24), zato sodi v nabor veščin vsakega anesteziologa, neodvisno od starosti ali dolžine delovne dobe. Učenje te metode je ponekod umeščeno v čas specializacije (1). Zaradi relativno redkih možnosti izvedbe je veščine na tem področju težko pridobiti.

S standardizacijo postopka, priporočili in s pomočjo varnostnih seznamov postane metoda bolj strukturirana, kar lahko olajša odločitev in navdušenje za postopek pri izvajalcih. V začetku je primeren trening na modelih

in simulatorjih. Smiselna je uporaba naprednejših pripomočkov, VL/UB pri nezapletenih intubacijah, na mestu je tudi razširitev indikacij za BI, ob privolitvi pacienta morda tudi za namen učenja (11). Naprednejša tehnologija lahko izboljša varnost v medicini, a le če se uporablja v zadostni meri in dovolj pogosto.

V načrtu ukrepov je potrebno predvideti tudi možnost neuspele BI. Načeloma se poseg odloži. Če to ni mogoče, so nadaljnje možnosti intubacija po indukciji splošne anestezije, vstavitev supraglotičnih pripomočkov ali invazivna vzpostavitev dihalne poti na vratu (konikotomija,trahetomija) (1,4).

KONTRA	BUDNA INTUBACIJA	PRO
postopek je zapleten		postopek je varen – glede na pričakovano težko oskrbo dihalne poti, manj zapletov težkih intubacij
težaven za učenje		Z uporaba modelov, simulatorjev se izboljša baza znanja, Z razširitevijo indikacij se poveča število primerov
predstavlja trpljenje za bolnike		večina bolnikov se dogodka ne spominja, bolniki so se po razlagi o potrebnosti BI počutili varneje in v dobrih rokah,ni bilo kasnih psiholoških posledic
nevarnost zapletov		Pogostost zapletov 0-15%, vendar v večini blagi, neuspeh do 2%
dolgotrajnost postopka		Dolgotrajnost je relativen pojem, s pogostejšo uporabo in standardizacijo se postopek skrajšuje
potrebni posebni pripomočki		
KONTRA	**VIDEOLARINGOSKOP**	**PRO**
Nujno je možnost odpiranja ust vsaj za 2 cm Potrebno je več prostora v ustih		dobra dostopnost, nižja cena
Bolj neprijeten za bolnika		razširjena uporaba, udomačenost med uporabniki
Ni primeren za nazalno intubacijo		omogoča boljšo preglednost dihalne poti in boljšo orientacijo
KONTRA	**UPOGLJIVI BRONHOSKOP**	**PRO**
Daljša in položnejša krivulja učenja, Težavno vzdrževanje spretnosti		Primeren za nazalno intubacijo
Slabša dostopnost instrumenta		v dihalnih poteh zavzema manj prostora
Uporaba manj vsakdanja		Bolje se prilagaja dihalni poti

KONTRA	SEDACIJA	PRO
Nevarnost zapletov-zastoj dihanja, aspiracija, hipoksija,		Izboljša pogoje za intubacijo
Lahko poslabša kooperabilnost bolnika		Izboljša prenosljivost postopka za bolnika
		Izboljšana hemodinamska stabilnost

ZAKLJUČEK

BI je najvarnejši način obravnave pričakovane težke dihalne poti pri bolnikih, kjer pričakujemo težave pri predihavanju ali oksigenaciji po indukciji splošne anestezije. Z njo se izognemo neuspešni intubaciji in njenim težkim posledicam.

Je zelo uspešna metoda, z deležem neuspešnih intubacij do 2%. Čeprav se zdi na prvi pogled stresna za bolnika in zdravnika, so njene prednosti nesporne. Bolniki razumejo in sprejmejo takšen način obravnave, če jim pojasnimo, da je ta metoda za njih najbolj varna.

Skrbno načrtovanje in priprava na poseg, sodelovanje bolnika in dobra komunikacija v ekipi so pogoj za uspešno izvedbo postopka. Opraviti jo je mogoče z različnimi pripomočki in zdravili. Za izboljšanje pogojev in lažje prenašanje pri bolniku pa so ključni zdravnikova izkušenost, dobra oksigenacija, lokalna anestezija dihalne poti in primerna raven sedacije.

Poenotenje metode naredi vsako stopnjo in končni izzid BI bolj predvidljiv, s tem pa se poveča tudi njena uporaba v vsakdanji praksi. Omogoča primerjavo primerov, zaznavanje odstopov in nakaže potrebne izboljšave.

V razvitem svetu je pogostost uporabe budne intubacije 0,3%, podoben odstotek smo zabeležili tudi na Onkološkem inštitutu. Med zdravniki je prag za uporabo BI precej raznolik, cilj in načrt pa uporaba metode vsakič, ko je indicirana. Razširjenost uporabe BI lahko postane kazalnik kakovosti dela pri obravnavi težavne dihalne poti, svoje mesto pa mora najti tudi v programu neprekinjenega poklicnega izobraževanja.

LITERATURA / REFERENCES

1. 1-Ahmad K. El-Boghdadly, R. Bhagrath, Hodzovic, A. F. McNarry, F. Mir, E. P. O'Sullivan, A. Patel, M. Stacey, D. Vaughan Difficult Airway Society guidelines for awake tracheal intubation (ATI) in adults. Anaesthesia 2020, 75, 509–528)

2. Schiff JH, Welker A, Fohr B, et al. Major incidents and complications in otherwise healthy patients undergoing elective procedures: results based on 1.36 million anaesthetic procedures. British Journal of Anaesthesia 2014; 113: 109–21

3. Joffe AM, Aziz MF, Posner KL, Duggan LV, Mincer SL, Domino KB. Management of Difficult Tracheal Intubation: A Closed Claims Analysis. Anesthesiology. 2019 Oct;131(4):818-829.

4. Adam Law, MD and all, Canadian Airway Focus Group updated consensus-based recommendations for management of the difficult airway: part 2. Planning and implementing safe management of the patient with an anticipated difficult airway. Can J Anesth/J Can Anesth (2021) 68:1405–1436

5. Roth D, Pace NL, Lee A, et al. Bedside tests for predicting difficult airways: an abridged Cochrane diagnostic test accuracy systematic review. Anaesthesia 2019; 74: 915– 28.

6. Law JA, Duggan LV. The airway assessment has come of age-or has it? Anaesthesia. 2019 Jul;74(7):834-838. doi: 10.1111/anae.14658. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30963548.

7. M. F. Aziz, M. S. Kristensen From variance to guidance for awake tracheal intubation, Anaesthesia 2020; 75,442-446

8. Didde T. Schnack, Michael S. Kristensen and Lars S. Rasmussen Patients' experience of awake versus anaesthetised orotracheal intubation: a controlled study, Eur J Anaesthesiol 2011;28:438–442

9. Knudsen et al. Awake intubation creates feelings of being in a vulnerable situation but cared for in safe hands: a qualitative study, BMC Anesthesiology (2016) 16:71

10. Alhomary M, Ramadan E, Curran E, Walsh SR. Videolaryngoscopy vs. fibreoptic bronchoscopy for awake tracheal intubation: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia. 2018 Sep;73(9):1151-1161.

11. Fitzgerald E, Hodzovic I, Smith AF. 'From darkness into light': time to make awake intubation with videolaryngoscopy the primary technique for an anticipated difficult airway? Anaesthesia. 2015 Apr;70(4):387-92.

12. Moore A, Schricker T. Awake videolaryngoscopy versus fiberoptic bronchoscopy. Curr Opin Anaesthesiol. 2019 Dec;32(6):764-768.

13. El-Boghdadly, K., Onwochei, D.N., Cuddihy, J. and Ahmad, I. (2017), A prospective cohort study of awake fibreoptic intubation practice at a tertiary centre. Anaesthesia, 72: 694-703.

14. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. Ann Emerg Med. 2012 Mar;59(3):165-75. e1.

15. Badiger S, John M, Fearnley RA, Ahmad I. Optimizing oxygenation and intubation conditions during awake fibre-optic intubation using a high-flow nasal oxygen-delivery system. Br J Anaesth. 2015 Oct;115(4):629-32. doi: 10.1093/bja/aev262. Epub 2015 Aug 7.

16. Kostyk P, Francois K, Salik I (July 11, 2021) Airway Anesthesia for Awake Tracheal Intubation: A Review of the Literature. Cureus 13(7): e16315.

17. El-Boghdadly Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives, Local and Regional Anesthesia 2018:11 35–44

18. K. El-Boghdadly I. Ahmad The safety of topical lidocaine for awake tracheal intubation: a reply, Anaesthesia 2020, 75, 1261–1262

19. Kevin D. Johnston Conscious sedation for awake fibreoptic intubation: a review of the literature, Can J Anesth/J Can Anesth (2013) 60:584–599

20. Vennila R, Hall A, Ali M, Bhuiyan N, Pirotta D, Raw DA. Remifentanil as single agent to facilitate awake fibreoptic intubation in the absence of premedication. Anaesthesia 2011; 66: 368–72.

21. Rai MR, Parry TM, Dombrovskis A, Warner OJ. Remifentanil target-controlled infusion vs propofol target-controlled infusion for conscious sedation for awake fibreoptic intubation: a double-blinded randomized controlled trial. Br J Anaesth 2008; 100(1): 125-30

22. Alfieri et al Dexmedetomidine in the Management of Awake Fiberoptic Intubation, The Open Anesthesia Journal, 2019, Volume 13,1-5

23. Hu R, Liu JX, Jiang H. Dexmedetomidine versus remifentanil sedation during awake fiberoptic nasotracheal intubation: a double-blinded randomized controlled trial. J Anesth 2013; 27(2): 211-7.

24. Law JA, Morris IR, Brousseau PA, de la Ronde S, Milne AD. The incidence, success rate, and complications of awake tracheal intubation in 1,554 patients over 12 years: an historical cohort study. Can J Anaesth. 2015 Jul;62(7):736-44.

25. Cook, T.M. (2018), Strategies for the prevention of airway complications – a narrative review. Anaesthesia, 73: 93-111.

26. Apfelbaum JL, and all, 2022 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway. Anesthesiology. 2022 Jan 1;136(1):31-81.



5

OSKRBA DIHALNE POTI V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE JE ZMERAJ IZZIV: KAKŠEN JE NAJBOLJ VAREN PRISTOP?

AIRWAY MANAGEMENT IN THE ICU IS ALWAYS CHALLENGING: WHAT IS THE SAFEST WAY OF DOING IT?

AVTORICA:

Gordana Taleska Štupica

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-mail: taleskagordana@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
oskrba dihalne poti; endotrahealna intubacija; kritično bolni; enota intenzivne terapije; neinvazivna ventilacija

KRATEK POVZETEK:
Oskrba dihalne poti pri bolnikih v Enoti intenzivne terapije (EIT) je postopek, ki rešuje življenje, lahko pa je tudi sama zase življenjsko ogrožajoča.Vzdrževanje odprte dihalne poti, ustrezno predihavanje in izmenjava plinov v pljučih so pri teh bolnikih zelo pomembni. Oskrba dihalne poti v EIT se bistveno razlikuje od rutinske endotrahealne intubacije v operacijski sobi. Zdravniki – intenzivisti morajo poznati opremo in tehnike za vzdrževanje in zavarovanje dihalne poti.

IZVLEČEK
Oskrba dihalne poti pri bolnikih v Enoti intenzivne terapije (EIT) lahko reši življenje, lahko pa je tudi nevarna za bolnikovo življenje. Kritično bolni v EIT pogosto potrebujejo endotrahealno intubacijo. Ti bolniki se razlikujejo od elektivnih kirurških bolnikov, ker imajo pogosto hudo respiratorno odpoved, so hemodinamsko nestabilni, občutljivejši na stranske učinke anestetikov, niso tešči in imajo srčne ali cerebrovaskularne bolezni. Oskrba dihalne poti zunaj operacijske dvorane ima zato večjo stopnjo hujših zapletov, kot so huda hipoksija, hemodinamski kolaps, srčni zastoj in smrt. Poleg tega je pogostnost težke intubacije visoka v primerjavi z elektivno intubacijo v operacijski sobi.To je posledica pomanjkljivega usposabljanja, nadzora in pomoči, slabšega prepoznavanje ogroženih pacientov, pomanjkljivega načrtovanja in same izvedbe rezervne strategije, pomanjkanja razpoložljive opreme ter monitoringa (kapnografije). Drugi dejavniki, ki bi lahko povečali incidenco neželenih dogodkov, vključujejo nujno potrebo po endotrahealni intubaciji, ki preprečuje ustrezno pripravo, in običajno omejen fizični prostor okoli postelj na oddelkih za intenzivno terapijo. V skladu s tem so bile predlagane smernice za trahealno intubacijo v EIT, ki temeljijo predvsem na učinkovitejši preoksigenaciji ter povečanju uspešnosti prvega poskusa intubacije.

KEYWORDS:
airway management; endotracheal intubation; critically ill; Intensive care unit; non-invasive ventilation

SHORT SUMMARY:
Airway management in critically ill patients may be life-saving or life-threatening. Maintenance of patent airway, adequate ventilation, and pulmonary gas exchange are very important in these patients. Airway management in intensive care unit differs significantly from routine endotracheal intubation in the operating room. Critical care physicians should be familiar with the equipment and the techniques to maintain and secure the airway.

ABSTRACT
Airway management in intensive care patients can be life-saving or life-threatening. Critically ill patients in the intensive care unit (ICU) often need endotracheal intubation. These patients differ from elective surgical patients intubated in the operating theatre: they often present with severe respiratory failure, are hemodynamically unstable, more sensitive to the side effects of anesthetics, frequently not fasted, and have cardiac or cerebrovascular diseases. Airway management outside the operating room has a high rate of major complications, such as severe hypoxia, hemodynamic collapse, cardiac arrest, and death. In addition, the incidence of difficult

intubation is high compared to elective intubation in the operating room. Lack of training, supervision and assistance, failure to identify at-risk patients, failure to plan and implement a contingency strategy if necessary, and lack of available equipment are the most important risk factors that can be reversed. Other factors that could increase the incidence of adverse events include the urgent need for endotracheal intubation preventing proper preparation, and the usually limited physical space around ICU beds. Accordingly, guidelines for tracheal intubation in ICU were proposed, which are mainly based on more effective preoxygenation and increasing the success rate of the first intubation attempt.

UVOD

Oskrba dihalne poti, vključno z endotrahealno intubacijo, je pogost in sestavni del obravnave kritično bolnih. Kritično bolni imajo zmanjšano kardiorespiratorno rezervo, kar vodi v zmanjšano toleranco za apneo. Pri podaljšani intubaciji imajo tudi edem dihalne poti, kar otežuje laringoskopijo. Pogoste so tudi logistične težave kot so pomanjkanje razpoložljive opreme ter monitoringa, nenazadnje tudi primanjkljaj usposabljanja, nadzora in pomoči. Težka intubacija (angl. difficult airway) je po definiciji klinično stanje, kjer ima izkušen anesteziolog težave pri predihavanju z obrazno masko, endotrahealni intubaciji ali obeh, in katerih razrešitev je odvisna od njegove izkušenosti, specifičnosti bolnika, vrste operacije in klinične situacije. Težka intubacija je pogosto povezana z življenjsko nevarnimi zapleti. V nedavni prospektivni opazovalni raziskavi, ki je ocenjevala prakso intubacije pri kritično bolnih v 29 državah, so se neželeni učinki po intubaciji pojavili pri 45,2% bolnikov, in sicer kardiovaskularna nestabilnost pri 42,6%, huda hipoksemija pri 9,3% in srčni zastoj pri 3,1% (Russotto in sod., 2021). Možnost hujših zapletov se še posebej poveča po verčkratnih neuspešnih poskusih intubacije. Prav zato je naš cilj povečati uspešnost prvega poskusa intubacije. Nedavna prospektivna opazovalna raziskava na 1.513 urgentnih endotrahealnih intubacijah je pokazala, da se je uspeh prvega poskusa intubacije povečal s kombinacijo fiziološke optimizacije in uporabe pravilnih pristopov in pripomočkov za oskrbo dihalne poti (Pacheco in sod., 2021).

OSREDNJE BESEDILO

Težave z oskrbo dihalne poti še vedno predstavljajo najpogostejši vzrok za obolevnost in smrtnost kot posledica anestezije. To še toliko bolj velja za kritično bolne, kjer srčni zastoj povezan z intubacijo predstavlja neodvisen dejavnik tveganja za umrljivost v 28 dneh.

Leta 2011 se je v Združenem kraljestvu začel Četrti nacionalni revizijski projekt – NAP4 (ang. Fourth National Audit Project), za oceno obolevnosti in umrljivosti povezanih z intubacijo. Projekt je poročal o velikih pomanjkljivostih v klinični praksi, kot so slabo prepoznavanje ogroženih bolnikov, slabo načrtovanje, nedostopnost usposobljenih zdravnikov in opreme, zlasti med dežurnimi urami, in pomanjkanje – ali nepravilna interpretacija – kapnografije. Kot neposreden odgovor na NAP4 je Združenje za težko dihalno pot (ang. Difficult Airway Society) leta 2018 objavilo Smernice za endotrahealno intubacijo oziroma oskrbo dihalne poti pri kritično bolnih odraslih (Higgs in sod., 2018). Te smernice vsebujejo napotke za optimizacijo oksigenacije, oskrbo dihalne poti in endotrahealno intubacijo pri kritično bolnih. Smernice temeljijo na trdnih dokazih, tam, kjer so na voljo, in so dopolnjene s soglasnim mnenjem strokovnjakov, kjer je jasnih dokazov manj.

Te smernice prepoznavajo, da je treba za boljše rezultate pri oskrbi dihalne poti vsili namenit večjo pozornost človeškim dejavnikom in ne zgolj uvedbi novih pripomočkov ali izboljšanju tehnične usposobljenosti. Poudarjajo vlogo ekipe, skupni miselni model, načrtovanje in komunikacijo med celotno oskrbo dihalne poti. Poudarjen je primat oksigenacije, vključno s pre- in peri-oksigenacijo. Priporoča se spremenjen pristop hitrega zaporedja (ang. rapid sequence).

Optimalna oskrba je predstavljena v algoritmu, ki združuje načrta B in C, ki vključuje elemente pristopa *Vortex*. Namreč, da bi se izognili zamudam in fiksiranju pri izvajanju nalog, so pomembni omejeno število poskusov, takojšnje prepoznavanje neuspeha in prehod na naslednji korak algoritma. »Spiralni pristop« oz. »Vortex approach« je nov predlog univerzalnega algoritma za enostavnejše razumevanje in pristop k oskrbi dihalne poti v vseh primerih. »Spiralni pristop« predstavlja strukturno in vizualno enostavno kognitivno orodje, ki je uporabno v vseh primerih oskrbe težavne dihalne poti ter velja za celoten tim in s tem olajša proces odločanja ter potencialno izboljša kvaliteto oskrbe. Osnovna premisa »Spiralnega pristopa« k oskrbi dihalne poti je dejstvo, da se zdravnik za začetno zadovoljitev kritične oksigenacije lahko odloči med tremi osnovnimi in enakovrednimi pristopi oz. skupinami pripomočkov; t.j., odloči se lahko med endotrahealno intubacijo, uporabo supraglotičnih pripomočkov ali uporabo obrazne maske in dihalnega balona. Ob morebitnem neuspehu katere izmed izbranih metod (trikratni poizkus vsake izmed tehnik; npr.endotrahealna intubacija), »Spiralni pristop« zdravnika opominja, da mora nadaljevati z eno izmed preostalih alternativ. Ob neuspehu vseh treh skupin pripomočkov je indicirana kirurška oskrba dihalne poti, na kar opominja osrednje mesto te tehnike v vizualni strukturi »Spiralnega pristopa«.

Pri kritično bolnih lahko dejavniki pacienta preprečijo standardno oceno dihalne poti. Kritična bolezen in njena obravnava lahko anatomsko »normalne« dihalne poti »fiziološko oteži«. Tekočinska resuscitacija, sindrom kapilarnega uhajanja tekočin, mehansko predihavanje v trebušnem položaju (ang. Prone position) in dolgotrajna intubacija prispevajo k edemu in deformaciji dihalne poti. Intubacija v budnem stanju pri takem bolniku ne pride v poštev. Prav zato je še toliko bolj pomembna izkušnja izvajalca, medsebojno sodelovanje osebja ter uporaba naprednih pripmočkov za oskrbo dihalne poti.

Za reševanje svojevrstnih izzivov pri kritično bolnih te smernice obravnavajo pripravo multidisciplinarnega tima in okolja, prilagojeno oceno dihalne poti, preoksigenacijo in dovajanje kisika med intubacijo (opisano kot »peroksigenacija«), oskrbo hemodinamike, vlogo hitrega zaporedja za indukcijo, optimalno laringoskopijo, vključno z videolaringoskopijo, poenotenje načrtov B in C, izbiro nujne FONA (ang. front-of-neck access) in več posebnih okoliščin. Smernice ne obravnavajo indikacij za intubacijo.

ČLOVEŠKI DEJAVNIKI

Človeški dejavniki vključujejo vplive okolja, vedenje ekipe in individualno učinkovitost ter so najpogostejši vzrok za zdravniške napake glede na izsledke NAP4. Pomanjkljivosti človeških dejavnikov, kot so pomanjkljiva priprava pacientov, neustrezni pregledi opreme ali odstopanje od protokola se pojavijo v do polovici kritičnih incidentov v EIT. Najpogostejša je bila izguba zavedanja o situaciji (slabo predvidevanje in neoptimalno odločanje).

Dihalno pot mora oskrbeti ustrezno usposobljen operater, ki lahko prevzame vlogo vodje ekipe. Sprožilec za pridobitev dodatne strokovne pomoči, povezane z oskrbo dihalne poti in kako to storiti, je treba pojasniti v navodilih celotnemu timu. Priporočljivo je, da se klic na pomoč opravi ob prvi priložnosti in izrecno po enem neuspešnem poskusu intubacije. Strokovna pomoč je lahko svojevrstna za postopek in ne odraža starosti oziroma službenih let (npr. ORL kirurg). Posegi strokovnjaka lahko vključujejo: še en poskus intubacije, še en poskus vstavitve supraglotičnega pripomočka, še en poskus predihavanja z obrazno masko, FONA, usmerjanje drugih članov ekipe.

OCENJEVANJE

Ocena dihalne poti mora vključevati tveganje za težko intubacijo, možnost uporabe rešilnih pristopov za oskrbo težke dihalne poti, ter tveganje za aspiracijo. Fizikalni znaki imajo nizko napovedno vrednost za težko intubacijo.

Prav zato je bila na podlagi rizičnih dejavnikov pacienta, bolezni in izvajalca uvedena ocena tveganja za oskrbo dihalne poti kritično bolnih imenovana MACOCHA (Tabela 1).

Za identifikacijo krikotiroidne membrane je priporočljiva tehnika 'ročnega stisa laringsa' (ang. 'laryngeal handshake' technique). Ultrazvok je natančnejši od palpacije, saj določa velikost krikotiroidne membrane, globino, deviacijo, prekrivajoče krvne žile ali ščitnično tkivo in je lahko koristna, če čas to dopušča. Kadar obstaja sum na patologijo grla (npr. supraglotitis ali tumor grla), je nasendoskopija bistvenega pomena pri načrtovanju oskrbe.

Tabela 1: Ocena MACOCHA: od 0 (lahko) do 12 (zelo težko).
Prirejeno iz: De Jong A, Molinari N, Terzi N, et al. Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit: development and validation of the MACOCHA score in a multicenter cohort study. Am J Respr Crit Care Med 2013; 187: 832–9.

Dejavniki	Točke
Dejavniki, povezani s pacientom	
Mallampati razred III ali IV	5
Sindrom obstruktivne apneje v spanju	2
Zmanjšana mobilnost vratne hrbtenice	1
Omejeno odpiranje ust <3 cm	1
Dejavniki, povezani z boleznijo	
Koma	1
Huda hipoksemija (SpO2 <80 %)	1
Dejavnik, povezan z operaterjem	
Zdravnik neanesteziolog	1
Skupaj	12

NAČRT A: PRIPRAVA, OKSIGENACIJA, INDUKCIJA, PREDIHAVANJE Z OBRAZNO MASKO IN INTUBACIJA – PREOKSIGENACIJA

Kritično bolni bolniki so edinstveno nagnjeni in občutljivi na hipoksemijo, vendar so »standardne« metode preoksigenacije le delno učinkovite. V odsotnosti respiratorne odpovedi preoksigeniramo s tesno prilegajočo se obrazno masko z 10–15 litri/min 100% kisika za 3 minute. Ustrezno preoksigenacijo po možnosti merimo z uporabo koncentracije kisika na koncu ekspirija (>85%). Pri hipoksičnih bolnikih sta lahko koristna CPAP (Stalni pozitivni tlak v dihalnih poteh, ang. continuous positive airway pressure) in neinvazivna ventilacija. Izboljšanje oksigenacije je bilo dokazano z uporabo neinvazivne ventilacije s CPAP (5–10 cmH_2O) in tlačno podporo (za dihalni volumen 7–10 ml/kg). CPAP zmanjša absorpcijske atelektaze, povezane z dihanjem 100 % kisika. Lahko pa pride tudi do napihnjenosti želodca, ko tlak v dihalnih poteh preseže 20 cmH_2O.

Nazalna oksigenacija preko standardnih nosnih kanil se lahko uporablja tako med pre- kot per-oksigenacijo. Alternativa je nazalna oksigenacija z visokim pretokom (ang. high flow nasal oxygen - HFNO) s pretoki med 30–70 litri/min, čeprav je kontraindicirana pri hudi poškodbi obraza ali sumu na zlome lobanjskega dna.

HFNO podaljša varen čas apneje in je bil raziskan za preoksigenacijo pri kritično bolnih. Trenutni dokazi ne kažejo nobene škode, vendar nobenih koristi za izid od uporabe HFNO, in čeprav so privlačni, zaradi omejitve razpoložljivih raziskav dokazi niso prepričljivi. Bolnike, ki že prejemajo neinvazivno ventilacijo, CPAP ali HFNO, je treba nemudoma intubirati, ko postane očitno, da so te modalitete neuspešne; zamuda lahko privede do globoke hipoksemije med intubacijo.

OKSIGENACIJA MED INTUBACIJO: PEROKSIGENACIJA

Z nastopom apneje in živčno-mišične blokade pride do kolapsa alveolov, in če se ne zdravi, vodi do hipoksemije. Dostava kisika preko standardnih nosnih ali bukalnih kanil pri 15 litrih/min zagotavlja visoke hipofaringealne koncentracije kisika med apnejo in je še vedno delno učinkovita pri ravneh intrapulmonalnega šanta do 35%. Med poskusi intubacije je priporočljivo uporabiti nosni kisik pri 15 litrih/min ali HFNO. Predihavanje s CPAP preko obrazne maske lahko izboljša oksigenacijo, podaljša čas apneje in kaže na enostavnost predihavanja preko obrazne maske. Če predihavanje z obrazno masko med poskusi intubacije ni uspešno je potrebno uporabiti rešilno dihalno pot z uporabo supraglotičnih pruipomočkov druge generacije; to je načrt B/C.

UVOD V ANESTEZIJO

Številni kritično bolni bolniki so izpostavljeni tveganju za aspiracijo želodčne vsebine in v teh smernicah je poudarjen pristop «modificiranega» hitrega zaporedja (ang. rapid sequence induction – RSI). Priporočljiva je uporaba preoksigenacije, optimalnega pozicioniranja, intravenske indukcije in hitro delujočega nevromuskularnega relaksansa, previdnostnih ukrepov proti pljučni aspiraciji, peroksigenacije, ventilacije z obrazno masko s CPAP, laringoskopskih tehnik, katerih cilj je maksimalni uspeh prvega poskusa intubcije in potrditev uspešne intubacije s kapnografijo.

Izbira zdravil za indukcijo narekuje hemodinamsko stanje bolnika; ketamin je vse bolj priljubljen v večini primerov. Sočasna indukcija s hitro delujočimi opioidi omogoča uporabo nižjih odmerkov hipnotikov, kar zagotavlja kardiovaskularno stabilnost in zmanjša spremembe intrakranialnega tlaka. Priporočljiva je uporaba mišičnega relaksansa, saj s tem zmanjšamo zaplete med intubacijo pri kritično bolnih. Izogibanje mišičnega relaksansa je povezano z več težavami. Rokuronij je lahko bolj racionalna izbira pri kritično bolnih, saj zagotavlja podobne intubacijske pogoje kot sukcinilholin in ga je mogoče antagonizirati s sugamadexom, vendar to ne odpravi obstrukcije dihalne poti.

VIDEOLARINGOSKOPIJA PRI KRITIČNO BOLNIH

V zadnjih letih je bilo pridobljenih vse več dokazov, ki primerjajo dva pristopa k endotrahealni intubaciji – direktno laringoskopijo in indirektno videolaringoskopijo, vključno z njeno uporabo v EIT. Videolaringoskop bi moral biti na voljo za vse intubacije kritično bolnih, ker poveča kot gledanja (pomembno za spredaj ležeče grlo, edem zgornje dihalne poti). Zaradi prisotnosti ekrana omogoča sodelovanje celotne ekipe, kar skrajša potrebni čas za intubacijo in posledično trajanje apneje. Če ima možnost uporabe anatomsko ukrivljene žlice lahko izboljšamo intubacijo tudi pri omejenem odpiranju ust in retrofleksiji glave. Zaradi vsega naštetega se z uporabo videolaringoskopa možnost neuspešne intubacije zmanjša kar postavlja videolaringoskopijo na mesto primarnega pripomočka za oskrbo dihalne poti kritično bolnega.

POTRDITEV INTUBACIJE

Za potrditev intubacije je obvezna uporaba kapnografije. Odsotnost prepoznavne krivulje kaže na neuspešno intubacijo, razen če se dokaže drugače. Med srčnim zastojem učinkovito kardiopulmonalno oživljanje vodi do slabše zaznavne, a prepoznavne kapnografske krivulje. Redko je lahko odsotnost kapnografske krivulje povzročena z obstrukcijo tubusa (npr. hud pljučni edem, hud bronhospazem ali kri), z izločki ali vodo v krogu kapnografa, vendar je treba vedno na začetku domnevati, da je prišlo do intubacije v požiralnik in le-to izključiti. Bronhoskopija preko tubusa lahko potrdi endotrahealno intubacijo. Avskultacija in opazovanje gibanja prsne stene sta nezanesljiva znaka, zlasti pri kritično bolnih.

ODPIRALNI MANEVRI PO INTUBACIJI

Anestezija in poskusi intubacije poslabšajo pljučno mehaniko in izmenjavo plinov pri kritično bolnih. Ob ohranjeni hemodinamski stabilnosti so odpiralni manevri potencialno koristni pri hipoksičnih bolnikih po intubaciji. Inspiracijski tlak od 30–40 cmH_2O za 25–30 sekund lahko poveča volumen pljuč in oksigenacijo ter zmanjša atelektaze brez neželenih učinkov.

NAČRT B/C: REŠILNA DIHALNA POT Z UPORABO SUPRAGLOTIČNIH PRIPOMOČKOV ALI OBRAZNE MASKE PO NEUSPEŠNI INTUBACIJI

Do neuspešne intubacije pride v 10–30% kritično bolnih in jo je treba pričakovati. Neuspešna intubacija bo verjetno povzročila hudo hipoksemijo (SpO_2 <80%) in medtem ko je obnova oksigenacije še vedno prednostna naloga, je to lahko težavno. Poskus ponovne oksigenacije je z uporabo druge generacije supraglotičnih pripomočkov ali obrazne maske. Uspešna ponovna oksigenacija ponuja priložnost, da se 'ustavimo in razmislimo'. Po neuspešnih poskusih intubacije izkušeni operaterji vstopijo v fazo reševanja dihalne poti, pri čemer poskušajo vstaviti supraglotični pripomoček, medtem ko vmes predihavajo bolnika z obrazno masko. To je znano kot »pristop Vortex« oziroma »pristop vrtinca«, ki opredeljuje »zeleno območje« kot mesto učinkovite oksigenacije in relativne varnosti. Medtem ko smo v »vrtincu«, tvorijo poskusi intubacije, vstavitev SGA in predihavanje preko obrazne maske izmenični kontinuum, ki kulminira z uspehom (premik v zeleno cono) ali s kumulativnim neuspehom (vijanje naprej v vrtinec), kar zahteva prehod na FONA.

V praksi se pri kritično bolnih poskusi intubacije običajno zgodijo pred poskusi vstavitve supraglotičnega pripomočka in predihavanja z obrazno masko. Pred razglasitvijo neuspeha je v načrtu B/C priporočen en optimalen poskus ali največ trije poskusi z vsako od treh tehnik (supraglotični pripomoček, predhivanje z obrazno masko in intubacije). Izhod v rešitev oksigenacije s supraglotičnim pripomočkom ali obrazno masko zahteva, da se ekipa pripravi na FONA.

NAČRT D: CICO (ANG. CAN'T INTUBATE, CAN'T OXYGENATE) – »NE MOREM INTUBIRATI, NE MOREM OKSIGENIRATI« – NUJNA FONA

Nujna FONA je indicirana po neuspešni intubaciji ali ventilaciji preko supraglotičnega pripomočka ali obrazne maske, ki je rezultirala v poglabljanju hipoksemije.

Čeprav so opisane številne tehnike po Seldingerju in pripomočki za krikotiroidotomijo, ni dovolj dokazov, da bi to tehniko priporočili za FONA. Podobno sta bili za rešitev dihalne poti opisani perkutana in kirurška traheotomija, vendar bi ti verjetno trajali dlje kot skalpelna krikotiroidotomija. Usposobljeni in izkušeni operaterji so uspešno uporabljali alternativne tehnike_FONA pri kritično bolnih, vendar je zaradi zgoraj navedenih razlogov priporočljiva

skalpelna krikotiroidotomija kot standardna tehnika za CICO-situacije. Če je bila pacientu pred kratkim odstranjena traheostoma, je morda mogoče ponovno kanilirati stomo, vendar to ne sme odložiti FONA. Če FONA ne uspe, je to obupna situacija. Običajno pride do srčnega zastoja. Če krikotiroidotomija s skalpelom preko krikotiroidne membrane ne uspe, je mogoče poskusiti tudi nižje v traheji. Izkušen operater lahko poskusi s perkutano ali kirurško traheostomijo ali FONA brez skalpela.

OSKRBA BOLNIKA PO FONA

Za potrditev položaja kanile/tubusa v traheji je treba uporabiti kapnografijo. Potreben je tudi bronhoskopski pregled ali rentgengrafija prsnega koša. Ko se stanje bolnika stabilizira, je potrebna konverzija v endotrahealno intubacijo ali traheotomijo. Med opisanim scenarijem lahko pride do poškodbe žrela ali požiralnika z možnostjo okužbe mediastinuma, kar lahko zahteva nadaljnje preiskave.

PERIINTUBACIJSKA OSKRBA HEMODINAMIKE

Tudi uspešna intubacija v EIT prinaša s sabo veliko tveganje za znatno hemodinamsko nestabilnost (do 25%). O srčnem zastoju so poročali pri približno 3% intubacij v EIT, ki se povečuje s ponavljajočimi se poskusi intubacije. Vzroki vključujejo hipoksemijo, osnovno kritično bolezen, vazodilatacijo zaradi anestetikov, hipovolemijo in predihavanje s pozitivnim tlakom, ki zmanjšuje venski povratek. Tveganja je mogoče zmanjšati z obravnavanjem osnovnih vzrokov, preventivno oskrbo krvnega tlaka ter razumno izbiro in uporabo zdravil. Priporočljivo je, da je en član ekipe zadolžen za spremljanje in oskrbo hemodinamskega stanja.

TRAHEOTOMIJA PRI BOLNIKIH V EIT

Običajno bo 7–19% vseh bolnikov sprejetih v EIT imelo opravljeno traheotomijo. V NAP4 je bilo 50% incidentov v EIT-zapletov traheotomij, večina katerih je nastala po vstavitvi kanile zaradi premika le-te, z manj epizodami krvavitve in/ali obstrukcije. Perkutane traheotomijske stome običajno niso dovolj zrele za varno zamenjavo kanile prvih 7–10 dni, kar pomeni, da se mora oskrba pri blokadi/premiku kanile v tem obdobju osredotočiti na zavarovanje zgornje dihalne poti.

EKSTUBACIJA

Drugo obdobje tveganja, povezano z oskrbo dihalne poti v EIT, je ekstubacija, ki ne uspe v približno 10% in je povezana s slabo prognozo. Neuspeh ekstubacije je opredeljen kot potreba po reintubaciji v 48 urah po odstranitvi tubusa. Področje ekstubacije je bilo obsežno pokrito s posebnimi smernicami za ekstubacijo, ki se zlahka uporabljajo v praksi v EIT. Ekstubacija je lahko načrtovana ali nenačrtovana. V obeh primerih lahko pričakujemo, da bo reintubacija po daljšem mehanskem predihavanju težja zaradi edema dihalne poti in urgentne narave številnih ponovnih intubacij.

POSEBNE OKOLIŠČINE – OSKRBA PRI ZNANI ALI PRIČAKOVANI TEŽKI INTUBACIJI PRI KRITIČNO BOLNEM BOLNIKU

Prepoznavanje bolnikov v EIT z verjetno ali že znano težavno dihalno potjo in oblikovanje jasne strategije, povezane z oskrbo dihalne poti, je ključnega pomena za varnost. Kombinacija težavne zgornje dihalne poti in motene izmenjave plinov v pljučih je izjemno zahtevna situacija. Prekomerna telesna teža, poškodbe vratne hrbtenice, opekline in toplotne poškodbe so najbolj tipični primeri pomembnih dejavnikov tveganja za nesreče, povezane z dihalno potjo pri kritično bolnih.

ZAKLJUČEK

Pri oskrbi dihalne poti v EIT je priporočljiva uporaba preoksigenacije, optimalnega pozicioniranja, intravenske indukcije in uporaba hitro delujočega mišičnega relaksansa, previdnostnih ukrepov proti aspiraciji želodčne vsebine, peroksigenacije, predihavanja z obrazno masko s CPAP, laringoskopskih tehnik, katerih cilj je največji možni uspeh v prvem poskusu in potrditev uspešne endotrahealne intubacije s kapnografijo.

LITERATURA / REFERENCES

1. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingam G, Gale R, Cook TM, Difficult Airway Society, Intensive Care Society, Faculty of Intensive Care Medicine, Royal College of Anaesthetists. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. Br J Anaesth. 2018 Feb;120(2):323-52.

2. Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, Tassistro E, Antolini L, Bauer P, Lascarrou JB, Szuldrzynski K, Camporota L, Pelosi P, Sorbello M, Higgs A, Greif R, Putensen C, Agvald-Öhman C, Chalkias A, Bokums K, Brewster D, Rossi E, Fumagalli R, Pesenti A, Foti G, Bellani G, INTUBE Study Investigators. Intubation practices and adverse peri-intubation events in critically ill patients from 29 countries. JAMA. 2021;325(12):1164-72.

3. Jaber S, Rolle A, Jung B, Chanques G, Bertet H, Galeazzi D, Chauveton C, Molinari N, De Jong A. Effect of endotracheal tube plus stylet versus endotracheal tube alone on successful first-attempt tracheal intubation among critically ill patients: the multicentre randomised STYLETO study protocol. BMJ Open. 2020 Oct 7;10(10):e036718.

4. Quintard H, l'Her E, Pottecher J, Adnet F, Constantin JM, De Jong A, Diemunsch P, Fesseau R, Freynet A, Girault C, Guitton C, Hamonic Y, Maury E, Mekontso-Dessap A, Michel F, Nolent P, Perbet S, Prat G, Roquilly A, Tazarourte K, Terzi N, Thille AW, Alves M, Gayat E, Donetti L. Experts' guidelines of intubation and extubation of the ICU patient of French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) and French-speaking Intensive Care Society (SRLF): in collaboration with the pediatric Association of French-speaking Anaesthetists and intensivists (ADARPEF), French-speaking Group of Intensive Care and Paediatric emergencies (GFRUP) and Intensive Care physiotherapy society (SKR), French. Ann Intensive Care. 2019;9(1):13.

5. Baillard C, Fosse JP, Sebbane M, Chanques G, Vincent F, Courouble P, Cohen Y, Eledjam JJ, Adnet F, Jaber S. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(2):171-7.

6. Brown J, Gregson FKA, Shrimpton A, Cook TM, Bzdek BR, Reid JP, Pickering AE. A quantitative evaluation of aerosol generation during tracheal intubation and extubation. Anaesthesia. 2021 Feb;76(2):174-81.

7. Casey JD, Janz DR, Russell DW, Vonderhaar DJ, Joffe AM, Dischert KM, Brown RM, Zouk AN, Gulati S, Heideman BE, Lester MG, Toporek AH, Bentov I, Self WH, Rice TW, Semler MW, PreVent Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Bag-Mask Venti- lation during Tracheal Intubation of Critically Ill Adults. N Engl J Med. 2019;380(9):811-21.

8. Cabrini L, Landoni G, Baiardo Redaelli MR, Saleh O, Votta CD, Fominskiy E, Putzu A, Snak de Souza CD, Antonelli M, Bellomo R, Pelosi P, Zangrillo A. Tracheal intubation in critically ill patients: a comprehensive systematic review of randomized trials. Crit Care. 2018;22(1):6.

9. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. Anaesthesia. 2020;75(6):785-99.

10. Cuendet GL, Schoettker P, Yüce A, Sorci M, Gao H, Perruchoud C, Thiran JP. Facial image analysis for fully automatic prediction of difficult endotracheal intubation. IEEE Trans Bio Med Eng. 2016;63(2):328-39.

11. De Jong A, Molinari N, Terzi N, Mongardon N, Arnal JM, Guitton C, Allaouchiche B, Paugam-Burtz C, Constantin JM, Lefrant JY, Leone M, Papazian L, Asehnoune K, Maziers N, Azoulay E, Pradel G, Jung B, Jaber S, AzuRéa Network for the Frida-Réa Study Group. Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit: development and validation of the MACOCHA score in a multicenter cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(8):832-9.

12. De Jong A, Rolle A, Pensier J, Capdevila M, Jaber S. First-attempt success is associated with fewer complications related to intubation in the intensive care unit. Intensive Care Med. 2020a;46(6):1278-80.

13. De Jong A, Casey JD, Myatra SN. Focus on noninvasive respiratory support before and after mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med. 2020b;46(7):1460-3.

14. Driver BE, Prekker ME, Klein LR, Reardon RF, Miner JR, Fagerstrom ET, Cleghorn MR, McGill JW, Cole JB. Effect of use of a bougie vs endotracheal tube and stylet on first-attempt intubation success among patients with difficult airways undergoing emergency intubation: A randomized clinical trial. JAMA. 2018;319(21):2179-89.

15. Frat JP, Ricard JD, Quenot JP, Pichon N, Demoule A, Forel JM, Mira JP, Coudroy R, Berquier G, Voisin B, Colin G, Pons B, Danin PE, Devaquet J, Prat G, Clere-Jehl R, Petitpas F, Vivier E, Razazi K, Nay MA, Souday V, Dellamonica J, Argaud L, Ehrmann S, Gibelin A, Girault C, Andreu P, Vignon P, Dangers L, Ragot S, Thille AW, FLORALI-2 study group, REVA network. Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial. Lancet Respir Med. 2019;7(4):303-12.

16. Griesdale DE, Bosma TL, Kurth T, Isac G, Chittock DR. Complications of endotracheal intubation in the critically ill. Intensive Care Med. 2008;34(10):1835-42.

17. Guitton C, Ehrmann S, Volteau C, Colin G, Maamar A, Jean-Michel V, Mahe PJ, Landais M, Brule N, Bretonnière C, Zambon O, Vourc'h M. Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial. Intensive Care Med. 2019;45(4):447-58.

18. Haslam N, Parker L, Duggan JE. Effect of cricoid pressure on the view at laryngoscopy. Anaesthesia. 2005;60(1):41-7.

19. Heuer JF, Barwing TA, Barwing J, Russo SG, Bleckmann E, Quintel M, Moerer O. Incidence of difficult intubation in intensive care patients: analysis of contributing factors. Anaesth Intensive Care. 2012;40(1):120-7.

20. Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, Arich C, Cohendy R, Landreau L, Calvet Y, Capdevila X, Mahamat A, Eledjam JJ. Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. Crit Care Med. 2006;34(9):2355-61.

21. Jaber S, Jung B, Corne P, Sebbane M, Muller L, Chanques G, Verzilli D, Jonquet O, Eledjam JJ, Lefrant JY. An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. Intensive Care Med. 2010;36(2):248-55.

22. Jaber S, De Jong A, Pelosi P, Cabrini L, Reignier J, Lascarrou JB. Videolaryngoscopy in critically ill patients. Crit Care. 2019;23(1):221.

23. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, Vivien B, Bertrand L, Beltramini A, Gamand P, Albizzati S, Perdrizet D, Lebail G, Chollet-Xemard C, Maxime V, Brun-Buisson C, Lefrant JY, Bollaert PE, Megarbane B, Ricard JD, Anguel N, Vicaut E, Adnet F, KETASED Collaborative Study Group. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9686):293-300.

24. Janz DR, Semler MW, Joffe AM, Casey JD, Lentz RJ, deBoisblanc BP, Khan YA, Santanilla JI, Bentov I, Rice TW, Check-UP Investigators*, Pragmatic Critical Care Research Group. A multicenter randomized trial of a checklist for endotracheal intubation of critically ill adults. Chest. 2018;153(4):816-24.

25. Janz DR, Casey JD, Semler MW, Russell DW, Dargin J, Vonderhaar DJ, Dischert KM, West JR, Stempek S, Wozniak J, Caputo N, Heideman BE, Zouk AN, Gulati S, Stigler WS, Bentov I, Joffe AM, Rice TW, PrePARE Investigators, Pragmatic Critical Care Research Group. Effect of a fluid bolus on cardiovascular collapse among critically ill adults undergoing tracheal intubation (PrePARE): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2019;7(12):1039-47.
Mosier JM, Joshi R, Hypes C, Pacheco G, Valenzuela T, Sakles JC. The physiologically difficult airway. West J Emerg Med. 2015;16(7):1109-17.

26. Mosier JM, Sakles JC, Stolz U, Hypes CD, Chopra H, Malo J, Bloom JW. Neuromuscular blockade improves first-attempt success for intubation in the intensive care unit. A propensity matched analysis. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(5):734-41.

27. Myatra SN. Optimal position for laryngoscopy - Time for individualization? J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2019;35(3):289-91.

28. Pacheco GS, Hurst NB, Patanwala AE, Hypes C, Mosier JM, Sakles JC. First pass success without adverse events is reduced equally with anatomically difficult airways and physiologically difficult airways. West J Emerg Med. 2021;22(2):360-8.

29. Roth D, Pace NL, Lee A, Hovhannisyan K, Warenits AM, Arrich J, Herkner H. Airway physical examination tests for detection of difficult airway management in apparently normal adult patients. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD008874.

30. Semler MW, Janz DR, Russell DW, Casey JD, Lentz RJ, Zouk AN, deBoisblanc BP, Santanilla JI, Khan YA, Joffe AM, Stigler WS, Rice TW, Check-UP Investigators(∗), Pragmatic Critical Care Research Group. A multicenter, randomized trial of ramped position vs sniffing position during endotracheal intubation of critically ill adults. Chest. 2017;152(4):712-22.
Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Sakamoto A. Predicting difficult intubation in apparently normal patients: a meta-analysis of bedside screening test performance. Anesthesiology. 2005;103(2):429-37.

31. Smischney NJ, Khanna AK, Brauer E, Morrow LE, Ofoma UR, Kaufman DA, Sen A, Venkata C, Morris P, Bansal V. Risk factors for and outcomes associated with peri-intubation hypoxemia: A multicenter prospective cohort study. J Intensive Care Med. 2021; 885066620962445;36(12):1466-74.

32. Smischney NJ, Nicholson WT, Brown DR, Gallo De Moraes A, Hoskote SS, Pickering B, Oeckler RA, Iyer VN, Gajic O, Schroeder DR, Bauer PR. Ketamine/propofol admixture vs etomidate for intubation in the critically ill: KEEP PACE Randomized clinical trial. J Trauma Acute Care Surg. 2019;87(4):883-91.

33. Taboada M, Doldan P, Calvo A, Almeida X, Ferreiroa E, Baluja A, Cariñena A, Otero P, Caruezo V, Naveira A, Otero P, Alvarez J. Comparison of tracheal intubation conditions in operating room and Intensive Care Unit: A prospective, observational study. Anesthesiology. 2018;129(2):321-8.

34. Tran DTT, Newton EK, Mount VAH, Lee JS, Mansour C, Wells GA, Perry JJ. Rocuronium vs. succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. Anaesthesia. 2017;72(6):765-77.

35. Turner JS, Ellender TJ, Okonkwo ER, Stepsis TM, Stevens AC, Sembroski EG, Eddy CS, Perkins AJ, Cooper DD. Feasibility of upright patient positioning and intubation success rates at two academic. Am J Emerg Med. 2017;35(7):986-92.



6

PREDIHAVANJE OTROK - IZ ZNANOSTI V PRAKSO

PAEDIATRIC VENTILATION - FROM SCIENCE TO PRACTICE

AVTOR:

Andreas Kupsch

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-mail: andreas@kupsch.eu

KLJUČNE BESEDE:
mehansko predihavanje; neonatalno predihavanje; otroška anestezija; predihavanje otrok

KRATEK POVZETEK:
Več kot samo »air in and air out« - premagovanje največjega izziva v otroški anesteziji in izboljšanje izida s pravilnim predihavanjem.

IZVLEČEK
Dihalna pot in predihavanje pri otrocih, predvsem v neonatalnem obdobju, predstavljata velik izziv za anesteziologe. Največ komplikacij pri otroških anestezijah je respiratorne narave. Otroci niso samo manjši, temveč tudi drugačni, z anatomskimi in fiziološkimi posebnosti. Značilnosti dihalnega sistema so ozke dihalne poti, nestabilen prsni koš, manjša fiziološka rezidualna kapaciteta, nagnjenost k atelektazam, večja potreba po kisiku in posledično precej manjše rezerve. Vse to zahteva srkrbno in prilagojeno oskrbo dihalne poti in predihavanja. Priporočljiva je protektivna ventilacija z dovolj visokim PEEPom in izogibanje visokim tlakom ter hiperventilaciji. S primernim predihavanjem lahko preprečimo dodatne poškodbe pljuč in zmanjšamo potencialno neugoden vpliv na nevrološki izid. Ta prispevek nudi širok pregled na posebnosti oskrbe dihalne poti in perioperativnega predihavanja otrok ter praktične napotke.

KEYWORDS:
mechanical ventilation; paediatric anaesthesia; neonatal ventilation; paediatric ventilation

SHORT SUMMARY:
More than just »air in and air out« – to master the biggest challenge in paediatric anaesthesia and improving outcome by proper ventilation.

ABSTRACT
Management of the airway and mechanical ventilation in children, especially in neonates, pose a major challenge for anaesthesiologists. Most complications in paediatric anaesthesia are respiratory. Children are not only smaller, but also different with anatomical and physiological peculiarities. The characteristics of the respiratory system are narrow airways, flexible thorax, reduced physiological residual capacity, predisposition to atelectasis, increased oxygen demand and consequently much smaller reserves. This requires a careful and adapted approach. Protective ventilation, with sufficiently high PEEP and avoidance of high inspiratory pressures and hyperventilation is recommended. Adequate ventilation can prevent additional lung injury and reduce the potentially adverse effect on neurological outcome. This contribution provides a broad overview of the specifics of the paediatric airway and perioperative mechanical ventilation of children with practical implications and advices.

UVOD
Oskrba dihalne poti in predihavanje otrok, predvsem v neonatalnem obdobju, je vedno predstavljala izziv za anesteziologe (1). Pri multicentrični evropski raziskavi APRICOT so se pojavili pri 5,2% otroških anestezij kritični zapleti, pri 3,1% je šlo za respiratorne težave (2). Dokazano je bilo tudi, da pojav zapletov negativno korelira z izkušnjami in znanjem anesteziologa.

OTROŠKI RESPIRATORNI SISTEM - SAMO MANJŠI ALI TUDI DRUGAČEN?

Otroci se od odraslih razlikujejo po anatomiji, fiziologiji, farmakodinamiki in -kinetiki.

»Otroci niso odrasli in majhni otroci niso veliki otroci in zelo majhni otroci niso majhni otroci.«

Razlike med otroškim in odraslim respiratornim sistemom in težavnost oskrbe sta obratnosorazmerna s starostjo, ob tem da so največje razlike pri nedonošenčkih (ND) in novorojenčkih (NR) (3).

Tabela 1: Respiratorne posebnosti pri otrocih in klinične implikacije (3).

RESPIRATORNE POSEBNOSTI PRI OTROCIH	
Relativno velika glava	Pozornost pri položaju za ventilacijo po maski in za intubacijo.
Grlo bolj anteriokranialno ležeče, velik epiglotis	Potencialno težja intubacija.
Bronhialna in laringealna reaktivnost povečana	Večja verjetnost bronhospazma in laringospazma.
Manjša FRC	Manjše rezerve (krajša toleranca apnej), nagnjenost k atelektazam in povečanje intrapulmonalnega shunta.
Zapiralni volumen za alveole (closing volume) večji kot FRC	
Večja poraba kisika (2-3 x večja kot pri odraslih)	Krajša toleranca apnej.
Ožje dihalne poti z večjim uporom	Hitro nastane pomembna obstrukcija.
Podajnost prsnega koša je večja kot podajnost pljučnega tkiva	Stena prsnega koša ne bo preprečila prekomernega razpihovanja pljuč in ne kolapsa. Večja nevarnost baro- oz. volutravme in atelektaz.
Nezrela regulacija dihanja	Pojav pooperativnih apnej.

ZGORNJE DIHALNE POTI

Ker je glava dojenčkov relativno velika, podložimo ramena in tilnik, zato da dosežemo nevtralni položaj glave (brez večje inklinacije in reklinacije) ob katerem so zgornje dihalne poti najbolj odprte (4) (5) (6). Bolj anteriokranialno ležeč larinks, velik jezik in velik epiglotis v obliku črke U lahko predstavljajo težavo pri intubaciji.

PRETOK IN UPOR

Pri ožjih dihalnih poteh je posledično tudi pretok zmanjšan in upor večji. Po Hagen-Poiseulle zakonu je pretok sorazmeren četrti potenci polmera. Manjše otekline ali druge obstrukcije hitro pomembno zožajo lumen in zmanjšajo pretok plinov. Edem sapnika debeline 1 mm zmanjša pri novorojenčku premer za 44% in pretok za 68%, pri nedonošenčku za 75% in 94%, pri odraslem za 14% in 25% (7). Hkrati je povečana bronhialna in laringealna reaktivnost in zato je povečana možnost bronho- in laringospazmov. Ekspirij naj bo dovolj dolg, da ne prihaja do ujetja zraka in nastanka intrinzičnega PEEP-a (3). Priporočljivo inspiratorno-ekspiratorno razmerje (I:E) je vsaj 1:2.

REZERVE IN »VELIK ČASOVNI PRITISK«

Glavna značilnost neonatalnih pljuč je relativno in absolutno majhna funkcionalna rezidualna kapaciteta (FRC) (3). FRC je volumen, ki ostane po normalnem izdihu v pljučih in predstavlja funkcionalno površino za izmenjavo plinov ter deluje torej kot »rezervoar«.

Razlog je večja retraktilna moč pljuč ob elastičnim hrustančnem prsnem košu in relativno velikem abdomnu, kar prispeva k manjšim volumnom pljuč na koncu ekspirija. Zapiralni volumen za alveole (ang. closing volume)«, torej volumen pri katerem kolabirajo, je pri manjših otrocih večji kot FRC.

V ležečem položaju v anesteziji se mehanika pljuč spremeni. Zaradi abdominalnega pritiska na prepono, sedacije in relaksacije se FRC še dodatno zmanjša in nastanejo atelektaze.

Neonatalna pljuča hitreje kolabirajo kot odrasla, kar privede do neenakomerne prezračenosti pljuč in do razvoja atelektaz z intrapulmonalnim šantom ter pomembnega zmanjšanja časa apneje. Majhni otroci imajo 2-3x večjo porabo kisika kot odrasli, zato se že tako majhne rezerve hitreje izpraznijo, kar dodatno zmanjša toleranco za apnejo (1) (8).

Optimizacijo FRC in preprečitev kolapsa alveol dosežemo z uporabo primernega PEEP-a - zato je ustrezen PEEP izjemnega pomena pri anesteziji otrok.

PODAJNOST IN PROTEKTIVNA VENTILACIJA

Podajnost je najbolj pomemben parameter za razumevanje dihalne fiziologije. Sigmoidna krivulja tlak/volumen (P/V) predstavlja podajnost na različnih nivojih inspiratornega tlaka. Cilj je predihavanje pljuč na sigmoidni zanki P/V v srednjem strmem območju z največjo podajnostjo.

Nizka podajnost na levem območju zanke P/V je posledica strižnih sil ob razpihovanju kolabiranih alveol in hkrati večje napetosti v steni manj razpetih alveol.

Desno zgornje območje z nizko komplianco je posledica prekomernega raztezanja alveol, torej previsokega inspiratornega tlaka oz. volumna.

Ciklični alveolarni kolaps pri vsakem izdihu povzroča t.i. atelektravmo. Prekomerno raztezanje pri vdihu povzroča volu- oz. barotravmo. Bolj škodljiv, kot sama absolutna višina zgornjih tlakov, je previsok delovni tlak (ΔP = PIP - PEEP).

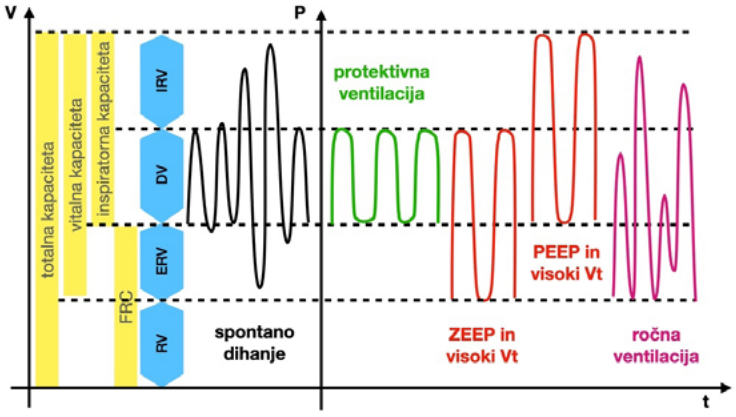
Princip protektivne ventilacije je predihavanje s spodnjim pritiskom (PEEP) nad spodnjo inflekcijsko točkio na P/V zanki, in izogibanje prekomernim absolutnim (Pinsp) in relativnim (delovni tlak ΔP) inspiratornim pritiskom.

Idealni PEEP je najnižji PEEP, ki je dovolj visok, da ostanejo alveoli odprti in pri katerem dosežemo največjo dinamično podajnost.

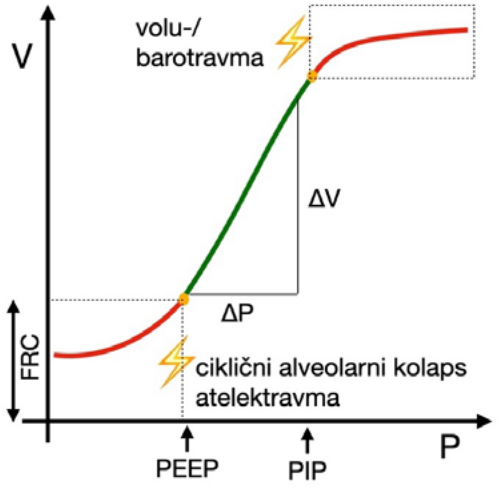
Priporoča se protektivna ventilacija s fiziološkimi dihalnimi volumni 6 ml/kg TT ob delovnem tlaku (ΔP) do 15 cmH_2O in PEEP 5 - 8 cmH_2O (9). Najvišji Pinsp naj ne presega 30 cmH_2O (3).

Ročno predihavanje je suboptimalno, ker je nemogoče ohraniti konstanten PEEP in ob tem ne presegati maksimalnih pritiskov (4). Izboljšana oksigenacija, ki jo včasih z ročnim predihavanjem dosežemo, je posledica prekomernih pritiskov.

PEEP se idealno uporablja ves čas anestezije pri otrocih vseh starosti, od indukcije na obrazni maski do ekstubacije. Dokazano je, da adekvatni PEEP zmanjša dihalno delo tudi pri spontanem dihanju in pomaga ohraniti odprte dihalne poti (10) (11). Enako velja za predihavanje preko laringealne maske (LMA).



Slika 1: Dihalne kapacitete in pomen pri predihavanju.



Slika 2: Zanka P/V. Kje naj bi in kje boljše ne ventiliramo.

Pri predihavanju otrok se želimo izogniti previsokim inspiratornim pritiskom, zaradi česar je tlačno kontrolirana ventilacija (Pressure Control Ventilation - PCV) najbolj uporabljena oblika predihavanja (3) (12). Druga prednost je avtomatska kompenzacija pri netesnenju (ang. leak), npr. tubus brez mešička (9). Pomni: Ustrezen PEEP (5 - 8 mbar) pri vsaki otroški anesteziji (Tabela 2)!

Tabela 2: Standardne nastavitve ventilacije.

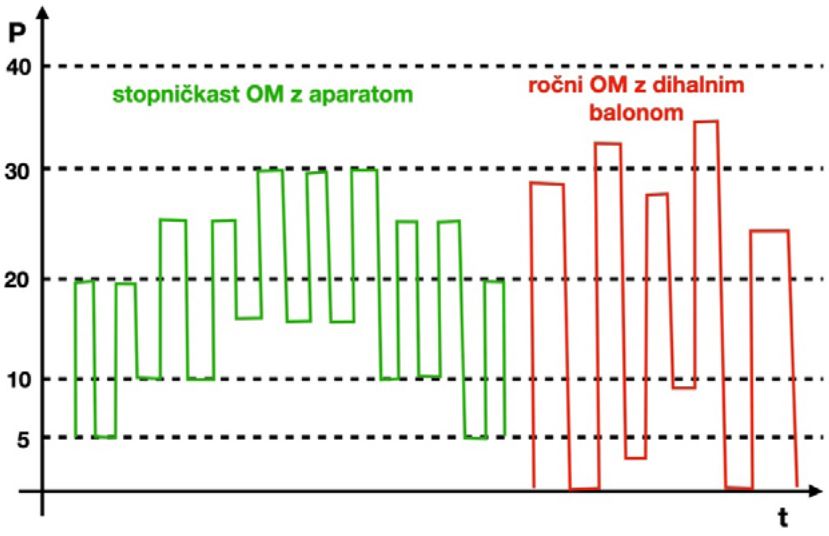
PCV za Vt 6 - 8 ml/kg
Delovni tlak (ΔP) do 15 mbar
PEEP 5 - 8 mbar
I:E 1:2

ODPIRALNI MANEVER – »OPEN THE LUNG AND KEEP THEM OPEN«

Atelektaze nastanejo že pri indukciji v anestezijo zaradi kolapsa pljuč ob odsotnosti PEEPa in zaradi uporabe kisika v visokih inspiratornih koncentracijah (13) (14) (15) (16). Odpiranje atelektatičnih področij dosegamo s t.i. odpiralnim manevrom (OM) (13). OM se intraoperativno najbolj enostavno in kontrolirano izvaja s stopenjskim zviševanjem PIP in PEEP za nekaj vdihov (3). Novejši anestezijski aparati nudijo možnost avtomatskega OM. Pri tem opazujemo morebiten vpliv na hemodinamiko, na oksigenacijo in spremembo podajnosti na različnih nivojih PEEPa. Na tlačno kontrolirani ventilaciji se takoj opazi povečanje Vt ob istem ΔP. Pri tem je maksimalni pritisk tista sila, ki pljuča odpira (opening pressure), PEEP pa je tisti tlak, ki preprečuje ponoven alevolarni kolaps.

Pri odraslih se izvaja manever do vrednosti inspiratornega tlaka 40 cmH_2O (17). Pri otrocih zaradi povečane možnosti barotravm ne presegamo inspiratorni tlak 30 cmH_2O. V neonatalnem obdobju je priporočljiva še dodatna previdnost.

Slika 3: Odpiralni manever: stopenjsko kontrolirano z aparatom ali nekontrolirano ročno.



Z rekrutiranjem odpiramo atelektaze, hkrati pa z bolj enakomerno prezračenostjo pljuč izboljšamo tudi podajnost pljuč ter zmanjšamo verjetnost nadaljnih atelektravm (18).

Kisik

Alveoli pri visokih koncentracijah kisika hitreje kolabirajo kar pa lahko preprečimo z uporabo nižje inspiratorne koncentracije kisika in ustreznih nastavitvah PEEPa (14) (19).

Ena minuta preoksigenacije je pri manjših otrocih zaradi visoke minutne ventilacije zadostna (1).

Pri nedonošenčkih in novorojenčkih je lahko visok parcialni pritisk kisika (P_aO_2) eden od dejavnikov, ki povzroča retinopatijo (19). To je dokazano pri izpostavljenosti višjim koncentracijam kisika za dalj časa (>3 ure z P_aO_2 > 10,6 kPa ali > 2 uri z P_aO_2 > 20 kPa). Oksidativni stres je eden izmed dejavnikov za nastanek bronhopulmonalne displazije (BPD) (19). Pri anesteziji te populacije poskusimo obdobje s hiperoksijo čim bolj skrajšati in intraoperativno predihavamo s čim nižjimi odstotki kisika. SpO_2 od 90-95% in P_aO_2 6,7-9,4 (50-80 mmHg) zadostuje. Varnost in preprečitev hipoksij pri obravnavi teh najmanjših bolnikov ima vedno prednost in ni nujno potrebno zmanjšati koncentracije kisika ob indukciji, vendar zmanjšamo izpostavljenost na časovni minimum in odpravimo atelektaze z OM. Verjetno predstavlja FiO_2 0,8 za indukcijo najboljši kompromis (19).

Ogljikov dioksid

Parcialni pritisk CO_2 v krvi (P_aCO_2) vpliva na homeostazo, acidobazno ravnotežje, simpatikotonus in prekrvavitev organov (pomembna predvsem cerebralna). Hipokapniji se obvezno izogibamo, saj dokazano zmanjša cerebralno avtoregulacijo in cerebralno perfuzijo ter je povezana s slabšim nevrološkim izidom (intrakranialne krvavitve, cerebralno paralizo in periventrikularno levkomalacijo) (20). Zaželena je normokapnija, toleriramo blago (permisivno) hiperkapnijo (P_aCO_2 med 6 in 7 kPa) (1). Izogibati se moramo tudi večjim nihanjem P_aCO_2.

Filtri in mrtvi prostor

Pri predihavanju otrok smo pozorni, da ne povečamo mrtvega prostora z uporabo neustreznega filtra ali drugih podaljškov (13). Za zelo majhne otroke obstaja izmenjevalec vlage in toplote (Heat and Moisture Exchanger - HME), s priključkom za merjenje $EtCO_2$, ki nadomešča konektor na tubusu in zato sploh ne poveča mrtvega prostora.

Pretok svežih plinov

Uporaba čim manjših pretokov svežih plinov je element vsake moderne inhalacijske anestezije in pripomore k vlaženju inspiratornih plinov ter manjšo porabo hlapnih anestetikov. Pozorni moramo biti ob netesnenju dihalnih pripomočkov kot npr. pri uporabi tubusov brez mešička. Nizek pretok ne poveča mrtvega prostora in ne vpliva na dihalno delo.

PREDIHAVANJE - IZ TEORIJE V PRAKSO

Skrbno izberemo dihalni pripomoček primerne velikosti. Intraoperativno uporabljamo večinoma tubuse z mešičkom, ker bolj zanesljivo tesnijo in manj pogosto zahtevajo reintubacijo (21) (22). Tubus brez mešička redko uporabljamo pri anesteziji nedonošenčkov ali novorojenčkov. Primerna velikost je, če do 15 cmH_2O inspiratornega tlaka tesni, nad 20 cmH_2O pa se pojavi leak.

Najbolj primerni so, na specifično otroško anatomijo prilagojeni tubusi, z distalno ležečim high-volume-low--pressure mešičkom iz ultratankega poliuretana.

Absolutno pomembna je kontrola pritiska v mešičku takoj po vsaki intubaciji, ki naj bi bil (do) 20 cmH_2O (4) (23). Mešička nikoli ne pustimo popolnoma praznega za dalj časa, ker lahko ostre gube praznega mešička poškodujejo epitel traheje (4). Že pred intubacijo izračunamo pričakovano globino tubusa. Večinoma intubiramo oralno, vendar nudi nazalna intubacija bolj zanesljivo fiksacijo in je bolj primerna za dolgotrajno intubacijo majhnih otrok.

Intubiramo z uporabo mišičnega relaksanta. Pri t.i. »modificirani RSI« nežno ventiliramo (PCV 8-12 cmH_2O), do popolne relaksacije (24) (25) (26) (27). Preprečitev hipoksije in umirjena intubacija ob ustrezno globoko anesteziranem in relaksiranem otroku ima prednost pred morebitno aspiracijo zaradi napihnjenega želodca.

Pri perioperativnem predihavanju se v praksi srečujemo z različnimi težavami, ki nam otežijo ventilacijo. Pri zelo majhnih otrocih je zaradi netesnenja pri uporabi tubusov brez mešička in relativno veliko komplianco aparata, merjenje dihalnih volumnov nezanesljivo (12). Tudi meritve $EtCO_2$ so lahko nezanesljive zaradi relativno velikega mrtvega prostora in relativno velikega odsesavanja vzorca dihalne mešanice za analizo $EtCO_2$ (200 ml/min) (3). Če je le možno, kontroliramo pCO_2 z arterijsko, vensko ali kapilarno analizo.

Nasveti za prakso:

- Kratka preoksigenacija. Ramena pri dojenčkih podložimo za boljši položaj.
- Predihavanje po maski ročno ali mehansko (PCV Pinsp 8-12 cmH2O, PEEP (3)-5 cmH2O, FiO2 0,8).
- Po intubaciji/vstavitvi LMA: PCV s Pinsp za Vt 6 - 8 ml/kg TT, PEEP 5-8 cmH2O. FiO2 0,3-0,35 (pri novorojenčkih FiO2 za SpO2 90-95% oz. PaO2 6,7-9,4 kPa).
- Frekvenca glede na starost za EtCO2 4,7-6 kPa oz. visokonormalne vrednosti pCO2 in izogibanje hipokapniji.
- Po potrebi odpiralni manever (stopnjevanje PEEP do 15 cmH2O in Pinsp do maksimalno 30 cmH2O za nekaj vdihov)

- Zbujanje in prevajanje na spontano dihanje s PEEPom in po potrebi s PSV.
- Ekstubacija s FiO2 0,8 s pozitivnim tlakom (APL ventil ali PEEP na 15 cmH2O za zadnji vdih)

Ko ventilacija vpliva na cirkulacijo

Kontrolirana mehanska ventilacija s pozitivnim tlakom zmanjša preload levega (LV) in desnega ventrikla (DV), poveča afterload DV in zmanjša afterload LV. Vpliv na hemodinamiko je večji pri višjem srednjem pritisku v dihalnih poteh in višjem PEEP, in bolj izrazit pri hipovolemičnih bolnikih.

Visoke inspiratorne koncentracije kisika in hipokapnija povečajo perfuzijo pljuč, medtem ko se perfuzija pljuč z hiperkapnijo zmanjša.

Pri otrocih se pogosteje srečamo s srčnimi napakami pri katerih moramo paziti, da ne bi z ventilacijo negativno vplivali na cirkulacijo. Odvisno od patologije je perfuzija pljuč povečana ali zmanjšana, lahko je prisotna pljučna hipertenzija ali celo samo pasivna perfuzija pljuč (Fontane cirkulacija). Takrat z ventilacijo pomembno vplivamo na pulmonalno vaskularno resistenco in pretok intrakardialnih shuntov.

Pri povečani perfuziji pljuč se priporočajo nižje koncentracije kisika in normo- do hipoventilacija. Pri zmanjšani perfuziji pljuč uporabimo višje koncentracije kisika, izogibamo se hiperkapniji in višjim intratorakalnim tlakom in ventiliramo z nižjim ali brez PEEP (28).

Pri Fontanovi hemodinamiki je perfuzija pljuč pasivna in odvisna od transpulmonalnega gradienta (višjega pritiska v veni cavi in manjšega v predvorih) in pulmonalnega vaskularnega upora. Pomembno je torej, da ostane pulmonalna vaskularna rezistenca nizka, zato ventiliramo z višjim FiO_2, izogibamo se hiperkapniji in acidozi, držimo srednji dihalni pritisk čim nižje (nižja frekvenca in višji volumni s krajšim inspiratornim časom) in uporabljamo nižji ali ničelni PEEP (29). Možnost je tudi uporaba selektivnih pulmonalnih vazodilatatorjev - inhalativni dušikov oksid (iNO).

Ekstubacija

Najprej se priporoča podpora spontanega dihanja s PSV in ohranitev PEEP do konca. Večinoma ekstubiramo v spanju, zato da ne dražimo z našo manipulacijo in da se otrok ne napenja. Pri povečani možnost aspiracije in pri zelo majhnih otrocih je boljše ekstubirati v bolj zbujenem stanju. Če se otrok napenja na tubusu to prekinemo s propofolom 1 mg/kg TT, in nato ekstubiramo, ko se je umiril. Na tak način nikoli ne »zamudimo pravega trenutka«.

ZAPLETI

Probleme predvidevamo vnaprej in ne šele, ko je oksigenacija že nizka.

Ob težavah s predihavanjem moramo strukturirano in hitro identificirati problem. Tukaj nam lahko pomaga akronim DOPES:

D - Dislocation:
Pri kratki traheji se tubusi hitro dislocirajo ali izven sapnika ali pregloboko. Pri inklinaciji in reklinaciji glave se konica tubusa lahko premakne za 1 cm (4).

O - Obstruction:
Zelo hitro pride do zapore tankega tubusa ali dihalnih poti zaradi sekreta. Pogosto se tubusi tudi upognejo. Ob težavah s predihavanjem na maski ali LMA, gre najbolj verjetno za funkcionalno obstrukcijo (npr. laringospazem ali napenjanje) in se priporoča poglobitev anestezije ter po potrebi relaksacija („can't ventilate - paralyse«) (30).

P - Pneumothorax:
Pri težavah z ventilacijo in/ali cirkulacijo pomislimo na pnevmotoraks.

E - Equipment:
Tehnične težave z aparatom ali dekonektiranju priključkov in cevi.

S - Stomach:
Z zrakom napihnjen želodec lahko precej ovira predihavanje. To enostavno rešimo z razbremenitvijo z aspiracijskim katetrom (črni, CH 10) skozi nos ali skozi aspiracijski lumen na LMA.

Laringospazem

Laringospazem je tipična komplikacija, ki je bolj pogosta pri orofaringealnih posegih, manipulacijah na dihalnih poteh in pri otrocih z respiratornim infektom. Za preprečitev se izogibamo večjih stimulusov v stadiju zbujanja, poaspiriramo laringealni sekret, ne ekstubiramo v ekscitacijskem stadiju in ne ob napenjanju na tubusu. Nekateri priporočajo profilaktično propofol ali lidokain. Terapevtsko takoj sprostimo dihalno pot s trojnim manevrom, ventiliramo nežno forsirano s stalno pozitivnim tlakom, sicer poskusimo ventilirati s po možnosti ne previsokimi tlaki, da ne bi napihnili želodca. Po potrebi poglobimo anestezijo s propofolom in v skrajnem primeru z mišičnim relaksantom.

POUDARKI:

- Oskrba dihalne poti pri otrocih in intraoperativno predihavanje je lahko zelo zahtevno in je bolj varno v izkušenih rokah.
- Majhni otroci imajo precej manjše rezerve in krajši čas tolerance apnej.
- Pomembna je dobra priprava primernih pripomočkov in skrbna izvedba ter predvidljivo vodenje anestezije (4).
- Priporoča se protektivna ventilacija s PCV, majhnimi volumni in ustreznim PEEPom ter uporaba odpiralnih manevrov. PEEP uporabljamo pri vsaki otroški anesteziji.
- Izogibajmo se višjih koncentracij kisika za dalj časa, predvsem pri nedonošenčkih in novorojenčkih.
- Vzdržujemo normo- ali blago hiperkapnijo namesto hipokapnije.
- Zavedamo se značilnih zapletov, ki jih poskusimo s strukturiranim pristopom hitro prepoznati.

LITERATURA / REFERENCES

1. Chandrashekhar S, Davis L, Challands J. Anaesthesia for neonatal emergency laparotomy. BJA Education 2015, 15 (4): 194–198 .

2. Habre W, Disma N, Virag K et al. Incidence of severe critical events in paediatric anesthesia (APRICOT): a prospective multicenter observational study in 261 Hospitals in Europe. Lancet RepirMed 2017; 5: 412-425.

3. Garcia-Fernandez J, Castro L, Belda FJ. Ventilating the newborn and child. Current Anaesthesia & Critical Care 2010; 21 (5-6): 262-268.

4. Jöhr M. Kinderanästhesie. 9. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2019.

5. Kretz FJ, Becke-Jakob K, Eberius C und Hrsg. Anästhesie bei Kindern. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2020.

6. Mertz S. Beatmung in der Kinderanästhesie [Ventilation in Pediatric Anesthesia]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2021 May; 56 (5): 342-354.

7. *Strahleck T. Physiologische Besonderheiten bei Früh- und Neugeborenen. Repetitorium Kinderanästhesie, Stuttgarter Gesellschaft zur Förderung von Kinderanästhesie und gynäkologisch-geburtshilflicher Anästhesie e.V. (SKAGA). 2021. Predavanje.*

8. Hardman JG, Wills JS. The development of hypoxaemia during apnoea in children: a computational modelling investigation. Br J Anaesth. 2006 Oct;97(4):564-70.

9. Habre W. Neonatal ventilation. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010 Sep;24(3):353-64.

10. Keidan I, Fine GF, Kagawa T, Schneck FX, Motoyama EK. Work of breathing during spontaneous ventilation in anesthetized children: a comparative study among the face mask, laryngeal mask airway and endotracheal tube. Anesth Analg. 2000; 91(6): 1381-8.

11. Lee JH, Jung H, Jang YE, Kim EH, Song IK, Kim HS, Kim JT. Manual vs pressure-controlled facemask ventilation during the induction of general anesthesia in children: A prospective randomized controlled study. Paediatr Anaesth. 2019 ;29(4): 331-337.

12. Feldman JM. Optimal ventilation of the anesthetized pediatric patient. Anesth Analg. 2015 Jan;120(1):165-175.

13. Tusman G, Böhm SH, Tempra A, Melkun F, García E, Turchetto E, Mulder PG, Lachmann B. Effects of recruitment maneuver on atelectasis in anesthetized children. Anesthesiology. 2003 Jan;98(1):14-22.

14. Ungern-Sternberg BS, Regli A, Schibler A, Hammer J, Frei FJ, Erb TO. The impact of positive end-expiratory pressure on functional residual capacity and ventilation homogeneity impairment in anesthetized children exposed to high levels of inspired oxygen. .

15. Serafini G, Cornara G, Cavalloro F, Mori A, Dore R, Marraro G, Braschi A. Pulmonary atelectasis during paediatric anaesthesia: CT scan evaluation and effect of positive endexpiratory pressure (PEEP). Paediatr Anaesth. 1999; 9 (3): 225-8.

16. von Ungern-Sternberg BS, Regli A, Frei FJ, Hammer J, Jordi Ritz EM, Erb TO. Decrease in functional residual capacity and ventilation homogeneity after neuromuscular blockade in anesthetized preschool children in the lateral position. Paediatr Anaesth. 200.

17. Knafelj R. Nadzorovano predihavanje. Ljubljana: Društvo Iatros, društvo za napredek v medicini; 2018.

18. Marcus RJ, van der Walt JH, Pettifer RJ. Pulmonary volume recruitment restores pulmonary compliance and resistance in anaesthetized young children. Paediatr Anaesth. 2002 Sep;12(7):579-84.

19. Habre W, Peták F. Perioperative use of oxygen: variabilities across age. Br J Anaesth. 2014; 113 (2): 26-36.

20. Ringer SK, Clausen NG, Spielmann N, Weiss M. Effects of moderate and severe hypocapnia on intracerebral perfusion and brain tissue oxygenation in piglets. Paediatr Anaesth. 2019; 29(11): 1114-1121.

21. Krebs M, Müller-Lobeck L, Francis RCE. Atemwegsmanagement in der Kinderanästhesie: Anwendung von Materialien und Methoden [Management of Pediatric Airway in Anesthesia]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2018 Nov;53(11-12):754-765.

22. Weiss M, Dullenkopf A, Fischer JE, Keller C, Gerber AC; European Paediatric Endotracheal Intubation Study Group. Prospective randomized controlled multi-centre trial of cuffed or uncuffed endotracheal tubes in small children. Br J Anaesth. 2009 Dec;103(6).

23. Kutter AP, Bittermann AG, Bettschart-Wolfensberger R, Spielmann N, Hartnack S, Ziegler U, Weiss M, Mauch JY. Do lower cuff pressures reduce damage to the tracheal mucosa? A scanning electron microscopy study in neonatal pigs. Paediatr Anaesth. 2013 Feb;23.

24. Becke K, Schmidt J. Das aspirationsgefährdete Kind--Rapid Sequence Induction im Kindesalter [Rapid Sequence Induction in pediatric anesthesia]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2007 Sep;42(9):624-31.

25. Engelhardt T. Rapid sequence induction has no use in pediatric anesthesia. Paediatr Anaesth. 2015 Jan;25(1):5-8.

26. Weiss M, Gerber AC. Rapid sequence induction in children -- it's not a matter of time! Paediatr Anaesth. 2008 Feb;18(2):97-9.

27. Jöhr M. Ende eines Irrwegs: Anästhesieeinleitung beim nichtnüchternen Kind [Induction of anaesthesia in the child with a full stomach]. Anaesthesist. 2007 Dec;56(12):1209.

28. Baehner, T., Boehm, O., Kliemann, M. et al. Anästhesie bei Kindern und Jugendlichen nach angeborenen Herzfehlern. Anaesthesist 64, 424–437.

29. *Stelzner J. Anästhesie bei Kindern mit Herzfehlern. Repetitorium Kinderanästhesie, Stuttgarter Gesellschaft zur Förderung von Kinderanästhesie und gynäkologisch-geburtshilflicher Anästhesie e.V. (SKAGA). 2021. Predavanje.*

30. Weiss M, Engelhardt T. Cannot ventilate--paralyze! Paediatr Anaesth. 2012 Dec;22(12):1147-9.

31. Casteels I, Cassiman C, Van Calster J, Allegaert K. Educational paper: Retinopathy of prematurity. Eur J Pediatr. 2012; 171(6): 887-93.



7

VENTILACIJA ENEGA PLJUČNEGA KRILA: KAJ JE DEJANSKO POMEMBNO?

ONE LUNG VENTILATION: WHAT MATTERS?

AVTORICA:

Mojca Drnovšek Globokar

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-mail: mojca.drnovsek@kclj.si

KLJUČNE BESEDE:
predihavanje enega pljučnega krila; hipoksemija; desno srce

IZVLEČEK
Enostranska ventilacija pljuč lahko izzove pri anesteziologu nelagodje zaradi specifičnih postopkov ob intubaciji in zagotovitvi enostranskega predihavanja. Bistveno bolj pomembno je obdobje predihavanja enega pljučnega krila. V prispevku se bomo dotaknili ustrezne izbire pripomočkov za oskrbo dihalne poti pri posegih v prsni votlini in priporočene zaščitne ventilacije za enostransko predihavanje. Razložili bomo hipoksemijo med enostranskim predihavanjem in njeno zdravljenje. Uzavestili bomo tudi patofiziološke posledice enostranske ventilacije na vitalne organe in pretehtali možnosti, kako preprečiti oziroma zdraviti kritične zaplete.

KEYWORDS:
one lung ventilation; single-lung ventilation; hypoxemia; right ventricle

ABSTRACT
One lung ventilation can represent discomfort among non-thoracic anaesthesiogists. This is a short overview what trully matters during one lung ventilation. We discuss airway management for lung separation and protective single lung ventilation. Some pathophysiological consequences of one lung ventilation are discussed as well. How to treat hypoxemia during one lung ventilation, the right heart involvement and possible cerebral hypoperfusion during one lung ventilation. We will discuss how can these be prevented as well.

UVOD
Za enostransko predihavanje velja enostavno pravilo: A, B, C in D. A kot »airway« je temelj uspešne torakalne anestezije in operacije. Torakalni anesteziolog mora obvladati različne pripomočke za enostransko predihavanje, bronhialno anatomijo in bronhoskop. B, kot »breathing«, ima največjo veljavo ob obvladovanju hipoksemije med enostranskim predihavanjem in preprečevanju akutne okvare pljuč po operaciji pljuč. C, kot »circulation«, je morda potisnjeno v ozadje, a nič manj pomembno. Ustrezni minutni volumen srca in krvni tlak sta pomembna za vzdrževanje normoksemije med enostranskim predihavanjem, prizadetost desnega srca pa narašča s predhodnim pljučnim obolenjem, srčnim obolenjem, obsežnostjo resekcije in neustrezno ventilacijo. D, kot »drugs« bomo tokrat izpustili. Vpliv anestetikov in različnih zdravil na enostransko predihavanje bi preseglo vsebino tega prispevka.

A. DIHALNI PRIPOMOČKI-RAZLIKE IN INDIKACIJE
Za začetek uspešne torakalne anestezije je pomembna izbira ustreznega tubusa ali bronhialnega blokerja. Ali je optimalna velikost dvosvetlinskega tubusa tista, ki je dovolj velika, da dovoljuje minimalen leak ventilacije ob izpraznjenih mešičkih (1)? Ali tista, kjer pri pravi poziciji pravilne velikosti tubusa bronhialni mešiček napihnemo z < 3 ml zraka (2)? Najbolj gotova meritev za izbiro dvosvetlinskega tubusa, je premer levega glavnega bronha, razbran iz CT alt RTG preiskave oz. preračunan iz premera traheje:

$$\mathbf{D_{LB} = 0.4 \times D_T + 3.3;}$$

D_{LB} – debelina levega bronha, D_T - debelina traheje (2).

V praksi se pri izbiri dvosvetlinskega tubusa največkrat odločamo glede na spol in višino bolnika (Tabela a) in morebitne nepravilnosti oz. fiziološke značilnosti zgornje dihalne poti (3).

Tabela 1: Ustrezne velikosti dvosvetlinskega tubusa glede na višino in spol bolnika.

MOŠKI/TUBUS		ŽENSKE/TUBUS	
>180 cm	41F	> 165 cm	37F
160-180 cm	39F	155-165 cm	35F
< 160 cm	37F	< 155 cm	32F

Pri večini indikacij v torakalni anesteziji lahko uporabimo levi dvosvetlinski tubus, katerega lega je zaradi anatomije levega glavnega bronha veliko bolj predvidljiva in stabilna. Lego levega dvosvetlinskega tubusa lahko izjemoma določimo zgolj klinično, z avskultacijo, vendar tudi pri »slepi« intubaciji (brez kontrole bronhoskopa) lahko pričakujemo klinično neprepoznano malpozicijo tubusa vsaj v tretjini primerov, oz. v 10-83%, kot dokazujejo študije (1,4,5).

Anatomija desnega bronha z zgodnjim odcepom bronhusa za zgornji desni pljučni reženj, zahteva proniclji-vo namestitev desnega dvosvetlinskega tubusa z bronhoskopom, sicer tvegamo atelektazo desnega zgornjega pljučnega režnja. Bronhialni bloker v desnem glavnem bronhu napihnemo tik za karino oz odcepiščem desnega bronha in z bronhoskopom vedno preverimo, da zapiramo tudi desni zgornji reženj, sicer se bo le-ta ventiliral in motil kirurško delo. Na desni strani lahko v 0,1-2% srečamo tudi t.i.trahealni bronh, ki je ektopični bronh za desni zgornji pljučni reženj (6). Izhaja iz traheje nad glavno karino in je klinično asimptomatski v večini primerov. Po literaturi je lahko vezan s kongenitalnimi srčnimi napakami (6). Pri bolniku z trahealnim bronhom je pri indikaciji za enostransko predihavanje levi dvosvetlinki tubus prava izbira.

Lahko zaključimo, da je levi glavni bronh enostavnejši za endobronhialno intubacijo in vstavitev bronhialnega blokerja, medtem ko desni glavni bronh predstavlja ozko anatomsko okno tako za endobronhialno intubacijo kot pozicijo bronhialnega blokerja. Zavedeti se moramo, da kirurg pri odprti torakotomiji z odrivanjem pljuč lahko kompenzira suboptimalno pozicijo enega ali drugega pripomočka za enostransko predihavanje. Pri endoskopskih tehnikah (VATS, RATS) pa je potrebna optimalna pozicija dihalnega pripomočka, ki jo lahko dosežemo le s kontrolo bronhoskopa (4,5).

Pri izbiri med dvosvetlinskim tubusom in bronhialnim blokerjem je potrebno upoštevati indikacije za enostransko predihavanje. Med absolutno indikacije za enostransko predihavanje štejemo stanja, kjer ščitimo bolnikova zdrava pljuča pred kontaminacijo ali poškodbo. Govorimo o izolaciji pljuč in tu vedno uporabimo dvosvetlinski tubus.

Med absolutne indikacije spadajo:

- krvavitev iz bronhialnega vejevja (hemoptoe)
- bronhoplevralna fistula
- lavaža pljuč
- obsežna emfizemska bula za resekcijo

Med posebne indikacije, kjer rabimo dvosvetlinski tubus in ne bloker, so pneumonektomija in rokavasta resekcija bronha. V teh primerih bloker leži znotraj operativnega polja in moti kirurško delo. Relativne indikacije za enostransko predihavanje so vse ostale, ki predvsem omogočajo nemoteno delo kirurgu.

Ko se odločamo za bronhialni bloker, moramo izbrati ustrezno velikost enosvetlinskega tubusa, sicer lege blokerja ne bomo mogli preveriti z bronhoskopom (Tabela 2).

Tabela 2: Ustrezna velikost enolumenskega tubusa pri uporabi blokerja različen velikosti

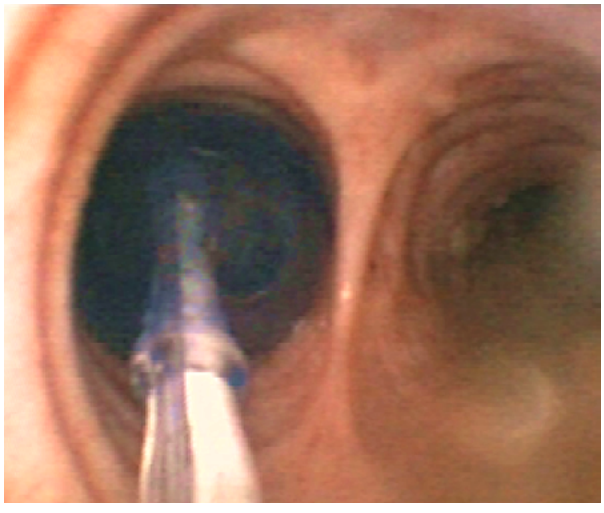
Bronhialni bloker	Enolumenski tubus
9F	ID ³8.0
7F	ID ³7.0
5F	ID ³4.0

Pri uporabi bronhialnega blokerja beležimo manj hemodinamskih nihanj, manj hripavosti in

poperativnih bolečin grla, njegova vstavitev pa terja dalj časa, praznenje pljuč poteka z zakasnitvijo, lega blokerja je manj stabilna in zahteva več popravkov med posegom (5, 7). Zlasti je učinkovitost blokerja v primerjavi z DLT slabša pri blokadi desnih pljuč (8).

Vendar je bronhialni bloker je nepogrešljiv v stanjih z oteženo dihalno potjo, pri traheotomiji, pri intubiranih bolnikih in pri pediatrični populaciji pod 8 let (9). Pri sveži traheotomiji bloker vstavimo preko kanile z mešičkom (10). V permanentno traheostomo pri bolnikih po laringektomiji pa vstavimo žični tubus in preko njega bloker (10). Redkeje se odločimo za vstavitev dvosvetlinskega tubusa v permanentno traheostomo.

V stanjih, kjer je nazalna intubacija edina možnost, izberemo 7F bronhialni bloker v primeru potrebe po enostranskem predihavanju.



Slika 1: Bronhialni bloker v levem glavnem bronhu

V pediatrični torakalni anesteziji uporabimo pediatrični dvosvetlinski tubus (28F, 26F) do starosti 8 let. Pri mlajših otrocih se uporablja 5F bronhialni bloker znotraj ali izven tubusa. Pri dojenčkih, kjer uporabljamo tubus £ ID 4,0, uporaba blokerja znotraj tubusa poveča upor zraka in moti učinkovitost predihavanja (11). Uporaba blokerja izven tubusa pri dojenčkih tako prepreči hipoksemijo in zmanšuje pooperativno hripavost (11).

B. PROTEKTIVNA VENTILACIJA ENEGA PLJUČNEGA KRILA

Ventilacija enega pljučnega krila naj bo premišljena. Zavedati se moramo, da enostransko predihavanje vedno, neizogibno povzroči akutno okvaro pljuč, ki pa je v večini primerov subklinična in nima vpliva na izhod zdravljenja (12). Klinično pomembno akutno pljučno okvaro razvije v povprečju 20% oz. 15-32% bolnikov po pljučni resekciji in se lahko izrazi kot atelektaza, pljučnica, respiratorna odpoved, potreba po reintubaciji, ARDS,...(13,14). Akutna pljučna okvara nastane kot posledica enostranskega predihavanja tudi če ni pljučne resekcije (ortopedski posegi, kardio operacije) (14). Mehanizmi za nastanek akutne pljučne okvare kolabiranih in ventiliranih pljuč se med sabo razlikujejo (14). Neustrezna ventilacija je dejavnik tveganja v rokah anesteziologa in naslednji mehanizmi prispevajo k akutni pljučni okvari ventiliranih pljuč: Poškodba **zaradi volumna** (**volutravma**)- prenapihnjenost pljuč je homogena ali nehomogena, glede na predhodno patologijo pljuč in vodi do izgube bronhialnih epitelnih celic, fibroproliferacije in porasta mezenhimskih celic, puščanja pljuč in okvare glikokaliksa žilnega endotela s posledično povečano permeabilnostjo in nastankom pljučnega edema. Poškodba **povzročena s tlakom (barotravma)** se navezuje na prevelik enkraten volumen vdiha glede na podajnost pljuč in velik končni inspiratorni volumen pljuč. Rezultat je puščanje pljuč (air leak). Končni inspiratorni volumen pljuč je rizični dejavnik nastanka akutne okvare pljuč (14). Poškodba **zaradi zapiralno-odpiralnih manevrov (atelecttravma**) s cikličnimi ponovitvami kolapsa pljučnih mešičkov med izdihom in odpiranja med vdihom, imenovan tudi »tidal recruitment« povzroča poškodbo zaradi strižnih sil in je kot mehanizem bolj vulnerabilen do pljuč kot »preprosta atelektaza« pljuč, ki vztraja med posegom (15). Poškodba povzročena z imunskim odzivom (biotravma) , ki jo sproži alveolo-kapilarna poškodba, z rekrutacijo nevtrofilcev in drugih inflamatornih celic in sproščanje proinflamatornih citokinov.

Izbira idealnega dihalnega volumna je še vedno kontroverzna (16). Iz živalskih študij zagotovo vemo, da so visoki volumni enkratnega vdiha (10-12 ml/kg) škodljivi (12).

Manjši dihalni volumen med umetno ventilacijo povzročijo manj pooperativnih pljučnih infiltratov (17). Manjši dihalni volumen ima posledično tudi nižji intraoperativni pO_2 in višji pCO_2 (12,16,17). Manjši dihalni volumen (4ml/kg) ima za posledico nižjo zunanjo pljučno vodo kot 6 oz.8 ml/kg (16). Razlika v zunaj pljučni vodi je bila očitna že po 45 minutah enostranske ventilacije, kljub temu v študiji ni bilo razlik v incidenci akutne okvare pljuč. [EWLV] Resen pomislek se pojavi, kakšne vrednosti zunaj pljučne vode bi morebiti lahko pričakovali po 120 ali 180 minutah enostranske ventilacije, kot običajno traja pljučna resekcija? Z manjšim dihalnim volumnom so nižji tudi maksimalni tlaki v dihalih, kar posledično povzroči nižje alveolarne koncentracije proinflamatornih mediatorjev (tumor necrosis factor-alfa, TNF-alpha, inracellular adhesion molecule, sICAM-1) (18).

Pri izbiri dihalnega volumna velja »manj je več« in pri njegovi določitvi upoštevamo idealno telesno težo bolnika. Dihalni volumni enostranske ventilacije naj ne bi presegali vrednosti 4-6 ml/kg idealne teže bolnika. Kljub temu pa dihalni volumen ni edini faktor ventilacije, ki rešuje ali kvari. Do prenapihnjenosti (overdistension) pljuč lahko pride tudi zaradi neustrezno izbrane dolžine izdiha (I:E) in neustreznega PEEP-a (14). Uporaba PEEPa je nujna zaradi ventilacije z nizkimi volumni in kot preprečitev atelektotravme, ki nastane zaradi cikličnega kolapsa in odpiranja pljučnih mešičkov. Vendar PEEP optimiziramo in individualno prilagodimo bolniku po izvedbi odpiralnega manevra. Z odpiralnimi manevri in PEEPom preprečimo atelektatična področja v

ventiliranih pljučih, ki nastanejo zaradi pritiska mediastinuma in abdominalne vsebine ob relaksirani preponi, zlasti pri bolnikih z abdominalno debelostjo. Visoki PEEP pa lahko nasprotuje hipoksični vazokonstrikciji med enostranskim predihavanjem. Odpiralni manevri z optimizacijo PEEP-a zanesljivo prispevajo k višjemu p_aO_2 po resekciji (19, 20). Vendar tudi odpiralne manevre izvajamo premišljeno. Vsekakor moramo upoštevati fazo operacije, saj z izvajanjem odpiralnega menevra konkretno potisnemo mediastinum na operirano stran. Med izvajanjem moramo nadzirati krvni tlak in saturacijo, da oba ne padeta pod kritično mejo. Odpiralni manevri (Peak >30 cmH_20 / PEEP 20), namenjeni področjem s slabo komplianco, nehote povzroče hiperinflacijo visoko kompliantinih segmentov (21). Kljub temu študije potrjujejo koristno in ne škodljivo vlogo odpiralnih manevrov med enostranskim predihavanjem (14, 20, 22).

Kisik ni zgolj kisik, ki lepša in zdravi. Med enostranskim predihavanjem z visokim FiO_2 resda poskrbimo za vazodilatacijo pljučnega žilja na ventilirani strani. Vendar FiO_2 1.0 povzroča absorbcijske atelektaze že zgolj pri kratkotrajnem predihavanju ob preoksigenaciji in zmanšuje učinkovitost rekrutacije pljuč (14, 22). Visoka inspiratorna kocentracija kisika prispeva k akutni pljučni okvari s tvorbo prostih radikalov. Izpostavljenost visokim koncentracijam kisika je povzročila kapilarni vdor albuminov intraalveolarno (14, 23).

K nastanku akutne pljučne okvare pomembno prispeva tudi hiperperfuzija ventiliranih pljuč, ki nastane kot posledica hipoksične vazokonstrikcije in zmanjša podajnost ventiliranih pljuč. Hiperperfuzija skupaj z alveolno hiperinflacijo povzroča okvare kapilarnega endotela in alveolnega epitela in vodi v akutno okvaro pljuč.

Kolabirano pljučno krilo najbolj prizadene reekspanzija. Kot smo že omenili, sama atelektaza škodi manj, kot povrnitev ventilacije v ta pljuča, saj lahko izzovemo hud mehaninični in oksidativni stres na pljučni parenhim. Priporočljivo je postopno odpiranje kolabiranih pljuč z dvigovanjem PEEP in maksimalnega inspiratornega tlaka, ob nižji inspiratorni koncentraciji kisika, kar povzroča manj poškodb po že opisanem principu pri ventiliranih pljučih (14, 24).

Pri nastanku akutne pljučne okvare je pomembno je tudi čas trajanja enostranskega predihavanja. Edini način, kako se izogniti pljučni okvari, je omejiti trajanje (enostranske) ventilacije, pravi veliki goru torakalne anetezije, Peter Slinger (12).

Pomembna sta tudi volumen in vrsta apliciranih tekočin med operacijo in kirurška manipulacija z mikrotravmo alveolov in z okvaro limfne drenaže pljuč.

C. ZAPLETI MED ENOSTRANSKIM PREDIHAVANJEM

Hipoksemija

Definicija hipoksemije pomeni desaturacijo arterijske krvi manj kot 85-90% v trajanju nekaj minut (25); ali drugače: O hipoksemiji govorimo, kadar je ob ventilaciji s 100% kisikom pO2 v arterijski krvi manj kot 60 mmHg (8 kPa) (25, 26). Nastane zaradi atelektaze pljučnega krila, ki predstavlja 40-50% znotrajpljučni obvod in mešanja venske in arterijske krvi in zaradi atelektaz v neustrezno ventiliranih pljučih (25). V ventiliranem pljučnem krilu zaradi pritiska mediastinuma ob bočni legi, abdominalih struktur ob relaksirani preponi, neustrezno izbranem PEEPu, nastanejo atelektatična področja in še povečajo znotrajpljučni obvod. Danes je incidenca hipoksemije nizka, okrog 4 oz 5%, kar se pripisuje uporabi bronhoskopa pri pozicioniranju dvosvetlinskega tubusa in uporabi novejših anestetikov (4,13). V preteklosti je bila hipoksemija prisotna v 30% bolnikov

na enostranski ventilaciji (13). Do neke mere nas pred hipoksijo ščiti hipoksična vazokonstrikcija. Hipoksična vazokonstrikcija je avtentični mehanizem pljučne cirkulacije, ki ga v sistemski cirkulaciji ne srečamo (27). V sistemski cirkulaciji hipoksemiji tkiv sledi vazodilatacija žilja (27). Hipoksična vazokonstrikcija (HPV) je fiziološki odgovor gladkih mišic (PASMC) pljučnega žilja in jo stimulirata nizek parcialni tlak kisika v alveolih p_AO_2 in parcialni tlak kisika mešane venska krvi (pvO_2) (27). Izrazi se dvostopenjsko: sproži se z nastopom enostranskega predihavanja in doseže vrh v 20-30 min, maksimalno se izrazi po 2 urah enostranske ventilacije (25, 27). HPV se razvije hitreje in izraziteje, če pljuča večkrat ponovno izpostavimo kolapsu (14, 28). HPV obvod krvi zmanjša na 20-30%, kar pomeni da tretjina krvnega volumna še vedno kroži čez neventilirana pljuča in povzroča mešanje venske krvi z arterijsko (25). Po vzpostavitvi ventilacije kolabiranih pljuč in normoksemije alveolov traja ure dolgo, da hipoksična vazokonstrikcija izzveni (27).

Hipoksemija med enostranskim predihavanjem ni nekaj pričakovanega, nikakor je ne smemo podcenjevati.

V primeru hipoksije med enostransko ventilacijo ustrezno ukrepamo:

- Dvig FiO2 (FiO2 1.0)
- Kontrola lege dihalnega pripomočka (bronhoskop!)
- Aspiracija dihalnih poti
- Odpiralni manever (upoštevaj kontraindikacije!)
- Optimizacija PEEP-a
- Optimizacija krvnega tlaka (WEST II.: pa> pA)
- CPAP na operirano stran (pod vednostjo kirurga)
- Klemanje pljučne arterije na operirani strani (izjemoma)

Hipoksemija je bolj pričakovana pri ventilaciji levih pljuč, ki so funkcionalno manjša od desnih. Karzai je v svoji študiji bolnike enostransko ventiliral z FiO2 1.0 in ugotovil povprečni p_aO_2 170 mmHg pri ventilaciji levih pljuč in p_aO_2 280 mmHg pri ventilaciji desnih pljuč (29). Pomemben je tudi položaj bolnika med enostranskim predihavanjem zaradi prerazporeditve prekrvavitve pljuč. Oksigenacija med enostranskim predihavanjem je



Slika 2: Aplikacija CPAP preko bronhialnega blokerja.

najboljša pri legi bolnika na boku in najslabša pri legi bolnika na hrbtu. Lega na trebuhu med enostranskim predihavanjem je ugodnejša od lege na hrbtu (29, 30). Paradoksno je hipoksemija pri normalni spirometriji verjetnejša, ker lahko pričakujemo izrazitejši šant. Slinger je dokazal, da nižji kot je FEV_1 pri bolniku, boljša je oksigenacija med enostranskim predihavanjem (12,13). Po teoriji naj bi v avto-PEEP-u bolnike ščitil pred nastankom atelektaz v ventiliranem pljučnem krilu.

Disfunkcija desnega prekata

Desno ventrikel je črpalka polmesečaste oblike, ki premore 1/6 debeline stene levega prekata, vsebuje več kolagena (> 30%) na račun manjše količine kardiomiocitov (31). Dobra komplianca desnega prekata omogoča črpanje celotnega volumna krvi proti fiziološko nizkemu uporu, ki ga večinoma predstavlja pljučna vaskularna rezistenca (PVR) kot statična komponenta. Upornost proti iztisu desnega prekata (afterload) je v bistvu dvokomponentna: v 75% jo predstavlja pljučni žilni upor (PVR), v 25% pa pulzatilna komponenta, ki predstavlja sposobnost pljučnih žil akumulacije krvi med sistolo in odliva med diastolo. Zaradi nizke gostote mitohondrijev v dvojnem mišičnem sloju desnega prekata, se ob povečani potrebi po kisiku desni prekat oskrbi s kisikom s povečanim koronarnim pretokom in višjo ekstrakcijo kisika iz krvi. Večina koronarnega pretoka desnega prekata poteka med sistolo, kar omogoča nizkotlačni sistem. Zato je desno srce je zato občutljivo na tahikardne motnje ritma. Popuščanje desnega srca sproži nenadna preobremenitev s tlakom (pljučna embolija, enostransko predihavanje), volumnom (insuficienca trikuspidne ali pulmonarne zaklopke, tekočine!) ali intrinzično kontraktilno disfunkcijo (tahikardija, koronarni pretok) (31). Ne glede na vzrok, je popuščanje desnega srca negativni prognostični dejavnik morbiditete in umrljivosti. Umrljivost ob akutni odpovedi desnega prekata znaša 6-14% (31).

Vpliv anestezije na desni prekat je večplasten, med enostranskim predihavanjem pa ustrezno ojačan. Za enostransko predihavanje so značilne višje vrednosti maksimalnega tlaka v dihalih (p_{peak}) in manjša statična podajnost pljuč (statična komplianca) (32). S pozitivnim predihavanjem negativno vplivamo na polnitev desnega srca (preload). Enostransko predihavanje povzroči nižji utripni volumen desnega prekata (32). Pozitivni tlak v pljučih med enostranskim predihavanjem poveča upor proti iztisu (afterload) končni diastolni volumen desnega prekata (EDV) (32). K temu prispevata kolabirano pljučno krilo z razvojem hipoksične vazokonstrikcije in tudi ventilirano pljučno krilo z neustrezno izbranimi (velikimi) dihalnimi volumni in prenapihnnjenostjo pljuč. Medtem, ko ni bilo razlik v oksigenaciji med volumsko in tlačno ventilacijo, avtor navaja bolšjo funkcijo desnega srca med tlačno ventilacijo (32). Zavedati se moramo, da imajo bolniki s KOPB in pljučnim karcinomom višje bazalne vrednosti pljučnih tlakov in funkcijo desnega srca že okrnjeno. Z ustrezno vetilacijo ne ščitimo zgolj pljuč ampak tudi desno srce. Izogibamo se hipoksemiji, hiperkapniji, acidozi, omejiti velja delovni in maksimalni tlak v pljučih (33).

Morebitna hipoksemija, hiperkapnija, acidoza, hipotermija še poslabšajo breme desnemu srcu. Nenadna povečana potreba desnega srca po kisiku je lahko ovirana s slabšim koronarnim pretokom ob visokih sistolnih in diastolnih vrednosti tlaka v desnem prekatu in morebitnih tahikardnih motnjah ritma.

Epiduralna anestezija v torakalni kirurgiji ob porastu minimalno invazivnih tehnik sicer izgublja svojo vlogo. Torakalna epiduralna analgezija zmanjšuje nevroendokrini odgovor na stres, ugodno vpliva tako na sistemski kot lokalni vnetni dogovor in je zlati standard v prevenciji kronične postorakotomijske bolečine (34). V zrcalu desnega srca, ima torakalna epiduralna analgezija negativen učinek. Študije na živalih kažejo, da torakalna simpatična blokada negativno vpliva na inotropni odgovor desnega prekata ob porastu pljučne vaskularne rezistence (33).

Tako lokalni kot sistemski vnetni odgovor med enostrasnko ventilacijo prizadene delovanje (desnega) srca. Vnetni odgovor zavre delovanje mitohondrijskih encimov, prizadene celični metabolizem, rezultat je nekroza in fagocitoza kardiomiocitov s fibrozo.

Cerebralna hipoksemija in pooperativni delirij

Povečano tveganje za nastanek cerebralne hipoksemije imajo posegi kot so srčne in vaskularne operacije, ortopedski posegi v polsedečem položaju, velike abdominalne operacije in posegi z enostransko ventilacijo. Možgani so eden večjih potrošnikov kisika, saj gre za 50% ekstrakcijo kisika iz arterijske ponudbe (35). Po študijah cerebralna hipoksemija med enostranskim predihavanjem prizadene 25-82% bolnikov roberts (36, 37, 38, 39). Roberts v svoji študiji navaja značilno povezavo med hipoksemijo možgan (NIRS <65%) v zgolj 3 min med enostranskim predihavanjem, posledično upočasnjeno nevro-kognitivno rehabilitacijo in večjo incidenco pooperativnega delirija (36). Cerebralna hipoksemija se pojavi tiho in ni vedno v povezavi z desaturacijo arterijske krvi ali nizkim minutnim volumnom srca, kar nakazuje, da večplasten vzrok za njen nastanek (35, 36). Starost, diabetes, hipotenzija, hipoksija, hiperventilacija, krvavitev z naglim upadom hemoglobina, porast CVP, neugodna lega jugularne vene med lego na boku, cerebralna ateroskleroza pri kadilcih, zdravila, kot so benzodiazepini, antiholinergiki, antihistaminiki, nekateri anestetiki, ‚oversedation' ...vse to prispeva k pooperativnemu deliriju (35). P_aCO_2 je motor cerebralne perfuzije. Bolniki z obstruktivno pljučno boleznijo so bazalno hiperkapnični, kar upoštevajmo med enostransko ventilacijo. Gotovo pooperativni nevrološki deficit in delirij nista željena, sta vzrok za podaljšano hospitalizacijo in v nasprotju s hitrim okrevanjem (ERAS). Vprašanje je, kako najbolj adekvatno nadzirati cerebralno perfuzijo med posegi.

ZAKLJUČEK

Hipoksemija med enostranskim predihavanjem med rutinskimi operacijami je skoraj preteklost. Znanstvena razmišljanja so usmerjena k preprečevanju akutne pljučne okvare, ki je pravzaprav oblika ARDS. Patofiziologija akutne pljučne okvare po resekciji je kompleksna. Nanjo vpliva tudi predoperativna kemoterapija, obsevanje prsnega koša, zloraba alkohola, časovni interval enostranske ventilacije, kirurška poškodba tkiva. Torakalni anesteziolog zmore vplivati zgolj na svoj doprinos k pljučni okvari. Dinamično razmišljanje in ukrepi med ventilacijo enega pljučnega krila, vrsta in količina tekočin med posegom, izbira anestetikov, so dejavniki, s katerimi prispevamo k manjši incidenci pooperativnih pljučnih zapletov. Pomembna je tudi skrb za vitalne organe kot je srce in centralni živčni sistem.

LITERATURA / REFERENCES

1. Campos JH. Lung isolation techniques. Anesth Cl North Am 2001; 19(3): 455-473. DOI: 10.1016/S0889-8537(05)70243-1

2. Brodsky JB. Lung separation and difficult airway. BJA/PGA Supl. 2009; i66-i75. DOI: 10.1093/bja/aep262

3. Hao D, Saddawi-Koefka D, Low S, Alfille P, Keth B. Placement of a Double-Lumen Endotracheal Tube. N Engl J Med 2021; 385:e52. DOI: 10.1056/NEJMvcm2026684

4. De Bellis M, Accardo R, Di Maio M, Lamanna C, Rossi GB, Pace MC, Rocco G. Is flexible bronchoscopy necessary to confirm the position of double-lumen tubes before thoracic surgery? Eur J Cardiothorac Surg 2011; 40: 912-918. doi:10.1016/j.ejcts.2011.01.070

5. Mourisse J, Liesveld J, Verhagen AD, Rooj G, Heide S, Schuubiers-Siebers O, Heijden E. Efficiency, Efficacy, and Safety of EZ-Blocker Compared with Left-sided Double-lumen Tube for One-lung Ventilation. Anesth 2013; 180 (3): 550-561.

6. Cheng L, Liu S, Qi W, Dong Y. The Incidence of Tracheal Bronchus in Thoracic Surgery Patients and Its Implication for Lung Isolation: A Retrospective Cohort Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020 Nov;34(11):3068-3072. doi: 10.1053/j.jvca.2020.06.073. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32703552.

7. Lu Y, Dai W, Zong Z, Xiao Y, Wu D, Liu X, Chun Wong GT. Bronchial Blocker Versus Left Double-Lumen Endotracheal Tube for One-Lung Ventilation in Right Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. J Cardothorac Vasc Anesth 2018; 32:297-301. http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2017.07.026

8. Morris BN, Fernando RJ, Garner CR, Johnson SD, Gardner JC; Marchant BE, Johnson KN, Harris HM, Russel GB, Wudel LJ, Templeton W. A Randomized Comparison of Positional Stability: The EZ-Blocker Versus Left-Sided Double-Lumen Endobronchial Tubes in Adult Patients Undergoing Thoracic Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2021; 35: 2319-2325. doi.org/10.1053/j.jvca.2020.11.056

9. Granell M, Parra MJ, Jimenez MJ, Gallart L, Villalonga A, Valencia O, Unzueta MC, Planas A, Calvo JM. Review of difficult airway management in thoracic surgery. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2017; xxx(xx): xxx-xxx. https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.08.001

10. Campos JH, Musselman ED, Hanada S, Ueda K. Lung Isolation Techniques in Patients With Early- Stage or Long-Term Tracheostomy: A Case Series Report of 70 Cases and Recommendations. J Cardiothorac Vasc Anesth 2019; 33: 433-439. DOI: https:/doi.org/10.1053/j.jvca.2018.05.033.

11. Yan J,Rufang Z, Rong W, Wangping Z.Extraluminal Placement of the Bronchial Blocker in Infants Undergoing Thoracoscopic Surgery: A Randomized Controlled Study. J Cardiothorac Vasc Anesth 2020; 34: 2435-2439. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.02.006

12. Slinger P. Do Low Tidal Volumes Decrease Lung Injury During One-Lung Ventilation? J Cardiothorac Vasc Anesth 2017; 31: 1774-1775. http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2017.07.005

13. Slinger P. Optimizing One-Lung Ventilation: Moving Beyond Tidal Volume. J Cardiothorac Vasc Anesth 2018; 32: 2673-2675. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.04.034

14. Lohser J, Slinger P. Lung Injury After One-Lung Ventilation: A Review of the Pathophysiologic Mechanisms Affecting the Ventilated and the Collapsed Lung. Anesth Analg. 2015 Aug;121(2):302-18. doi: 10.1213/ANE.0000000000000808. PMID: 26197368.

15. Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveo- lar lavage cytokines. Crit Care Med 2004;32:168–74

16. Qutub H, El-Tahan MR, Mowafi HA, El Ghoneimy YF, Regal MA, Al Saflan AHA. Effect of tidal volume on extravascular lung water content during one-lung ventilation for video-assisted thoracoscopic surgery. A randomised, controlled trial. Eur J Anaesthesiol 2014; 31:466–473

17. El Tahan MR, Pasin L, Marczin N, Landoni G, Impact of Low Tidal Volumes During One-Lung Ventilation. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiothora Vasc Anesth 2017; 31: 1767–1773 . DOI: http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.015

18. Senturk M. New concept of the management of one-lung ventilation. Curr Opin Anaesth 2006; 19: 1-4.

19. Vives M, Herrera J, Gasco I, Diaz M, Torres S, Regi K, Rodriguez C, Baldo X. Individualized peep after recruitment maneuver during one lung ventilation and pulmonary complications for thoracic surgery: a prospective observational cohort. 34TH EACTA ANNUAL CONGRESS ABSTRACTS / Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 33 (2019) S140-S168.

20. Farias LL, Faffe DS, Xisto DG, Santana MC, Lassance R, Prota LF, Amato MB, Morales MM, Zin WA, Rocco PR. Positive end- expiratory pressure prevents lung mechanical stress caused by recruitment/ derecruitment. J Appl Physiol (1985) 2005;98:53–61

21. Tusman G, Böhm SH. Prevention and reversal of lung collapse during the intra-operative period. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2010;24:183–97

22. Duggan M, Kavanagh BP. Atelectasis in the perioperative patient. Curr Opin Anaesthesiol 2007;20:37–42

23. TangSS,RedmondK,GriffithsM,LadasG,GoldstrawP,Dusmet M. The mortality from acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection is reducing: a 10-year single institu- tional experience. Eur J Cardiothorac Surg 2008;34:898–902

24. Silva PL, Moraes L, Santos RS, Samary C, Ornellas DS, Maron- Gutierrez T, Morales MM, Saddy F, Capelozzi VL, Pelosi P, Marini JJ, Gama de Abreu M, Rocco PR. Impact of pressure pro- file and duration of recruitment maneuvers on morphofunc- tional and biochemical variables in experimental lung injury. Crit Care Med 2011;39:1074–81

25. Campos JH, Fieder A. Hypoxia During One-Lung Ventilation-A Review and Update. J Cardiothorac Vasc Anesth 2018; 32-2330-2338. DOI: http://dx.doi.org/10.1053/jvca.2017.12.026.

26. Inoue S, Nishimine N, Kitaguchi K; et al. Double lumen tube location predicts tube malposition and hypoxemia during one lung ventilation. Br J Anaesth 2004; 92:195-220.

27. Lumb AB, Slinger P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: physiology and anesthetic implications. Anesthesiology. 2015 Apr;122(4):932-46. doi: 10.1097/ALN.0000000000000569. PMID: 25587641.

28. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pul- monary vasoconstriction. Physiol Rev 2012;92:367–520.

29. Karzai W, Schwarzkopf K. Hypoxemia during One-lung Ventilation. Anesth 2009; 110:1402-1411.

30. Watanabe S, Noguchi E, Yamada S, Hamada N, Kano T. Sequential changes of arterial oxygen tension in supine position during one-lung ventilation. Anesth Analg 2000; 90:28-34.

31. Thandavarayan RA, Chitturi KR, Guha A.Pathophysiology of Acute and Chronic Right Heart Failure. Cardiol Clin 38 (2020) 149–160. https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.01.009

32. Al Shehri AM, El-Tahan MR, Al Metwally R, Qutub H, El Ghoneimy YF, Regal MA, Zien H. Right ventricular function during one-lung ventilation: effects of pressure-controlled and volume-controlled ventilation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014 Aug;28(4):880-4. doi: 10.1053/j.jvca.2013.09.012.

33. Rana M. Yusuff H, Zochios V. The Right Ventricle During Selective Lung Ventilation for Thoracic Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2019; 33:2007-2016. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.11.030

34. Okuda J, Suzuki T, Wakaizumi K, Kato J, Yamada T, Morisaki H. Effects of Thoracic Epidural Anesthesia on Systemic and Local Inflammatory Responses in Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021 Aug 22:S1053-0770(21)00698-4. doi: 10.1053/j.jvca.2021.08.026.

35. Marchant BE, Miller SA, Royster RL. Editorial. Cerebral Desaturation and One-Lung Ventilation. J Cardiothorac Vasc Anesth 2021; 35: 551-554. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.098

36. Roberts ML, Lin HM, Tinuoye E, Cohen E, Flores RM, Fischer GW, Weiner MM. The Association of Cerebral Desaturation During One-Lung Ventilation and Postoperative Recovery: A Prospective Observational Cohort Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021 Feb;35(2):542-550. doi: 10.1053/j.jvca.2020.07.065.

37. Hemmerling TM, Bluteau MC, Kazan R, et al. Significant decrease of cere- bral oxygen saturation during single-lung ventilation measured using abso- lute oximetry. Br J Anaesth 2008;101:870–5.

38. Mahal I, Davie SN, Grocott HP. Cerebral oximetry and thoracic surgery. Curr Opin Anaesthesiol 2014;27:21–7.

39. Tang L, Kazan R, Taddei R, et al. Reduced cerebral oxygen saturation dur- ing thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth 2012;108:623–9.



8

Z DOKAZI PODPRTA MEDOPERATIVNA VS POOPERATIVNA MEHANSKA VENTILACIJA

INTRAOPERATIVE VS POSTOPERATIVE EVIDENCE BASED MECHANICAL VENTILATION

AVTOR:

Sergej Godec

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-mail: sergejmf@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
mehansko predihovanje; pljučni zapleti, atelektaza; odpiralni manever; kirurgija; perioperativno obdobje

KRATEK POVZETEK:
Z dokazi podprta medoperativna strategija zaščitnega mehanskega predihovanja, ki temelji na potrebah posameznega bolnika, zmanjša pooperativne pljučne zaplete. Zgodovinski argumenti proti uporabi takšnih strategij bodo morda kmalu zastareli, kljub temu da mnogi anesteziologi še vedno oklevajo pri vpeljavi takšne strategije v svojo vsakdanjo prakso. Še vedno je v praksi potreben temeljni premik za pravilno prepoznavanje in izvajanje postopkov za zmanjševanje pooperativnih pljučnih zapletov. Če definiramo uspeh kot postopno uresničevanje vrednega ideala, potem je povečanje ozaveščenosti o najboljši z dokazi podprti mehanski ventilaciji, ki vodi v izboljšanje izhoda bolnika, dragocen cilj.

IZVLEČEK
Medoperativne in pooperativne strategije mehanskega predihovanja imajo isti cilj – čim bolj zmanjšati perioperativno/z ventilatorjem povzročeno poškodbo pljuč in pooperativne pljučne zaplete. Slednji se pojavljajo pogosto in prispevajo k znatni obolevnosti in umrljivosti kirurških bolnikov. Zaščitno predihovanje pljuč je standard oskrbe v enotah intenzivne terapije in teža dokazov močno nakazuje, da je smiselno takšne strategije izvajati tudi med operacijo pri številnih ogroženih skupinah bolnikov. Merjenje energije in mehanske moči omogoča kvantifikacijo relativnih prispevkov različnih dihalnih parametrov za individualizacijo mehanskega predihovanja. Za pridobitev prepričljivih dokazov o učinkovitosti številnih intervencij za zmanjšanje pooperativnih pljučnih zapletov, so potrebne nove študije na zadostno velikem vzorcu bolnikov in z nizkim tveganjem za pristranskost. Temeljni premik še ni bil dosežen niti pri opustitvi nekaterih potencialno škodljivih zgodovinskih praks mehanskega predihovanja, ki ponekod še vedno do neke mere veljajo za standard oskrbe.

KEYWORDS:
mechanical ventilation; pulmonary complications; atelectasis; recruitment manoeuvre; surgery; perioperative period

SHORT SUMMARY:
Best evidence suggests that intraoperative lung protective ventilation strategy based on individual patient needs reduces postoperative pulmonary complications. Historical arguments against the use of such strategies may soon be outdated, despite many anaesthesiologists still hesitant to adopt such strategies in their daily care practice. Fundamental shift is still needed to properly identify and implement interventions to minimize postoperative pulmonary complications. If we define a success as the progressive realization of a worthy ideal, then increasing awareness of the best evidence-based mechanical ventilation in order to improve patient outcomes is a valuable goal.

ABSTRACT
Intraoperative and postoperative mechanical ventilation strategies have the same goal – to minimize perioperative/ventilator induced lung injury and postoperative pulmonary complications. Latest occur frequently and account for substantial morbidity and mortality of surgical patients. Lung protective ventilation is a standard of care in the intensive care units and weight of evidence strongly suggests that such strategies should be im-

plemented intraoperatively for many at risk patient groups. Measurement of energy and mechanical power allows quantification of the relative contributions of various respiratory parameters for the individualization of mechanical ventilation. New trials with sufficient sample size and low risk of bias are needed to obtain conclusive evidence of efficiency of many interventions for reduction of postoperative pulmonary complications. Fundamental shift is yet to be achieved even just to relinquish some potentially harmful historical mechanical ventilation practices that are still considered to some extend as standard of care.

INTRODUCTION

Postoperative respiratory complications (PRCs) are the second commonest complication after surgical site infection and account for substantial morbidity and mortality. The incidence varies according to the definition and type of surgery, and has been reported to range from 2% to 39% for major non-thoracic surgery (1–4), and 14% to 59% for thoracic surgery (5).

Recent consensus on definition of PRC includes underlined biological mechanism and a measure of severity. PPC is therefore defined as composite of respiratory diagnoses that share common pathophysiological mechanisms including pulmonary collapse and airway contamination: atelectasis, pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and pulmonary aspiration. Severity varies from none (e.g., routine application of supplemental oxygen, preventive therapies), to severe (e.g. un-planed non-invasive mechanical ventilation, or invasive mechanical ventilation requiring tracheal intubation) (6).

Not only severe but also mild PPCs are associated with significant increased morbidity, mortality, and intensive care unit (ICU) and hospital length of stay (3).

PRC represent, in its more figurative meaning, a common, yet undesired area where anaesthesiologist from operating theatre meets intensivist from intensive care unit. There are several established strategies of how to limit or even avoid PRCs at their minimum.

PREOPERATIVE RISK ASSESSMENT

There are several preoperative assessment scoring systems to quantify PPC risk. Their use is limited due to the complexity and lack of evidence. Nevertheless, the patient factors and perioperative characteristics associated with increased PPC risk are well established. The patient's risk factors, that pose the greatest risk, are age > 50 yr., body mass index (BMI) > 40 kg/m2, ASA (American Society of Anesthesiology) physical status > 2, obstructive sleep apnoea, preoperative anaemia, and preoperative hypoxemia (7). Additionally, presence of cardiovascular disease, neuromuscular/neuromotor disorders, renal failure, recent respiratory illness, a history of tobacco smoking, malignancy and autoimmune disease influence PPCs risk (8–10). Yet, chronic pulmonary obstructive disease (COPD) is the single most important risk factor for PPCs (11).

Treatment related factors include type and duration of anaesthesia. General anaesthesia per se causes fall in functional residual capacity (FRC), irrespective of whether the anaesthetic is inhaled or given intravenously (12). The decrease in FRC appears to be related to loss of respiratory muscle tone, shifting the balance between the elastic recoil force of the lung and the outward forces of the chest wall to a lower chest and volume. As a consequence, the diaphragm is displaced cranially. The fall in FRC promotes closure of airways in depended lung regions during expiration with re-opening during the succeeding inspiration or, if the fall in FRC is large enough, during the whole respiratory cycle (13).

Surgery-related variables known to increase the risk of PPCs the most include thoracic resections, coronary artery bypass grafting, upper abdominal procedures, head and neck procedures, certain orthopaedic procedures including joint replacement and surgery for trauma (14).

INTRA-OPERATIVE CONSIDERATIONS

Atelectasis appears in about 90% of all patients who are anaesthetised (15), the fact that is known over three decades. The volume of atelectasis is usually small, but can easily reach more than 25% of the total lung mass in neonates and small children, obese patients, pregnant women in the last trimester, patients with ARDS, patients with intraabdominal hypertension, and others (13,16). The mechanism by which atelectasis occurs is due to one of three processes: compression of lung parenchyma, resorption of alveolar gas, and impaired surfactant function. Compression atelectasis in essentially lung-healthy subject is secondary to increased pressure exerted on the lung, caused by induction of general anaesthesia and muscle paralysis, which alters the geometry and function of the diaphragm and chest wall. Increased pleural pressure with subsequent decrease in transmural pressure gradient results in alveolar collapse of dependent lung regions (17,18). Additionally, several other mechanism cause compression atelectasis, including increased lung weight by oedema in for example ARDS, superimposed weight of chest wall and abdomen in morbid obesity, etc (19). Resorption atelectasis occurs via the continuous absorption of alveolar oxygen distal to an obstructive lesion. Airway closure can be complete or partial with different impairment of ventilation to the otherwise well perfused alveoli. If not replenished, the uptake of oxygen continues and airway will collapse. Resorption atelectasis is therefore exacerbated by the administration of high concentration of oxygen (13,20,21). Anaesthesia has been shown to cause surfactant impairment, especially in the context of harmful mechanical ventilation with repetitive opening and closing of the alveoli (22–24). Increased alveolar tension due to the loss of surfactant function promotes collapse (25).

Ventilator induced lung injury (VILI) results from volutrauma, barotrauma, atelectrauma, and biotrauma. Mechanical stress and strain in the susceptible lung, which is propagating lung injury, is not only the result of global mechanics, but also regional mechanical heterogeneity withing the lungs (26,27). Exaggerated stress or strain, exceeding alveolar elastic capacity, promotes local inflammatory response that ultimately leads to translocation of protein and oedema into the airspace. Repetitive alveolar opening and closing additionally compromises alveolar-capillary barrier even further with subsequent fragmentation of the surrounding extracellular matrix (28,29). Biotrauma refers to extensive biological response with activation of pro-inflammatory cytokine cascade, which promotes lung injury even further, leading to decreased pulmonary compliance, fibroproliferative processes, hypoxemia, and hypercarbia. Proinflammatory response is not limited only to the lungs but can cause significant extrapulmonary organ injury and multiorgan failure (30–32).

Among PPCs, acute respiratory failure is the most life-threatening condition with severe gas exchange failure. Fatal outcomes in patients with acute respiratory failure after major abdominal surgery can exceed 40%, and with the reduced long-term survival by more than 80% (33,34). ARDS is usually not a consequence of mechanical ventilation itself, but can occur mostly in a context of pneumonia, sepsis and aspiration pneumonitis. Other risk factors include severe trauma, blood transfusion, haemorrhagic shock, burns, surgical trauma, cardiopulmonary bypass, and ischemia-reperfusion injury (35).

PERIOPERATIVE LUNG-PROTECTIVE VENTILATION STRATEGIES

Currently, there are some existing guidelines with evidence-based recommendations for the setting of mechanical ventilation during elective surgery (7), however, several controversies still exist, namely application of

appropriate positive end-expiratory pressure (PEEP) level and efficiency of alveolar recruitment manoeuvres, especially during emergency surgical procedures (36).

INDUCTION OF ANAESTHESIA

Head-up or ramped position prevents changes caused by cephalad displacement of abdominal contents. Especially in obese patients, the head-up method produces a longer non-hypoxic apnoea time. Therefore, the supine position should be avoided during anaesthesia induction, as 30 degree head-up and reverse Trendelenburg position is associated with less reduction of FRC (37,38). Multiple small randomized control trials (RCTs) have shown a reduction in atelectasis when preoxygenation was performed with FiO2 0.30 as opposed to FiO2 1.0, but there is a considerable clinical dilemma regarding the comparison of the risk of a possible severe hypoxemia during difficult airway management to related benefits of lower FiO2 avoiding atelectasis.

LUNG PROTECTIVE VENTILATION

Lung protective ventilation is current standard of care in intensive care medicine, being used not only for patients with ARDS or in patients with risk factors for developing ARDS, but for vast majority of mechanically ventilated ICU patients. It is defined with a delivery of tidal volume of 6-8 ml/kg/predicted body weight (PBW), PEEP 6-8 cmH2O, a plateau pressure (Pplato) of less than 30 cmH2O, the use of alveolar recruitment manoeuvres (ARMs), and a FiO2 of less than 0.50 (39). More recently, driving pressure between 13-15 cmH2O has also been recognized as an important contributing factor in a lung protective strategy (40). Despite strong evidence of harm, a large proportion of patients intraoperatively continue to receive high Vt mechanical ventilation with a wide range of PEEP and elevated driving pressure (41,42). Further large-scale, well designed propensity score studies are needed in order to better understand the role of intraoperative interventions that are challenging to study in randomized control trials.

TIDAL VOLUME (Vt)

Use of low tidal volumes (Vt) is probably the best known and most likely only one necessary component of lung protective strategy (43). Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Taditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARMA) trial clearly demonstrated that lower tidal volumes (6ml/kg) in ARDS patients reduced in-hospital mortality and the number of days that patient required use of the ventilator (44). Metanalysis by Serpa et al. confirmed that patients receiving lower tidal volumes had decreased lung injury development and decreased mortality. Following the Intraoperative Low-Tidal-Volume Ventilation in Abdominal Surgery (IMPROVE) trial in 2013 on 400 abdominal surgery patients, which compared non-protective versus protective lung ventilation, a number of studies have added to the body of evidence supporting the use of low tidal volumes (45–47).

POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE (PEEP)

Decades of research attempted to determine the most beneficial ventilation strategies during general anaesthesia. These studies yielded mixed conclusions regarding optimal level of PEEP. However, zero end-expiratory pressure (ZEEP) has been shown to cause reduction in end-expiratory lung volume and increased area of atelectasis, decreased respiratory compliance, and may lead to volutrauma due to the overinflation of aerated lung tissue (42,48). It is safe to say, that ZEEP is not recommended.

In addition to the concept of lung protective ventilation, principles of open lung strategy, proposed in 1992 by Lachman (49) have been studied extensively in several trials. In the Assessment of Low Tidal Volume and Elevated End-Expiratory Pressure to Obviate Lung Injury (ALVEOLI) trial in 2004, no difference between high and low PEEP was observed (50). The Lung Open Ventilation Study (LOVS) trial in 2008 showed improved oxygenation and less need of rescue strategies in the high PEEP group, but no difference in mortality was found (51). The Expiratory Pressure (EXPRESS) trial demonstrated more ventilator-free days and more organ failure-free days in the high PEEP group but no difference in overall mortality (52). Although above-named trials were not able to show benefit from ventilation with higher levels of PEEP plus ARMs versus lower levels of PEEP without ARMs in patients with ARDS, a metanalysis of data from these three trials clearly showed benefit from ventilation with higher levels of PEEP plus recruitment manoeuvres in patients with moderate to severe ARDS (53).

On the other hand, it remains uncertain what is the best level of PEEP in critically ill patients with uninjured lungs, however, observational studies suggest a trend towards use of higher levels of PEEP in such patients.

In the High Versus Low Positive End-expiratory Pressure during General Anaesthesia for Open Abdominal Surgery (PROVHILO) trial, investigators hypothesized that a high level of PEEP with ARMs protects against PPCs in at-risk open abdominal surgery patients receiving mechanical ventilation with low tidal volumes during general anaesthesia. The hypothesis was not confirmed; outcomes revealed high rates of PPCs regardless of either high or low PEEP. Patients in the higher PEEP groups developed intraoperative hypotension and required more vasoactive drugs (54). Another large-scale, multicentre RCT showed that the combination of hight level of PEEP and ARMs did not protect surgical patients from PPCs compared with low levels of PEEP (55). Study was criticized because of study protocol using very low or very high PEEP – not evaluating »optimal« PEEP. Nevertheless, it is safe to draw a conclusion, that high PEEP may benefit only patients with more severe disease and can be considered for patients at very high risk for atelectasis (53).

ALVEOLAR RECRUITMENT MANOEUVRES (ARMS)

ARMs are intrinsic to our respiratory physiology and they have good physiological rationale for optimising pulmonary compliance. The benefit of ARMs may be most pronounced when incorporated into a bundle of intraoperative lung protective ventilation strategies. However, since they may cause harm trough their effects on the circulation (56), clinicians must acquire and maintain adequate level of training and expertise. Metanalysis of 6 RCTs concluded that clinician should use ARMs followed by PEEP, regardless of technique used, which leads to improved intraoperative oxygenation, reduces the need of high FiO2, and dimmish PPCs (57). For reasons of safety and efficiency, some authors suggest that ARMs should be performed in pressure control ventilation modes, preferably with stepwise technique (58). Most of the new ICU ventilators provide automated lung recruitment manoeuvres with a different software solution, providing the clinician information of several respiratory measurements and – more importantly – show the real time effectiveness of ARM. Combined with haemodynamic monitoring, these tools are able to assist clinician to effectively perform and individualized fine tunned lung protective strategy. Recently, aforementioned automated ARMS are being available in anaesthesia machines of different manufactures.

DRIVING PRESSURE (ΔP)

Driving pressure is the difference between plateau pressure and PEEP. Increasing driving pressure has been associated with mortality in ARDS patients (59). A consideration of driving pressure has soon gain interest in a bundle of intraoperative protective ventilation strategy. It has been identified as an important factor with a

two-fold increase in incidence of PRCs, if maintained above 13 cmH2O intraoperatively (60). A patient level metanalysis observed dose-depended relationship between driving pressure and the development of PPCs (44). Even in patients with healthy lungs, changes in driving pressure may place patients at risk for ventilation induced lung injury and PPCs, irrespectively of other lung protective strategies used (43).

EMERGENCE FROM ANAESTHESIA

There are several adverse conditions and procedures during emergence from anaesthesia that negate intraoperative efforts to maintain an open lung. Some of them are greatly incorporated in a routine practice of many anaesthesiologists. One of the most common practices is to turn off the ventilator allowing carbon dioxide to accumulate and consequently to stimulate predominately central chemoreceptors in the ventral surface of the medulla and the retrotrapezoid nucleus (61). Accordingly, PEEP is abolished and alveoli collapse. To make things potentially worse, open suctioning of the tracheal tube just before extubation causes airway pressure to fall to sub atmospheric values and promotes further lung derecruitment, atelectasis, and bronchoconstriction (62,63). In the ICU setting, endotracheal suction is an essential part of airway hygiene therapy in mechanically ventilated patients. With the development of close systems for suctioning, where there is no need for patient's disconnection form the ventilator, several studies reported fewer post-suction hypoxemia and lung collapse, especially in patients with ARDS (62–64) In the ICU, ARMs can improve post-suctioning atelectasis (65), which is probably considerably easier in comparison to the awake patient in the operating theatre who's endotracheal tube has just been removed.

Another important factor to be considered during emergence is oxygen. FiO2 > 0.8 during emergence from anaesthesia significantly increases atelectasis formation. If clinically appropriate, it is recommended that FiO2 below 0.4 is used during emergence and thus improve postoperative pulmonary function (66).

The optimal mode of ventilation during emergence is still a matter of debate. Despite reports suggesting that pressure support ventilation facilitates weaning from mechanical ventilation in the intensive care unit (67), few studies have assessed its effects on recovery from anaesthesia. Maintaining positive airway pressure using continuous positive airway pressure (CPAP) from return of spontaneous breading until extubation did not improve postoperative oxygenation (68), although there are some methodological issues of this study to be considered. The incidence of postoperative atelectasis was lower in patients undergoing either laparoscopic colectomy or robot-assisted prostatectomy who received pressure support ventilation during emergence from general anaesthesia compared to those receiving intermittent manual assistance (69). Another study showed that positive pressure was safe and noninferior to traditional extubation methods. Furthermore, positive pressure has shown to be superior in terms of a lower incidence of major complications (70).

POST-EXTUBATION STRATEGIES

The quality of evidence for prophylactic non-invasive ventilation (NIV) following extubation is low. There is considerable heterogenicy between studies, however meta-analysis showed that starting CPAP prophylactically in the post operative period for major abdominal and thoracic surgical patients may reduce PPCs, but further trials are needed (71). On the other hand, the largest trial of bi-level NIV did not show any difference in PPCs between treatment and control groups in COPD thoracic surgical patients (72). A French multicentre randomised controlled trial (OPERA) showed that among patients undergoing major abdominal surgery and receiving intra-operative lung protective ventilation, preventive application of HFNC after extubation, compared with standard oxygen therapy, did not result in a statistically significant reduction in the incidence of

postoperative hypoxemia (73). The population, that might benefit from administration of CPAP immediately after post-extubation, are obese patients, where incidence of atelectasis was lower, oxygenation was higher, and pulmonary function improved, possibly minimise the risk of developing PPCs (74). In addition, pO2 and PaO2/FiO2 ratio were significantly improved up to 24h after surgery when CPAP was applied immediately upon tracheal extubation (75).

CONCLUSION

In the last decade, ground-breaking studies from the literature on ARDS have challenged paradigms concerning intraoperative ventilation. Our improved knowledge has led to incremental changes in anaesthesiologists' daily practice, using lung protective ventilation strategies during general anaesthesia. Bulk of literature on this filed is based from studies of ICU patients, which suggests a low tidal volumes of 6-8ml/kg of PBW, avoidance of ZEEP, setting appropriate individualized PEEP, performing ARMs if appropriate, to position the patient with the head of bed elevated for at least 30 degrees during induction period, to use NIV or CPAP before the loss of spontaneous ventilation if necessary, to monitor dynamic lung compliance and driving pressure on all controlled mechanically ventilated patients, to ensure adequate haemodynamic stability before performing ARMs and using a step-wise incremental ARMs, to avoid ARMs when contraindicated, and to avoid unnecessary increases of FiO2. Answer, whether the current evidence supports protective ventilation during general anaesthesia, is not definitive. Evidence-based randomised studies are hard to conduct in the line of a strong idea of individualized approach towards protective mechanical ventilation. Nevertheless, at least some historical and evidently harmful practices should become »times gone by«.

LITERATURA / REFERENCES

1. Fisher BW, Majumdar SR, McAlister FA. Predicting pulmonary complications after nonthoracic surgery: a systematic review of blinded studies. Am J Med. 2002 Feb 15;112(3):219–25.

2. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. Anesthesiology. 2010 Dec;113(6):1338–50.

3. Fernandez-Bustamante A, Frendl G, Sprung J, Kor DJ, Subramaniam B, Martinez Ruiz R, et al. Postoperative Pulmonary Complications, Early Mortality, and Hospital Stay Following Noncardiothoracic Surgery: A Multicenter Study by the Perioperative Research Network Investigators. JAMA Surg. 2017 Feb 1;152(2):157–66.

4. LAS VEGAS investigators. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS - an observational study in 29 countries. Eur J Anaesthesiol. 2017 Aug;34(8):492–507.

5. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, Rajesh PB, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? Thorax. 2010 Sep;65(9):815–8.

6. Abbott TEF, Fowler AJ, Pelosi P, Gama de Abreu M, Møller AM, Canet J, et al. A systematic review and consensus definitions for standardised end-points in perioperative medicine: pulmonary complications. Br J Anaesth. 2018 May;120(5):1066–79.

7. Young CC, Harris EM, Vacchiano C, Bodnar S, Bukowy B, Elliott RRD, et al. Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations. Br J Anaesth. 2019 Dec 1;123(6):898–913.

8. Sabaté S, Mazo V, Canet J. Predicting postoperative pulmonary complications: implications for outcomes and costs. Curr Opin Anaesthesiol. 2014 Apr;27(2):201–9.

9. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE, American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2006 Apr 18;144(8):581–95.

10. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. Lancet Lond Engl. 2002 Jan 12;359(9301):114–7.

11. Sekine Y, Suzuki H, Yamada Y, Koh E, Yoshino I. Severity of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship to lung cancer prognosis after surgical resection. Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Mar;61(2):124–30.

12. Tokics L, Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H. Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure. Anesthesiology. 1987 Feb;66(2):157–67.

13. Hedenstierna G, Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010 Jun;24(2):157–69.

14. Branson RD. The scientific basis for postoperative respiratory care. Respir Care. 2013 Nov;58(11):1974–84.

15. Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, Hedenstierna G. Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. Br J Anaesth. 1991 Apr;66(4):423–32.

16. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tydén H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. Anesthesiology. 1997 Nov;87(5):1153–63.

17. Krayer S, Rehder K, Vettermann J, Didier EP, Ritman EL. Position and motion of the human diaphragm during anesthesia-paralysis. Anesthesiology. 1989 Jun;70(6):891–8.

18. Magnusson L, Spahn DR. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2003 Jul;91(1):61–72.

19. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2006 Apr 27;354(17):1775–86.

20. Joyce CJ, Baker AB, Kennedy RR. Gas uptake from an unventilated area of lung: computer model of absorption atelectasis. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. 1993 Mar;74(3):1107–16.

21. Duggan M, Kavanagh BP. Atelectasis in the perioperative patient. Curr Opin Anaesthesiol. 2007 Feb;20(1):37–42.

22. Nicholas TE, Barr HA. The release of surfactant in rat lung by brief periods of hyperventilation. Respir Physiol. 1983 Apr;52(1):69–83.

23. Malacrida L, Reta G, Piriz H, Rocchiccioli F, Botti H, Denicola A, et al. Sevoflurane anesthesia deteriorates pulmonary surfactant promoting alveolar collapse in male Sprague-Dawley rats. Pulm Pharmacol Ther. 2014 Aug;28(2):122–9.

24. Wollmer P, Schairer W, Bos JA, Bakker W, Krenning EP, Lachmann B. Pulmonary clearance of 99mTc-DTPA during halothane anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 1990 Oct;34(7):572–5.

25. Gommers D, Vilstrup C, Bos JA, Larsson A, Werner O, Hannappel E, et al. Exogenous surfactant therapy increases static lung compliance, and cannot be assessed by measurements of dynamic compliance alone. Crit Care Med. 1993 Apr;21(4):567–74.

26. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. Anesthesiology. 2005 Apr;102(4):838–54.

27. Madahar P, Beitler JR. Emerging concepts in ventilation-induced lung injury. F1000Research. 2020;9:F1000 Faculty Rev-222.

28. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. J Appl Physiol. 1970 May;28(5):596–608.

29. Davidovich N, DiPaolo BC, Lawrence GG, Chhour P, Yehya N, Margulies SS. Cyclic stretch-induced oxidative stress increases pulmonary alveolar epithelial permeability. Am J Respir Cell Mol Biol. 2013 Jul;49(1):156–64.

30. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical Ventilation Affects Local and Systemic Cytokines in an Animal Model of Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Jul;160(1):109–16.

31. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of Mechanical Ventilation on Inflammatory Mediators in Patients With Acute Respiratory Distress SyndromeA Randomized Controlled Trial. JAMA. 1999 Jul 7;282(1):54–61.

32. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury*. Crit Care Med. 2005 Jan;33(1):1–6.

33. Rahmanian PB, Kröner A, Langebartels G, Özel O, Wippermann J, Wahlers T. Impact of major non-cardiac complications on outcome following cardiac surgery procedures: logistic regression analysis in a very recent patient cohort. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013 Aug;17(2):319–26; discussion 326-327.

34. Sachdev G, Napolitano LM. Postoperative pulmonary complications: pneumonia and acute respiratory failure. Surg Clin North Am. 2012 Apr;92(2):321–44, ix.

35. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2017 Aug 10;377(6):562–72.

36. Khaled L, Godet T, Jaber S, Chanques G, Asehnoune K, Bourdier J, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation in patients requiring emergency abdominal surgery: the multicentre prospective randomised IMPROVE-2 study protocol. BMJ Open. 2022 May 1;12(5):e054823.

37. Dixon BJ, Dixon JB, Carden JR, Burn AJ, Schachter LM, Playfair JM, et al. Preoxygenation is more effective in the 25 degrees head-up position than in the supine position in severely obese patients: a randomized controlled study. Anesthesiology. 2005 Jun;102(6):1110–5; discussion 5A.

38. Couture EJ, Provencher S, Somma J, Lellouche F, Marceau S, Bussières JS. Effect of position and positive pressure ventilation on functional residual capacity in morbidly obese patients: a randomized trial. Can J Anaesth J Can Anesth. 2018 May;65(5):522–8.

39. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A Trial of Intraoperative Low-Tidal-Volume Ventilation in Abdominal Surgery. N Engl J Med. 2013 Aug 1;369(5):428–37.

40. Ahn HJ, Park M, Kim JA, Yang M, Yoon S, Kim BR, et al. Driving pressure guided ventilation. Korean J Anesthesiol. 2020 Jun;73(3):194–204.

41. Neto AS, Hemmes SNT, Barbas CSV, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Respir Med. 2016 Apr;4(4):272–80.

42. Jaber S, Coisel Y, Chanques G, Futier E, Constantin JM, Michelet P, et al. A multicentre observational study of intra-operative ventilatory management during general anaesthesia: tidal volumes and relation to body weight. Anaesthesia. 2012 Sep;67(9):999–1008.

43. O'Gara B, Talmor D. Perioperative lung protective ventilation. BMJ. 2018 Sep 10;362:k3030.

44. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2000 May 4;342(18):1301–8.

45. Sato H, Nakamura K, Baba Y, Terada S, Goto T, Kurahashi K. Low tidal volume ventilation with low PEEP during surgery may induce lung inflammation. BMC Anesthesiol. 2016 Jul 30;16(1):47.

46. Shen Y, Zhong M, Wu W, Wang H, Feng M, Tan L, et al. The impact of tidal volume on pulmonary complications following minimally invasive esophagectomy: a randomized and controlled study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Nov;146(5):1267–73; discussion 1273-1274.

47. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, Hemmes SNT, Canet J, Spieth PM, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. Anesthesiology. 2015 Sep;123(3):692–713.

48. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? Am J Respir Crit Care Med. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1721–5.

49. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. Intensive Care Med. 1992;18(6):319–21.

50. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2004 Jul 22;351(4):327–36.

51. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2008 Feb 13;299(6):637–45.

52. Mercat A, Richard JCM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2008 Feb 13;299(6):646–55.

53. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2010 Mar 3;303(9):865–73.

54. PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Hemmes SNT, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2014 Aug 9;384(9942):495–503.

55. Writing Committee for the PROBESE Collaborative Group of the PROtective VEntilation Network (PROVEnet) for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Bluth T, Serpa Neto A, Schultz MJ, Pelosi P, Gama de Abreu M, et al. Effect of Intraoperative High Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With Recruitment Maneuvers vs Low PEEP on Postoperative Pulmonary Complications in Obese Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Jun 18;321(23):2292–305.

56. Nielsen J, Østergaard M, Kjaergaard J, Tingleff J, Berthelsen PG, Nygård E, et al. Lung recruitment maneuver depresses central hemodynamics in patients following cardiac surgery. Intensive Care Med. 2005 Sep;31(9):1189–94.

57. Hartland BL, Newell TJ, Damico N. Alveolar recruitment maneuvers under general anesthesia: a systematic review of the literature. Respir Care. 2015 Apr;60(4):609–20.

58. García-Fernández J, Romero A, Blanco A, Gonzalez P, Abad-Gurumeta A, Bergese SD. Recruitment manoeuvres in anaesthesia: How many more excuses are there not to use them? Rev Esp Anestesiol Reanim. 2018 Apr;65(4):209–17.

59. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):747–55.

60. Ladha K, Vidal Melo MF, McLean DJ, Wanderer JP, Grabitz SD, Kurth T, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study. BMJ. 2015 Jul 14;351:h3646.

61. Adler D, Janssens JP. The Pathophysiology of Respiratory Failure: Control of Breathing, Respiratory Load, and Muscle Capacity. Respir Int Rev Thorac Dis. 2019;97(2):93–104.

62. Maggiore SM, Lellouche F, Pigeot J, Taille S, Deye N, Durrmeyer X, et al. Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2003 May 1;167(9):1215–24.

63. Cereda M, Villa F, Colombo E, Greco G, Nacoti M, Pesenti A. Closed system endotracheal suctioning maintains lung volume during volume-controlled mechanical ventilation. Intensive Care Med. 2001 Apr;27(4):648–54.

64. Maggiore SM, Volpe C. Endotracheal suctioning in hypoxemic patients. Réanimation. 2011 Jan 1;20(1):12–8.

65. Dyhr T, Bonde J, Larsson A. Lung recruitment manoeuvres are effective in regaining lung volume and oxygenation after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2002 Oct 31;7(1):55.

66. Edmark L, Auner U, Lindbäck J, Enlund M, Hedenstierna G. Post-operative atelectasis - a randomised trial investigating a ventilatory strategy and low oxygen fraction during recovery. Acta Anaesthesiol Scand. 2014 Jul;58(6):681–8.

67. Ezingeard E, Diconne E, Guyomarc'h S, Venet C, Page D, Gery P, et al. Weaning from mechanical ventilation with pressure support in patients failing a T-tube trial of spontaneous breathing. Intensive Care Med. 2006 Jan;32(1):165–9.

68. Lumb AB, Greenhill SJ, Simpson MP, Stewart J. Lung recruitment and positive airway pressure before extubation does not improve oxygenation in the post-anaesthesia care unit: a randomized clinical trial. Br J Anaesth. 2010 May;104(5):643–7.

69. Jeong H, Tanatporn P, Ahn HJ, Yang M, Kim JA, Yeo H, et al. Pressure Support versus Spontaneous Ventilation during Anesthetic Emergence-Effect on Postoperative Atelectasis: A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2021 Dec 1;135(6):1004–14.

70. Andreu MF, Dotta ME, Bezzi MG, Borello S, Cardoso GP, Dib PC, et al. Safety of Positive Pressure Extubation Technique. Respir Care. 2019 Aug 1;64(8):899–907.

71. Odor PM, Bampoe S, Gilhooly D, Creagh-Brown B, Moonesinghe SR. Perioperative interventions for prevention of postoperative pulmonary complications: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020 Mar 11;368:m540.

72. Lorut C, Lefebvre A, Planquette B, Quinquis L, Clavier H, Santelmo N, et al. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: a randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2014 Feb;40(2):220–7.

73. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T, Khoy-Ear L, Rozencwajg S, Delay JM, et al. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA). Intensive Care Med. 2016 Dec 1;42(12):1888–98.

74. Neligan PJ, Malhotra G, Fraser M, Williams N, Greenblatt EP, Cereda M, et al. Continuous positive airway pressure via the Boussignac system immediately after extubation improves lung function in morbidly obese patients with obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. Anesthesiology. 2009 Apr;110(4):878–84.

75. Guimarães J, Pinho D, Nunes CS, Cavaleiro CS, Machado HS. Effect of Boussignac continuous positive airway pressure ventilation on Pao2 and Pao2/Fio2 ratio immediately after extubation in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: a randomized controlled trial. J Clin Anesth. 2016 Nov;34:562–70.



9

HEART-LUNG INTERACTIONS: PHYSIOLOGY AND PITFALLS

AUTHOR:

David Berger

Department of Intensive Care Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

E-mail: David.Berger@insel.ch

KEYWORDS:
right ventricular function; volume responsiveness; afterload; diastolic dysfunction

ABSTRACT

Heart Lung interactions describe the mechanical effects of changing intrathoracic pressure on the heart and circulation. These result mainly in swings of the arterial pressure or stroke volume over the respiratory cycle. The resulting swings are different when patients breathe spontaneously or are ventilated in a controlled mode. In perioperative medicine, such pressure swings, termed pulse or stroke volume variation (PPV or SVV), are often used for the assessment of volume or preload responsiveness within what is called »functional hemodynamic monitoring«. While the idea of monitoring volume responsiveness with heart lung interactions comes from the interplay of pleural pressure with venous return, pulmonary vessel function, pulmonary volume and lung mechanics, gas exchange and specific cardiac factors need to be taken into account for a proper interpretation of these phenomena. A broader understanding of the physiology that underlies heart lung interactions will help to avoid clinical misjudgments. Pleural pressure has major effects on pulmonary vascular function. This will affect right ventricular afterload and function and may – via ventricular interdependence – lower the stroke volume. A failing right ventricle will have detrimental effects on the patient if mistakenly interpreted as sign of volume responsiveness. Together with pulmonary vascular function, disturbances in gas exchange may play an important role as mediators of heart lung interactions and contribute to the appearance of PPV in patients with severe hypoxia in ARDS or hypercapnia in COPD, again indicating a false impression of volume responsiveness. Less clear are the effects of increased intrathoracic pressure on diastolic cardiac function. It was shown that high intrathoracic pressures increase the signs for diastolic dysfunction measured with echocardiography. These findings cannot be supported by impedance catheter measurements, when a correction for the pleural pressure is applied. Therefore, changes in the echocardiographic mitral inflow pattern reflect preload phenomena rather that changes in intrinsic cardiac diastolic function.



10

VISOKO- IN NIZKO-TEHNOLOŠKE METODE ZA OCENO HEMODINAMIKE

HIGH AND LOW-TECHNOLOGY METHODS FOR HAEMODYNAMIC ASSESSMENT

AVTOR:

Mirt Kamenik

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

E-mail: mirt.kamenik@ukc-mb.si

KLJUČNE BESEDE:
Hemodinamika; krvni tlak; minutni volumen srca; tekočinska odzivnost

IZVLEČEK
Nadzor hemodinamike nam omogoča izvedbo usmerjenega zdravljenja obtočil z individualiziranim pristopom k dajanju tekočin, vazopresorjev in inotopov. Prispevek predstavlja pregled metod za nadzor hemodinamike v perioprativnem obdobju. Hemodinamski parametri, ki jih lahko nadziramo pri bolnikih so: tlaki v obtočilih, minutni volumen srca (MVS) in tekočinska odzivnost. Metode lahko delimo na invazivne, minimalno invazivne in neinvazivne. Invazivne metode zahtevajo za meritev MVS vstavitev pljučnega arterijskega katetra ali pa katetra v večjo (npr. femoralno) arterijo. O minimalno invazivnih metodah govorimo takrat, ko za meritev MVS potrebujemo vstavitev katetra v radialno arterijo. Neinvazivne metode pa ne potrebujejo krvave meritve krvnega tlaka za izračun MVS. Prispevek podaja kratek opis metod, ki jih imamo danes na voljo za meritev tako arterijskega tlaka kot tudi MVS. Predstavljena je njihova zanesljivost in možnost uporabe v perioperativnem obdobju. Čeprav neinvazivne metode ne dosegajo zadovoljive natančnosti merjenja absolutne vrednosti MVS, omogočajo spremljanje trenda sprememb MVS ob zdravljenju hemodinamske nestabilnosti. Zato bi lahko omogočile širšo uporabo v klinični praksi, tudi pri bolnikih z manjšim tveganjem, ki ne potrebujejo invazivnega nadzora hemodinamike.

KEYWORDS:
Haemodynamics; blood pressure; cardiac output; fluid responsiveness

ABSTRACT
Haemodynamic assessment enables us to individualize the treatment of circulation with fluids vasopressors or inotropic medication. The article presents an overview of the methods for haemodynamic assessment in the perioperative period. The haemodynamic parameters we can assess in our patients are pressures in the circulation, cardiac output (CO) and fluid responsiveness. The methods can be divided in the invasive, minimally invasive and non-invasive methods. In invasive methods CO is calculated using a catheter inserted in the pulmonary artery or a larger (for example femoral) artery. Minimally invasive methods use the radial artery for CO calculation and in the non-invasive methods no direct invasive blood pressure measurement is necessary. The article briefly describes the methods for blood pressure and CO measurement currently available. The accuracy and the perioperative use of the methods is described. Although the accuracy of the non-invasive methods is not sufficient for the measurement of the absolute value of CO, the trend in CO change can be followed during the treatment of haemodynamic instability. For this reason, these methods could be widely used in lower risk patients, not requiring invasive haemodynamic control.

UVOD

Izraz »hemodinamika« izvira iz grških besed *haima,*ki pomeni kri in *dunamikós*, ki pomeni gibanje. Gre torej za opazovanje gibanja krvi po telesu. Z vidika fiziologije pomeni termin »hemodinamska optimizacija« zagotovo zadostno oskrbo celic v telesu z kisikom, glukozo in drugimi metaboliti in odstranjevanje stranskih produktov metabolizma. To lahko zagotovimo z zadostnim pretokom skozi organe na nivoju mikrocirkulacije. Kljub napredku tehnologije, v klinični praksi nimamo na voljo monitoringa za neposredno opazovanje mikrocirkulacije, zato naša ocena hemodinamike sloni na vrednotenju parametrov fizijologije obtočil, ki jih lahko nadziramo v klinični praksi. Prelomnico v razvoju hemodinamskega monitoringa je predstavljala uvedba pljučnega arterijskega katetra (PAK) v klinično prakso, ki sta ga v letu 1970 uvedla Swan in Ganz (1). To je v klinično prakso uvedlo poleg meritev tlaka v sistemski cirkulaciji (sistolni, srednji in diastolni arterijski tlak) in polnitvenega tlaka desnega srca (osrednji venski tlak - OVT), tudi meritev tlaka v pljučni cirkulaciji (pljučni arterijski tlak), meritev minutnega volumna srca (MVS) z metodo pljučne arterijske termodilucije, posredno oceno polnitvenega tlaka levega srca (z meritvijo pljučnega zagozditvenega tlaka PZT) ter izračun upora v sistemski in pljučni cirkulaciji. Pomemben koncept, ki ga je prinesla uvedba PAK je tudi koncept t.i. hemodinamske optimizacije. Koncept pomeni, da moramo ločeno uravnavati posamezne fiziološke parametre. MVS, ki je odvisen od utripnega volumna in frekvence srca lahko uravnavamo bodisi z tekočinami, ki vplivajo na polnitev srca ali z inotropi, ki povečajo krčljivost in frekvenco srca. Žilni upor pa lahko spreminjamo z vazopresorji ali vazodilatatorji. Zaradi invazivnosti in s tem povezanih zapletov PAK in razvoja novih metod za meritev MVS, se je uporaba PAK z leti pomembno zmanjšala. V zadnjih letih so raziskave v klinični praksi jasno pokazale, da infuzija tako prevelike kot premajhne količine tekočin pomembno poslabša perioperativni izhod bolnika (2). Sodobne metode za merjenje MVS so zato razvile tudi metode ocene t.i. tekočinske odzivnosti, ki nam pomagajo oceniti ali lahko v primeru hemodinamske nestabilnosti MVS povečamo z dodatnim vbrizganjem tekočin (3). Za oceno hemodinamike imamo torej na voljo meritev tlakov v obtočilih, meritev pretoka oz. MVS in parametre za oceno tekočinske odzivnosti.

MERITEV TLAKOV V OBTOČILIH

Arterijski krvni tlak

Meritev arterijskega tlaka je lahko neprekinjena ali intermitentna. Potreba po razširjenem hemodinamskem nadzoru pri visoko tveganih operacijah ali bolnikih s povečanim tveganjem zaradi spremljajočih bolezni zagotovo zahteva natančno neprekinjeno meritev arterijskega tlaka. Zlati standard za neprekinjeno meritev krvnega tlaka je krvava meritev preko kanile vstavljene v arterijo (najpogosteje radialno). Krvavo merjenje arterijskega tlaka predstavlja zagotovo invazivno metodo meritve, ki ni indicirana pri bolnikih in/ali operacijah z majhnim tveganjem ali zmernim tveganjem. Tu se rutinsko uporablja neinvazivna oscilometrična meritev. Pri klasični oscilometrični meritvi gre seveda za intermitentno meritev, ki je zaradi potrebe po napihovanju manšete ob vsaki meritvi časovno zamudna. Zato so se razvile neinvazivne metode meritve krvnega tlaka, ki skušajo zagotoviti neprekinjeno meritev. Najpogosteje uporabljana je metoda volumske zatesnitve (»volume clamp«), ki uporablja pletizmograf in napihljivo manšeto na prstu. Pletizmograf zazna volumen v digitalnih arterijah. Tlak v manšeti prsta se nato med utripom spreminja z visoko frekvenco in zagotavlja konstanten volumen v digitalnih arterijah. Na podlagi meritve tlaka v manšeti med utripom, ki zagotavlja konstanten volumen se izriše krivulja arterijskega tlaka. Druge novejše metode za neinvazivno merjenje krvnega tlaka so še aplanacijska tonometrija, hidravlično povezovanje (4), prehodni čas pulznega vala in pulzna dekompozicija (5). Pomembna lastnost vseh sodobnih metod za neinvazivno neprekinjeno merjenje krvnega tlaka je, da omogočajo tudi izris krivulje arterijskega tlaka in na podlagi te krivulje tudi oceno UV in MVS. Neprekinjeno neinvazivno merjenje krvnega tlaka v zanesljivosti in natančnosti zagotovo ne dosega krvavega merjenja krvnega tlaka in verjetno ne bo nadomestilo krvavega načina meritve pri visoko rizičnih bolnikih, bolnikih operiranih zaradi operacije z

visokim tveganjem in pri kritično bolnih bolnikih v enoti intenzivne terapije. Ima pa neinvazivna meritev zagotovo prihodnost v nadzoru teh bolnikov v zgodnjem pooprativnem obdobju in po odpustu iz enote intenzivne terapije na kirurških oddelkih, ko je tveganje za zaplete še povečano.

Raziskave zadnjih let so potrdile pomen vzdrževanja krvnega tlaka v perioperativnem obdobju in določile tudi mejne vrednosti, ki napovedujejo povečano tveganje za zaplete s strani srca ali ledvično odpoved. SAT bi se tako naj vzdrževal med 60 in 70 mmHg, najpogosteje se priporoča mejna vrednost 65 mmHg ali >30% pod bazalnim krvnim tlakom (izmerjenim v mirovanju na oddelku dan pred operacijo) (6-8). Napredek sodobne tehnologije in področja umetne inteligence se razvija tudi na področju meritve krvnega tlaka. Hatib s sodelavci (9) je tako razvil računalniški učni algoritem za predhodno napoved hipotenzije (SAT<65 mmHg za 1 minuto) 5 minut pred dogodkom. Algoritem je na podlagi učenja iz analize krivulje arterijskega tlaka pri 1334 bolnikih med operacijo in v enoti intenzivne terapije na testu pri 204 bolnikih med operacijo napovedal hipotenzijo 15 minut pred dogodkom s senzitivnostjo 88% in specifičnostjo 87%.

Osrednji venski tlak (OVT)

Meritev OVT se izvaja preko katetra, katerega konica leži na vstopu v desni atrij. Ker so indikacije za vstavitev osrednjega venskega katetra široke (dajanje vazoaktivnih učinkovin, parenteralna prehrana, itd.) se meritev OVT izvaja zelo pogosto pri operacijah in/ali bolnikih z visokim tveganjem za perioperativne zaplete. Omogoča tudi odvzem vzorca za ugotavljanje zasičenosti osrednje venske krvi s kisikom, ki lahko služi kot posredna ocena MVS. Raziskave v literaturi so nedvomno potrdile, da OVT ne daje zadovoljive ocene volumskega stanja bolnika ali tekočinske odzivnosti (10,11), kar je bila v preteklosti pomembna indikacija za merjenje OVT. Kljub temu pa nekateri avtorji opozarjajo, da lahko OVT uporabimo kot signal za prenehanje terapije s tekočinami (12). OVT pa vsekakor predstavlja polnitveni tlak desnega prekata in je uporaben za oceno funkcije desnega prekata pri npr. pljučni emboliji, desnostranski srčni odpovedi ali po transplantaciji srca.

Pljučni arterijski tlak (PZT)

Za meritev pljučnega arterijskega tlaka potrebujemo PAK, katerega konico, preko vodila vstavljenega v osrednjo veno, namestimo v pljučno arterijo. Ko se napihnjen mešiček zagozdi v pljučni arteriji, lahko na katetru odčitamo tudi PZT, ki nam nudi posredno oceno polnitvenega tlaka levega srca. Podobno kot OVT se je tudi PZT izkazal kot nezanesljiv pokazatelj volumske polnitve levega srca (8). Poleg merjenja tlakov v pljučni arteriji in meritve PZT nam PAK omogoča tudi meritev MVS z metodo pljučne arterijske termodilucije in odvzem vzorca za oceno zasičenosti mešane venske krvi s kisikom. Indikacije za uporabo PAK so se z leti močno zmanjšale. Gre za invazivno tehniko, ki je povezana s številnimi zapleti (13), ob tem pa raziskave v literaturi praviloma ne kažejo izboljšanega izhoda pri kritično bolnih v enoti intenzivne terapije (14). Dodaten razlog za zmanjšano uporabo PAK v klinični praksi je zagotovo prinesel tudi razvoj novih manj invazivnih metod za merjenje MVS (15,16). Uporaba PAK se zato danes praviloma priporoča pri bolnikih v kardiogenem šoku, napredovalem srčnem popuščanju (zlasti za oceno desnostranskega srčnega popuščanja), za oceno in zdravljenje pljučne hipertenzije, in tudi za predoperativno oceno pred transplantacijo srca ali pljuč (17,18).

MERITEV MINUTNEGA VOLUMNA SRCA

Metode meritve MVS, ki se uporabljajo v klinični praksi lahko razdelimo na invazivne, minimalno invazivne in neinvazivne. Glede na način izračuna MVS pa jih delimo na metode, ki temeljijo na merjenju volumna (razredčitev indikatorja), analizi pulznega vala, izdihanega CO_2, hitrosti toka krvi skozi aorto in bioimpedanco (19,20).

Metode na temelju razaredčitve indikatorja

Med metode, ki temeljijo na razredčitvi indikatorja sodijo pljučna arterijska termodilucija, skoziplјučna termodilucija in litijeva razredčitev. Vse tri metode po vbrizganju indikatorja v venski del sistema, na tipalu beležijo časovni potek redčenja indikatorja ob prehodu skozi srce in izračunajo MVS na podlagi modificirane Stewart Hamiltonove enačbe. V primeru termodilucije je indikator temperatura (hladna tekočina), v primeru litijeve razredčitve pa litij. Tipalo se nahaja bodisi v pljučni arteriji (pljučna arterijska termodilucija), bodisi v veliki sistemski arteriji (skoziplјučna termodilucija) ali v periferni arteriji (litijeva razrečitev). Pljučna arterijska termodilucija zahteva vstavitev PAK in je zato najbolj invazivna med vsemi meritvami (21,22). Sodobna tehnologija je omogočila tudi razvoj neprekinjene meritve. Zaradi invazivnosti so se indikacije za vstavitev PAK, kot že omenjeno, močno zmanjšale, je pa potrebno poudariti, da se tudi v sedanjosti natančnost vseh ostalih meritev praviloma skuša oceniti v primerjavi s pljučno arterijsko termodilucijo. Raziskave v literaturi so pokazale dobro ujemanje meritev MVS med metodo pljučne arterijske termodilucije in metodama skoziplјučne termodilucije in litijeve razrečitve (23-25). Meritve razredčitve indikatorja so primerne za kritično bolne bolnike v enoti intenzivne, kjer nas zanima tudi absolutna vrednost MVS. Tudi te metode imajo omejeno vrednost ob prisotnosti znotrajsrčnih obvodov, stanj nizkega pretoka in trikuspidalne insuficience. Najpogosteje uporabljena od naštetih metod za merjenje MVS v enoti intenzivne terapije je zagotovo metoda skoziplјučne termodilucije. Pred metodo litijeve razredčitve ima dve pomembni prednosti. Ob pogostem ponavljanju meritev z vbrizganjem litija se le ta kopiči v telesu, zato je število ponovitev omejeno. Razen tega imamo kateter za registracijo pri metodi skoziplјučne termodilucije nameščen v veliki arteriji (praviloma femoralno) in je meritev tlaka kot tudi MVS manj odvisna od morebitnih regionalnih motenj pretoka. Ob tem pa je bolj invaziven pristop pri hudo prizadetih bolnikih v enoti intenzivne terapije tudi opravičen.

Metode na temelju analize arterijskega utripnega vala

Te metode izračunavajo MVS iz analize pulznega vala na podlagi t.i. Windkesselovega modela z dvema, tremi ali štirimi elementi (26). Pri izračunu se predpostavlja aorta ob svoji elastičnosti kot kapacitivni sistem, ki shrani energijo med sistolo, med diastolo pa kri odteka proti uporu žilja (model z dvema elementoma). Model s tremi elementi dodaja dodatno spremenljivko »impedanco«, ki upošteva dejstvo, da med srčnim ciklusom pretok spreminja v odvisnosti od spreminjajočega se tlaka. Model s štirim elementi dodatno dodaja element indukcije (L), ki upošteva inertnost arterijske stene. Poznamo različne algoritme izračuna MVS kot so: analiza pulznega vala, t.i. modelflow tehnika, analizi dolgega časovnega intervala, analiza pulzne moči (»pulse power analysis«) in t.i. PRAM metoda (»pressure recording analytical method).

Metode na temelju analize arterijskega utripnega vala delimo na »*invazivne z zunanjo kalibracijo*«, »*minimalno invazivne z notranjo kalibracijo*«, »*minimalno invazivne brez kalibracije*« in na »*neinvazivne*« (27). Pri *invazivnih metodah z zunanjo kalibracijo* se izračunan MVS pridobljen z analizo krivulje arterijskega pulznega vala kalibrira bodisi z metodo transpulmonalne termodilucije (PICCO monitor, VolumeViev monitor) ali z metodo litijeve razredčitve (LiDCOplus monitor). Kalibrirane metode se običajno uporabljajo v enoti intenzivne terapije, ker večkratne kalibracije zagotavljajo tudi zanesljivost absolutne vrednosti MVS. *Minimalno invazivne meritve z notranjo kalibriracijo* pridobimo z analizo krivulje arterijskega tlaka na radialni arteriji. Kalibracija se izvede na podlagi v algoritem vnesenih demografskih podatkov. Take meritve omogočajo npr. LidcoRapid monitor, FloTrac Vigileo, ProAQT/Pulsioflex in Argos CO monitor. *Minimalno invazivne meritve brez kalibracije* omogoča MostCare sistem, ki prav tako analizira krivuljo arterijskega tlaka pridobljenega na radialni arteriji. *Neinvazivne metode* pridobijo signal arterijskega tlaka brez krvave meritve bodisi z t.i. volume clamp metodo (28), z manšeto nameščeno na prstu (monitorja ClearSight in CNAP) ali z metodo aplanacijske tonometrije, kjer arterijski tlak zaznava senzor nameščen na radialni arteriji (T-Line sistem, DMP-Life sistem). Na pridobljeni krivulji arterijskega tlaka se MVS izračuna z analizo pulznega vala.

Metod, ki temeljijo na analizi pulznega vala, zahtevajo zanesljiv signal arterijske krivulje, brez artefaktov, ter z optimalnim dušenjem. Na zanesljivost meritve vpliva tudi nenadna sprememba tonusa žilja, zato so za natančno meritev pri zunanje kalibriranih metodah potrebne pogoste kalibracije. Glede zanesljivosti meritve, nam zadovoljivo zanesljivost dajejo le metode z zunanjo kalibracijo, katreih odstotek napake znaša okoli 30%, nekalibrirane metode pa imajo odstotek napake med 44 in 59% (17,29).

Druge neinvazivne metode

Metode na podlagi meritve CO_2 v izdahanem zraku. Med temi metodami je najdaljši čas v uporabi *metoda povratnega dihanja*, ki izračunava MVS na podlagi spremembe CO_2 na koncu izdiha, ki nastane, med kratkotrajnim obdobjem povratnega dihanja (monitor NICO in Philips NM3) (30). V fazi razvoja so še metoda t.i. »capnotracking« in »capnodynamics«, ki preračunavata MVS iz spremembe krivulje CO_2 v izdihanem zraku med računalniško vodeno kratkotrajno spremembo parametrov predihavanja na ventilatorju (31). Obe metodi zahtevata umetno predihovanje pri bolniku. Novejši metodi dosegata po nekaterih raziskavah natančnot merive z odstotkom napake okoli 40% (32,33).

Metode na temelju ultrazvoka izračunajo UV na podlagi doplerske meritve hitrosti toka krvi med srčnim ciklom in površine aorte. Gre za neinvazivne metode. Dopler signal se pridobi skozi transtorakalno ali jugularno ultrazvočno okno (aparat USCOM) ali s sondo nameščeno v požiralnik (aparat Haemosonic in CardioQ oz. ODM+). Pomemben parameter, ki je potreben za izvedbo meritve je površina aorte, ki se lahko bodisi preračuna iz premera aorte izmerjenega v M modu sonde (HemoSonic), ali pa odčita na nomogramu na podlagi demografskih prametrov (USCOM, ODM+).

Električna bioimpedanca temelji na predpostavki, da se upornost prsnega koša proti električnemu toku visoke frekvence in nizke amplitude spreminja zaradi spremembe volumna krvi v prsnem košu med srčnim ciklusom (34). Sistem vsebuje par zunanjih elektrod, ki pošiljata tok visoke frekvence in nizke amplitude skozi prsni koš, notranji elektrodi pa zaznata spremembo napetosti, med srčnim ciklom (monitor BoiZ in Aesculon). Poseben algoritem nato izračuna utripni volumen srca. Nadaljnji razvoj te metode je razvil elektrode na dihalni cevki (monitor ECOM) in metoto biorektance (NICOM monitor), ki temelji na faznem pomiku bioimpedančnega signala zaradi pulzatilnega pretoka v aorti. Meritev absolutve vrednosti MVS bioimpedančne metode seveda ne dosega zanesljivosti, ki bi zadoščala za njeno uporabo pri bolnikih v enoti intenzivne terapije ali pri bolnikih z povečanim tveganjem v perioperativnem obdobju (35). Metoda tudi ni primerna pri bolnikih z motnjami ritma, akumulaciji tekočin v prsnem košu ali motnjami električnega signala (električni kutor).

Metoda prehodnega časa pulznega vala (PWTT) temelji na izračunu zamika pulznega vala med iztisom med srcem in perifererno arterijo. PWTT se predstavlja čas med R valom na EKG signalu in točko začetka zviševanja pulznega vala na pulznem oksimetru. Meritev PWTT je vstavljena v izračun UV. Metoda je uporabljena v sistemu esCCO na monitorjih proizvajalca Nihon Kohden.

OCENA VOLUMSKEGA STANJA IN TEKOČINSKE ODZIVNOSTI

Ocena volumskega stanja

Transpulmonalna termodilucija omogoča meritev dveh parametrov, ki sta v pomoč pri oceni zadostne tekočinske polnitve pri bolniku. To sta *globalni končni diastolni volumen (GEDV)* in *zunajžilna pljučna voda (EVLW)*. *GEDV* predstavlja oceno celotnega volumna krvi v srcu in tako omogoča oceno tekočinske odzivnosti pri bolniku. Za oceno tekočinske odzivnosti so bolj kot GEDV primerni dinamični kazalci (omenjeni kasneje), lahko

pa se GEDV uporablja za oceno ali tekočinska obremenitev poveča polnitev srca. *EVLW* pa nam predstavlja oceno volumna tekočine v pljučih izven žilja, torej v intersticiju in v alveolih. Povečanje tekočine v zunajžilnem pljučnem prostoru lahko nastane zaradi povečanega hidrostatskega tlaka (preobremenitev s tekočino) ali zaradi povečane prepustnosti pljučnega žilja. EVLW nam je zato v pomoč pri oceni, preprečevanju in zdravljenju pljučnega edema in akutne dihalne odpovedi. Ocena EVLW s transpulmonalno termodilucijo je motena pri pljučni emboliji, resekciji pljuč in večjem plevralnem izlivu.

Ocena tekočinske odzivnosti

Tekočinska odzivnost pomeni da se bolnik na dajanje tekočin odzove s povečanjem MVS ali UV (običajno za 10 ali 15%) in je torej na strmem delu Frank Starlingove krivulje. Za napoved tekočinske odzivnosti so se v preteklosti uporabljali OVT in PZT, ki pa sta nezanesljiva. Raziskave so pokazale, da so mnogo bolj zanesljivi t.i. dinamični parametri kot sta variacija UV (»stroke volume variation« - SVV) ali variacija pulznega tlaka (»pulse pressure variation« -PPV). V obeh primerih se ocenjuje delež spremembe parametra med dihalnim ciklom. Spremembe intratorakalnega tlaka med dihalnim ciklom namreč povzroči spremembo venskega dotoka v srce in s tem spremembo UV in pulznega tlaka. SVV in PPV lahko ocenjujemo z navedenimi metodami merjenja arterijskega tlaka. Razvoj neinvazivnih metod za merjenje krvnega tlaka in MVS je privedel do dodatnih parametrov za oceno tekočinske odzivnosti kot sta sprememba amplitude pletizmografske krivulje pulznega oksimetra (DPOP) in pletizmografski indeks variabilnosti (PVI). Ob sumu na povišano tekočinsko odzivnost se le ta preverja z tekočinskim preiskusom. S tekočinskim preiskusom preverimo povečanje UV ali MVS ob dajanju volumna tekočine (kristaloidi ali koloidi) v kratkem časovnem intervalu (običajno 5, 15 ali 30 minut). Če obstaja pri bolniku v enoti intenzivne terapije sum na preobremenitev s tekočino lahko tekočinsko odzivnost preverimo tudi s testom pasivnega dviga nog; dodatni metodi uporabljani v enoti intenzivne terapije sta še ultrazvočna ocena spremembe premera vene kave in okluzijski test ob koncu izdiha.

ZAKLJUČEK

Razmah nadzora hemodinamike se je gotovo začel z razvojem metode pljučne arterijske termodilucija za meritev MVS. Zaradi invazivnosti metode pljučne arterijske termodilucija so njeno uporabo zlasti v enoti intenzivne terapije, kjer je pomembna tudi meritev absolutne vrednosti, nadomestile manj invazivne metode kot sta transpulmonalna termodilucija in metoda litijeve razredčitve. Sodobna tehnologija je razvila številne manj invazivne in tudi neinvazivne metode za meritev tako arterijskega tlaka kot tudi MVS. Čeprav manj invazivne metode ne dosegajo zadovoljive natančnosti pri merjenju absolutne vrednosti MVS, so tudi te metode sposobne nuditi koristne informacije o trendu sprememb hemodinamskih parametrov ob zdravljenju (dajanje tekočin, vazopresorjev in inotropov). Minimalno invazivne metode imajo svojo vrednost zlasti v operacijski dvorani, kjer omogočajo vodenje k ciljem usmerjenega zdravljenja, ki po mnenju večine avtorjev lahko izboljša perioperativni izhod bolnikov z visokim tveganjem. Največja potencialna vrednost neinvazivnih metod pa je v možnosti nadaljevanja k ciljem usmerjenega zdravljenja po operaciji na oddelku pri skupini bolnikov, ki ne potrebujejo invazivnega nadzora v enoti intenzivne terapije.

LITERATURA / REFERENCES

1. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med 1970; 283(9): 447–51.

2. Shin CH, Long DR, McLean D, Grabitz SD, Ladha K, Timm FP, Thevathasan T, Pieretti A, Ferrone C, Hoeft A, Scheeren TWL, Thompson BT, Kurth T, Eikermann M. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. Ann Surg 2018; 267(6): 1084-1092.

3. Scheeren TWL, Ramsay MAE. New Developments in Hemodynamic Monitoring. J Cardiothorac Vasc Anesth 2019; 33 (l): S67-S72.

4. Saugel B, Kouz K, Sessler DI. Hydraulic Coupling. Anesthesiology 2020; 133(5): 964-966.

5. Saugel B, Sessler DI. Perioperative Blood Pressure Management. Anesthesiology 2021; 134: 250–261.

6. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI: Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery:Toward an empirical definition of hypotension. Anesthesiology 2013; 119: 507–15.

7. Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, Mao G, Leslie K, Vásquez SM, Balaji P, Alvarez-Garcia J, Cavalcanti AB, Parlow JL, Rahate PV, Seeberger MD, Gossetti B, Walker SA, Premchand RK, Dahl RM, Duceppe E, Rodseth R, Botto F, Devereaux PJ: Period- dependent associations between hypotension during and for four days after noncardiac surgery and a com- posite of myocardial infarction and death:A substudy of the POISE-2Trial.Anesthesiology 2018; 128: 317–27.

8. Salmasi V, Maheshwari K,Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A: Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocar- dial injury after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. Anesthesiology 2017; 126:47–65.

9. Hatib F, Jian Z, Buddi S, Lee C, Settels J, Sibert K, Rinehart J, Cannesson M: Machine-learning algorithm to predict hypotension based on high-fidelity arterial pressure waveform analysis. Anesthesiology 2018; 129: 663–74.

10. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and cen- tral venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac perfor- mance, or the response to volume infusion in normal subjects. Crit Care Med 2004; 32: 691–9.

11. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid respon- siveness? A Systematic Review of the Literature and the Tale of Seven Mares. Chest 2008; 134: 172–8.

12. Pinsky M, Kellum J, Bellomo R. Central venous pressure is a stopping rule, not a target of fluid resuscitation. Crit Care Resusc 2015; 17: 56.

13. Vincent JL. The pulmonary artery catheter. J Clin Monit Comput 2012; 26: 341–5.

14. Rajaram S, Desai N, Kalra A, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care (Review). Cochrane Database Syst Rev 2013; 2: CD003408.

15. Szabo C, Betances-Fernandez M, Navas-Blanco JR, Modak RK. PRO: The pulmonary artery catheter has a paramount role in current clinical practice. Ann Card Anaesth 2021; 24 (1): 4-7.

16. Navas-Blanco JR, Vaidyanathan A, Blanco PT, Modak RK. CON: Pulmonary artery catheter use should be forgone in modern clinical practice. Ann Card Anaesth 2021; 24(1): 8-11.

17. Rozental O, Thalappillil R, White RS, Tam CW. To Swan or Not to Swan: Indications, Alternatives, and Future Directions. J Cardiothorac Vasc Anesth 2021; 35(2): 600-615.

18. Bootsma, I.T., Boerma, E.C., Scheeren, T.W.L. et al. The contemporary pulmonary artery catheter. Part 2: measurements, limitations, and clinical applications. J Clin Monit Comput (2021). https://doi.org/10.1007/s10877-021-00673-5

19. Kobe J, Mishra N, Arya VK, Al-Moustadi W, Nates W, Kumar B. Cardiac output monitoring: Technology and choice. Ann Card Anaesth 2019; 22(1): 6-17.

20. Bodys-Pełka A, Kusztal M, Boszko M, Główczyńska R, Grabowski M. Non-Invasive Continuous Measurement of Haemodynamic Parameters-Clinical Utility. J Clin Med 2021; 10(21): 4929.

21. Bootsma, I.T., Boerma, E.C., de Lange, F. et al. The contemporary pulmonary artery catheter. Part 1: placement and waveform analysis. J Clin Monit Comput 2021; https://doi.org/10.1007/s10877-021-00662-8

22. Argueta EE, Paniagua D. Thermodilution Cardiac Output: A Concept Over 250 Years in the Making. Cardiol Rev 2019; 27(3): 138-144.

23. Schlöglhofer, T., Gilly, H. & Schima, H. Semi-invasive measurement of cardiac output based on pulse contour: a review and analysis. J Can Anesth 2014; 61, 452–479.

24. Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. Crit Care 2017 Jun 19;21(1):147.

25. Jonas, Max M. MD, FRCA; Tanser, Suzie J. MD, FRCA Lithium dilution measurement of cardiac output and arterial pulse waveform analysis: an indicator dilution calibrated beat-by-beat system for continuous estimation of cardiac output, Current Opinion in Critical Care 2002; 8 (3): 257-261.

26. Saugel B, Kouz K, Scheeren TWL, Greiwe G, Hoppe P, Romagnoli S, de Backer D. Cardiac output estimation using pulse wave analysis-physiology, algorithms, and technologies: a narrative review. Br J Anaesth 2021; 126(1): 67-76.

27. Kouz K, Scheeren TWL, de Backer D, Saugel B. Pulse Wave Analysis to Estimate Cardiac Output. Anesthesiology 2021; 134(1): 119-126.

28. Fortin J, Rogge DE, Fellner C, Flotzinger D, Grond J, Lerche K, Saugel B. A novel art of continuous noninvasive blood pressure measurement. Nat Commun 2021; 12(1): 1387.

29. Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. Anesthesiology 2010; 113(5): 1220-35.

30. Jaffe, M.B. Partial CO2 Rebreathing Cardiac Output – Operating Principles of the NICO™ System. J Clin Monit Comput 1999; 15: 387–401.

31. Peyton, P.J., Wallin, M. & Hallbäck, M. New generation continuous cardiac output monitoring from carbon dioxide elimination. BMC Anesthesiol 2019; 19: 28.

32. Peyton, P.J., Kozub, M. Performance of a second generation pulmonary capnotracking system for continuous monitoring of cardiac output. J Clin Monit Comput 2018; 32: 1057–1064.

33. Joosten A, Desebbe O, Suehiro K, Murphy LS, Essiet M, Alexander B, Fischer MO, Barvais L, Van Obbergh L, Maucort-Boulch D, Cannesson M. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring devices in perioperative medicine: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2017; 118(3): 298-310.

34. Anand G, Yu Y, Lowe A, Kalra A. Bioimpedance analysis as a tool for hemodynamic monitoring: overview, methods and challenges. Physiol Meas 2021; 42(3) doi: 10.1088/1361-6579/abe80e.

35. Sanders, M., Servaas, S. & Slagt, C. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring by electrical cardiometry: a systematic review and meta-analysis. J Clin Monit Comput 2020; 34: 433–460.



11

SODOBEN POGLED NA HEMODINAMIKO

MODERN APPROACH TO HAEMODYNAMICS

AVTOR:

Marko Žličar

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-mail: marko.zlicar@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
hemodinamika, kardiovaskularna fiziologija, multimodalno zdravljenje

KRATEK POVZETEK:
Med operacijami in v intenzivnem zdravljenju protokolizirane pristope zamenjuje na fiziologiji bazirana, multimodalna hemodinamska obravnava, orientirana v prepoznavo hipoperfuzije tkiv.

IZVLEČEK
Pri pacientih med operativnimi posegi in v intenzivni terapiji lahko zaradi prepleta različnih mehanizmov pride do destabilizacije srčno-žilnega sistema. Končni rezultat sta mikrocirkulatorna hipoperfuzija in tkivna hipoksija. V preteklosti so bili identificirani protokolizirani pristopi, ki so z enostavnimi intervencijami dosegali izboljšane izhode zdravljenja, vendar se je z izboljševanjem standardne oskrbe ta efekt ene same intervencije izgubil ali pa omejil na najbolj ogrožene skupine pacientov. Veliko bolj smiselna je hemodinamska obravnava, ki temelji na patofiziologiji cirkulatorne odpovedi in upošteva faktorje, ki nanjo vplivajo. Vsak poseg v hemodinamiko mora vplivati na ohranjanje ali vzdrževanje mikrocirkulacije in tkivne oksigenacije. Posamezni elementi takega multimodalnega pristopa so že verificirani v študijah.

KEYWORDS:
haemodynamics, cardiovascular physiology, multimodal treatment

SHORT SUMMARY:
During surgery and in the intesive care medicine protocols are being replaced with a physiology based multimodal hemodynamic approach oriented to recognising tissue hypoperfusion.

ABSTRACT
Several overlapping mechanisms can cause cardiovascular instability during surgery or intensive care, resulting in microcirculatory hypoperfusion tissue hypoxia. Many protocolised approaches were identified in the past, using simple interventions for improving patient outcomes. However, with improving standard of care this effect of a single intervention was lost or limited to the sickest of patients. A haemodynamic treatment, using the pathophysiology of circulatory disfunction for its core is a much more sensible approach. Every intervention into the haemodynamic status needs to have an effect on sustaining or improving the patient's microcirculation and tissue oxygenation. Individual elements of such multimodal approach have already been verified in studies.

UVOD

Tako med operativnimi posegi v splošni anesteziji kot pri kritično bolnih ali poškodovanih pacientih prihaja do destabilizacije srčno-žilnega sistema. Vzroki so različni in se med sabo prepletajo tako med operativnimi posegi kot v intenzivni terapiji: uporaba anestetikov z njihovimi vazodilatatornimi in kardiodepresornimi učinki, krvavitev in druge izgube tekočin oz. relativna intravaskularna hipovolemija, zelo pogosto pa tudi disregulacija imunskega sistema, ki smo jo včasih imenovali SIRS (sindrom sistemskega vnetnega odgovora, angl. systemic inflamatory response syndrome), jo pa novo poimenovanje opiše bolj natančno. (1)

Ostaja dejstvo, da sta smrtnost in obolevnost tako po operativnih posegih kot v intenzivnem zdravljenju odvisni od stopnje in trajanja hipoperfuzije in tkivne hipoksije. (2,3)compared with 24% for >48 hours and 67% if lactate failed to normalize. Physical status at discharge was related to initial lactate (P = 0.05

LEKCIJE PRETEKLOSTI

Že desetletja tem spoznanjem sledi saga o hemodinamski optimizaciji. S prvotnimi študijami je spodbujala doseganje supramaksimalnih vrednosti minutnega volumna srca in dostave kisika tkivom. (4)GDT has proved effective when commenced after surgery. The aim of this study was to evaluate the effect of post-operative GDT on the incidence of complications and duration of hospital stay in patients undergoing general surgery.\n\ nMETHODS: This was a randomised controlled trial with concealed allocation. High-risk general surgical patients were allocated to post-operative GDT to attain an oxygen delivery index of 600 ml min(-1 Protokolizacija oskrbe pacientov, ki je ciljala na visok in za vse paciente enak minutni volumen srca, je dobila zagon. Protokoli so predvidevali uporabo tekočin do platoja Frank-Starlingove krivulje in če cilj, tj. za vse paciente enaka vrednost minutnega volumna srca, ni bil dosežen, uvedbo inotropov. Vendar kasnejše študije, ki so poskusile uporabiti isti pristop, niso imele pozitivnega učinka na smrtnost in obolevnost ali pa je bil ta prisoten le v kateri od podskupin pacientov. (5,6) Zavedati smo se začeli negativnih učinkov hipervolemije, tudi pri pacientih z dobro kardiovaskularno rezervo. (7,8) Glede na kompleksnost kardiovaskularnega sistema, kjer se prepletajo polnjenost srca, iztis, srčna rezerva, žilni tonus, mikrocirkulacija, sposobnost utilizacije kisika v tkivih in dodatno zapletenost faktorjev, ki na te elemente vplivajo, sploh pri disregulaciji imunskega sistema, je težko pričakovati, da bo imela ena izolirana protokolizirana intervencija izrazit vpliv na preživetje in obolevnost. (9)(early To se je lahko zgodilo v času prvotnih študij, ko je bilo poznavanje in zavedanje o pomenu hemodinamske optimizacije še slabo. Skozi te raziskave pa se je spreminjal tudi standard oskrbe pacientov in vse nadaljnje študije so zaradi tega verjetno dajale vedno manj pozitivne rezultate.

INDIVIDUALIZACIJA IN PERSONALIZACIJA PRISTOPA

Smiseln in logičen pristop k obravnavi pacientove hemodinamike je verjetno tisti, ki temelji na individualni fiziologiji posameznika in vzdržuje homeostazo z ukrepi, ki temeljijo na tej fiziologiji – s tem, da vsako intervencijo v pacientovo hemodinamiko pretehta v luči ohranjanja mikrocirkulacije in aerobne tkivne presnove. (10)tissue hypoxia or edema, and fluid overload, leading eventually to multiple organ failure, seriously affecting outcomes. According to a large international survey (FENICE study

Minutni volumen srca in tekočinska terapija

Minutni volumen srca (MVS) je tisti, ki poganja dostavo kisika (DO2). Na makrocirkulatornem nivoju je DO2 razen od MVS odvisna le še od nasičenosti hemoglobina s kisikom in koncentracije hemoglobina. Pri optimizaciji MVS so na prvem mestu tekočine, s katerimi premikamo delovanje srca na višjo točko na Frank-Starlingovi krivulji. Izkazalo se je, da sta tako višek kot primanjkljaj tekočin škodljiva, vodita v zaplete; na eni strani v tkivne edeme in pljučni edem, na drugi pa v hipoperfuzijo tkiv. (11) To je poskusil nadomestiti pristop s ciljem usmerjene tekočinske terapije (angl. Goal Directed Fluid Therapy, GDFT), vendar so imele razne študije različne cilje, ki so jih v algoritmih zasledovali, zato jih je bilo tudi težko analizirati v sklopu meta-analiz. Intraoperativno uporabo GDFT so primerjali z restriktivnimi in liberalnimi tekočinskimi režimi in ugotovili, da ima GDFT pristop vseeno določene prednosti pred njimi, čeprav ne tako očitnih, kot smo pričakovali. (12) Pri večjih kirurških posegih je bil pristop GDFT povezan z zmanjšanjem zapletov, pri pacientih z visokim tveganjem pa tudi z nižjo smrtnostjo. (13) GDFT so dobre v tem, da pacienti tekočine prejmejo večinoma v času, ko le te imajo hemodinamski učinek, vendar ni nujno, da vsi pacienti, ki na dane tekočine povečajo MVS te tekočine tudi zares potrebujejo. (14) V intenzivni medicini so bile zgodnje študije

GDFT pri septičnih pacientih zelo uspešne, pri mešani populaciji pacientov v intenzivni terapiji pa se je ta vpliv GDFT izgubil. Nedavna meta-analiza ni pokazala prednosti protokolizirane uporabe GDFT pri pacientih v splošni intenzivni terapiji. (15) Razlogov za to je verjetno več: poleg heterogenosti pacientov, ko bi mogoče samo manjša podskupina najhuje bolnih lahko imela koristi, do kompleksnosti pristopa k pacientu v intenzivni terapiji, kjer je manj verjetno, da bo ena sama intervencija izkazala pomemben benefit in nenazadnje do pomanjkanja uniformnih, zanesljivih načinov za merjenje hemodinamskih spremenljivk ali uporaba napačnih, statičnih parametrov za napovedovanje odzivnosti na tekočine. Pri odmerjanju tekočin se je potrebno opirati na dinamične kazalnike polnjenosti, ki v različnih kliničnih situacijah zanesljivo nakazujejo povečanje MVS na tekočine. (16,17) Statični kazalniki, sploh npr. CVP pri napovedovanju odzivnosti na tekočine ne delujejo, je pa lahko porast CVP za >2mmHg med dajanjem tekočin dober znak, da te tekočine ne spodbujajo več MVS. (18,19) Vzrok za to tiči v delovanju desnega srčnega ventrikla (DV). Vloga DV je v tem, da ob cirkulatornem stresu (telesna aktivnost, sepsa, dihalna odpoved) vzdržuje nizek tlak desnega atrija (DA) in s tem omogoča nemoten venski povratek in posledično nemoteno črpalno funkcijo srca. Med mehansko ventilacijo se zaradi povišanega intratorakalnega tlaka poveča tudi tlak v DA, kar ovira venski povratek in zmanjšuje MVS ob sicer normalni funkciji DV. Tipično se proti temu borimo z dajanjem tekočin, je pa iz zgoraj povedanega jasno, da nas pri tem ne more voditi CVP, ki odraža pritisk v DA. Funkcijo DV sicer najlažje ocenimo z ultrazvočno metodo. Je pa porast CVP ob dajanju tekočin znak, da je zmogljivost črpalne funkcije DV presežena ali pa da je prišlo do disfunkcije DV. V obeh primerih tekočine ne bodo imele učinka na spodbujanje cirkulacije. (19)

Ko govorimo o tekočinski terapiji, je smiselno pri pacientih, pri katerih je verjetno prisotna disregulacija imunskega sistema (akutno oboleli, septični, poškodovani, pa tudi tisti z velikimi operativnimi posegi) upoštevati spremembe cirkulacije, ki se zgodijo zaradi tega akutnega fiziološkega stresa. Pri teh lahko tekočinsko terapijo skozi njihovo obravnavo verjetno razdelimo v štiri logične faze: fazo oživljanja, optimizacije, stabilizacije in deeskalacije. (20) V fazi oživljanja rešujemo cirkulatorni šok. Ta faza je pri sodobni kirurgiji z minimalno poškodbo tkiva večkrat odsotna. V fazi optimizacije dajemo tekočine za spodbujanje hemodinamike z namenom vzdrževanja optimalne mikrocirkulacije in ohranjanja aerobne presnove tkiv. V fazi stabilizacije potrebujejo pacienti večinoma samo vzdrževalne tekočine. Deeskalacija pa je faza, ko so pacienti v negativni tekočinski bilanci, saj so posledice fiziološkega stresa izzvenele in je potrebno višek tekočin izločiti. Občasno so v tej fazi potrebni tudi diuretiki. Čeprav se v tem prispevku ne bi spuščali v vrste intravenskih tekočin, je pomembna pravilna izbira tekočine za oživljanje, nadomeščanje izgub in zagotavljanje bazalnih potreb, pri čemer ne smemo pozabiti na ohranjanje oksiformne kapacitete krvi s pravočasno transfuzijo. (21) S kombinacijo zavedanja namena, s katerim tekočine dajemo, uporabo dinamičnih kazalnikov odzivnnosti tekočine in v primeru uporabe med anestezijo z uporabo predindukcijskih vrednosti lahko najdemo unikatne, personalizirane »cilje«, ki jih bomo z našim GDFT pristopom zasledovali. S tem GDFT dobi fiziološki racionale in postane smiseln.

Krvni tlak

Zdi se, da so leta posvečanja MVS povzročila nekako zanemarjenje krvnega tlaka. Tkiva za ustrezno tkivno oksigenacijo in ohranjanje mikrocirklacije potrebujejo ustrezen pritisk krvi. Pri srčnih operacijah se je izkazalo, da je pogostnost možganskih kapi večja, če je srednji arterijski tlak (angl. mean arterial pressure, MAP) nižji od 64mmHg. (22) Podobno je bila pri nesrčnih operacijah pogostnost ledvične in miokardne okvare večja, kadar je bil MAP intraoperativno nižji od 65mmHg. (23) Leta 2019 je izšel konsenzus o intraoperativnem krvnem pritisku za elektivne operacije, ki pravi, da je MAP pod 60-70mmHg povezan z miokardno in ledvično okvaro ter smrtjo, prav tako pa je sistolični krvni pritisk pod 100mmHg povezan z okvaro miokarda in smrtjo. Tveganje za zgoraj omenjene zaplete je funkcija stopnje hipotenzije in trajanja hipotenzije, tj. kumulativnega časa, ko je bil arterijski pritisk pod določenim pragom. (24) Tudi znižanje arterijskega pritiska za >30% od bazalnih vrednosti je bilo enako povezano z okvaro organov kot absolutne vrednosti omenjene zgoraj. Določeno stopnjo personalizacije pristopa je torej potrebno uporabiti tudi pri obravnavi arterijskega pritiska. (25) Ni pa dvoma,

da je hipotenzija škodljiva in jo moramo aktivno preprečevati in hitro zdraviti. Problem je predvsem v zaznavi. Kontinuirano merjenje krvnega pritiska od utripa do utripa je način, kako zmanjšamo kumulativno količino hipotenzije in je zagotovo nekaj, kar bi morali spodbujati. Sploh v času, ko imamo zanesljive neinvazivne možnosti za kontinuiran monitoring krvnega tlaka. . (26,27) Dodatno pa nam lahko predvidevanje hipotenzije olajša novost v hemodinamiki, prvi zares klinično uporaben algoritem, ki je posledica strojnega učenja v obliki »Hyptension Prediction Index« (več o tem v nadaljevanju). (28) O terapiji hipotenzije moramo razmišljati v sklopu kompleksnosti hemodinamike. Hipotenzija je namreč ponavadi le končni rezultat večih in precejšnjih sprememb v dinamiki kardiovaskularnega sistema in vazopresor ni vedno pravilna terapija. (29)

Mikrocirkulacija

Mikrocirkulacijo je težko neposredno monitorirati, večina naprav se uporablja le za laboratorijske namene. Klinično enostavno dosegljiv način ocene mikrocirkulacije je sicer kapilarni povratek. So pa vse te meritve intermitentne in regionalne. Edini klinično uporabni spremenljivki, ki nakazujeta stanje mikrocirkulacije sta NIRS (angl. Near InfraRed Spectroscopy) in tkivna oksimetrija. Sta sicer kontinuirani metodi, vendar omejeni na majhen košček tkiva. Stanje mikrocirkulacije kot celote najlažje ocenimo posredno z razmislekom o razmerju med dostavo kisika (DO2) in porabo kisika v tkivih (VO2).

Kadar je to razmerje porušeno (VO2/DO2 poraste) se poveča ekstrakcija kisika v tkivih. To pa lahko merimo s saturacijo mešane venske krvi (SvO2) oz. njenim nadomestkom, saturacijo centralne venske krvi (ScvO2). Na ScvO2 vplivajo koncentracija hemoglobina, saturacija hemoglobina v arterijski krvi, MVS in VO2. Če so trije od teh dejavnikov konstantni, sprememba v ScvO2 odraža spremembo četrtega. ScvO2 lahko z ustreznim senzorjem merimo tudi kontinuirano. (30) Saturacija venske krvi je lahko lažno visoka v situaciji zmanjšane utilizacije kisika v tkivih (disfunkcija mitohondrijev) ali šantiranja krvi na nivoju mikrocirkulacije– tudi zato so bile mogoče nekatere študije ScvO2 pri septičnih pacientih negativne. (10)

Pri okvari mikrocirkulacije in tkivni hipoksiji naraste tudi koncentracija serumskega laktata, ki jo prav tako enostavno izmerimo. Meritve so sicer intermitentne, vendar sta koncentracija laktata in njegov »očistek« dober prognostični faktor pri kirurških pacientih. (3)

Še ena enostavna spremenljivka, ki odraža zadostnost pretoka krvi, je vrzel delnega tlaka ogljikovega dioksida med vensko in arterijsko krvjo (Pco2 vrzel). Če nastajanje CO2 in njegovo eliminacijo pogledamo skozi Fickovo enačbo, je Pco2 vrzel razmerje med produkcijo CO2 (Vco2) in MVS. (P(v-a)co2 = VCO2 / MVS) Normalna vrednost Pco2 vrzeli je 0,5-0,8kPa. Iz tega razmerja je jasno vidno, da sta Pco2 vrzel in MVS obratno sorazmerna. Pco2 vrzel ima tudi prognostično vrednost. (10,29)

SMISELN PRISTOP K HEMODINAMIKI

Smiseln je edino tisti pristop, kjer vsakemu posegu v sistemsko hemodinamiko sledi izboljšanje mikrocirkulacije in dostave kisika tkivom. Zato je potrebno opustiti predefinirane uniformne cilje hemodinamskih spremenljivk in jih oceniti skozi pacientove individualne potrebe.

Nezadosten MVS je lahko posledica hipovolemije, pa tudi zmanjšane kontraktilnosti srca in bradikardije, vsi vzroki pa se lahko med sabo prepletajo. Prav tako lahko do hipotenzije pripeljejo vazoplegija, hipovolemija ali znižan MVS. Temu ustrezna mora biti tudi naša terapija. Preprosto odzivanje na neke spremembe parametrov po principu akcija-reakcija je lahko hudo napačno in vodi v zaplete in smrt. Nekritična uporaba vazopresorjev pri hipotenziji na primer lahko povzroči zmanjšanje MVS, ali pa vsaj zmanjšanje pretoka skozi mikrocirkulacijo

in s tem tkivno hipoksijo. (31) Tudi normotenzija ne pomeni, da so vsa tkiva ustrezno prekrvljena, saj lahko gre za centralizacijo krvnega pretoka in usmerjanje krvi v t.i. vitalne organe. Zato je do hemodinamike pacienta potrebno pristopiti multimodalno, z uporabo večih parametrov, ki jih z znanjem fiziološke medsebojne odvisnosti povezujemo v celoto. Obstaja vrsta enostavnih spremenljivk, s katerimi lahko dobimo bolj celostno sliko o pacientovem hemodinamskem statusu v določenem trenutku. Zsolt Molnar s sodelavci že vrsto let razvija multimodalen, konceptualen pogled na pacientovo hemodinamiko. (10,29,32)

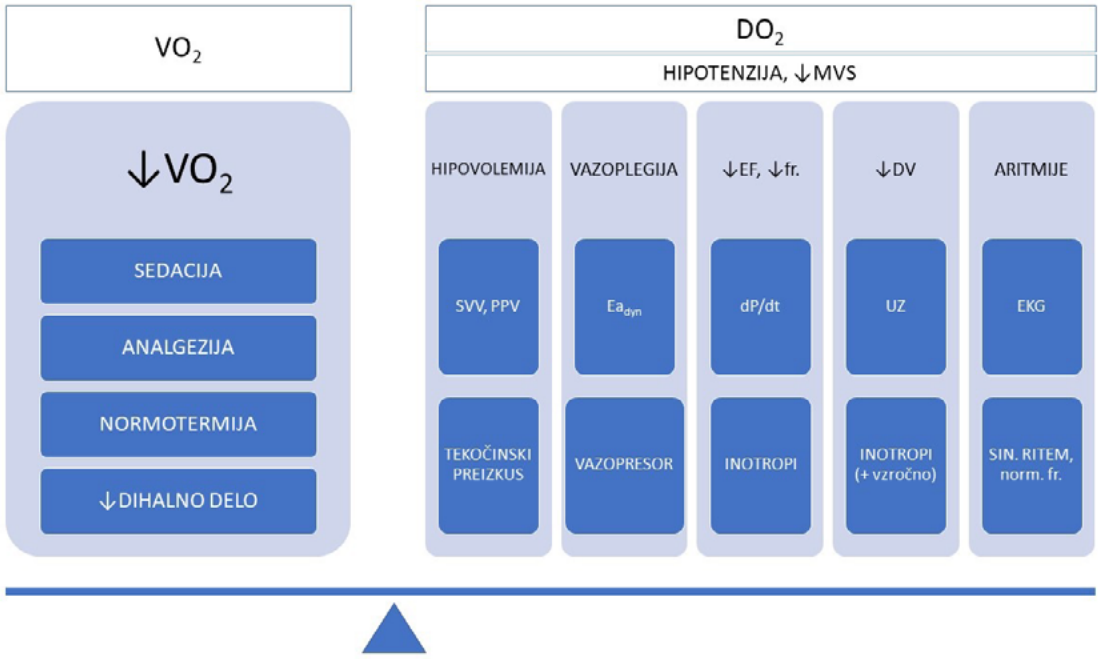
Osnova je ravnovesje med dostavo kisika tkivom in njegovo porabo. Z enostavnimi in dostopnimi meritvami (laktat, ScvO2, P(v-a)co2) dobimo vpogled v prekrvljenost tkiv, uporabimo tudi klinično oceno kože in diurezo. Pri budnem pacientu spremljamo še zavest. Ne smemo pozabiti, da lahko vplivamo tudi na porabo kisika v tkivih, in sicer s sedacijo oz. zadostno anestezijo in analgezijo ter normotermijo, pa tudi z odvzemom dihalnega dela v dihalni stiski.

Dostavo kisika na nivoju makrohemodinamike reguliramo z zadostno oksiformno kapaciteto krvi, nasičenostjo hemoglobina s kisikom in ustreznim MVS in krvnim pritiskom. Urejanje arterijskega pritiska zahteva ponavljajočo oceno pritiska v kontekstu drugih hemodinamskih parametrov (MVS, žilnega tonusa, volemije). Za tako zahtevno nalogo potrebujemo kontinuiran monitoring arterijskega pritiska in minutnega volumna srca. Ob (grozeči) hipotenziji ocenjujemo ali

- gre za hipovolemijo (uporabimo dinamične kazalnike odzivnosti na tekočine in srčnožilni sistem testiramo s tekočinskim preizkusom);
- gre za vazoplegijo; v pomoč nam je lahko dinamična arterijska elastanca (Eadyn=PPV/SVV); pri Eadyn>1,2 je tonus žilja dovolj visok, da se bo povečan utripni volumen zaradi bolusa tekočin izrazil na višjem arterijskem pritisku, pri Eadyn<0,8 tega učinka ne bo – predpogoj je, da gre za tekočinsko odzivnega pacienta (gl. prvo alinejo) – ustrezno se odločimo, ali bomo hipotenzijo zdravili s tekočinami ali vazopresorji;
- gre za bradikardijo ali oslabljeno funkcijo levega ventrikla; zmanjšano moč iztisa lahko ocenjujemo tudi z naklonom oz. hitrostjo porasta arterijskega vala, spremenljivko imenujemo dP/dt (33) – terapija izbora so inotropi;
- gre za disfunkcijo desnega ventrikla, na katero posumimo ob porastu CVP, potrdimo pa jo z ultrazvočno preiskavo (TTE ali TEE) – terapija je odvisna od izvida ultrazvočne preiskave, pri slabi funkciji DV uporabimo inotrope, pri pljučni emboliji poskusimo zdraviti tudi vzročno;
- gre za aritmijo, ki zmanjša MVS – terapija je terapija aritmije.

POGLED V PRIHODNOST

Dejstvo je, da je monitoring pacientovega srčno žilnega sistema v zadnjih desestletjih močno napredoval in nam danes omogoča spremljanje fizioloških parametrov v realnem času in od utripa do utripa. Vendar je kljub temu zelo težko predvidevati, kdaj bo prišlo do poslabšanj. Tudi zato, ker poslabšanje večinoma ni zvezni proces ampak vrednosti, ki jih monitoriramo, zaradi kompenzatornih mehanizmov dolgo časa ostajajo normalne, nato pa se fiziološka rezerva izčrpa in pacient se nenadoma zruši. (34) Nekatere kompenzatorne mehanizme z monitoringom, ki nam je na razpolago, opazimo, večina pa je skritih in delujejo na delih fiziologije, ki jih neposredno ne spremljamo. Vseeno pa se določene spremembe odražajo na parametrih, ki jih monitoriramo.



Slika 1: S fiziologijo podprt pristop k hemodinamiki. VO2-poraba kisika; DO2-dostava kisika; MVS-minutni volumen srca; EF-iztisna frakcija levega prekata; fr-srčna frekvenca; DV-delovanje desnega prekata; SVV-variacije utripnega volumna, angl. stroke volume variation; PPV-variacije pulznega pritiska, angl. pulse pressure variation; Eadyn-dinamična arterijska elastanca; dP/dt-hitrost porasta krivulje arterijskega pritiska; UZ-ultrazvok srca; EKG-elektrokardiogram; sin.ritem-sinusni ritem; norm.fr.-normalna srčna frekvenca.

S strojnim učenjem se da napraviti računalniške algoritme, ki napovedujejo, da se bo nek dogodek zgodil. V zadnjem času je v klinično prakso prišel t.i. Hypotension Prediction Index (HPI, indeks napovedovanja hipotenzije), ki nakazuje verjetnost, da bo prišlo do padca srednjega arterijskega pritiska pod 65mmHg. (28) Algoritem pri analizi krivulje arterijskega vala spremlja 23 spremenljivk ali njihovih izpeljank, ki so pri ustvarjanju algoritma v obsežni zbirki podatkov različnih pacientov pokazale vrednost pri napovedovanju hipotenzije. Algoritem verjetnost hipotenzije izrazi v obliki indeksa HPI, višja vrednost pomeni, da je hipotenzija bolj verjetna in da se bo zgodila prej. HPI je bil validiran v večih študijah tako pri uporabi invazivno merjenega arterijskega vala kot pri neinvazivni »volume clamp« metodi, in sicer tako pri intubiranih pacientih v splošni anesteziji kot pri budnih, neintubiranih pacientih. (35–37) Strojno učenje ima seveda več možnih aplikacij tudi v intenzivni medicini, kjer nek patološki stres sproži prilagoditvene mehanizme, ki se izrazijo kot na videz kompleksen klinični sindrom – ki pa bi ga lahko napovedali. (34)

ZAKLJUČEK

Unikatnost pacientove srčnožilne dinamike in kompleksnost elementov, ki vplivajo na hemodinaski status zahtevata personaliziran, individualen in s fiziološkega stališča smiseln pristop. Čeprav ima predlagan pristop dobro fiziološko osnovo, je zaradi velike heterogenosti študij, ki so raziskovale le posamezne elemente kompleksne celote, z vidika izboljšanja izhoda zdravljenja relativno slabo podprt z dokazi. Zato potrebujemo dobro dizajnirane prospektivne študije za identifikacijo skupin pacientov, ki imajo od tega pristopa največ koristi. Če gre sklepati iz študij GDFT, bodo to verjetno pacienti z visokim tveganjem za perioperativne zaplete, pri katerih potekajo velike operacije in pacienti z disregulacijo imunskega sistema zaradi kateregakoli vzroka v enotah

intenzivnega zdravljenja. Zagotovo pa je pomen razširjenega hemodinamskega monitoringa tudi v tem, da se z njim mladi zdravniki učijo pacientove patofiziologije in s tem postajajo uspešnejši pri obravnavi bolj ogroženih pacientov.

Z razvojem in široko uporabo novih tehnologij upamo, da bo pristop postajal tudi vedno manj invaziven in vedno bolj cenovno dostopen.

LITERATURA / REFERENCES

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017;45(3):486–552.

2. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. Am J Surg. 2003;185(5):485–91.

3. Singhal R, Coghill JE, Guy A, Bradbury AW, Adam DJ, Scriven JM. Serum Lactate and Base Deficit as Predictors of Mortality After Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Repair. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005;30(3):263–6.

4. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. Crit Care. 2005;9(6):R687-93.

5. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a Perioperative, Cardiac Output-Guided Hemodynamic Therapy Algorithm on Outcomes Following Major Gastrointestinal Surgery. JAMA. 2014;311(21):2181–90.

6. Oscier C, Cecconi M. Goal-directed therapy to maintain haemostasis. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2016;30(2):217–28.

7. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, et al. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. Br J Anaesth. 2012;108(1):53–62.

8. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimburger DC, et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension. JAMA. 2017;318(13):1233–40.

9. Saugel B, Vincent J-L, Wagner JY. Personalized hemodynamic management. Curr Opin Crit Care. 2017;23(4):334–41.

10. Virág M, Leiner T, Rottler M, Ocskay K, Molnar Z. Individualized hemodynamic management in sepsis. J Pers Med. 2021;11(2):1–10.

11. Thacker JKM, Mountford WK, Ernst FR, Krukas MR, Mythen M (Monty) G. Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes. Ann Surg. 2016;263(3):502–10.

12. Corcoran T, Rhodes JEJ, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: A stratified meta-analysis. Anesth Analg. 2012;114(3):640–51.

13. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. Crit Care. 2013;17(2):209.

14. Bennett VA, Cecconi M. Perioperative fluid management: From physiology to improving clinical outcomes. Indian J Anaesth. 2017;61(8):614–21.

15. Cronhjort M, Wall O, Nyberg E, Zeng R, Svensen C, Mårtensson J, et al. Impact of hemodynamic goal-directed resuscitation on mortality in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. J Clin Monit Comput. 2018;32:403–14.

16. Benes J, Haidingerova L, Pouska J, Stepanik J, Stenglova A, Zatloukal J, et al. Fluid management guided by a continuous non-invasive arterial pressure device is associated with decreased postoperative morbidity after total knee and hip replacement. BMC Anesthesiol. 2015;15:148.

17. Zlicar M, Novak-Jankovic V, Blagus R, Cecconi M. Predictive values of pulse pressure variation and stroke volume variation for fluid responsiveness in patients with pneumoperitoneum. J Clin Monit Comput. 2018;32(5):825–32.

18. Marik PE, Cavallazzi R. Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense*. Crit Care Med. 2013;41:1774–81.

19. Pinsky MR. Expanding the Usefulness of Hemodynamic Waveform Analysis in the Critically Ill. J Clin Monit Comput. 2019;33(4):563–4.

20. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: A conceptual model. Br J Anaesth. 2014;113(5):740–7.

21. Minto G, Mythen MG. Perioperative fluid management: Science, art or random chaos? Br J Anaesth. 2015;114(5):717–21.

22. Sun LY, Chung AM, Farkouh ME, Van Diepen S, Weinberger J, Bourke M, et al. Defining an Intraoperative Hypotension Threshold in Association with Stroke in Cardiac Surgery. Anesthesiology. 2018;129(3):440–7.

23. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery. Anesthesiology. 2017;126(1):47–65.

24. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. Br J Anaesth. 2019;122(5):563–74.

25. Ackland GL, Brudney CS, Cecconi M, Ince C, Irwin MG, Lacey J, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on the physiology of arterial blood pressure control in perioperative medicine. Br J Anaesth. 2019;122(5):542–51.

26. Juri T, Suehiro K, Kimura A, Mukai A, Tanaka K, Yamada T, et al. Impact of non-invasive continuous blood pressure monitoring on maternal hypotension during cesarean delivery: a randomized-controlled study. J Anesth. 2018;32(6):822–30.

27. Maheshwari K, Khanna S, Bajracharya GR, Makarova N, Riter Q, Raza S, et al. A randomized trial of continuous noninvasive blood pressure monitoring during noncardiac surgery. Anesth Analg. 2018;127(2):424–31.

28. Hatib F, Jian Z, Buddi S, Lee C, Settels J, Sibert K, et al. Machine-learning Algorithm to Predict Hypotension Based on High-fidelity Arterial Pressure Waveform Analysis. Anesthesiology. 2018;129(4):663–74.

29. Molnar Z, Benes J, Saugel B. Intraoperative hypotension is just the tip of the iceberg: a call for multimodal, individualised, contextualised management of intraoperative cardiovascular dynamics. Br J Anaesth. 2020;125(4):419–23.

30. Van Beest P, Wietasch G, Scheeren T, Spronk P, Kuiper M. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal - a yet unfinished puzzle. Crit Care. 2011;15(5):232.

31. Davies SJ, Mythen M. Hemodynamic and Intestinal Microcirculatory Changes in a Phenylephrine Corrected Porcine Model of Hemorrhage. Anesth Analg. 2021;133(4):1060–9.

32. Molnar Z, Szabo Z, Nemeth M. Multimodal individualized concept of hemodynamic monitoring. Curr Opin Anaesthesiol. 2017;30(2):171–7.

33. Vaquer S, Chemla D, Teboul JL, Ahmad U, Cipriani F, Oliva JC, et al. Influence of changes in ventricular systolic function and loading conditions on pulse contour analysis-derived femoral dP/dt max. Ann Intensive Care. 2019;9:1-10. doi:10.1186/s13613-019-0537-4.

34. Yoon JH, Pinsky MR. Predicting adverse hemodynamic events in critically ill patients. Curr Opin Crit Care. 2018;24(3):196–203.

35. Davies SJ, Vistisen ST, Jian Z, Hatib F, Scheeren TWL. Ability of an arterial waveform analysis–derived hypotension prediction index to predict future hypotensive events in surgical patients. Anesth Analg. 2020;130(2):352–9.

36. Frassanito L, Giuri PP, Vassalli F, Piersanti A, Longo A, Zanfini BA, et al. Hypotension Prediction Index with non-invasive continuous arterial pressure waveforms (ClearSight): clinical performance in Gynaecologic Oncologic Surgery. J Clin Monit Comput. 2021;1–8. doi:10.1007/s10877-021-00763-4.

37. Frassanito L, Sonnino C, Piersanti A, Zanfini BA, Catarci S, Giuri PP, et al. Performance of the Hypotension Prediction Index With Noninvasive Arterial Pressure Waveforms in Awake Cesarean Delivery Patients Under Spinal Anesthesia. Anesth Analg. 2022;134(3):633–43.



12

HEMODINAMIKA MED ANESTEZIJO: TEKOČINE ALI VAZOKONSTRIKTORJI?

HAEMODYNAMICS DURING ANAESTHESIA: FLUIDS OR VASOPRESSORS

AVTOR:

Darjan Kos

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

E-mail: k.darjan@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
anestezija, cirkulatorna stabilnost, tekočine, vazopresorji

KRATEK POVZETEK:
Cirkulatorno stabilnost med anestezijo verjetno najučinkoviteje vzdržujemo s kombinacijo tekočin in vazoaktivnih zdravil. Trenutno ni dokazov, ki bi dali prednost določenemu vazoaktivnemu zdravilu.

IZVLEČEK
Ohranjanje cirkulatorne stabilnosti in zagotavljanje zadostne dostave kisika tkivom je ena od ključnih dejavnosti anesteziologov in intenzivistov v klinični praksi. Splošna in nevraksialna anestezija je večinoma povezana s cirkluatorno nestabilnostjo. Mehanizmi, ki vodijo do nestabilnosti, so raznoliki. Povečanje venske kapacitance in zadrževanje krvi v venskem rezervoarju je verjetno ključni vzrok. Učinek različnih vazopresorjev je kompleksen in odvisen od odmerka in stanja bolnika. Prav tako imajo različni režimi tekočinskega zdravljenja različen volumski učinek. Sočasno dajanje tekočin v obliki infuzije ali počasnega bolusa ima med anestezijo verjetno ugodnejši volumski učinek kot en sam bolus ali pa »preloading«. Trenutno ni zadosti dokazov, da bi lahko z gotovostjo prednostno priporočili ali fenilefrin ali noradrenalin. Poznavanje farmakoloških specifik vsakega posameznega zdravila je nujno za ustrezno in ciljano uporabo glede na klinično situacijo in stanje bolnika. Sočasna terapija z vazopresorji in tekočinami verjetno omogoča najbolj ugoden hemodinamski učinek, ugodnejši kot vsak ukrep posamično. Ključno je razumevanje kompleksnosti fiziološkega dogajanja, saj se le-to ne odraža oziroma ga ne zaznamo nujno z izbranim sistemom hemodinamskega monitoringa.

KEYWORDS:
anaesthesia, circulatory stability, fluids, vasopressors

SHORT SUMMARY:
Circulatory stability during anaesthesia is probably most effectively maintained with the combination of vasopressors and fluids. At present none of the vasopressors can be recommended over the other.

ABSTRACT
Preservation of circulatory stability and enabling adequate oxygen delivery is one of the core tasks of anesthesiologists and intensivists. General or neuraxial anaesthesia is often associated with circulatory instability due to various mechanisms. Increased venous capacitance and venous pooling of the blood is probably principal. Interventions most commonly performed are application of vasopressors and/or intravenous fluids, mostly trying to catch »normal« mean arterial pressure or even only the systolic one. However, studies have pointed out the complexity of actions of different vasopressors at different doses and also diverse volume effect of different fluid replacement regimes during anaesthesia. Coloading in the form of slow bolus or infusion is probably mor efficient in terms of volume effect than preloading or single bolus during anesthesia. There is also not enough sufficient evidence to recommend either phenylephrine or noradrenaline as preferable vasopressor during anaesthesia. Nevertheless, it is necessary to consider specific pharmacological properties of each vasopressor and use it according to clinical situation and patient status. Concomitant use of vasopressors and fluids is probably more efficient than using each one as sole therapy. We should always keep in mind that complex physiological events are not necessarily reflected and received from haemodynamic monitoring.

INTRODUCTION

Circulatory stability during anaesthesia is one of the most important tasks for anaesthesiologist. Most inducton agents are usually associated with hypotension and decrease in cardiac index (CI). The fundamental mechanism responsible for circulatory instability is venodilation, therefore pooling of blood in capacitance vasculature. Subsequently, mean systemic filling pressure (Pmsf) which is key determinant of preload drops and so the preload decreases. Dilation of arteries, e.g., resistance vessels is of lesser importance. These changes usually do not represent significant impact on adverse outcome in otherwise healthy young patients. On the contrary, elderly patients with comorbidities are more prone to circulatoy instability after anaesthesia induction (1,2). Incidence of hypotension and decreased CI is significantly higher in this group of patients (3). Significant perioperative hypotension is associated with major postoperative complications including central nervous ischemia and stroke (4), myocardial injury, acute kidney injury (5,6) and death (7). Intraoperative mean arterial pressure (MAP) values less than 65 mmHg or values below 20% of preoperative baseline MAP were independently associated with myocardial and acute kidney injury (6). Studies demonstrated that even short durations of intraoperative MAP values less than 55 mmHg (7) or profund hypotension (defined in absolute and relative tresholds) were associated with organ damage (8). According to the consensus absolute MAP values of 65 mmHg and lower were recommended as an interventional treshold (9). However, these populational harm tresholds do not necessarily reflect individual treshold as there is considerable variation of normal or baseline pressure among patients. Especially patients with arterial hypertension have shifted autoregulatory curve and may need higher MAP values. There are algorithms that analyse arterial waveform and may predict hypotension few minutes before the event (10,11) and studies to confirm their clinical relevance and usefulness are to be done. Intraoperative stroke volume (SV) and cardiac output (CO) optimisation is also associated with better outcomes (12,13,14). However, cardiac output is rarely monitored intraoperatively. Consequently, studies are quite rare comparing to numerous studies regarding intraoperative hypotension.

PROBLEM

CO and blood pressure are not interchangeable physiological variables. Nevertheless, simplified physiologic models anticipate they are closely linked depending on systemic vacular resistance (SVR). In states of hypovolemia, pressure is maintained at the expense of flow. Normal or even high pressure does not necesserily mean normal flow and so does not hypotension mean low flow. However, our main goal is to maintain optimal oxygen delivery, as adequate oxygen delivery is one of the most crucial and definite purposes of circulation. Nevertheless, we do not monitor oxygen delivery directly, but indirectly, utilizing measures of adequacy. This is somewhat impractical during everyday anaesthesia practice, where we usually monitor variables that are more practical and simple to obtain. Blood pressure, noninvasive or invasive, is routinely measured perioperatively, however it might be misleading. CO is not routinely measured, yet there are patient groups or procedures where we monitor CO. There is general assumption that adequate blood pressure and CO ensure sufficient oxygen delivery in most clinical situations. Therefore, we focus at maintaining both haemodynamic variables, blood pressure and CO within »normal« range. Quotation mark emphasizes there is no such thing as normal blood pressure or CO, as we can not stick to »one size fits all« approach. Those variables should be individually managed, yet there is no universaly accepted evidence based approach. Due to simplicity, baseline values or arbitrary tresholds, present possible target values guiding therapeutic interventions.

Vasopressors and fluid therapy are therapeutic interventions of choice for perioperative circulatory instability excluding cardiac failure. Blood pressure is usually maintained with vassopressors. In clinical practice we generally use phenylephrin, selective α1 agonist, or norepinephrine, α1 agonist with weak, dose dependent, β activity. Different vasopressin analogues are also gaining in popularity, still they are rarely used as first line therapy, at least in routine clinical situations.

Study has shown that phenylephrin infusion during anaesthesia induction with propofol results in stable MAP compared to the control group, where there has been significant drop of MAP during induction (15). CO decreased significantly in both groups, yet more in the control group. This effect of phenylephrin is explained with it's venoconstrictor properties. Venoconstriction decreases capacitance but not compliance. Decreased capacitance converts proportion of unstressed volume to stressed volume that results in increased mean systemic filling pressure (Pmsf) and subsequently increased preload. However this should be interpreted with caution. Bolus or the begining of infusion might have such an effect which then dissipates with continuation of infusion, when new steady state is restored. Another study evaluated effects of phenylephrin even further (16). They have shown that the effects of phenylephrin are influenced by the preload dependency state. In the preload dependent patients phenylephrine increased SV and CO through decreased venous capacitance and increased preload, however in preload independent patients it actualy decreased SV and CO because it's effects on increased afterload predominated. Even though there are numerous studies proving phenylephrine efficiently increases MAP there are some second thoughts. Evidences from some studies (17) correlate well with pharmacological properties when comparing phenylephrine and noradrenaline. While being strict α1 agonist increasing dose of phenylephrine might quickly overcome it's favorable effects. Higher SVRI and MAP cause bradycardia via baroreceptor reflex which is unopposed as distinct from noradrenaline where β1 activity mitigates such response. The same is true for stroke volume. With increasing afterload it decreases with phenylephrine but not with noradrenaline because of the additional β1 effect. However, that is not relevant in all clinical situations. Distinction is pertinent in failing myocardium with increased sensitivity to increased afterload. In patients with good ventricular functions, increases in afterload are well tolerated and usually clinicaly irrelevant. Higher doses of phenylephrine may also decrease preload as it constricts venous resistance vessels and impair venous drainage, the effect more pronounced in patients with already increased sympathetic tone and significantly volume depleted. Noradrenaline may not have such an effect due to β2 adrenegic action on resistance veins, better preserving venous drainage (18). This different pharmacological properties also explain some possible adverse effects of prolonged infusion of phenylephrine in comparison with noradrenaline that were stressed out by some studies (19,20). There were more cases of lactic acidosis, acute kidney injury and significantly increased splanchnic oxygen extraction with prolonged infusions of phenylephrine. Contrary to phenylephrine, noradrenaline might cause heart rythm disturbances, which is highly unwanted effect. There are also possible limitations with peripheral application especially of higher doses of noradrenaline because of potential tissue necrosis in case of extravasation (21).

Some studies regarding vasopressors have also been carried out in women undergoing ceasarean section under spinal anaesthesia. There were concerns about the effect of vasopressor therapy on fetal outcome, mainly evaluated by fetal pH and lactate. Phenylephrine showed better profile, as assessed by aforementioned parameters in a study. It better preserved fetal pH and lowered lactate levels compared to noradrenaline. In low-dose infusion, it also did not decrease the CO (22). In a recent review and some recent studies however, significant differences between both vasopressors and deleterious effect of noradrenaline on fetal blood gas were not confirmed; therefore noradrenaline appeared to be sound alternative for treatment of hypotension in women undergoing ceasarean section under spinal anaestesia (23).

Even though it is not directly acting sympathomimetic, ephedrine still should be briefly discussed. It acts indirectly by releasing endogenous catecholamines from adrenergic nerve endings resulting in increased blood pressure and heart rate (combined α1 and β effect). For this reason, ephedrine's cardiovascular effects depend solely on intrinsic reserves of catecholamines and are therefore delayed and variable. Tachyphylaxis occurs readily, so it is not useful for continous infusion. It's effects also vary according to sympathetic nerve activity, making ephedrine unreliable and also ineffective under certain conditions. Studies have also suggested to avoid

ephedrine in women undergoing caesarean section because of higher incidence of fetal acidosis compared to phenylephrine (24). Even so, it is worth considering in cases where increase in heart rate is required.

Still, it is of utmost importance to understand that the effects of most frequently used first line vasopressors are complex and dose and patient status dependent (25).

During anaesthesia, we use fluid boluses or infusion for maintenance and replacement of losses due to perspiration and diuresis. Fluid deficit during fasting is a matter of ongoing debate. Also, fluid boluses or infusion are aimed at correcting relative hypovolemia due to vasodilatory effects of anaesthetics. Mostly, we use crystalloids, solutions of electrolytes and water. Time and volume limited effect is not considered frequently enough. Single dose or bolus has relatively short volume effect because of rapid distribution. Continous infusion is caracterized by more gradual distribution and better volume effect compared to bolus (26). Distribution is also more gradual during induction of anaesthesia because of vasodilation and consequently lower filtration pressure (27). There were some studies determining better effect of crystalloid coloading compared to preloading in reducing hypotension in spinal anaesthesia in parturients (28,29). However, non-invasive blood pressure was the only variable measured, as there was no invasive monitoring to enable measurement of other haemodynamic parameters. Therefore, fluid optimisation and normovolemia are thought to enable adequate preload and consequently SV and flow. Still there is no universal definition of normovolemia. Invasive arterial blood pressure monitoring combined with arterial waveform analysis or transesophageal echo enable more accurate volume status estimation and fluid therapy based on predicted fluid responsivness. However, these methodes are often not used. As it has been already discussed above, we also rarely routinely measure adequacy of organ perfusion perioperatively, thus in clincal practice, baseline measurements represent the goal while maintaining circulatory stabilty. Consequently, perioperative fluid therapy is frequently administered offhand, mostly based on blood pressure measurements which is fallacious as illustrated. No universal definition of intravenous fluids regimen exists. Recommendations differ amongst centers, so fluid therapy is mostly based on consensus and reccommendations within individual centers (30,31). There are different traditional fluid regimens, restrictive, liberal, moderately restrictive and moderately liberal. However, there are no universal definitions of these either. Standardization of and comparisons between studies are therefore complicated. Minimal maintenance fluid regimen of 3 +/- 2 ml/h is recommended by Consensus for anaesthesiology clinical practice in abdominal surgery (ERAS – Enhanced recovery after surgery) (32). Additional fluid boluses should be infused in an individual, goal directed manner, according to dynamic parameters of circulation e.g. stroke volume variation (SVV) and pulse pressure variation (PPV). However, some studies in recent meta analysis did not confirm better outcomes when following goal directed perioperative fluid therapy in abdominal surgery (33,34). It is recommended to avoid both extremes, too liberal and too restrictive fluid therapy in perioperative setting (35,36). One extreme leads to increased incidence of acute kidney injury and the other to pulmonary complications, poor wound healing and greater risk of ileus.

CONCLUSION

Preventing circulatory instability during induction of general anaesthesia, especially in multimorbid, might be preferred approach to simply treating it. However, there are no universally accepted and evidence based recommendations, that would direct clinicians in everyday practice and make decision making easier and, most importantly, decisions appropriate considering patient status. Choice of proper interventions requires in-depth knowledge and understanding of physiological alterations and events occuring in circulation after patients receive different anaesthesia regimens.

Vasopressors and intravenous fluids are suitable interventions in management of circulatory instability during general and spinal anaesthesia. According to the literature, outcomes of clinical studies indicate that combined

therapy, i.e., vasopressors and fluids, might be preferable option than to stick at each of them as solely intervention. Vasopressors prevent unnecessary fluid volume loading. However satisfactory MAP achieved to this extent might be deceptive. In spite of normal MAP, substantial hypovolaemia and decrease in CO may still ensue when vasopressors are excessively used. Concomitant fluid loading is recommended according to the study (37). Frequent fluid boluses according to increases in fluid responsiveness might correct hypovolaemia. Vasopressors (noradrenaline and phenylephrine) in selected doses did not alter fluid responsiveness (SVV) in patients under general anaesthesia (37). Therefore dynamic varibles might still be appropriate indicators of fluid responsiveness during vasopressor therapy. Nevertheless, there were some study limitations (i.e. lack of power) that might preclude instantaneous uncritical implication of aforementioned findings.

Frequently, no advanced monitoring is implicated to asses fluid responsiveness during common anaesthesia practice. Therefore, fluid coloading in the form of continous infusion/slow bolus is reasonable act during spinal and/or general anesthesia, because it probably has better volume effect than preloading or single, fast bolus coloading.

Regarding choice of vasopressor, there is ongoing debate whether to choose noradrenaline or phenylephrine. Noradrenaline is associated with less bradycardia and decrease in CO. However, there are some situations where desired regional effects of pure α agonism of phenylephrine (decreased heart rate, fetal oxygen:demand ratio…) might outweight it‘s global unwanted effects (decreased CO). In such instances (e.g. aortic stenosis, hypotension during ceasarean section…), phenylephrine seems reasonable choice (38).

So far, there is lack of evidence to undoubtedly recommend any vasopressor and aditional studies are requisite. It is also crucial to acknowledge that different doses of same vasopressor might have different effects. Increasing dose would not necessarily have directly proportional wanted effect, but also might have negative effects from some aspects (39). Understanding physiology of venous system and it‘s influence on flow is important when using vasopressors. The same is true for perception of heart and vascular system as separate units, however tightly coupled in one functional interdependent system. We must always keep in mind that MAP and CO are only surrogates and focusing only on specific MAP and CO values might mislead us from our true goal, ensuring adequate oxygen delivery.

LITERATURA / REFERENCES

1. Reich DL, Hossain S, Krol M et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. Anesth Analg 2005;101:622-8

2. Kheterpal S, O'Reilly M, Englesbe MJ, et al. Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. Anesthesiology. 2009;110(1):58–66.

3. Survey of anesthesia-related mortality in France. Anesthesiology. 2006;105(6):1087–1097.

4. Bijker JB, Gelb AW. Review article: the role of hypotension in perioperative stroke. Can J Anaesth. 2013;60(2):159–167.

5. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. Anesthesiology. 2013;119(3):507–515.

6. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute tresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. Anesth 2017;126:47-65.

7. Sessler DI, Khanna AK. Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension. Intensive Care Med. 2018;44:811–22.

8. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping ST, Bentt DR, et al. Association between intraoperative hypotension and hypertension and 30-day postoperative mortality in noncardiac surgery. Anesthesiology. 2015;123:307–19.

9. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al. Perioperative quality initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. Br J Anaesth. 2019;122:563–74.

10. Wijnberge M, Schenk J, Terwindt LE, Mulder MP, Hollmann MW, Vlaar AP, et al. The use of a machine-learning algorithm that predicts hypotension during surgery in combination with personalized treatment guidance: study protocol for a randomized clinical trial. Trials. 2019;20:582.

11. Maheshwari K, Shimada T, Fang J, Ince I, Mascha EJ, Turan A, et al. Hypotension Prediction Index software for management of hypotension during moderate- to high-risk noncardiac surgery: protocol for a randomized trial. Trials. 2019;20:255.

12. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. Anesthesiology. 2002;117:820–6.

13. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, Barclay GR, Fleming SC. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. Br J Anaesth. 2005;95:634–42.

14. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. Br J Surg. 2006;93:1069–76.

15. Kamenik M, Kos D, Moller Petrun A. Haemodynamic stability during anaesthesia induction with propofol – impact of phenylephrine. A double-blind, randomised clinical trial. Signa Vitae 2018; 14(1):20-6.

16. Rebet O, Andremont O, Gérard JL et al. Preload dependency determines the effects of phenylephrine on cardiac output in anaesthetised patients: A prospective observational study. Eur J Anaesthesiol 2016;33(9):638-44.

17. Mets, Berend MBChB, PhD, FRCA, FFA(SA) Should Norepinephrine, Rather than Phenylephrine, Be Considered the Primary Vasopressor in Anesthetic Practice. Anesthesia & Analgesia 2016;122(5):1707-14.

18. Magder, Sheldon MD Phenylephrine and Tangible Bias. Anesthesia & Analgesia 2011;113(2):211-3.

19. Nygren A, Thorén A, Ricksten SE. Vasopressors and intestinal mucosal perfusion after cardiac surgery: norepinephrine vs. phenylephrine. Crit Care Med. 2006;34:722–9.

20. Legrand M, Payen D. Case scenario: hemodynamic management of postoperative acute kidney injury. Anesthesiology. 2013;118:1446–54.

21. Pancaro C, Shah N, Pasma W, Saager L, Cassidy R, van Klei W, Kooij F, Vittali D, Hollmann MW, Kheterpal S, Lirk P. Risk of Major Complications After Perioperative Norepinephrine Infusion Through Peripheral Intravenous Lines in a Multicenter Study. Anesth Analg. 2020;131(4):1060-5.

22. Feng, K., Wang, X., Feng, X. et al. Effects of continuous infusion of phenylephrine vs. norepinephrine on parturients and fetuses under LiDCOrapid monitoring: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Anesthesiol 2020;20(1):229.

23. Heesen M, Hilber N, Rijs K, Rossaint R, Girard T, Mercier FJ, Klimek M. A systematic review of phenylephrine vs. noradrenaline for the management of hypotension associated with neuraxial anaesthesia in women undergoing caesarean section. Anaesthesia. 2020 Jun;75(6):800-8.

24. Veeser M, Hofmann T, Roth R, Klöhr S, Rossaint R, Heesen M. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand. 2012;56:810–6.

25. Simon Gelman, Phillip S. Mushlin, Richard B Weiskopf; Catecholamine-induced Changes in the Splanchnic Circulation Affecting Systemic Hemodynamics. Anesthesiology 2004; 100:434–439.

26. Hahn RG. Arterial pressure and the elimination of crystalloid fluid: a population-based study. Anesth Analg. 2017;124:1824-33.

27. Hahn RG. Understanding volume kinetics. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2020; 64(5):570-8.

28. Oh, A., Hwang, J., Song, I. et al. Influence of the timing of administration of crystalloid on maternal hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: preload versus coload. BMC Anesthesiol 2014;16(14):36.

29. Hai-Fang Ni, Hua-yue Liu, Juan Zhang, Ke Peng, Fu-Hai Ji. Crystalloid Coload Reduced the Incidence of Hypotension in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery, When Compared to Crystalloid Preload: A Meta-Analysis. BioMed Research International 2017, ID 3462529.

30. Varadhan KK Lobo DN.Symposium 3: Death by drowning A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance righProceedings of the Nutrition Society 2010; 69: 488–98.

31. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. Anesthesiology 2008;109:723-40.

32. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2015, 60(3):289-334.

33. MillerTE, Myles PS. Perioperative Fluid Therapy for Major Surgery. Anesthesiology 2019; 130: 825–32.

34. Voldby, A.W., Brandstrup, B. Fluid therapy in the perioperative setting—a clinical review. J intensive care 2016;4:27.

35. Shin CH, Long DR, McLean D. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. Ann Surg 2018; 267(6): 1048-92.

36. Myles PS, Rinaldo Bellomo R, Corcoran T. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. N Engl J Med 2018; 378:2263-74.

37. Nakamoto, Shiroh; Tatara, Tsuneo; Okamoto, Takuma; Hirose, Munetaka Complex effects of continuous vasopressor infusion on fluid responsiveness during liver resection. Europ J of Anaest 2019;36(9):667-75.

38. Thiele RH, Nemergut EC, Lynch C 3rd. The clinical implications of isolated alpha (1) adrenergic stimulation. Anesthesia & Analgesia 2011; 113(2): 297-304.

39. Gelman S, Bigatello L. The physiologic basis for goal-directed hemodynamic and fluid therapy: the pivotal role of the venous circulation. Can J Anesth 2018; 65:294–308.



13

(F)UTILITY OF MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT DEVICES

AUTHOR:

Višnja Ivančan

University Hospital Rebro – Zagreb, Clinic of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Medicine, Department of Anesthesiology and Intensive Medicine for Cardiac Surgery Patients, Zagreb, Croatia

E-mail: ivancan@cheerful.com

KEYWORDS:
mechanical circulatory support, end-stage heart failure

SHORT SUMMARY:
Mechanical circulatory support (MCS) has seen numerous advances in the recent years, with important observation made to guide patient selection for the therapy, indications for use, and management of devices after implantation. Expansion of MCS therapy changing indications and effect on cardiac transplantation.

ABSTRACT

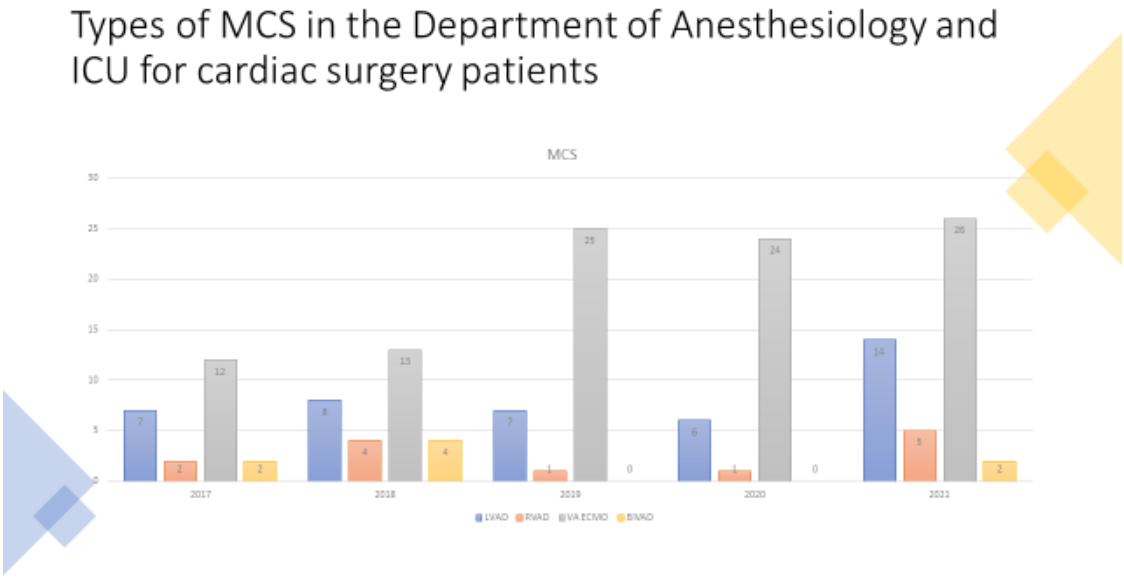
Survival with advanced heart failure remains poor. Cardiac transplantation offers the best opportunity for long-term survival. However, limited availability of donor hearts, strict selection criteria and complications of life-long immunosuppression restrict heart transplantation to only 7000 patients annually worldwide. As a result, over the past 20 years, MCS has emerged as a standard long-term therapy for adult patients with intractable heart failure (1).

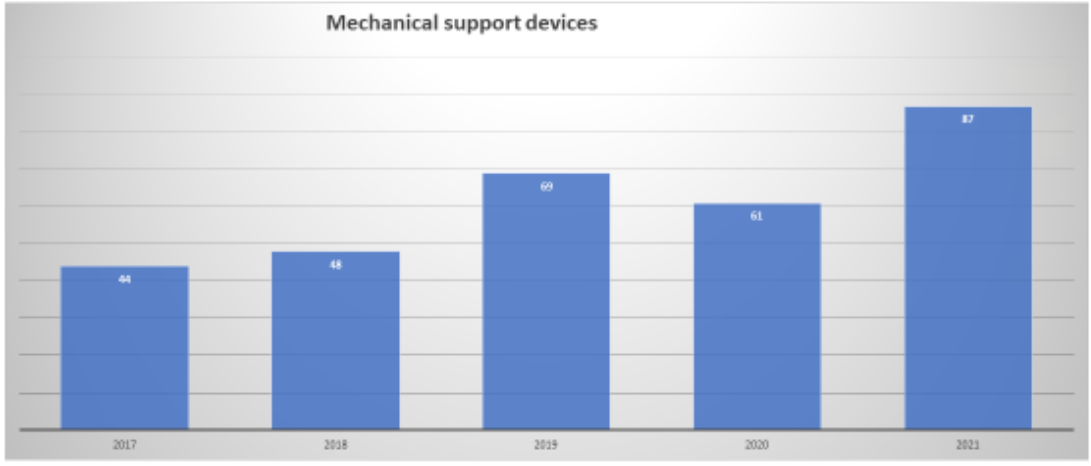
Over the past decade, first generation pulsatile devices were replaced by rotary blood pumps that continuously unload the failing heart (2). Continuous-flow devices are smaller, more reliable and durable, more energy efficient, and less traumatic to implant than first-generation devices. They have introduced a new nonpulsatile physiology with unforeseen complications. Blood trauma from supraphysiologic shear stress in these devices causes acquired von Willebrand syndrome in all continuous-flow LVAD patients, gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in 20% to 40% patients, and device thrombosis in 2% to 13% of patients (3). These complications cause significant morbidity and mortality and have limited the role of LVADs in patients with less-advanced stages of heart failure (4).

Also problematic, current-generation continuous-flow LVADs operate at a fixed rpm without physiologic control. Devices do not sense physiologic feedback to adjust pressure and flow according to preload, afterload, intracardiac hemodynamics or metabolic demands.

The significant hospital-level variation in MCS device use suggest that no standard of care exists. There are three reasons for it. One of it is clinical heterogeneity of cardiogenic shock, some of institutions in their observational studies have found that intravascular LVAD use was associated with higher mortality compared to conventional treatment, and last and important is selection, use and timing of MCS devices in patients with cardiogenic shock.

In our institution we started with MCS implantation 15 years ago. During last five years the number of patients increase.





LITERATURA / REFERENCES

1. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med. 2009;361:2241-2251.

2. Bartoli CR, Kang J, Zhang D, et al. Left ventricular assist device design reduces von Willebrand factor degradation: a comparative study between the HeartMate II and the EVAHEART left ventricular assist system. Ann Thorac Surg. 2017;103:1239-1244

3. Bartoli CR, Zhang DM, Hennessy-Strahs S, et al. Clinical and in vitro evidence that left ventricular assist deviceinduced von Willebrand factor degradation alters angiogenesis. Circ Heart Fail. 2018;11:e004638.

4. Gasparovic H, Kopjar T, Saeed D, et al. De novo aortic regurgitation after continuous-flow left ventricular assist device implantation. Ann Thorac Surg. 2017;104:704-711.



14

KLINIČNA UPORABNOST ULTRAZVOČNE MERITVE PREMERA OPTIČNEGA ŽIVCA V PERIOPERATIVNI MEDICINI

ULTRASONOGRAPHIC MEASUREMENT OF OPTIC NERVE SHEATH DIAMETER: CLINICAL USEFULNESS IN PERIOPERATIVE MEDICINE

AVTORICA:

Andreja Möller Petrun

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

E-Mail: andreja.mollerpetrun@ukc-mb.si

KLJUČNE BESEDE:
znotrajlobanjski pritisk; optični živec; ultrazvok

KRATEK POVZETEK:
Ultrazvočno merjenje ONSD je enostavna, dostopna, poceni, neškodljiva metoda s strmo učno krivuljo. Ker ni standarizirana, se lahko uporablja kot presejalna metoda za povišan ICP.

IZVLEČEK
Povišan znotrajlobanjski pritisk (ICP) je urgentno stanje, ki ga je treba čimprej prepoznati in zdraviti. Zlati standard je invazivno merjenje ICP-ja, ki pa ga mnogi bolniki zaradi možnih zapletov, potrebne ekspertize ter visoke cene niso deležni, čeprav bi od te metode morda imeli korist. V zadnjih letih je bilo precej truda vloženega v razvoj neinazivnih metod za merjenje ICP-ja. Optični živec je z ovojnicami zaradi svoje direktne povezave s centralnim živčevjem lahko bližnjica za oceno možganov. Namen tega preglednega članka je povzeti anatomske in fiziološke osnove za ultrazvočno merjenje premera ovojnice optičnega živca, razpravljati o potencialnih nevarnostih te tehnike ter opisati odstopanja različnih praktičnih tehnik, ki so v uporabi. Osvetljena je tudi diagnostična natančnost metode v različnih kliničnih scenarijih ter obstoječe omejitve metode. Ultrazvočno merjenje premera ovojnice optičnega živca trenutno ne more nadomestiti invazivnih metod, se pa lahko uporablja kot presejalna metoda za odkrivanje povišanega ICP-ja. Dodatne neodvisne znanstvene in klinične raziskave ter standardizacija metode pa bi v prihodnosti lahko pripomogle k njeni širši uporabi v klinični praksi.

KEYWORDS:
intracranial pressure (ICP); optic nerve; ultrasound

SHORT SUMMARY:
Ultrasonographic measurement of ONSD is a simple, readily available, low cost, low harm and easy to learn technique. Due to lacking standardization, it can be used as a screening tool for increased ICP.

ABSTRACT
Elevated intracranial pressure (ICP) is a medical emergency that needs to be recognized and treated as soon as possible. Invasive monitoring is the gold standard. However, due to its potential for complications, required expertise and high cost, many patients do not receive it. In the past, there has been a big issue to develop non-invasive surrogates for measuring ICP. Due to its direct connection to the central nervous system, the optic nerve and its meninges can be used as a proxy for the brain. This review aims to summarize the anatomic and physiologic basis for measuring the optic nerve sheath diameter with ultrasound, to discuss potential hazards of the technique, and describe the discrepancies of the different techniques used. It also aims to look at the data regarding diagnostic accuracy of the method in different clinical scenarios and to adress the current limitations of the technique. At present, ultrasonographic measurement of optic nerve sheath diameter cannot replace invasive ICP monitoring, but it can be considered as a screening tool for increased ICP. Additional independent clinical validation and standardization of the method could possibly make its way into broad clinical practice.

INTRODUCTION

Monitoring intracranial pressure (ICP) is one of the basic monitoring procedures in neurocritical patients. Increased ICP often accompanies brain trauma, brain tumors, subarachnoid and intracerebral haemorrhage, ischaemic stroke, and is the hallmark of idiopathic intracranial hypertension and hydrocephalus (1). Early detection and managing of increased ICP are key interventions for a potential better clinical outcome in some patients (2). Invasive ICP monitoring is the gold standard and a couple of options are available (2,3) (4). The advantage is the accuracy and continuity of measured values (2,4). The main disadvantages are the potential to cause additional brain injury or hemorrhage at the catheter insertion site, difficulty in placement, malposition, obstruction, the potential of infections, the need of skilled personnel and the relatively expensive equipment. (3,4). The Brain Trauma Foundation guidelines contain a Level IIB recommendation for invasive ICP monitoring (2). In other neurological diseases with potential increased ICP the indication for invasive monitoring is often neurosurgeon or institution specific (4). Despite invasive ICP monitoring became the standard of care in developed countries, there is still a question, whether and when invasive monitoring really makes the difference in the treatment strategy and patient clinical outcome (3,4). Emerging evidence from the literature shows that cerebral hypoxia and cerebral cellular dysfunction can exist even at normal ICP values (5,6). Many countries and hospitals have limited resources, skilled personnel, and expertise. Therefore, it is even more important to make the right indication for invasive ICP monitoring in which a non-invasive method like ultrasonographic measurement of optic nerve sheath diameter (ONSD) could be helpful.

The aim of this review is to explain the anatomical and physiological basis for ultrasonographic ONSD measurement, to address potential safety issues and contraindications for this technique. Furthermore, discrepancies in different techniques used and the lacking consensus of reference ranges for normal and increased ICP values are discussed as well as a look at the data regarding the diagnostic accuracy of ultrasonographic measurement of ONSD and its potential usefulness in clinical practice is taken. At the end, the limitations and caveats regarding ONSD measurements with ultrasound are elucidated.

ULTRASOUND (US)

For decades, cerebral ultrasound (US) has proven to be a helpful diagnostic tool in newborn and infants (7). With more advanced ultrasound machines and probes with better resolution, bedside US became an indispensable tool in adult intensive care units, emergency departments, and operating rooms. Despite cerebral US cannot replace standard precise static imaging techniques like CT and MRI, it has some advantages and can be used as additional dynamic information source at the bedside in skilled hands. US is a non-invasive technique; it can be performed even in unstable patients for whom transport would pose a high risk of additional worsening of their condition. It can be repeated every time, which is especially important after interventions or changes in clinical status. US poses no hazard of radiation and is a low-risk diagnostic tool (8). Depending on the neurological disease, different US techniques can be used (9). In this paper, we focus on the US measurement of ONSD. This is a simple, feasible and easy to learn technique (9).

ANATOMIC AND PHYSIOLOGIC BASIS FOR ULTRASOUND OF THE OPTIC NERVE

Optic nerve is the 2nd cranial nerve. It is a sensory nerve containing retinal ganglion cells (10). Like the brain, it is wrapped by the meninges (dura, arachnoid, and pia mater). The dura and arachnoid layers form the optic nerve sheath and the associated subdural and subarachnoid space end in a blind duct behind the globe (11,12). The optic nerve is divided into orbital and intracanalicular portions which have distinct anatomical properties owing to trabeculae and septa in the subarachnoid space, tightening the subarachnoid and pia layers along the nerve (12).

Adjacent to the ocular globe is the bulbar segment with its peculiar enlargement of the subarachnoid space. The bulbar segment, in adults 3-5 mm behind the optic disc, is of interest in measuring ONSD with US. Cadaveric studies have shown that maximal sheath distension occurs in this segment (13). The subarachnoid space contains cerebrospinal fluid (CSF), which is connected to the central subarachnoid space of the brain via the chiasmal cistern. The circulatory route and hydrodynamics of the CSF is not fully elucidated, but is probably influenced by the CSF production, ventricular pulsations, posture changes, respiration rate, and heart rate (1,12). CSF has an important role in different clinical conditions with elevated intracranial pressure (1). Increased ICP initiates a shift of the CSF into the subarachnoid space of the optic nerve. Due to the increased pressure in the subarachnoid space, the diameter of the ONSD is increased. An axoplasmic flow stasis follows, resulting in swelling of the nerve fibers, which results in venous stasis and fluid leakage. The latter is in turn resulting in extracellular fluid accumulation. At the end, optic disc edema and the following visual disturbances occur (14).

OCULAR ULTRASOUND - SAFETY ISSUES

Ocular US has been broadly used for evaluation of the eye globe since the early nineties of the past century and is generally considered to be safe (15). The eye is a sensitive organ, and diagnostic US has the potential to cause mechanical or thermal bio-effects (8,16). To address potential bio-effects of US, Mechanical Index (MI) and Thermal Index (TI) were introduced into the clinical practice. MI is an indicator of the relative potential for US to induce an adverse bio-effect by a non-thermal mechanism (e.g., cavitation and bubble formation). TI is an indicator of the relative potential for a tissue temperature rise (8). Using A or B-scan mode is not related to harm regarding temperature rise in the tissue, nevertheless, dedicated ocular settings should be used (16). In case ocular settings are not available, limiting acoustic output to maximum recommended levels for the eye should be kept, the limitation should always be adjusted according to the ALARA principle ('as low as reasonably achievable') and the scanning time should be as short as possible (8,16,17).

For safety reasons MI should not exceed 0.23, TI should be less than 1, and an intensity limit of < 50 mW/cm2 should be used (18,17).

In ophthalmology, A and B-scan are routinely used with open eyelids after pretreatment with anesthetic drops and methylcellulose to visualize the eye and the gaze direction (19). To avoid mechanical damage of the cornea and a potential infection in neurocritical patients, in our opinion, US should be used with closed eyelids. A thick layer of US gel over the eyelid should be used. For additional protection of the cornea, we propose to cover closed eyelids with a transparent medical dressing before using US gel. To avoid mechanical damage to the globe, the probe must be placed lightly on the gel, especially in patients who are not able to communicate, and the scanning hand should be braced to minimise the pressure on the globe (20,21).

OPTIC NERVE ULTRASOUND - TECHNIQUE

As already mentioned, ophthalmologist preferentially use the standardized A-scan technique (22). A-scan or A-mode (A for Amplitude modulation) is the display of amplitude spikes of different heights. Spikes are the result of ultrasound reflections of different tissue layers. Because the interface between the arachnoid layer and cerebrospinal fluid gives high reflective spikes, the measurement of ONSD is more precise. The advantage of this technique is the control of the gaze direction (in terms of avoiding the lens), a more precise measurement of ONSD, and it is free of the so-called blooming effect. The blooming effect describes that decreasing gain in B-mode ultrasound makes ONSD appearing larger and vice versa. This in turn can make measurements of differences of small structures like optic nerve imprecise (18,23). A standardization of gain settings in B-mode

would minimize the blooming effect. Doctors, not specialized in ophthalmology, have some practical issues with using A-mode. Not every US machine has the option for A-mode and a designated transducer. Additionally, the doctor must be skilled and familiar with using A-mode. Therefore, more often the more familiar B-scan or B-mode (B for Brightness modulation) is used (18,20,24).

To attend high-quality image with B-mode, a high-frequency high-resolution (7.5–13.0 MHz) linear array probe should be used (18,25). For optimal resolution linear transducers with the highest possible frequency should be used (21). In small children a smaller probe should be chosen (18). The examination can be performed in the supine relaxed position (18). Patients with potential elevated intracranial pressure should lie in supine position with the trunk and head elevated for 30 degrees (2,20,26). At least in healthy spontaneously breathing volunteers, the patient position does not have an impact on ONSD (27). Chin et al. showed that there was a statistically significant increase in ONSD even after a short time of Trendelenburg's position in anesthetized and mechanically ventilated patients (28). Whereas in healthy spontaneous breathing volunteers Trendelenburg's position did not have an impact of ONSD (27). Before starting with the measurements, all precautions and preparations mentioned in the safety issue section should be followed. In our hospital we use the technique described by Robba et al. (20). Awake and cooperating patients should close their eyes and look ahead. The position of the probe should be adjusted to clearly display the entry of the optic nerve into the globe, a scanning plane in the middle of the nerve should be obtained (Figure 1). The nerve and its sheath apears as a dark region with hyperechoic striped band at its edges or as a single dark region surrounded by lighter retrobulbar fat (21). The ONSD should be measured at 3 mm behind the optic disc (21). A recent narrative review of methodologic discrepancies in ONSD measurement report the highest sensitivity of ONSD measurements for increased ICP if the ultrasound markers are placed at the outer edges of the hyperechoic striped bands or at the transition from the single dark region to the hyperechoic retrobulbar fat (21). At least two measurements should be performed for each optic nerve; one in the sagittal plane with the probe in a vertical position, and one in the transversal plane with the probe in a horizontal position at around 30° (Figure 2) (20). At the end, the mean value of all measurements of each eye and of both eyes together should be calculated. If asymmetric measurements between both eyes are obtained, a pathology of one eye or optic nerve should be suspected (11). Another option is to position the probe infraorbitally - infraorbital coronal plane (29). A cross-sectional cut through the optic nerve and nerve sheath is obtained. This technique is easy to perfom and is especially suitable for children, which often have a tortuous optic nerve (18,29).

At measuring ONSD with US, optic disc edema (papilledema) can also be detected. Optic disc elevation 1 mm or greater above the retina in the horizontal or vertical axial orientation is defined as pathologic (30).

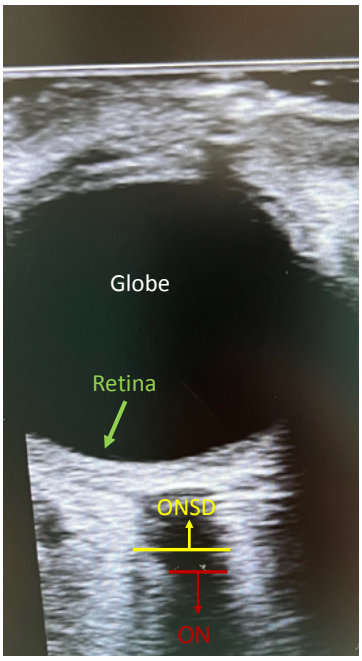


Figure 1: Ocular ultrasound. Behind the retina the centraly entering optic nerve (ON) is seen as a homogenous dark band. Optic nerve sheath is wrapped around the optic nerve, seen as a small white band with a dark narrow edge. ONSD - optic nerve sheath diameter

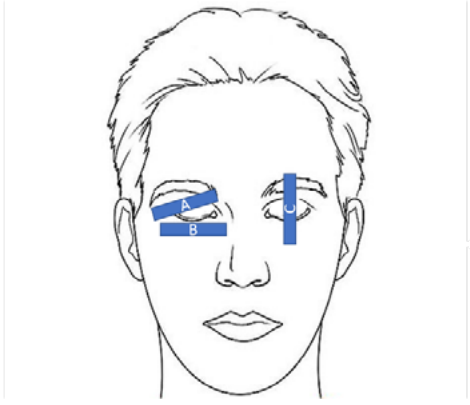


Figure 2: Footprint of the linear probe position for measuring optic nerve sheath diameter: A - transversal plane; B - infraorbital coronal plane; C - sagittal plane

OPTIC NERVE US - CONTRAINDICATIONS

There are only rare absolute contraindications for ocular ultrasound: suspected or obvious ocular globe rupture due to trauma and recently performed ocular surgery. In both conditions, performing US could lead to extrusion of ocular content and cause potential infection of the globe (25). Facial trauma can sometimes make US examination technically impossible.

REFERENCE RANGE OF ONSD

There is no consensus regarding the optimal cut-off values for the upper limit of normal ONSD in the literature. This is due to the complex relationship between ONSD and ICP. ONSD and its dynamics is not only depending on ICP but is also affected by age and type of pathology (18). Optimal values are somewhere between 4.8 mm to 5.9 mm and vary widely (31). In literature, the following cut-off values are mostly used: 5.0 mm in adults (>15 years of age), 4.5 mm in children aged 1-15 years, and 4.0 mm in infants < 1 year of age (13,18,24).

THE CORRELATION BETWEEN US MEASURED ONSD AND ICP – ADULTS

Diagnostic accuracy for increased ICP

In several studies, a high correlation between US measured ONSD and invasive ICP measurements were reported. A meta-analysis of Dubourg et al. compared ultrasonography of ONSD with invasive intracranial pressure (ICP) monitoring (32). The authors reported pooled sensitivity for detection of raised ICP of 0.90 [95% confidence interval (CI) 0.80-0.95; p for heterogeneity, p (het) = 0.09], pooled specificity of 0.85 (95% CI 0.73-0.93, p (het) = 0.13), and the pooled diagnostic odds ratio of 51 (95% CI 22-121). The area under the summary receiver-operating characteristic (SROC) curve was 0.94 (95% CI 0.91-0.96). A recent systematic review included seven prospective studies and focused on diagnostic accuracy of US measured ONSD in evaluating increased ICP (> 20 mm Hg). The authors found a pooled diagnostic OR of 67.5 (95% CI 29–135), positive likelihood ratio of 5.35 (95% CI 3.76–7.53), and negative likelihood ratio of 0.088 (95% CI 0.046–0.152) and an AUC of 0.938 (33). The authors concluded that ONSD can be a useful method of assessing ICP, especially when invasive methods are not available or indicated, but due to the wide 95% CI of the pooled odds ratio, the measured values should be evaluated with caution (33). A meta-analysis from 2015 compared the diagnostic accuracy of US measured ONSD with signs of increased ICP on CT images and found a pooled sensitivity of 95.6% (95% CI 87.7–98.5%) and specificity of 92.3% (95% CI 77.9–98.4%). The conclusions of this meta-analysis were that measuring ONSD with US has a high sensitivity for ruling out raised ICP in a low-risk group and high specificity for ruling in raised ICP in a high-risk group (34). A recent meta-analysis also confirmed a high diagnostic accuracy of US measured ONSD (number of studies = 50, estimated sensitivity of 90% [87–92], estimated specificity of 88% [84–91] (35). Due to the different cut-off values of ONSD used and relatively wide range of 95% CIs in the pooled diagnostic OR the reports should be interpreted with caution.

The reported inter- and intra-observer reliability for sonographic measurements is good (36).

Robba et al. compared ONSD with other non-invasive methods for assessing intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury, subarachnoid hemorrhage, and intracerebral hemorrhage in whom ICP was measured invasively. They found that non-invasive techniques have an acceptable accuracy to estimate increased intracranial pressure in these patients. Among them, US measured ONSD has the highest correlation with invasive measured ICP, the accuracy to estimate intracranial hypertension was improved if ONSD measurements were combined with transcranial doppler derived parameters (26).

Earlier, in patients with traumatic brain injury could be shown that ONSD was the best estimator of ICP among non-invasive methods (20). A recent study reported a good correlation between US measured ONSD and ICP in patients after decompressive craniotomy where a significant linear correlation was found between ONSD and ICP (37). Another study reported ONSD association with increased ICP in patients with non-traumatic intracranial hypertension where ONSD were compared with pressure measured at lumbar puncture (38). A good correlation between ONSD and ICP was also observed in idiopathic intracranial hypertension (39). In the study of Rajajee et al. ONSD was measured in critical ill patients with different pathology (subarachnoid hemorrhage, traumatic brain injury, intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, and brain tumor). They reported a good accuracy of ONSD in detecting increased ICP (ICP > 20 mmHg) in this heterogenous group pf patient (40). Recently, Sitanaya et al. conducted a study in patients with intracranial pathology in the emergency department. They compared the US measured ONSD with head computed tomography findings. The conclusion of this study was that ONSD can be used to predict elevated intracranial pressure in suspected patients who are contraindicated to invasive intracranial pressure measurement (41).

Measuring changes in ICP

Data about correlation between ONSD changes and changes in invasive measured ICP are inconclusive. Several studies in adults have shown that US measurement of ONSD can be a quick (ONSD changes in minutes of pressure change) and reliable method to monitor changes in ICP because changes in ONSD are strongly correlated with changes in ICP (42,43,44,45,46,47,48). In a recent prospective study, including adult patients undergoing ambulatory lumbar punction for lowering increased ICP in a non-emergent setting, no acute changes in US measurement of ONSD could be seen (49). At present, the technique seems not to be accurate enough to replace invasive ICP monitoring but could be used as a screening tool in case invasive ICP monitoring is not available (18,50).

THE CORRELATION BETWEEN US MEASURED ONSD AND ICP – CHILDREN

Large studies validating the correlation between US measured ONSD and ICP in children are lacking. There are many small prospective and retrospective case series. The interested reader is referred to read the article of Lin et al. (18). In clinical studies, wide ranges of sensitivity (11%–83%) and specificity (18–97%) of US measurements of ONSD in the detection of increased ICP are reported. Recently, a small prospective study comparing US measured ONSD with invasive measured ICP in 16 children demonstrated that there was no association between the measured values (51). Since most children with acute encephalopathy do not receive invasive ICP monitoring, US would be an attractive non-invasive and easy to learn method. But for evaluation of the role of US measurement of ONSD in assessing increased ICP, further larger studies are needed (18). In settings where invasive methods of measuring ICP are not available, US measurement of ONSD could be considered as a screening tool for increased ICP.

LIMITATIONS AND CAVEATS

The main limitation of measuring ONSD with US in comparison to invasive methods is that this method has no possibility for continuous measurements, and it has only the ability to separate between low and high ICP and not to measure exact values (3). The method is dependent on the operator experience. At present, there are no standardized requirements regarding image quality, equipment, and gain setting in B-mode (18,24). In low-quality images wrong ONSD measurements can be made due to the B-wave measurement's shadow effect and other artifacts (52). There are also different opinions which ultrasound method should be used (A-mode vs. B-mode) (11). In the future, such standards should be defined to measure ONSD more correctly.

Regarding the data, the use of US measured ONSD has not the same accuracy in all neurologic pathologies. In patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and acute hydrocephalus needing the placement of extraventricular drainage, Bäurle et al. found enlarged ONSD despite normal ICP values. The authors proposed that enlarged ONSD persisted due to an impaired retraction capability of the optic nerve sheath and no correlation between ONSD and ICP was found (53). In another study, Zoerle et al. reported that US measured ONSD does not accurately estimate ICP in SAH patients (54). False positive measurements can also be obtained in different ophthalmologic and neurologic disorders without increased ICP (11). Since optic neuritis, optic nerve meningioma or glioma, orbital congestion with nerve swelling usually present at one side, asymmetric measured values are suspicious for these diseases and consultations with an ophthalmologist or neurologist should be sought. Additionally, increased ONSD can also be seen in Graves´s orbitopathy, leukemic infiltration or inflammatory infiltration (55).

There are concerns with this method regarding age and different ethnic groups. In adults, ONSD is usually measured 3 mm behind the optic disc. In children, the maximal distensible part of the optic nerve sheath may be more proximal. For the clarification, where the optimal point for measuring ONSD in infants and children is, further studies are needed (18).

CONCLUSION

Ultrasonographic measurement of ONSD is a simple, readily available, low cost, and easy to learn technique. Another advantage is that it poses a very low risk for harm if safety measures are followed. Despite all the advantages, the measured values of ONSD should be used with caution. ONSD should be used as a complementary method in concert with other diagnostic methods. Due to the lacking standardization of the ultrasound technique, lacking consensus of cut-off values for normal ONSD in different diseases and possible inaccuracy of measurements due to different operator experience, it in clinical context. After appropriate training, it can be used as a screening tool for raised ICP in clinical practice, especially in settings of limited resources.

LITERATURA / REFERENCES

1. Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. Fluids Barriers CNS. 2019 Apr 10;16(1):9.

2. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. :244.

3. Evensen KB, Eide PK. Measuring intracranial pressure by invasive, less invasive or non-invasive means: limitations and avenues for improvement. Fluids Barriers CNS. 2020 May 6;17(1):34.

4. Nag DS, Sahu S, Swain A, Kant S. Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. World J Clin Cases. 2019 Jul 6;7(13):1535–53.

5. Timofeev I, Carpenter KLH, Nortje J, Al-Rawi PG, O'Connell MT, Czosnyka M, et al. Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. Brain. 2011 Feb 1;134(2):484–94.

6. Oddo M, Levine JM, Mackenzie L, Frangos S, Feihl F, Kasner SE, et al. Brain Hypoxia Is Associated With Short-term Outcome After Severe Traumatic Brain Injury Independently of Intracranial Hypertension and Low Cerebral Perfusion Pressure. Neurosurgery. 2011 Nov 1;69(5):1037–45.

7. Maller VV, Cohen HL. Neurosonography: Assessing the Premature Infant. Pediatr Radiol. 2017 Aug;47(9):1031–45.

8. Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment. Ultrasound. 2010 May 1;18(2):52–9.

9. Lochner P, Czosnyka M, Naldi A, Lyros E, Pelosi P, Mathur S, et al. Optic nerve sheath diameter: present and future perspectives for neurologists and critical care physicians. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. 2019 Dec;40(12):2447–57.

10. Chen C-L, Bojikian KD, Gupta D, Wen JC, Zhang Q, Xin C, et al. Optic nerve head perfusion in normal eyes and eyes with glaucoma using optical coherence tomography-based microangiography. Quant Imaging Med Surg. 2016 Apr;6(2):125–33.

11. Li J, Wan C. Non-invasive detection of intracranial pressure related to the optic nerve. Quant Imaging Med Surg. 2021 Jun;11(6):2823–36.

12. Killer HE, Laeng HR, Flammer J, Groscurth P. Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations. Br J Ophthalmol. 2003 Jun;87(6):777–81.

13. Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. I. Experimental study. Pediatr Radiol. 1996 Oct;26(10):701–5.

14. Hayreh SS. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. Prog Retin Eye Res. 2016 Jan;50:108–44.

15. Munk PL, Vellet AD, Levin M, Lin DT, Collyer RT. Sonography of the eye. AJR Am J Roentgenol. 1991 Nov;157(5):1079–86.

16. Abramowicz JS, Adhikari S, Dickman E, Estroff JA, Harris GR, Nomura J, et al. Ocular Ultrasound: Review of Bioeffects and Safety, Including Fetal and Point of Care Perspective. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. 2021 Nov 1;

17. O'Leary B, Vaezy S. Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers. :64.

18. Lin J-J, Chen AE, Lin EE, Hsia S-H, Chiang M-C, Lin K-L. Point-of-care ultrasound of optic nerve sheath diameter to detect intracranial pressure in neurocritically ill children - A narrative review. Biomed J. 2020 Jun 1;43(3):231–9.

19. Silverman RH. High-resolution ultrasound imaging of the eye – a review. Clin Experiment Ophthalmol. 2009 Jan;37(1):54–67.

20. Robba C, Cardim D, Tajsic T, Pietersen J, Bulman M, Donnelly J, et al. Ultrasound non-invasive measurement of intracranial pressure in neurointensive care: A prospective observational study. PLoS Med. 2017 Jul;14(7):e1002356.

21. Stevens RRF, Gommer ED, Aries MJH, Ertl M, Mess WH, Huberts W, et al. Optic nerve sheath diameter assessment by neurosonology: A review of methodologic discrepancies. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. 2021 Sep;31(5):814–25.

22. Cennamo G, Montorio D, Breve MA, Morra VB, Menna F, Cennamo G. Evaluation of optic nerve subarachnoid space in primary open angle glaucoma using ultrasound examination. PLOS ONE. 2018 Nov 28;13(11):e0208064.

23. Bernardo MD, Rosa N. Transorbital Sonography to Evaluate Optic Nerve in Hypertensive Encephalopathy. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Apr 1;27(4):1124.

24. Koziarz A, Sne N, Kegel F, Nath S, Badhiwala JH, Nassiri F, et al. Bedside Optic Nerve Ultrasonography for Diagnosing Increased Intracranial Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2019 Dec 17;171(12):896–905.

25. Lorente-Ramos RM, Armán JA, Muñoz-Hernández A, Gómez JMG, de la Torre SB. US of the Eye Made Easy: A Comprehensive How-to Review with Ophthalmoscopic Correlation. RadioGraphics. 2012 Sep;32(5):E175–200.

26. Robba C, Pozzebon S, Moro B, Vincent J-L, Creteur J, Taccone FS. Multimodal non-invasive assessment of intracranial hypertension: an observational study. Crit Care. 2020 Dec;24(1):379.

27. Romagnuolo L, Tayal V, Tomaszewski C, Saunders T, Norton HJ. Optic nerve sheath diameter does not change with patient position. Am J Emerg Med. 2005 Sep;23(5):686–8.

28. Chin J-H, Seo H, Lee E-H, Lee J, Hong JH, Hwang J-H, et al. Sonographic optic nerve sheath diameter as a surrogate measure for intracranial pressure in anesthetized patients in the Trendelenburg position. BMC Anesthesiol. 2015 Dec;15(1):43.

29. Amini R, Stolz LA, Patanwala AE, Adhikari S. Coronal Axis Measurement of the Optic Nerve Sheath Diameter Using a Linear Transducer. J Ultrasound Med. 2015;34(9):1607–12.

30. Teismann N, Lenaghan P, Nolan R, Stein J, Green A. Point-of-care Ocular Ultrasound to Detect Optic Disc Swelling. Acad Emerg Med. 2013;20(9):920–5.

31. Canac N, Jalaleddini K, Thorpe SG, Thibeault CM, Hamilton RB. Review: pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. Fluids Barriers CNS. 2020 Dec;17(1):40.

32. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2011 Jul;37(7):1059–68.

33. Robba C, Santori G, Czosnyka M, Corradi F, Bragazzi N, Padayachy L, et al. Optic nerve sheath diameter measured sonographically as non-invasive estimator of intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2018 Aug 1;44(8):1284–94.

34. Ohle R, McIsaac SM, Woo MY, Perry JJ. Sonography of the Optic Nerve Sheath Diameter for Detection of Raised Intracranial Pressure Compared to Computed Tomography. J Ultrasound Med. 2015;34(7):1285–94.

35. Sallam A, Abdelaal Ahmed Mahmoud M Alkhatip A, Kamel MG, Hamza MK, Yassin HM, Hosny H, et al. The Diagnostic Accuracy of Noninvasive Methods to Measure the Intracranial Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. Anesth Analg. 2021 Mar 1;132(3):686–95.

36. Bäuerle J, Schuchardt F, Schroeder L, Egger K, Weigel M, Harloff A. Reproducibility and accuracy of optic nerve sheath diameter assessment using ultrasound compared to magnetic resonance imaging. BMC Neurol. 2013 Dec;13(1):187.

37. Wang J, Li K, Li H, Ji C, Wu Z, Chen H, et al. Ultrasonographic optic nerve sheath diameter correlation with ICP and accuracy as a tool for noninvasive surrogate ICP measurement in patients with decompressive craniotomy. J Neurosurg. 2019 Jul 19;1–7.

38. Amini A, Kariman H, Arhami Dolatabadi A, Hatamabadi HR, Derakhshanfar H, Mansouri B, et al. Use of the sonographic diameter of optic nerve sheath to estimate intracranial pressure. Am J Emerg Med. 2013 Jan;31(1):236–9.

39. Kishk NA, Ebraheim AM, Ashour AS, Badr NM, Eshra MA. Optic nerve sonographic examination to predict raised intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension: The cut-off points. Neuroradiol J. 2018 Oct;31(5):490–5.

40. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. Neurocrit Care. 2011 Dec;15(3):506–15.

41. Sitanaya SN, Kamayanti F, Nugroho HA, Prabowo B. Comparing ultrasonographic optic nerve sheath diameter to head computed tomography scan to predict intracranial pressure elevation. SAGE Open Med. 2022;10:20503121221077830.

42. Chen L-M, Wang L-J, Hu Y, Jiang X-H, Wang Y-Z, Xing Y-Q. Ultrasonic measurement of optic nerve sheath diameter: a non-invasive surrogate approach for dynamic, real-time evaluation of intracranial pressure. Br J Ophthalmol. 2019 Apr;103(4):437–41.

43. Maissan IM, Dirven PJAC, Haitsma IK, Hoeks SE, Gommers D, Stolker RJ. Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure. J Neurosurg. 2015 Sep;123(3):743–7.

44. Soldatos T, Karakitsos D, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A, Karabinis A. Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. Crit Care. 2008;12(3):R67.

45. Hansen H-C, Lagrèze W, Krueger O, Helmke K. Dependence of the optic nerve sheath diameter on acutely applied subarachnoidal pressure - an experimental ultrasound study. Acta Ophthalmol (Copenh). 2011 Sep;89(6):e528-532.

46. Wang L-J, Chen L-M, Chen Y, Bao L-Y, Zheng N-N, Wang Y-Z, et al. Ultrasonography Assessments of Optic Nerve Sheath Diameter as a Noninvasive and Dynamic Method of Detecting Changes in Intracranial Pressure. JAMA Ophthalmol. 2018 Mar 1;136(3):250–6.

47. Launey Y, Nesseler N, Le Maguet P, Mallédant Y, Seguin P. Effect of osmotherapy on optic nerve sheath diameter in patients with increased intracranial pressure. J Neurotrauma. 2014 May 15;31(10):984–8.

48. Fichtner J, Ulrich CT, Fung C, Knüppel C, Veitweber M, Jilch A, et al. Management of spontaneous intracranial hypotension - Transorbital ultrasound as discriminator. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Jun;87(6):650–5.

49. Schott CK, Hirzallah MI, Heyman R, Lesky DN, Brant EB, Callaway CW. Ultrasound measurement of optic nerve sheath diameter pre- and post-lumbar puncture. Ultrasound J. 2020 May 13;12(1):26.

50. Robba C, Goffi A, Geeraerts T, Cardim D, Via G, Czosnyka M, et al. Brain ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications. A narrative review. Intensive Care Med. 2019 Jul 1;45(7):913–27.

51. Biggs A, Lovett M, Moore-Clingenpeel M, O'Brien N. Optic nerve sheath diameter does not correlate with intracranial pressure in pediatric neurocritical care patients. Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg. 2021 Mar;37(3):951–7.

52. Copetti R, Cattarossi L. Optic nerve ultrasound: artifacts and real images. Intensive Care Med. 2009 Aug;35(8):1488–9; author reply 1490-1491.

53. Bäuerle J, Niesen W-D, Egger K, Buttler K-J, Reinhard M. Enlarged Optic Nerve Sheath in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage despite Normal Intracranial Pressure. J Neuroimaging. 2016;26(2):194–6.

54. Zoerle T, Caccioppola A, D'Angelo E, Carbonara M, Conte G, Avignone S, et al. Optic Nerve Sheath Diameter is not Related to Intracranial Pressure in Subarachnoid Hemorrhage Patients. Neurocrit Care. 2020 Oct;33(2):491–8.

55. Rosa N, De Bernardo M. Measurement of the Optic Nerve in a Resource-Limited Setting. J Neurosci Rural Pract. 2017;8(2):310–1.



15

PROGNOZA PO NEZGODNI POŠKODBI MOŽGANOV

PREDICTING OUTCOME AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY

AVTORJI:

Primož Gradišek,[1,2] Suada Fileković Ribarič,[1,2] Mateja Jereb,[1] Dragica Karadžić,[1] Aljaž Levstek[1,3] in Vesna van Midden[1,4]

[1]Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
[2]Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija
[3]Splošna bolnišnica Novo mesto, Novo mesto, Slovenija
[4]Oddelek za nevrologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: primoz.gradisek@kclj.si

KLJUČNE BESEDE:
Glasgowska lestvica nezavesti; Glasgovska lestvica izhoda; umrljivost; kvaliteta življanja; kalibracijski pas; primerjalne raziskave učinkovitosti

KRATEK POVZETEK:
Ultrazvočno merjenje ONSD je enostavna, dostopna, poceni, neškodljiva metoda s strmo učno krivuljo. Ker ni standarizirana, se lahko uporablja kot presejalna metoda za povišan ICP.

IZVLEČEK
Izhod zdravljenja bolnikov po hudi nezgodni poškodbi možganov (NPM) je nepredvidljiv. Umrljivost zaporedno sprejetih bolnikov je med 30% in 50%, vsaj polovica ima trajne nevrološke posledice. Namen raziskave je bil opisati značilnosti neizbranih bolnikov z zmerno in hudo NPM, obravnavanih v enoti intenzivne terapije (EIT), njihov izhod zdravljenja, kvaliteto življenja in izmeriti kakovost obravnave glede na mednarodno okolje. Raziskava je del Evropskega projekta (CREACTIVE) in vključuje zaporedno sprejete bolnike v kirurško EIT v obdobju marec 2014 – december 2018. Izhod zdravljenja je bil ocenjen z Glasgowsko lestvico izhoda (GOSE), kvaliteta življenja z lestvico QOLIBRI, proces obravnave pa z zunanjim prognostičnim modelom. Analiziranih je bilo 612 bolnikov. Mediano število sprejetih bolnikov na leto je bilo 128 (IQR 110–160); mediana starost je bila 50,1 (± 20.6) let; mediana Glasgowska lestvica nezavesti pa 7 (IQR 4–13). Padci so bili najpogostejši vzrok NPM (46%). Delež bolnikov z eno- ali obojestransko nereaktivno zenico je bil 28.1%, hipotenzija in hipoksija sta bili prisotni pri 23,9 in 27,6% primerov. CT je pokazal predvsem difuzne poškodbe (55,7%), masne lezije so bile prisotne v 44,3%. Umrljivost v EIT, bolnišnici in 6 mesecev po NPM je bila 16,4%, 27% in 36%. Neugodni izhod (GOSE <5) je bil opažen pri 58% primerov, 91% bolnikov je nepopolno okrevalo (GOSE <8). Razmerja med dejansko in pričakovano bolnišnično umrljivostjo za leta 2014–2018 so bila med 0,94 in 1,16 (95% interval zaupanja je vključeval vrednost 1,00). Izhod zaporedno sprejetih bolnikov z zmerno in hudo NPM je skladen z opažanji ostalih večjih raziskav. Proces obravnave je primerjiv z regijami z večjimi človeškimi in finančnimi viri.

KEYWORDS:
Glasgow coma scale; Glasgow outcome scale; mortality; quality of life; calibration belt; comparative effectiveness research

SHORT SUMMARY:
Ultrasonographic measurement of ONSD is a simple, readily available, low cost, low harm and easy to learn technique. Due to lacking standardization, it can be used as a screening tool for increased ICP.

ABSTRACT
The outcome after severe traumatic brain injury (TBI) is highly variable. The overall mortality in unselected cases remains high, ranging from 30% to 50%, and at least 50% of survivors will experience permanent disability. The objective of this paper is to describe the characteristics of TBI, outcome and quality of life in moderately-to-severe TBI patients, consequently admitted to the surgical intensive care unit (ICU). To benchmark the quality of care. The current study is a part of CREACTIVE project and included consequently admitted TBI patients to surgical ICU in a period March 2014 – December 2018. Outcome was assessed using Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE), with the quality of life after brain injury instrument (QOLIBRI), the process of

care was explored by external TBI prognostic model. Overall, 612 patients were analysed. The median number of TBI admissions per year was 128 (IQR 52–160). Medium age was 50.1 (± 20.6) years; median pre-admission GCS score was 7 (IQR 4-13); the prevalent mechanism of injury was fall (46%). The proportion of patients with one or both absent pupillary reflex was 28.1%, systemic hypotension and hypoxia were present in 23.9% and 27.6%, consequently. CT showed more diffuse injuries (55.7%) than mass lesions (44.3%). ICU, hospital and 6-months mortality were 16.4%, 27% and 36%, consequently. 58% of patients had unfavourable outcome at 6 months (GOSE <5). Incomplete recovery at 6 months (GOSE <8) was found in 91% of cases. Observed to expected hospital mortality ratios for years 2014-2018 were between 0.94 and 1.16 with all 95% CI crossing 1.00. The outcome of consequently admitted moderate-to-severe TBI patients to surgical ICU in Ljubljana is in accordance with larger observational studies. The process of care is comparable to geographical regions with higher human and financial resources.

INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) presents a great challenge to public health worldwide. The heterogeneity of the disease, in terms of injury mechanisms, approaches to management, and outcomes make it a hugely complex problem compared with other diseases. Most moderate and almost all severe TBI patients are admitted to an intensive care unit (ICU). Although these patients represent only 20% of the total, they carry the main burden of the disease. Some permanent disability is estimated to occur in 10% of mild, 66% of moderate, and 100% of severe TBIs. Estimated in-hospital mortality is <5% in mild TBI, while it increases to 21% in moderate, and 46% in severe cases at six months (1).

Currently in Europe, the epidemiology of TBI, its impact on long-term patient outcomes, and the variability of treatment approaches, are far from being transparent. Data included in existing registries are currently collected from highly specialised care facilities, with vast differences in research methods and formatting of information (2). This scenario means, on the one hand, that data do not reflect the complete picture, as a great proportion of TBI patients are usually admitted to non-specialized centres, and, on the other, precludes the possibility to meaningfully utilize and analyse collected data (3). The International Initiative for Traumatic Brain Injury Research (InTBIR) collaborative effort has sought to overcome this problem by launching an initiative to harmonize data collection at European and North American level through creation of a patient registry based on common data elements (1,3,4).

Recently two large-scale, longitudinal studies were funded by European Commission. First, »The Collaborative REsearch on ACute Traumatic Brain Injury in intensiVe Care Medicine in Europe« (CREACTIVE) is a prospective, multicentre, longitudinal observational study that was funded by the European Seventh Framework Programme for Research and Technological Development, and it involved 7 countries: Cyprus, Greece, Hungary, Israel, Italy, Poland, and Slovenia. The study gathered data on all moderate to severe TBI patients admitted to ICU (without any selection), from all kinds of health care facilities (not restricted to the highly specialized ones). More than 8000 patients from 83 ICUs were enrolled in a period March, 2014 – December, 2018 (3). Second, «The Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury« (CENTER-TBI) is a prospective longitudinal observational study in 68 centres from 20 countries including approximately 4,500 patients in the core study. Criteria to enrol a patient in the CENTER-TBI study were 1) a clinical diagnosis of TBI, 2) indication for a head CT, and 3) presentation within 24 h after initial trauma. The study included patients in three strata: emergency department, ward, and ICU. Recruitment to the core study was not consecutive, meaning that selection bias is possible (4).

The primary aim of this study is to describe the epidemiology, clinical and radiological severity of TBI, the process of care and short- and long-term outcomes in moderately and severe TBI patients, consequently admitted to the surgical ICU. The second aim is to benchmark the quality of care using GiViTi prognostic model (Gruppo italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva).

METHODS

Study cohort

The current study is a part of CREACTIVE project, a prospective, multicentre, longitudinal observational study conducted in a period March 2014 – December, 2018 in 7 countries. The study included patients from CREACTIVE project who were 1) consequently admitted to the surgical intensive care unit level-of-care 3 at University Medical Centre Ljubljana, Slovenia, 2) having moderate and severe TBI and 3) who older than 18 years. National Ethics Committee approved anonymized data collection within CREACTIVE project. Patients' characteristics were collected using an electronic case report form (eCRF), including demographics, comorbidities, injury characteristics (presence of extracranial injuries, cause of injury, presence of hypoxia and hypotension), clinical (GCS, pupils) and radiological severity of TBI (Marshall classification), and the prevalence of intracranial pressure monitoring (ICP) and of primary and secondary decompressive craniectomy. Neurological complications during ICU stay included intracranial hypertension, at least one episode of dilated pupils unreactive to light, reduction of serum sodium, post-surgical intracranial bleeding, non-surgical intracranial bleeding and seizures.

Outcome

The primary outcome of the study was 6-months Glasgow outcome scale extended (GOSE), the most widely used scale to evaluate neurological disability in TBI patients. GOSE is divided into 8 levels: death, vegetative state, severe disability (lower and upper), moderate disability (lower and upper), and good recovery. GOSE was assessed by telephone interview. The ICU nurses made the calls; they were trained in a dedicated two-day course and were blinded to the aim of this study. The quality of life at 6 months was assessed by patients responding to a telephone call using Quality of Life after TBI (QOLIBRI) comprehensive questionnaire with 37 items covering six dimensions of quality of life (physical, emotional and cognitive, social and daily life). The secondary outcomes of the study were ICU and hospital mortality. The eCRF was built upon the existing advanced international research network in intensive care medicine (PROSAFE framework), implementing several completeness and validy checks to guarantee the uniformity of the collected data (5).

Statistical methods

The continuous variables are presented as means (± SD) or medians (interquartile range, IQR), depending on the variable's distribution; the categorical data as numbers and percentages. Observed hospital mortality was compared with expected mortality, calculated using the GiViTi prognostic model (6,7). Expected mortality was plotted on the x axis while observed mortality was plotted on the y-axis (calibration belt). Briefly, the calibration belt is the confidence band that correlates the observed and the expected (according to a given model) probability of a dichotomous outcome. A statistically significant deviation from the null hypothesis of perfect calibration, i.e. when the model predicts what is actually observed, occurs when the 95% confident intervals boundaries of the GiViTI Calibration Belt do not encompass the bisector (i.e. the ideal line of perfect calibration). Once a model has been demonstrated to calibrate well in all subsets of patients defined by the covariates considered, any deviation from the bisector by the calibration belt of an individual ICU means that the outcome observed in that ICU is not in line with the average performance (6,7).

RESULTS

From Apr 2014, to Dec, 2018, 612 patients with moderate and severe TBI, consequently admitted to the ICU level-of-care 3, were included into study. Detailed baseline, clinical and radiological characteristics of TBI patients are presented in the Table 1.

Overall, a median age of patients was 50.1 years (± 20.6), most patients were male (77.7%). The median pre-admission GCS score was 7 (IQR 4-13). Hypotension and hypoxia were present in nearly a quarter of patients, each. The mass lesion, either evacuated or non-evacuated, was present in 44.3% of cases (Figure 1). Primary or secondary decompressive craniectomy was performed in 11.5 % of patients.

Figure 2 shows follow-up flow-chart of 612 TBI patients describing the numbers of patients in whom it was feasible to assess the outcome. Figure 3 shows the distribution of the 6-months GOSE.

The GOS categorised into death, severe disability, moderate disability and good recovery was highly influenced by patient age, as showed in Figure 4.

Table 1: Baseline characteristics of patients enrolled in the study, their ICU course, functional outcome and quality of life 6 months post-injury.

No. of patients	**612**
Demographic characteristics	
Age, years, mean ± SD	50.1 ± 20.6
Age >65 years, %	39.6
Male gender, %	77.7
Cause of injury	
Road traffic accident, %	31.0
Fall, %	45.6
Hours between trauma and admission in ICU, median (IQR)	5 (3-10)
Clinical presentation	
Multiple injuries, %	32.4
Pre-hospital GCS, median (IQR)	7 (4-13)
Pupillary light reflex, %	
One or both absent	28.1
Systemic hypotension, %	23.9
Hypoxia, %	27.6
Marshal CT classification	
Diffuse injury I (no visible pathology), %	6.4
Diffuse injury II (lesions, cisterns present, shift 0-5 mm), %	34.3
Diffuse injury II (lesions, cisterns absent/compressed, shift 0-5 mm), %	10.9
Diffuse injury IV (midline shift >5 mm), %	4.1
Category V - evacuated mass lesion, %	37.4
Category VI - non-evacuated mass lesion, %	6.9

No. of patients	612
Demographic characteristics	
Clinical course	
ICP monitoring, %	71.9
Primary or secondary decompressive craniectomy, %	11.5
Neurological complications in ICU, %	62.4
Pneumonia, %	50.6
Outcome	
ICU stay, days, mean ± SD	14.3 ± 11.1
Hospital stay, days, mean ± SD	34.3 ± 31.7
ICU mortality, %	16.4
Hospital mortality, %	27.0
Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) at 6 months, n	538
GOSE 1 – Deceased, %	36.0
GOSE 2 – Vegetative state, %	2.4
GOSE 3 – Severe Disability LOW, %	13.3
GOSE 4 – Severe Disability UPP, %	6.6
GOSE 5 – Moderate Disability LOW, %	9,1
GOSE 6 – Moderate Disability UPP, %	11.3
GOSE 7 – Good recovery LOW, %	12.6
GOSE 8 – Good Recovery UPP, %	8.7
QOLIBRI at 6 months, mean (min-max)	86.2 (37-100)

Legend: n – number of patients; SD – standard deviation; IQR – interquartile range;

GCS – Glasgow Coma Scale; CT – computed tomography; ICU – intensive care unit; QOLIBRI – Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI was assessed in 70 patients)

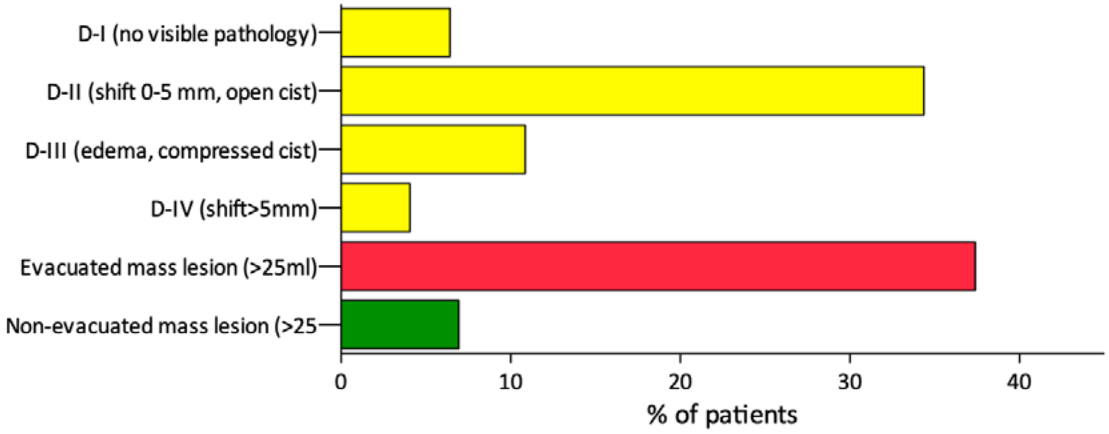


Figure 1: CT findings according to Marshall CT classification. D – diffuse injury

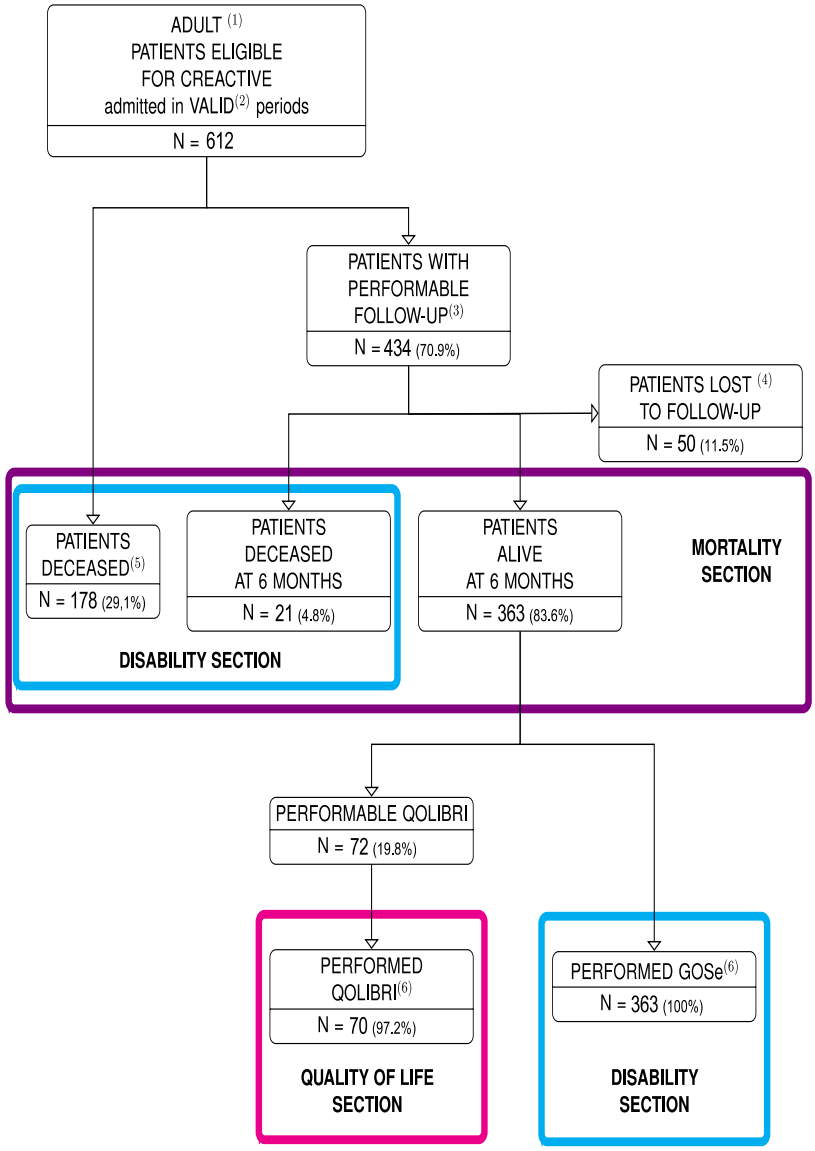


Figure 2: Follow-up flow-chart of 612 TBI patients eligible for inclusion into the study in a period 2014-2018.

Legend: (1) Patients older than 17 years are considered ADULT patients; (2) Periods are considered VALID when the % of complete data for core and petal are over the thresholds; (3) Patients discharged alive > 6 months from the date of admission; (4) This also includes patients declining to take part in the follow-up study or who are not contactable; (5) Patients deceased in ICU or in hospital; (6) Statistics are presented only for categories of patients represented by at least 5 subjects. N.B. The % refers to the upper node in the flow chart.

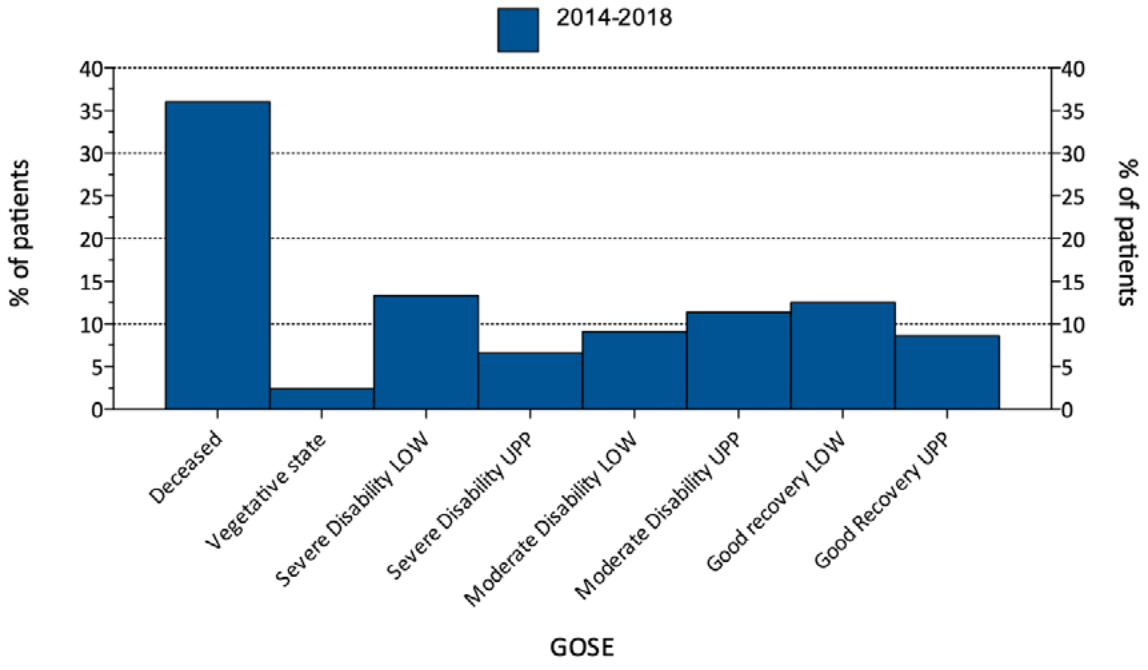


Figure 3: GOSE of 538 patients with performable follow-up at 6-months post injury. Note: Patients with 'Pre-trauma disability' were excluded from analysis (n = 24)

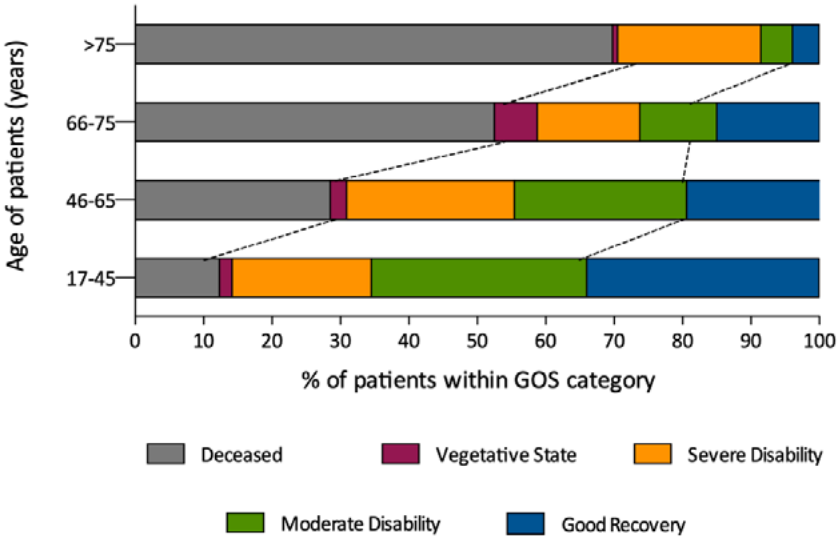


Figure 4: The Glasgow outcome scale (categories 1-5) of 538 TBI patients admitted to surgical intensive care unit in the period from March 2014 to December 2018, categorised by age.

The comparative effectiveness of ICU (clinical benchmarking, ICU self-evaluation) and management of 612 TBI patients was assessed using GiViTI Calibration Belts and it was based on GiViTi prognostic models. Observed versus expected hospital mortalities (O/E) were as follows: in 2014 0.94 (95% CI 0.73-1.14), in 2015 1.16 (95% CI 0.97-1.35), in 2016 1.01 (95% CI 0.80-1.22), in 2017 0.98 (95% CI 0.77-1.20) and in 2018 0.98 (95% CI 0.79-1.17). Figure 5 shows calibration belt for 152 patients in year 2016.

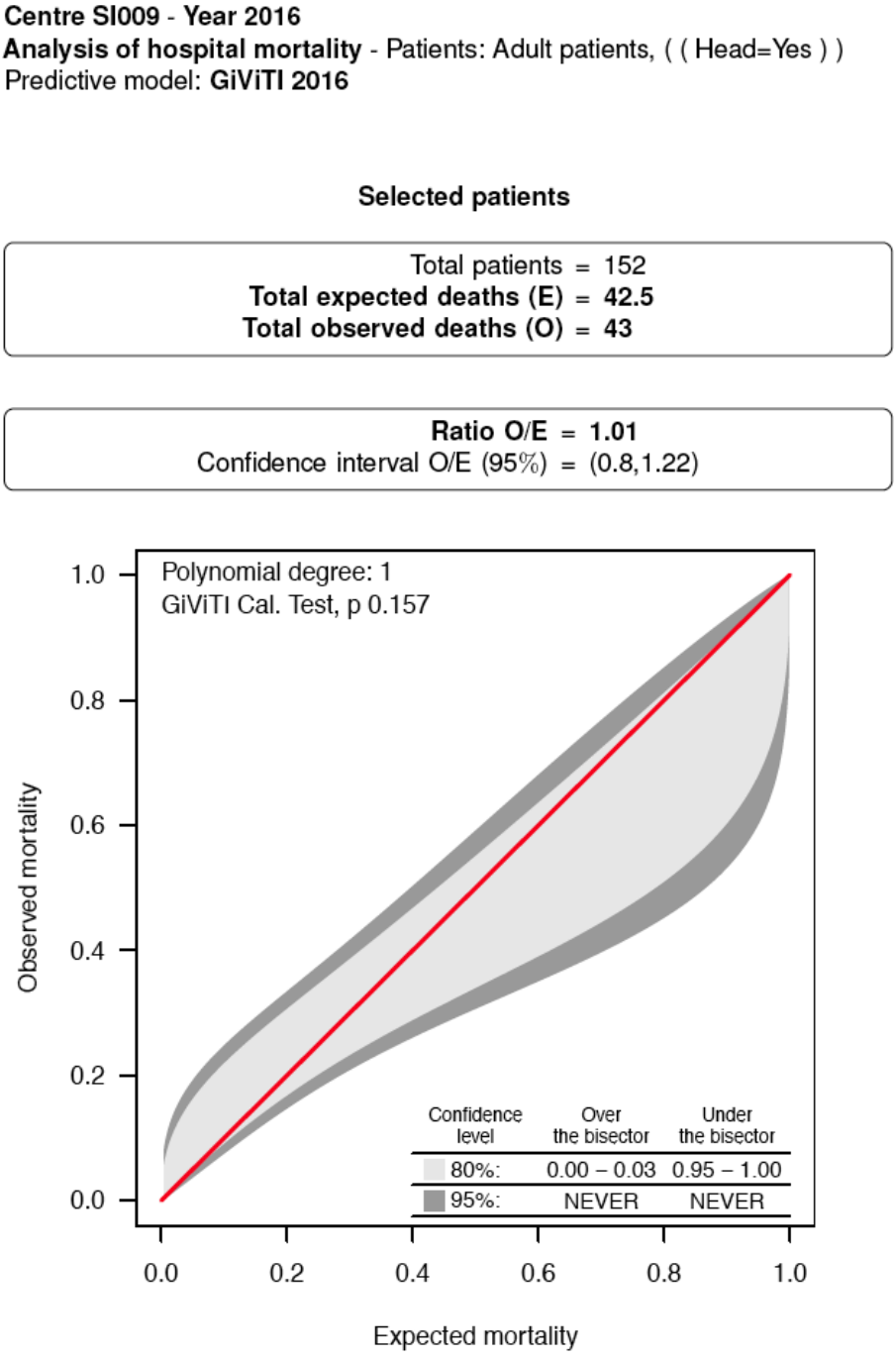


Figure 5: Calibration belt for 152 traumatic brain injury patients in 2016.

DISCUSSION

This prospective, longitudinal observational study enrolled 612 patients admitted consecutively to single surgical ICU in a period 2014-2018, as a part of larger CREACTIVE study with more than 8000 patients from 83 ICUs. This is the first description of the most severe cohort of TBI patients in Slovenia. Patients analysed in these cohorts were older, in comparison to previous observational studies (8). TBI is no longer considered predominantly a disease of healthy young males. 39.6% of the population was older than 65 years, compared with around 10% in previous studies (8). Falls and road traffic accidents (RTA) were the two most frequent causes of TBI in our cohort, with falls being reported more frequently than RTA (31% vs. 46%, respectively), in line with recent changes in epidemiological pattern, showing predominantly focal injuries (9). These findings should emphasize fall prevention in older population.

Recently, the second largest European observational, longitudinal, cohort study of patients with all severities of TBI (CENTER-TBI), performed in 65 centres, published the results. The core study included 2138 patients with all kind of TBI severities, admitted to ICU in nearly the same time period as in our study (4). Those patients (ICU stratum) are compared to our cohort of 612 patients.

Comparison of baseline characteristics in both studies

The medium number of TBI patients admitted per year to our ICU was 128 (IQR 110–160), much higher than in 66 CENTER-TBI centres (92/per year) (10). The median age of patients in present cohort was nearly the same as of 2138 CENTER-TBI patients requiring ICU management (median 49 years; IQR 29–65), however the proportion of older >65 years was much higher in our cohort (39.6% vs. 25.8% in CENTER-TBI) (4). The median GCS in this cohort was 7 (IQR 4-13), lower than in CENTER-TBI study. Patients with milder clinical severity (GCS 13-15) were not included, unlike in CENTER-TBI study where more than a third of those admitted to the ICU, had milder form of TBI (4). In comparison to CENTER-TBI, we observed a higher proportion of patients presenting with of one or both absent pupillary light reflex (28.1% vs. 18.8%, consequently), systemic hypotension (23.9% vs. 13.4%) and hypoxia (27.6% vs. 13.4%) in prehospital or emergency room setting. ICU patients in core CENTER-TBI study had more diffuse injuries on CT scan (Marshall category I-IV; 68.7%) than in our cohort (55.7%), whereas more patients with mass lesions were observed in our study (44.3% vs. 31% in CENTER-TBI). The proportion of unconscious patients having ICP monitor placed was similar in both studies (71.9 vs. 61.7% in CENTER-TBI), as well as the number of intracranial surgical procedures (37.4% vs. 38.6% in CENTER-TBI). Decompressive craniectomy was more frequently performed in CENTER-TBI study (17% vs. 11.5% in our cohort).

Comparison of outcome

CENTER-TBI study lost more patients at 6-months follow-up than did we (16% vs. 8%, respectively). Overall, outcome in terms of mortality was worse in our cohort than in CENTER-TBI, probably because of higher TBI severity. The mortality rates at different time points were higher in our study, compared to CENTER-TBI; ICU mortality 16.4% vs. 13%; hospital mortality 27% vs. 15%; and 6-months mortality 36% vs. 21.3%, consequently. Not remarkably, 70% of very old patients (>75 years) were deceased at 6-months in our study. Among patients with moderate-to-severe TBI in the CENTER-TBI study, 55% patients had unfavourable outcome at 6 months (GOSE <5), similar to the proportion in our cohort (58%). Incomplete recovery at 6 months (GOSE <8) was found in 84% ICU patients in CENTER-TBI and in 91% of our patients.

The proportion of our patients who deceased in hospital was similar to the proportion predicted by GiViTi prognostic models (observed to expected hospital mortality ratios between 0.94 and 1.16 with all 95% CI crossing 1.00), demonstrating the comparable process of care in our patients in respect to Italian patients with similar TBI severities.

Strengths of our study is that recruitment to the study was consecutive and was not determined by ICU logistics and research interests, meaning that selection bias is minimal. Similarly, the availability of GOSE outcomes for 92% of the enrolled patients is one of the highest reported in other observational studies. The limitation of the study is that our institution is mainly referral centre for neurotrauma and results might not be generalisable to other hospital settings.

CONCLUSIONS

Moderate-to-severe TBI remains the most common cause of death and disability in people younger than 40 years. However, TBI should no longer be considered predominantly a disease of otherwise healthy young men. The outcome of consequently admitted moderate-to-severe TBI patients to surgical ICU at University Medical Centre Ljubljana is in accordance with larger observational studies. Because of a high between-centre variability in process of care after TBI, a comparative effectiveness research may improve the level of diagnostic and therapeutic interventions, identify best practices, and promote the precision medicine and not one-size-fits-all guidelines. The process of care in our cohort of patients is comparable to geographical regions with higher human and financial resources.

LITERATURA / REFERENCES

1. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al.; InTBIR Participants and Investigators. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. Lancet Neurol. 2017;16(12):987–1048.

2. Maas AI, Menon DK, Lingsma HF, Pineda JA, Sandel ME, Manley GT. Re-orientation of clinical research in traumatic brain injury: report of an international workshop on comparative effectiveness research. J Neurotrauma. 2012 1;29(1):32–46.

3. CREACTIVE: welcome to the CREACTIVE project [Internet]. [cited 2021 Oct 23]. http://creactive.marionegri.it/

4. Steyerberg EW, Wiegers E, Sewalt C, Buki A, Citerio G, De Keyser V, et al; CENTER-TBI Participants and Investigators. Case-mix, care pathways, and outcomes in patients with traumatic brain injury in CENTER-TBI: a European prospective, multicentre, longitudinal, cohort study. Lancet Neurol. 2019;18(10):923–34.

5. Finazzi S, Paci G, Antiga L, Brissy O, Carrara G, Crespi D, et al. Prosafe: A European endeavor to improve quality of critical care medicine in seven countries. Minerva Anestesiol Ed Minerva Med. 2020;86:1305–20.

6. Finazzi S, Poole D, Luciani D, Cogo PE, Bertolini G. Calibration belt for quality-of-care assessment based on dichotomous outcomes. PLoS One. 2011;6:e16110.

7. Nattino G, Finazzi S, Bertolini G. A new calibration test and a reappraisal of the calibration belt for the assessment of prediction models based on dichotomous outcomes. Stat Med. 2014;33:2390–407.

8. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, Rusnak M, Nieboer D, Feigin V, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. Lancet Public Health. 2016;1(2):e76–e83.

9. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. J Neurotrauma. 2021 15;38(10):1411–40.

10. Volovici V, Ercole A, Citerio G, Stocchetti N, Haitsma IK, Huijben JA, et al. Intensive care admission criteria for traumatic brain injury patients across Europe. J Crit Care. 2019;49:158–61.



16

SMALL PEARLS OF PERIOPERATIVE MANAGEMENT IN PATIENTS UNDERGOING BRAIN SURGERY

AUTHOR:

Federico Bilotta

Department of Neuroanesthesia and Neurocritical care, »Sapienza« University of Rome, Rome Italy

E-Mail: federico.bilotta@uniroma1.it

ABSTRACT

Perioperative management of patients undergoing craniotomy for brain surgery critically contributes to the ultimate clinical course and follow up of these patients. This is also proved by the difference in mortality rate of younger patients (those aged <60) with no comorbidities that have asignificanly higher in-hospital mortality rate of 0.9% when treated in centers that do not have a dedicated neuroanestehsia and neurocritical care team compared to a 0.6% where such a team is available (1). This difference can be attributed to several aspects that include: Timing of awakening, Neurocognitive status evaluation, Extubation time and criteria, perioperative Hemodynamic and ventilation, Metabolism, Fluids/Coagulation, Diuretics/Electrolytes, Seizures, Pain, PONV, Deep Veins Thrombosis, Education/Research. Early postoperative awakening, when not contraindicated, is of paramount importance since allows detailed clinical and neurological evaluation and therefore allows to detect possible changes related to the development of postoperative intracranial bleeding (2). To maintain normal blood pressure values in the intraoperative period and during the awakening phase is a key element since arterial hypertension associates with an increased risk of post operative bleeding (3). For this reason, the use of remifentanil, instead of fentanyl, that doesn't provide a benefit in terms reducing the time of awakening but associates with an higher blood pressure at extubation should be considered cautiously and a second option (4,5). Adequate case load and dedicated education that should include a specific and continuous reading of the related literature and tight networking with specialized centers is a key component of safety and excellence in delivering up to date clinical care (6).

LITERATURA / REFERENCES:

1. Momin EN, Adams H, Shinohara RT, Frangakis C, Brem H, Quiñones-Hinojosa A. Postoperative mortality after surgery for brain tumors by patient insurance status in the United States. Arch Surg 2012;147(11):1017-24.

2. Bruder N, Ravussin P. Recovery from anesthesia and postoperative extubation of neurosurgical patients: a review. J Neurosurg Anesthesiol 1999 Oct;11(4):282-93.

3. Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. Anesthesiology. 2000 ;93(1):48-54.

4. Bilotta F, Lam AM, Doronzio A, Cuzzone V, Delfini R, Rosa G. Esmolol blunts postoperative hemodynamic changes after propofol-remifentanil total intravenous fast-track neuroanesthesia for intracranial surgery. J Clin Anesth. 2008;20(6):426-30.

5. Gruenbaum SE, Meng L, Bilotta F. Recent trends in the anesthetic management of craniotomy for supratentorial tumor resection. Curr Opin Anaesthesiol. 2016;29(5):552-7.

6. Builes-Aguilar A, Diaz-Gomez JL, Bilotta F. Education in neuroanesthesia and neurocritical care: trends, challenges and advancements. Curr Opin Anaesthesiol 2018;31(5):520-525.



17

INTRAOPERATIVE EEG FOR ALL PATIENTS – UTOPIA OR REALITY?

AUTHOR:

Joana Berger-Estilita

Department of Anaesthesiology, Salem Hospital, Hirslanden Gruppe Bern, Switzerland

E-Mail: joanamberger@gmail.com

KEYWORDS:
Electroencephalography; anaesthesia; brainwaves; brain monitoring

SHORT SUMMARY:
This presentation will enable the participants to list the indications and limitations for brain monitoring during anaesthesia and intensive care, discuss the relevance of the use of brain monitoring devices, interpret basic patterns of brain monitoring readings and critically appraise the available literature on brain monitoring devices

ABSTRACT
The brain is the primary target organ of hypnotics and sedatives. The hypnotic component of general anesthesia cannot be estimated easily because it is influenced to varying degrees by several known and unknown factors, including anesthetic concentration; pharmacokinetic and pharmacodynamic variability; surgical stimulation; analgesic and other medications; physiological factors such as body temperature, blood pressure, and sodium concentration; and patient characteristics such as age and pregnancy. Electroencephalographic (EEG) brain monitoring during general anesthesia may promote a more precise attainment of a desired hypnotic state through the modulation of anesthetic administration, thus avoiding complications and costs that may be associated with insufficient or excessive hypnotic depth (1). The EEG provides a reliable reflection of the brain's electrical state, so it can reassure us that the anesthetic agents are actually reaching the patient's brain, and are having the desired effect. In most patients, the EEG changes somewhat predictably in response to propofol and volatile agents, so a frontal EEG channel can guide avoidance of insufficient and excessive administration of general anesthesia or sedation in the ICU context. Persistent alpha-spindles (around 10 Hz) phase-amplitude coupled with slow delta waves (around 1 Hz) are commonly seen during an «appropriate hypnotic state». Some patients, including older adults and those with neurodegenerative disorders, are less predisposed to generate strong electroencephalographic »alpha-spindle« patterns. Such patterns can be appreciated from the EEG waveform or from the spectrogram. The significance of continuous EEG measurement in the ICU setting includes as well the detection of nonconvulsive status epilepticus in patients with unexplained consciousness disorder or mental deterioration, early detection of delayed cerebral ischemia associated with subarachnoid hemorrhage, and assessment of the outcome of patients with postresuscitation encephalopathy or subsequent severe neurological disorders.

LITERATURA / REFERENCES
1. Kaiser HA, Hight D, Avidan MS. A narrative review of electroencephalogram-based monitoring during cardiovascular surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2020;33(1):92-100.



18

STATE-OF-THE-ART PERIOPERATIVE RESEARCH

AUTHOR:

Kariem El-Boghdadly

Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

E-Mail: elboghdadly@gmail.com

KEYWORDS:
collaborative research; perioperative; clinical trials; anaesthesia

ABSTRACT

Despite the pandemic-induced hiatus in many areas of research, specialty and subspecialty perioperative research continue to thrive and develop. Two key themes have emerged in recent years: democratisation of research and collaborative clinical trials. Democratisation of research has enabled those interested in research to contribute to development, delivery, reporting and dissemination of research findings. Examples include trainee research networks such as those in the UK, research groups such as the COVIDSurg collaborative, study-specific collaboratives such as the intubateCOVID study, and even medical student-led projects such as STARSurg and EuroSurg. These groups have generated important findings that have helped shape practice, often with little financial or institutional support. Collaborative clinical trials have been integral to answering questions that are generalisable but require substantial numbers of patients, resources or time to conduct. In recent years, we have seen collaborative research published aiming to inform choice of anaesthetic technique in hip fracture surgery and cardiac surgery, the use of iron in abdominal surgery and the impact of anaesthesia on cancer outcomes. In this lecture, I will highlight where we currently are with democratic and collaborative research, and signpost what the future holds.



19

KDAJ IN KJE APLICIRATI INTRAVENSKO ŽELEZO?

WHEN TO GIVE IRON INTRAVENOUSLY AND WHERE?

AVTORICI:

Mojca Šimonka[1] in Romana Rotdajč2

[1]Oddelek za perioperativno medicino, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Murska Sobota, Slovenija

[2]Interni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Murska Sobota, Slovenija

E-Mail: mojca.simonka@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
anemija zaradi pomanjkanja železa; hipokromna mikrocitna anemija; železova karboksimaltoza; železova derizomaltoza

KRATEK POVZETEK:
Približno 40 % bolnikov načrtovanih za večje operativne posege je anemičnih. Najpogostejši vzrok je pomanjkanje železa. Terapija izbora v neposrednem perioperativnem obdobju je intravensko železo.

IZVLEČEK
Anemija pri kirurških bolnikih je pogosta in resna, saj predstavlja znatno večje tveganje za obolevnost in smrtnost. Približno 40 % bolnikov načrtovanih za večje operativne posege ima znižane vrednosti hemoglobina v krvi. Najpogostejši vzrok za predoperativno anemijo je pomanjkanje železa zato je potrebno bolnike, ki so načrtovani za operativne posege s pričakovano večjo izgubo krvi, aktivno presejati za anemijo in zaloge železa že takoj ob načrtovanju posega, kar bi omogočilo dovolj časa za ustrezno diagnostiko in zdravljenje z nadomeščanjem železa. Terapija izbora v neposrednem perioperativnem obdobju je intravensko železo.

KEYWORDS:
iron deficiency anemia; hypochromic microcytic anemia; ferric carboxymaltose; ferric derisomaltose

SHORT SUMMARY:
Approximately 40 % of patients scheduled for major surgery are anemic. The most common cause is iron deficiency. The therapy of choice in the immediate perioperative period is intravenous iron.

ABSTRACT
Anemia in surgical patients is a common and serious situation as it poses a significantly higher risk of morbidity and mortality. Approximately 40 % of patients scheduled for major surgery have low hemoglobin levels. The most common cause od preoperative anemia is iron deficiency. Patients scheduled for surgery with expected increased blood loss should be actively screened for anemia and iron stores as soon as the procedure is planned, which would allow sufficient time for appropriate diagnosis and treatment with iron replacement. The therapy of choice in the immediate perioperative period is intravenous iron.

UVOD

Najpogostejši vzrok za anemijo je pomanjkanje železa. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je pomanjkanje železa prisotno pri 30 % populacije. Najbolj izpostavljene so nosečnice (51 %), predšolski otroci (43 %) ter ženske v rodni dobi (20 %). Najpogostejši vzrok je izguba železa zaradi očitnih ali prikritih krvavitev v prebavila, pri ženskah zaradi močnejših menstruacij. Redko je edini vzrok za pomanjkanje železa pomanjkljiva absorpcija iz hrane (1,2).

Uporaba pristopa »Skrb za bolnikovo kri« (Patient blood management – PBM) za izboljšanje volumna krvi s ukrepi kot so optimizacija eritropoeze, zmanjšanje intraoperativnih krvavitev ter preprečevanje anemije z dodajanjem železa, je v številnih študijah privedla do izboljšanja izidov zdravljenja ter zmanjšanja stroškov zdravstvene oskrbe. Bolniki obravnavani po tem principu so imeli višje perioperativne vrednosti hemoglobina, manjšo potrebo po transfuzijah, krajšo ležalno dobo, boljši izid zdravljenja in manj ponovnih hospitalizacij (1,9).

PREDOPERATIVNO

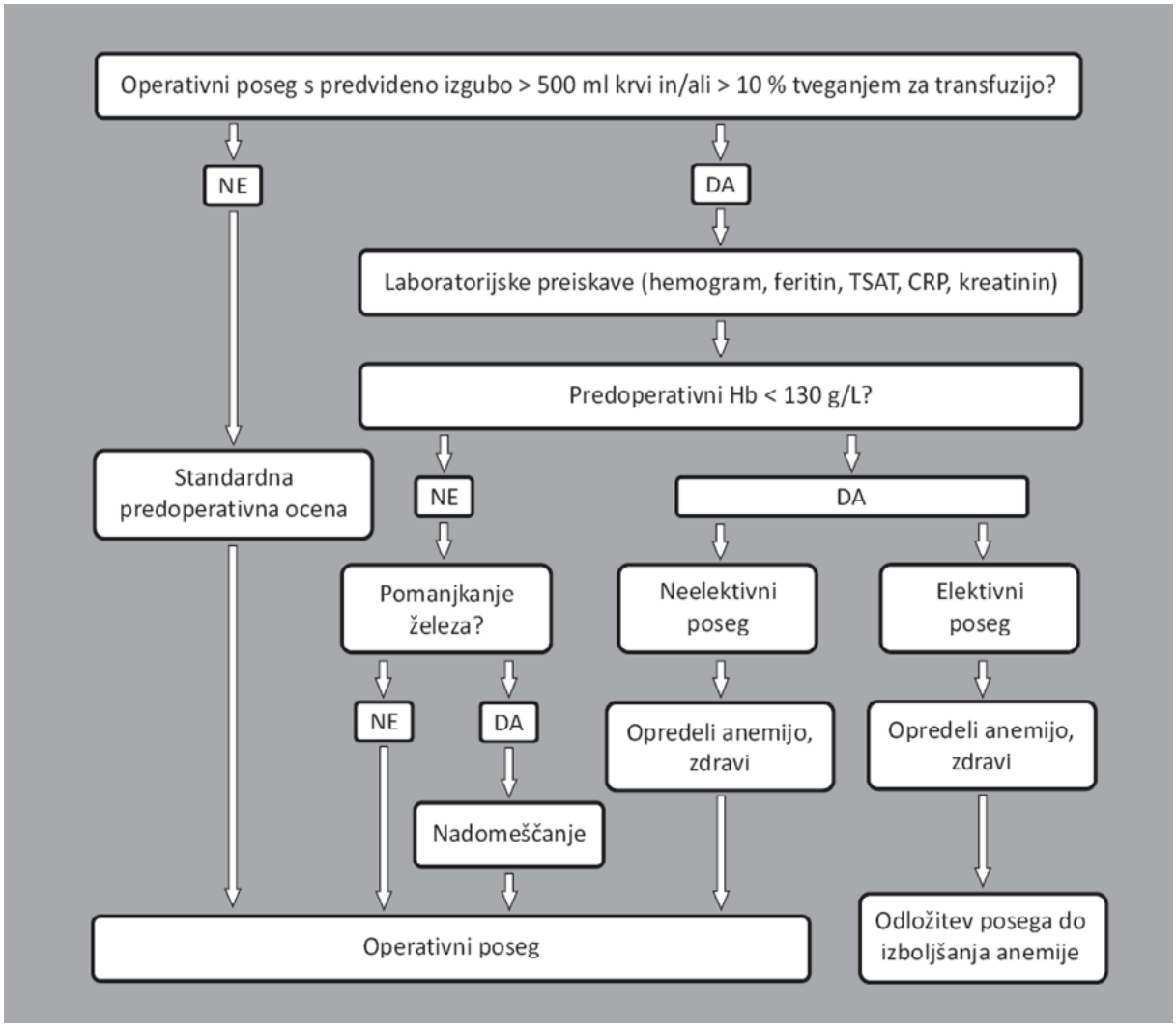
Vse kirurške bolnike načrtovane za operacije, pri katerih se pričakuje večja izguba krvi (> 500 ml) ali več kot 10 % verjetnost za transfuzijo, je potrebno aktivno presejati za prisotnost anemije in pomanjkanja železa (Slika 1). Diagnozo je potrebno postaviti čim prej pred planiranim posegom (vsaj 6 tednov) oz. že takoj ob načrtovanju posega, kar dopušča dovolj časa za ustrezno diagnostiko in zdravljenje. V kolikor poseg ni nujen, ga je potrebno preložiti (3, 9).

Laboratorijske preiskave vključujejo hemogram, serumski feritin, zasičenje transferina z železom (ang. TSAT), enega od vnetnih parametrov (npr. CRP) in marker ledvične funkcije (npr. kreatinin) (3).

Anemija zaradi pomanjkanja železa je hipokromna in mikrocitna. Ob pomanjkanju železa je koncentracija feritina v serumu pod 30 μg/L, TSAT pa manjša od 20 %, vendar je potrebno upoštevati, da so pri določenih bolezenskih stanjih te meritve nezanesljive (dializni bolniki na terapiji s eritropoetinom, kronična vnetja) (2,3).

Pri 10 do 20 odstotkih bolnikov z laboratorijskimi preiskavami krvi ne moremo prepoznati anemije zaradi pomanjkanja železa. Osnovna bolezen lahko namreč vpliva na vrednosti posameznih parametrov v serumu. Takrat je potrebna citološka punkcija kostnega mozga in citokemična preiskava na železo (2).

Ne glede na prisotnost simptomov, je potrebno zdraviti vse bolnike z anemijo zaradi pomanjkanja železa ter večino bolnikov s pomanjkanjem železa brez anemije. Nekateri bolniki s pomanjkanjem železa so lahko simptomatski že pred nastankom anemije (slabost, glavoboli, zmanjšana fizična zmogljivost). Zdravimo jih, ker bo dodatek železa odpravil simptome, izboljšal perioperativne vrednosti hemoglobina, zmanjšal potrebo po transfuziji in pospešil okrevanje, opustitev zdravljenja pa bi sčasoma privedla do anemije (3-5).



Slika 1: Algoritem obravnave kirurških bolnikov pred večjimi operacijami.

POOPERATIVNO

90% bolnikov je v neposrednem obdobju po večjih operacijah anemičnih. Najpogosteje zaradi predoperativne anemije, izgube krvi med operacijo, malnutricije v perioperativnem obdobju in pogostih odvzemov krvi za laboratorijske preiskave. Dodatno je zaradi pooperativnega vnetnega odgovora raven hepcidina v krvi povišana, kar zmanjšuje absorpcijo železa iz prebavil in sproščanje iz telesnih zalog. To stanje lahko traja še tedne po posegu in dodatno poslabšuje anemijo ter krči zaloge železa (3).

ORALNO VS. INTRAVENSKO ŽELEZO

Pred pričetkom ali sočasno z nadomeščanjem izgub železa je potrebno ugotoviti in zdraviti vzrok pomanjkanja. Izbira načina aplikacije železa je odvisna od večih faktorjev – stopnje anemije in nujnosti korekcije pomanjkanja železa, dostopnosti, pacientovega sodelovanja in prenašanja preparatov, pridruženih bolezni in stanj (4).

Oralna terapija je učinkovita, enostavno dostopna, cenovno ugodna in varna. V kolikor gre za blago pomanjkanje železa in je na voljo dovolj časa pred posegom (vsaj 6-8 tednov), ter ni kontraindikacij, je oralna terpija primerna.

Priporočljivi odmerki so odvisni od preparata (navadno 40-100 mg dnevno ali vsak drugi dan). Vendar ima 70% bolnikov na oralni terapiji stranske učinke s strani prebavil (slabost, bruhanje, epigastrične bolečine, zaprtje, driske). Slabost oralne terapije je tudi v omejenem maksimalnem dnevnem odmerku, trajanju zdravljenja in omejeni absorpciji iz prebavil, ki v določenih primerih ne zadošča potrebam (3,4).

Intravensko železo je metoda izbora pri dializnih bolnikih na terapiji s eritropoetinom, bolnikih z malabsorpcijskimi sindromi (Crohnova bolezen, Whipplova bolezen, celiakija, po resekciji želodca), nosečnicah v zadnjem trimesečju, večjih ali neobvladljivih krvavitvah in v kolikor je časa do posega manj kot 6 tednov (2-7).

Indikacije za intravensko železo (4,7):

- Obsežne ali neobvladane izgube krvi
- Motena absorpcija železa iz gastrointestinalnega trakta
- Kronična vnetna črevesna bolezen
- Po resekciji želodca
- Glutenska enteropatija
- Kronična vnetja (ledvična odpoved, srčno popuščanje, revmatološke bolezni)
- Dializni bolniki na terapiji s eritropoetinom
- Nekomplianten bolnik za oralno terapijo
- Stranski učinki oralne terapije
- Anemija zaradi karcinoma

Anemični kirurški bolniki, ki so prejeli intravensko železo so imeli hitrejšo in bolj zanesljivo normalizacijo vrednosti hemoglobina v primerjavi z bolniki, katerim se je železo nadomeščalo v oralni obliki (9).

Intravenska oblika se je izkazala za učinkovito, zanesljivo in varno metodo nadomeščanja, pogosto pride do željenih rezultatov že po enem ali dveh odmerkih (3,4).

Izkazalo se je, da ima intravensko železo manj stranskih učinkov (predvsem s strani prebavil) v primerjavi s oralnimi pripravki. Najpogosteje (1:200 odmerkov) so opisovane infuzijske reakcije (mialgije, artralgije, rdečica obraza), ki minejo brez ukrepanja in se navadno ne ponovijo ob ponovni aplikaciji. Resnejši stranski učinki (anafilaksija) so redki (<1:200.000 odmerkov) (3,4).

Nedavna meta-analiza 109 študij na 19.253 bolnikih, ni pokazala povečanega tveganja za resnejše zaplete ali infekcije v primerjavi s oralnimi ali intamuskularnimi pripravki železa (3).

ODMEREK

Pomanjkanje železa je možno izračunati po Ganzonijevi formuli (2, 7).

Pomanjkanje železa (mg) = [tt (kg) × (ciljni Hb - izmerjeni Hb) (g/L)] × 0,24 + zaloge Fe (mg) (7)

*tt = telesna teža, Hb = hemoglobin, zaloge Fe = zaloge železa (pri >35 kg osebi 500 mg)

Uporaba formule se v praksi ni izkazala za uporabno. Večina pripravkov namreč zahteva dosleden režim odmerjanja, izračunan deficit pogosto presega 1000 mg, hkrati pa ni dokazov, da lahko bolnik naenkrat uporabi več kot 1000 -1500 mg železa (4).

Kapaciteta makrofagov za skladiščenje železa je bila ocenjena na 600 mg, razpolovna doba železa v krvi je 2 tedna, kar omogoča transferinu zadostno razpoložljivost za eritropoezo. Zato je manj verjetno, da bi enkratni odmerki >1000 mg bili bolj učinkoviti, prav tako trenutno ni dokazov, ki bi utemeljevali uporabo odmerkov večjih od 1000 mg ali 1500 mg (4,7). Največji priporočeni posamični odmerek je 15-20 mg/kg idealne telesne teže. Pri večini bolnikov pride do izboljšanja s hitrim porastom vrednosti hemoglobina tretji dan po zdravljenju (50% 5. dan, 75% 10.-14. dan, vrh po treh tednih) (3,8).

NAČIN APLIKACIJE

V Sloveniji so dostopne tri oblike parenteralnega železa in sicer železova karboksimaltoza (Iroprem), železova saharoza (Venofer, Ferrologic) ter kompleks železa(III) in derizomaltoze (Monofer). Najbolj je razširjena uporaba železove karboksimaltoze. V nekaterih navodilih za uporabo zdravil je opisana tudi intramuskularna aplikacija, vendar se po zadnji priporočilih odsvetuje zaradi lokalnih stranskih učinkov (bolečina, obarvanje kože) in nezanesljive absorpcije (6).

KJE APLICIRATI INTRAVENSKO ŽELEZO?

Terapija z intravenskim železom se lahko daje v primarnih ali sekundarnih ustanovah. Med aplikacijo in še 30 minut po njej, je potreben nadzor s klinično oceno bolnika in osnovnim monitoringom (pulzna oksimetrija, neinvazivni krvni tlak, 3-kanalni EKG). Prav tako mora biti zagotovljena oprema in usposobljen kader za oživljanje v primeru anafilaktične reakcije. Zaradi tega je najbolj primerno izvajanje terapije v sekundarnih ustanovah (10).

IROPREM (ŽELEZOVA KARBOKSIMALTOZA)

V Sloveniji so dostopne 2 ml, 10 ml in 20 ml viale s 50 mg/ml železove karboksimaltoze.

Režim odmerjanja:

- Določanje potrebe po železu,
- Izračun in dajanje odmerkov železa,
- Ocena zalog železa v telesu.

1. Določanje potrebe po železu

Individualno potrebo po železu se določi na podlagi ravni hemoglobina in telesne teže bolnika po Tabeli 1. Pred aplikacijo je potrebna laboratorijska potrditev pomanjkanja železa.

Tabela 1: Določanje potrebe po železu za aplikacijo zdravila Iroprem v primeru laboratorijske potrditve pomanjkanja železa.

Hemoglobin		Bolnikova teža		
g/L	mmol/L	do 35 kg	od 35 do 70 kg	70 kg in več
< 100	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
100 – 140	6,2 – 8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
> 140	> 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

2. Izračun in dajanje odmerkov železa

Na podlagi potrebe po železu, določene po Tabeli 1, se ustrezni odmerek aplicira intravensko v obliki injekcije ali infuzije. Dializni bolniki lahko med hemodializo prejmejo nerazredčeno zdravilo neposredno v venski krak dializatorja. Največji priporočeni kumulativni odmerek je 1000 mg na teden. Med in še 30 minut po aplikaciji je potrebno opazovanje.

Intravensko injiciranje nerazredčenega zdravila Iroprem se lahko daje do maksimalnega enkratnega odmerka 15mg/kg telesne teže in s hitrostjo do 100 mg železa/min oz. vsaj 15 minut za odmerke večje od 500 mg.

Za intravensko infuzijo redčimo zdravilo Iroprem v 250 ml 0,9% natrijevega klorida. Razredčitve do koncentracij, nižjih od 2 mg železa/ml, zaradi stabilnosti niso dovoljene.

Tabela 2: Shema razredčevanja zdravila Iroprem za intravensko infuzijo.

Potrebna količina zdravila Iroprem	Enakovreden odmerek železa	Največja količina sterilne 0,9 % raztopine natrijevega klorida	Čas aplikacije/najkrajši čas dajanja zdravila
2 do 4 ml	100 do 200 mg	50 ml	Ni določen
> 4 do 10 ml	> 200 do 500 mg	100 ml	6 minut
> 10 do 20 ml	> 500 do 1000 mg	250 ml	15 minut

3. Ocena zalog železa v telesu

Raven hemoglobina se ponovno oceni po 4 tednih od zadnje aplikacije, da se zagotovi dovolj časa za eritropoezo in izrabo železa. V kolikor je še vedno prisotno pomanjkanje železa je potreben ponoven izračun odmerka po Tabeli 1 (11).

MONOFER (KOMPLEKS ŽELEZA(III) IN DERIZOMALTOZE)

V Sloveniji so dostopne 1 ml, 2 ml, 5 ml in 10 ml viale s 100 mg/ml, ki vsebujejo železo v obliki kompleksa železa (III) in derizomaltoze.

Režim odmerjanja:

1. Določanje potrebe po železu,
2. Izračun in uporaba največjega posameznega odmerka železa,
3. Ocena zalog železa v telesu.

1. Določanje potrebe po železu

Potrebo po železu lahko določimo z uporabo spodnje Tabele 3 ali Ganzonijeve formule.

Tabela 3: Določanje potrebe po železu za aplikacijo zdravila Monofer v primeru laboratorijske potrditve pomanjkanja železa.

Hemoglobin		Bolnikova teža		
g/L	mmol/L	*do 50 kg	od 50 do 70 kg	70 kg in več
≥100	≥6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
< 100	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

**Pri bolnikih s telesno težo pod 50 kg se za izračun potreb po železu svetuje uporaba Ganzonijeve formule*

2. Izračun in uporaba največjega posameznega odmerka železa

Na podlagi potrebe po železu, določene po Tabeli 3, se ustrezni odmerek aplicira intravensko v obliki injekcije ali infuzije. Dializni bolniki lahko med hemodializo prejmejo nerazredčeno zdravilo neposredno v venski krak dializatorja z enakimi postopki kot pri bolusni intravenski injekciji. Največji priporočeni kumulativni odmerek je 20mg/kg telesne teže na teden. Med in še 30 minut po aplikaciji je potrebno opazovanje.

Intravensko injiciramo zdravilo Monofer do maksimalnega enkratnega odmerka 500 mg s hitrostjo do 250 mg železa/min, največ trikrat tedensko, vendar tedenski odmerek ne sme preseči 20 mg železa/kg telesne teže. Lahko se daje nerazredčeno ali razredčeno v največ 20 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida.

Za intravensko infuzijo redčimo zdravilo Monofer v 0,9% raztopine natrijevega klorida. Zaradi stabilnosti ne smemo redčiti na koncentracije pod 1 mg železa/ml in nikoli v več kot 500 ml raztopine.

Potrebna količina železa se lahko infundira v enkratnem odmerku, do največ 20 mg železa/kg telesne teže. Odmerke do 1000 mg je potrebno infundirati vsaj 15 min, večje vsaj 30 minut.

Če potrebna količina železa presega 20 mg železa/kg telesne teže, se celotni odmerek razdeli na dve odmerjanji z zamikom vsaj enega tedna. Kadar je le mogoče, je pri prvem odmerku priporočljivo dajanje 20 mg železa/kg telesne teže. Odvisno od klinične presoje se lahko z drugim odmerkom počaka do kontrolnih laboratorijskih testov.

3. Ocena zalog železa v telesu

Raven hemoglobina se ponovno oceni po 4 tednih od zadnje aplikacije, da se zagotovi dovolj časa za eritropoezo in izrabo železa. V kolikor je še vedno prisotno pomanjkanje železa je potreben ponoven izračun odmerka po Tabeli 3 (12).

ZAKLJUČEK

Perioperativna anemija zaradi pomanjkanja železa predstavlja povečano tveganje za slabši potek in izid zdravljenja po večjih operativnih posegih. Potrebno je aktivno in čim zgodnejše ugotavljanje pomanjkanja železa ter nadomeščanje. Najbolj učinkoviti in varni način zdravljenja je intravenska aplikacija železa. Pogosto za dosego željenih vrednosti hemoglobina zadošča že eden ali dva odmerka.

LITERATURA / REFERENCES

7. Munoz M, Laso-Morales MJ, Gomez-Ramirez S, Cadellas M, Nunez-Matas MJ, Garcia-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. Anaesthesia 2017; 72:826–34.

8. Andoljšek D. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. Littera picta, 2011. p. 1266-71.

9. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. Anaesthesia 2017; 72: 233–47.

10. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016; 2016:57.

11. Sharma R, Stanek JR, Koch TL, et al. Intravenous iron therapy in non-anemic iron-deficient menstruating adolescent females with fatigue. Am J Hematol 2016; 91:973.

12. Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults [Internet]. Uptodate; [citirano 2022, Feb 2]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults#H322274

13. Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous Iron Therapy in Patients with Iron Deficiency Anemia: Dosing Considerations. Anemia. 2015;2015:763576.

14. Poredoš P. Predoperativno zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa. Skrb za bolnikovo kri (Patient blood management – PBM); SZAIM. 2019 Nov 22. Ljubljana. SZD; 2020.

15. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. First update 2016. European Journal of Anaesthesiology 2017; 34(6): 332–95.

16. Munting KE, Klein AA. Optimisation of pre-operative anaemia in patients before elective major surgery - why, who, when and how? Anaesthesia 2019; 74 Suppl 1: 49–57.

17. SmPC Iroprem. Navodila za uporabo.Viofor France. Paris. Jun 2021. JAZMP-II/048-15.6.2021.

18. SmPC Monofer. Navodila za uporabo. Pharmacosmos A/S. Holbaek. Okt 2021. JAZMP-P/002-18.10.2021.



20

IZZIVI PRI OSKRBI POLITRAVMATIZIRANEGA POŠKODOVANCA

CHALLENGES IN MANAGEMENT OF THE POLYTRAUMA PATIENT

AVTOR:

Anita Mrvar Brečko

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: anitambrecko@gmail.com in anita.brecko@kclj.si

KLJUČNE BESEDE:
politravma; koagulopatija; **oživljanje**; krvavitev; hemostaza

KRATEK POVZETEK:
Oskrba politravmatiziranega poškodovanca je timsko delo, ki se začne takoj na terenu ter nadaljuje med transportom in v bolnišnici. Bolnika je potrebno hkrati hemodinamsko in hemostatsko stabilizirati. Oskrba mora zagotoviti primerno oskrbo dihalne poti, zadovoljivo ventilacijo in oksigenacijo, primerno perfuzijo, nadomeščanje in korekcijo hemostatskega in elektrolitskega neravnovesja ter vzdrževanje primerne telesne temperature. Prispevek se osredotoča predvsem na motnjo hemostaze in izzive, ki jih ob tem srečamo.

IZVLEČEK
Nekontrolirana krvavitev pri poškodovancih ostaja pomemben vzrok smrti. Skoraj tretjina poškodovancev ima ob sprejemu v bolnišnico diagnosticirano koagulopatijo. Akutna s poškodbo povzročena motnja strjevanja krvi (koagulopatija) je opredeljena kot multifaktorsko stanje. Pridobljene okvare hemostaze pri bolniku s politravmo vključujejo sistemsko poškodbo endotelija (imenovano endoteliopatija), kvalitativne okvare trombocitov (zlasti pri bolnikih s poškodbo glave), pomanjkanje fibrinogena, disfunkcijo vWF ali motnje fibrinolize, vključno s fulminantno hiperfibrinolizo in zaustavitvijo fibrinolize. Hitra poprava motnje ima pomemben vpliv na izhod zdravljenja in smrtnost pri tej skupini poškodovancev. Zdravljenje krvavitve se mora pričeti že takoj na terenu. Nadzor koagulacijskih parametrov ter zdravljenje motnje je potrebno pričeti takoj ob sprejemu v bolnišnico. Krvavitev se oskrbi po principih »omejevanja škode«. Oskrba motnje koagulacije je usmerjena, individualno prilagojena terapija, ki je vodena z viskoelastičnimi testi.

KEYWORDS:
polytrauma; coagulopathy; resuscitation; hemorrhage; haemostasis

SHORT SUMMARY:
The management of a polytraumatized patient is always a team effort that begins immediately in the field and continues during transport and in the hospital upon the arrival at the emergency ward. Care must be made to achieve both hemodynamic and hemostatic stabilization simultaneously. We have to provide proper and safe airway management, satisfactory ventilation and oxygenation, adequate perfusion, replace and correct any hemostatic and electrolyte imbalance and maintain appropriate body temperature. This article is focusing mainly on the disorder of hemostasis and the challenges we are facing in this regard.

ABSTRACT
Uncontrolled bleeding remains a significant cause of death after major trauma. Up to a third of trauma patients present with signs of cougulopathy at admission to the hospital. Acute trauma induced coagulopathy is a multifactorial state. Acquired disturbance of coaguation in polytrauma includes systemic entothelial injury (also called endoteliopathy), qualitative disfunction in trombocyte function (especially in traumatic brain injury), low levels of fibrinogen, vWF dysfunction or disturbances in fibrinolysis, including fulminant hyperfibrinolysis and fibrinolytic shutdown. Rapid correction of coagulopathy has a significant impact on mortality and patient outcome. Treatment of trauma hemorrhage begins at the scene. Upon hospital admission, coagulation monitoring and treatment should be initiated immediately. Bleeding should be managed in the damage control fashion. Coagulation management includes goal-directed, individualized therapy, guided by viscoelastic assays.

UVOD

Nekontrolirana krvavitev še vedno, kljub izboljšanju oskrbe, ostaja pomemben vzrok smrti pri politravmatiziranih poškodovancih. O politravmi govorimo, kadar ima poškodovanec poškodovanih več organskih sistemov. Težavnostno stopnjo politravme določimo s pomočjo posebnih sistemov lestvic (*ISS* – injury severity score, T.S. – trauma score). Seštevek točk na lestvici Injury Severity Score več kot 16 opredelimo kot politravma (1).

Trimodalna razporeditev umrljivosti pri poškodovancih je bila prvič opisana leta 1982. Prvi vrh nastopi sekunde do minute po poškodbi, večinoma gre za poškodbe, ki niso združljive z življenjem. Le redki poškodovanci v tej skupini lahko preživijo ob ustreznem ukrepanju. Drugi vrh nastopi nekaj minut do nekaj ur po poškodbi. V ta časovni okvir lahko uvrstimo koncept »zlate ure«, znotraj katere moramo izvesti hitro oceno stanja, prepoznati življenje ogrožajoča stanja in jih ustrezno oskrbeti ter poškodovanca čim prej prepeljati v ustrezno ustanovo. Tretji vrh, ki nastopi nekaj dni do nekaj tednov po poškodbi, je najpogosteje posledica sepse in večorganske odpovedi (2).

Nekontrolirana krvavitev ostaja vodilni vzrok »preprečljive« smrti. Poškodovanec zaradi izkrvavitve oziroma nekontrolirane krvavitve umre po podatkih Oyeniyi in sodelavcev v povprečju 1,65 ure po sprejemu v bolnišnico (3). Vsak četrti poškodovanec ima ob sprejemu v bolnišnico prisotno motnjo strjevanja krvi, t.i. s poškodbo povzročeno koagulopatijo (4). Zgodnja prepoznava motenj strjevanja krvi in hitro, ustrezno ukrepanje je nujno. Študija PROPPR je pokazala, da vsakih 15 minut skrajšanja časa krvavitve pomembno zniža umrljivost in pojavnost multiorganske odpovedi (5).

Pri poškodovancih, ki imajo ob sprejemu v bolnišnico prisotno motnjo strjevanja krvi, je značilna večja potreba po transfuziji, daljša ležalna doba v enotah intenzivne terapije, daljši čas potrebe po mehanski ventilaciji, pomembno povečana incidenca razvoja multiorganske odpovedi in 3-4 kratna večja smrtnost, kot v primerljivi skupini s podobnimi poškodbami a brez koagulopatije (6-9, 14).

Akutna s poškodbo povzročena motnja strjevanja krvi (koagulopatija) je opredeljena kot multifaktorsko stanje, ki je posledica kombinacije hipovolemičnega šoka zaradi krvavitve, povečane regulacije trombomodulina zaradi poškodbe tkiva, nastajanje trombin-trombomodulin kompleksa in aktivacije antikoagulantne in fibrinolitične poti (10-12). Na obsežnost motnje koagulacije vplivajo še dejavniki okolja in terapevtska ukrepanja, kot so: hipotermija, acidemija, dilucija, hipoperfuzija in poraba koagulacijskih faktorjev (13). Pomemben vpliv imajo tudi starost poškodovanca, pridružene bolezni in terapija, ki jo poškodovanec prejema.

S POŠKODBO POVZROČENA MOTNJA STRJEVANJA KRVI-KOAGULOPATIJA

Brohi in sodelavci so leta 2003 v študiji opisali razliko med koagulopatijo pri poškodovancih in koagulopatijo, ki nastane zaradi dilucije - razredčitve ob reanimaciji (14). Pri 25 do 65% poškodovancev se pojavijo s poškodbo povzročene spremembe v strjevanju krvi - hemostazi (trauma induced coagulopathy TIC), pogostejše so ob višjem ISS seštevku in šoku.

S poškodbo povzročena koagulopatija (TIC) je povezana z difuzno poškodbo endotelija. Poškodba endotelija je opredeljena kot sistemska motnja mikrovaskularne funkcije endotelijskih celic. Do takšne poškodbe naj bi prišlo zaradi visokih vrednosti kateholaminov v cirkulaciji (15-16) in izpostavljenosti endotelija različnim mediatorjem (IL-6, TNF-α)(17). Patološka značilnost s poškodbo povzročene okvare endotelija je nastanek mikrovaskularnega tromba, ki onemogoča normalen pretok krvi in oddajo kisika v kapilarnem sistemu. Istočasno ob okvari endotelija pride do izgube glikokaliksa. Endotelijski glikokaliks je tanka plast obrnjena v lumen in je bogata s hialuronsko kislino, sindekanom-1, heparan sulfatom in hondroitin sulfatom. Glikokaliks sodeluje

pri uravnavanju permeabilnosti endotelija, modulaciji stresnega odgovora in kontroli interakcij med imunskimi celicami. Zelo pomembno vlogo ima pri vzdrževanju primernega ravnovesja med anti- in prokoagulacijo. Z izgubo glikokaliksa se poruši ravnovesje in izgubi homeostatska funkcija. Na ta način pride do sproščanja proteoglikanov, ki vežejo in aktivirajo endogene antikoagulantne proteine – antitrombin, TFPI (inhibitor poti tkivnega faktorja) in heparinsulfatu podobnih delcev, ki heparinizirajo poškodovanca, ki krvavi (10).

Za s poškodbo povzročeno koagulopatijo je značilno tudi pomanjkanje fibrinogena, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) (18) in disfunkcija Von Willebrandovega faktorja. Okvarjena je funkcija trombocitov, kar je še posebno izrazito pri poškodovancih z nezgodno poškodbo možganov (19-20). V fibrinolitičnem sistemu pride do različnih stopenj okvare, vse od fulminantne hiperfibrinolize do zaustavitve fibrinolize tako imenovanega fibrinolysis shutdown.

Specifične motnje v hemostazi pri poškodbi

Povečana ekspresija proteina C; trombomodulin (TM) je površinski receptor, ki veže trombin. Z vezavo trombina na trombomodulin pride do aktivacije proteina C (od vit. K odvisni protein). Aktivirani protein C skupaj s proteinom S proteolitično razgradi koagulacijske faktorje VIII in V. Posledično je zavrta aktivacija faktorjev IX in X in generiranje trombina iz protrombina. Poleg zmanjšanja tvorbe strdkov aktivirani protein C/protein S spodbuja lizo strdka z blokiranjem pomembnega zaviralca fibrinolize, PAI-1 (zaviralec aktivacije plazminogena-1).

Čeprav trombin, ko je vezan na TM, poveča antikoagulantno aktivnost z aktivacijo proteina C, interakcije trombina-TM spodbujajo tudi antifibrinolitično aktivnost s trombinom posredovano aktivacijo TAFI (zaviralec fibrinolize, ki ga lahko aktivira trombin). Aktivirani TAFI moti vezavo plazminogena na fibrinske strdke. Vezava je potrebna za pretvorbo plazminogena v plazmin s pomočjo aktivatorjev plazminogena(21).

Von Willebrandov faktor; je velik adhezivni glikoprotein, ki ima pomembno vlogo v primarni hemostazi. Nastaja v endotelijskih celicah in v endoplazmatskem retikulumu megakariocitov. Shranjuje se v specifičnih organelih endotelijskih celic (Weibel-Paladijeva telesca) in v zrncih-α trombocitov. Spodbuja in omogoči adhezijo trombocitov na subendotelij in nastanek trombocitnih agregatov/čepov na mestu poškodbe žile. Številne funkcije VWF omogočajo različni deli beljakovinske molekule, ki služijo za vezavo na trombocite, FVIII, kolagen. Ko se VWF sprosti, predstavlja, predvsem ob visoki strižni napetosti, »most« med trombociti in poškodovano žilno steno. VWF je tudi specifični prenašalec faktorja VIII v plazmi, ga stabilizira, ščiti pred proteolitično razgradnjo, podaljša njegovo razpolovno dobo in lahko služi za učinkovito namestitev FVIII tam, kjer je žila poškodovana. Zato vsako spremembo v koncentraciji VWF spremlja hkrati tudi sprememba koncentracije FVIII v plazmi. Ob poškodbi se VWF-ultra velika multimera sprosti iz endotelijskih celic najverjetneje zaradi sistemske aktivacije endotelijskih celic z IL-8, IL-1 in TNF-α. S cirkularijočim ADAMTS13 pride do hitre cepitve VWF na manjše aktivne enote. Domneva se, da ima moteno uravnavanje razmerja VWF/ADAMT13 vlogo pri širjenju okvare endotelija, koagulopatije in sistemskih avto-vnetnih reakcij, ki jih povzroča šok.

Hipotermija vpliva na vse vidike hemostaze, vključno s prokoagulantno in antikoagulantno aktivnostjo. Najbolj občutljive na nižjo temperaturo pa naj bi bile ravno interakcije med VWF-trombociti in glikoproteinskim receptorjem Ib-IX-V.

Hipofibrinogenemija; v številnih študijah je bilo dokazano, da so pri 40 % hipotenzivnih poškodovancih prisotne nižje vrednosti fibrinogena t.i. hipofribrinogenemija, ob sprejemu v bolnišnico (22-23). Fibrinogen je protein akutne faze in je prva komponentna, katere koncentracija pade pod kritično mejo v primeru poškodbe. Koncentracija oziroma padec v koncentraciji je močno pozitivno povezan s stopnjo poškodbe (ISS) (13).

Fibrinogen se s pomočjo trombina spremeni v fibrin, fibrinske nitke se med seboj povežejo in naredijo osnovo za tvorbo strdka. Fibrinogen sodeluje pri agregaciji trombocitov preko receptorja trombocitne membrane, GPIIb/IIIa.

Koncentracije fibrinogena < 230 mg/dL so povezane s povečano umrljivostjo, pri zmerni hipofibrinogenemiji pa so dokazali več zgodnjih odpovedi organov (24). Hipofibrinogenemijo pogosteje opazimo pri bolnikih s hudimi poškodbami okončin ali medenice, ki imajo prisotno acidozo in podaljšan čas do ustrezne oskrbe ali t.i. odloženo oskrbo. Specifični viskoelastični testi omogočajo hitro oceno prispevka fibrinogena k trdnosti strdka.

Disfunkcija trombocitov; poškodba, še posebno v primeru poškodbe možganov, povzroči motnjo/okvaro trombocitov v njihovi funkciji. Ob sprejemu v bolnišnico naj bi imelo z impedančno agregometrijo dokazano disfunkcijo trombocitov kar 30 % poškodovancev.

S študijami je dokazana zmanjšana odzivnost trombocitov na ADP. Adenozin difosfat (ADP) se sprošča iz gostih zrnc trombocitov, se veže na trombocitni receptor $P2Y_{12}$ in povzroči agregacijo trombocitov. Pri poškodbi pride do inhibicije receptorja $P2Y_{12}$, zato je zavrta agregacija trombocitov. Inhibicija receptorja $P2Y_{12}$ je povezana z resnostjo nezgodne poškodbe možganov (TBI trauma brain injury) in tudi s smrtnostjo. Wohlauer je v študiji dokazal, da je pri nezgodni poškodbi možganov (povprečna vrednost GCS je bila 11,9) srednja vrednost odstotka inhibicije kar 86 odstotkov (20). Pri zelo hudi poškodbi (visoka vrednost ISS) in hudi laktacidozi (baznemu primanjkljaju BE ≥ -8 mEq/l) je agregacija trombocitov (ki je posredovana z ADP) skoraj popolnoma zavrta, v 97%. Ob tem je številčna vrednost trombocitov lahko normalna, zato je nujno potrebno kontrolirati funkcijo trombocitov z ustreznimi preiskavami.

Hiperfibrinoliza/zaustavitev fibrinolize

Fibrin ima zelo pomembno vlogo pri hemostazi. Kot produkt koagulacijske kaskade je osnovna komponenta pri organizaciji in formiranju strdka in hkrati predstavlja substrat za fibrinolizo in posledični razpad strdka. Na učinkovitost fibrinolize močno vplivajo struktura strdka, izoforme fibrinogena in polimorfizem, hitrost nastajanja trombina, reaktivnost celic aktiviranih s trombinom, kot so trombociti in ravnovesje med aktivatorji in inhibitorji fibrinolize (25). Hemostaza je kontroliran proces, ki vključuje na eni strani - nastanek strdka za zaustavitev krvavitve in na drugi strani - lizo/razgradnjo strdka, ki omogoča prehodnost žile.

Tvorba strdka in odlaganje fibrina povzročita preko tPA (tkivni plazminogen aktivator) konverzijo plazminogena v plazmin. Plazmin povzroči cepljenje fibrinskih niti in nastanek FDPs (fibrin degradation products). Tako je aktivirana primarna fibrinoliza, ki omejuje rast tromba na mestu poškodbe.

Pri poškodovancih sta prepoznani dve obliki motene/okvarjene fibrinolize. Povečana multiplicirana fibrinoliza-hiperfibrinoliza (HF), ki se ponavadi razvije pri hemoragičnem šoku, medtem ko poškodba tkiva solidnih organov pogosteje vodi v zaustavitev fibrinolize-fibrinolysis shutdown (FS).

Hiperfibrinoliza ima visoko smrtnost. Je zelo fulminantno potekajoča koagulopatija, ki pri do 75 % odraslih poškodovancih povzroči smrt, v pediatrični populaciji pa je smrtnost 100 % (26-27). Do razvoja hiperfibrinolize pride pri 10 do 20 % poškodovancih z visokim ISS in velikim baznim primanjkljajem. Pri poškodovancih, ki so predbolnišnično prejeli večje količine kristaloidov, je bila ob sprejemu v bolnišnico pogosteje prisotna hiperfibrinoliza, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli manjše količine kristaloidov (28).

Zaradi hipoperfuzije in šoka pride do okvare endotelija, to povzroči povečano aktivacijo proteina C s trombomodulinom. Aktivirani protein C inhibira endogeni fibrinolitični inhibitor – PAI-1 (plazminogen aktivator inhibitor-1), ki pa ga je zato manj in ne more inhibirati tPA. Pride do kopičenja tPA in v kombinaciji s povečanim sproščanjem

aktivatorjev plazminogena iz endotelija, vodi do izredno povečane in nekontrolirane aktivacije fibrinolize. Istočasno naj bi bil TAFI glavni zaviralec fibrinolize. Njegova aktivnost je močno zmanjšana zaradi kompetitivne vezave proteina C in TAFI na trombomodulin-trombin kompleks. Posledično fibrinoliza ni inhibirana. Za natančno opredelitev mehanizma, ki najverjetneje ni en sam, bodo potrebne še številne študije. Opisana močno povečana aktivacija sistemske fibrinolize s tPA preko aktiviranega proteina C in zmanjšanja PAI-1, predstavlja najbolj klinično verjeten mehanizem hiperfibrinolize (29). Aktiviran protein C ima relativno dolg razpolovni čas in antikoagulantno okolje v sistemu perzistira ter lahko povzroča ponovne krvavitve (29).

Zaustavitev fibrinolize/fibrinolysis shutdown (FS); medtem ko je hiperfibrinoliza najbolj fulminantna oblika fibrinolitične motnje po hudi travmi (ISS ≥ 15), se pojavi pri manjšem odstotku hudo poškodovanih bolnikov (18 %) v primerjavi s FS, ki ga opazimo kar pri 46 % poškodovancev (10).

»*Ustavljena fibrinoliza*« je povezana z makrotrombozami, ki se klinično kažejo kot možganska kap, globoka venska tromboza in pljučno embolijo. Poleg makrovaskularnih tromboz so prisotne tudi mikrotromboze, ki vodijo v multiorgansko odpoved in smrt.

Mehanizem zaustavitve fibrinolize FS naj bi bil masivno sproščanje PAI-1. PAI-1 je v plazmi v treh oblikah:

- prosti aktivni PAI-1,
- neaktivni PAI-1 v kompleksu s t-PA in
- latentni PAI-1 (neaktivna konformacija PAI-1).

PAI-1 se sintetizira v hepatocitih in endotelijskih celicah. Po aktivaciji trombocitov s trombinom se iz α-granule trombocitov sprostijo večje količine PAI-1 v obtok.

Za natančno opredelitev povezave med inhibicijo tPA zaradi PAI-1 iz aktiviranih trombocitov in zaustavitvijo fibrinolize/FS, bodo potrebne še nadaljnje študije.

OSKRBA POLITRAVMATIZIRANEGA POŠKODOVANCA

Kljub številnim in pomembnim izboljšavam pri oskrbi politravmatiziranega poškodovanca nekontrolirana krvavitev ostaja pomemben klinični problem in v 12 % vzrok smrti, ki bi se jih lahko preprečilo (10). Oskrba se mora začeti že takoj na terenu. Najboljše strategije za obseg oskrbe na terenu (popolna ali le najnujnejše) pri topi/ostri poškodbi, dolgotrajnem izvlečenju poškodovanca še niso popolnoma dorečene. S študijami je dokazano, da huda krvavitev v abdomen lahko povzroči smrt hitro in smrtnost narašča za 1% za vsakih 3 min podaljšanja do urgentne laparatomije-damage control laparatomy(30). Določene skupine poškodovancev (poškodba prsnega koša) pa naj bi imele večjo možnost preživetja z ustrezno in dokončno oskrbo dihalne poti in morebitno torakalno drenažo že na terenu in šele nato transport v ustrezno ustanovo.

Dve veliki študiji sta bili izvedeni s področja uporabe raztopljene plazme že med transportom v bolnišnico pri hemoragičnem šoku zaradi politravme. COMBAT (Control of Major Bleeding After Trauma trial) ni pokazal izboljšanja preživetja z uporabo plazme v primerjavi z uporabo 0.9% NaCl pri hemoragičnem šoku med transportom z reševalnimi vozili (krajši čas). V nasprotju pa je PAMPer (Prehospital Air Medical Plasma trial) dokazala, da uporaba stopljene plazme med helikopterskim transportom pomembno zmanjša 30-dnevno smrtnost poškodovancev v hemoragičnem šoku (za 10%) (31).

Traneksaminska kislina (TXA)

Multicentrična, randomizirana študija CRASH-2 (Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage-2) je ocenjevala vpliv TXA na smrtnost, trombembolične zaplete in potrebe po transfuziji pri poškodovancih. Rezultati so pokazali majhno a signifikantno zmanjšanje 28 dnevne smrtnosti (1,5%) pri poškodovancih, ki so prejeli TXA, medtem ko se je smrtnost zaradi krvavitve zmanjšala za 0,8%. TXA je bila sprejeta kot pomemben antifibrinolitik in dodana vsesplošno v protokole oskrbe poškodovancev. Največjo učinkovitost TXA so po podatkih potrdili pri selektivni aplikaciji hudo poškodovanim (ISS≥30) že med predbolnišnično obravnavo (znotraj 3h po poškodbi).

Kot že prej omenjeno imajo poškodovanci lahko različne motnje fibrinolize, vse od hiperfibrinolize do hipofibrinolize in popolne zaustavitve fibrinolize. Pri poškodovancih, ki imajo zmanjšano fibrinolizo vendar še v fizioloških okvirjih, ima aplikacija TXA lahko negativne učinke. Lahko poveča smrtnost ali vodi do popolne zavore fibrinolize. Zato neselektivna uporaba traneksaminske kisline ni indicirana (26).

Damage control resuscitation/oživljanje z omejevanjem škode

DCR je princip oskrbe bolnika, ki vključuje čimprejšnjo kontrolo krvavitve, hipotenzivno resuscitacijo, izogibanje pretirane uporabe kristaloidov in koloidov, preprečevanje in korekcija acidoze, hipotermije in hipokalcemije ter hemostatska resuscitacija. Kontrola krvavitve je osrednji ukrep. Krvavitev je potrebno ugotoviti (klinična slika, ultrazvok, CT angiografija) in čimprej ustaviti s kirurško ali radiološko intervencijo (angiografska embolizacija).

Hemostatska resuscitacija vključuje zgodnjo uporabo krvnih komponent. Lahko se uporablja polna kri, posamezne komponente v vnaprej določenem uravnoteženem razmerju (KE:SZP:TR=1:1:1) ali aplikacija posameznih komponent na osnovi potrebe ocenjene z viskoelastičnimi testi (goal directed).

V našem okolju ne uporabljamo polne krvi (ni na voljo), zato se bom osredotočila na preostala dva principa hemostatske resuscitacije - DCR.

Fiksno, v naprej določeno razmerje med komponentami in protokol masivne transfuzije;

PROPPR (Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios trial) študija je pri nadomeščanju krvnih komponent v razmerju KE : SZP : Tr = 1 : 1 : 1, za reanimacijo bolnika v hemoragičnem šoku, dokazala znižano umrljivost zaradi izkrvavitve (v 24H) v primerjavi z nadomeščanjem v razmerju KE : SZP : Tr = 2 : 1 : 1. V obeh skupinah so trombocitno plazmo aplicirali najprej nato izmenično nadaljevali zaplikacijo KE in SZP (5).

Z nadomeščanjem eritrocitov omogočimo ponovno vzpostavitev ustrezne kapacitete za transport kisika. Transfuzija plazme zagotavlja faktorje strjevanja krvi in zmanjša poškodbo endotelija. Delno k zaščiti endotelija prispeva tudi fibrinogen in druge plazemske beljakovine. Natančen mehanizem ni pojasnjen. Hipofibrinogenemija je pri hemoragičnem šoku prisotna in pomembno vpliva na slabši izhod zdravljenja. Zato je zgodnje nadomeščanje fibrinogena indicirano in sprejeto v protokole oskrbe pacientov v hemoragičnem šoku. Trombociti in fibrinogen imajo pomembno vlogo pri primarni in sekundarni hemostazi, brez njih ni strjevanja krvi.

Protokol masivne transfuzije vsebuje navodila o količini posameznih krvnih pripravkov, o razmerju med njimi in o načinu ter časovnih okvirih dostave pripravkov. V študijah (večinoma retrospektivnih) je bila dokazana znižana 24-urna in 30-dnevna smrtnost in hkrati dejansko manjša poraba krvnih pripravkov v ustanovah, ki uporabljajo protokole masivne transfuzije.

Ciljno usmerjeno DCR

Viskoelastični testi (ROTEM, TEG) so preiskave, ki omogočajo hitro diagnostiko motenj sekundarne hemostaze. Za preiskavo se uporabi polna kri (v nasprotju s konvencionalnimi klasičnimi testi strjevanja krvi, kjer se uporabi samo plazma). Z viskoelastičnimi testi vidimo grafični prikaz nastajanja krvnega strdka v realnem času. Razvidna je hitrost nastajanja krvnega strdka, kvaliteta in stabilnost strdka ter kakšna je fibrinoliza. Je metoda, ki izmeri in prikaže posamezne stopnje koagulacije iz polne krvi.

Medtem ko nam kompleksnega vpliva endotelija na hemostazo ne prikažejo niti klasični/konvencionalni testi koagulacije kot tudi ne viskoelastični testi (ROTEM, TEG).

Zelo dobro in hitro lahko ocenimo pomanjkanje trombocitov, koagulacijskih faktorjev in fibrinogena, fibrinolizo in tudi morebitno zaustavitev fibrinolize (v odstotkih). Z interpretacijo viskoelastičnih testov lahko nadomeščamo posamezne komponente hemostaze, ki primanjkujejo - **goal directed**. Že iz delnih grafičnih rezultatov lahko napovemo morebitno ciljano potrebo po plazmi ali krioprecipitatu. Potrebo po masivni transfuziji viskoelastični testi prej in natančneje napovejo kot klinična presoja ali konvencionalni testi.

V primeru nezgodne poškodbe možganov, kjer sumimo na koagulopatijo zaradi disfunkcije trombocitov ob normalni številčni vrednosti trombocitov, s to metodo ovržemo ali potrdimo sum in temu ustrezno nadalje ukrepamo.

Nekateri novejši viskoelastični testi so specifični za direktni oralne antikoagulante (DOAC). S specifičnimi reagenti grafično prikažejo učinek DOACa in morebiten vpliv na krvavitev. Na osnovi rezultata in interpretacije je možna natančnejša uporaba antidotov in druge podporne terapije.

Pri poškodovancih s koagulopatijo zaradi hiperfibrinolize, je potrebna aplikacija TXA čimprej (znotraj 3 h po poškodbi). Vendar empirična uporaba TXA lahko pri poškodovancih, ki nimajo hiperfibrinolize, povečajo nevarnost potencialne TXA inducirane venske trombembolije in posledične multiorganske odpovedi. Z uporabo viskoelastičnih testov lahko pri »mejnih« primerih fibrinolizo potrdimo ali ovržemo zelo hitro in v primeru potrebe z aplikacijo TXA ne zamujamo.

Uporaba viskoelastičnih testov pri oživljanju z omejevanjem škode (DCR) izboljša preživetje in zmanjša potrebo po transfuziji krvnih komponent (32).

Oživljanje/resuscitacija s koncentrati

Manjkajoče faktorje strjevanja krvi lahko nadomeščamo tudi s koncentrati. Koncentrat štirifaktorskega protrombinskega kompleksa (4F-PCC) je frakcioniran, toplotno obdelan, nanofiltriran, liofiliziran, neaktiviran plazemski izdelek, narejen iz človeške plazme. 4F-PCC vsebuje štiri od vitamina K odvisne koagulacijske faktorje II, VII, IX in X ter protein C in protein S. Antikoagulantne aktivnosti proteina C in proteina S uravnavajo prokoagulantno aktivnost PCC in zmanjšajo pojavnost trombemboličnih zapletov, povezanih s tem izdelkom.

Hipofibrinogenemija in povečana razgradnja fibrinogena sta pomembni značilnosti poškodbene koagulopatije (TIC). Fibrinogen je običajno prvi faktor, ki doseže kritično nizke ravni pri travmatski krvavitvi. Prisotnost hipofibrinogenemije ob sprejemu v bolnišnico napoveduje potrebo po transfuziji in je povezana s povečanjem obolevnosti in umrljivosti (33). V številnih študijah je bilo dokazano, da lahko topni fibrinogen/koncentrat fibrinogena, ki ga dajemo zgodaj med oživljanjem, izboljša stabilnost strdka in prepreči znatno zmanjšanje plazemskega fibrinogena (34).

Obstaja več plazemskih koncentratov fibrinogena za zdravljenje pridobljene hipofibrinogenemije. Faktor XIII je prisoten v različnih izdelkih v različnih koncentracijah. Nedavne študije kažejo, da je kombinacija fibrinogena in faktorja XIII zelo učinkovita pri zagotavljanju največje trdnosti strdka. Faktor XIII zagotavlja večjo odpornost strdka na hiperfibrinolizo in učinkovitejšo trombocitno vlogo pri retrakciji strdka. Terapija z dajanjem visokih odmerkov FXIII ima pomemben klinični učinek pri hudi travmi. Dajanje velikega odmerka faktorja XIII povzroči učinkovito hemostazo za TIC tako in vitro kot pri modelih hemoragičnega šoka pri podganah (35).

Krvaveč poškodovanec in antikoagulantna terapija

V zadnjih desetletjih se je uporaba antikoagulantne terapije močno povečala in posledično se je povečalo tudi število poškodovancev, ki so na antikoagulantni terapiji.

V oskrbi takšnih poškodovancev je potrebno čim hitreje ugotoviti, katero vrsto terapije prejema, kdaj je prejel zadnjo dozo in temu primerno prilagoditi terapijo. S posameznimi testi lahko določimo aktivnost oziroma učinkovitost prejete terapije in pri pomembni krvavitvi učinek nemudoma nevtraliziramo. Za merjenje učinkovitosti od vitamina K odvisnega antikoagulanta uporabimo INR (International Normalized Ratio) in učinek nevtraliziramo s PCC in vitaminom K. V primeru uporabe direktnih oralnih antikoagulantov (apixaban, rivoroxaban, dabigatran) so nam lahko v pomoč specifični testi dTČ (diluiran trombinski čas) in test aktivnosti anti-Xa, ki pa v večini ustanov niso na voljo ves čas. Na voljo so tudi specifični viskoelastični testi, ki prikažejo učinek direktnega trombinskega inhibitorja – dabigatrana ali inhibitorjev faktorja Xa – rivoroxaban, apixaban.

Detekcija in nevtralizacija učinkov novejših oralnih antikoagulantov še vedno ostaja velik izziv, predvsem v urgentnih in kritičnih situacijah. Svetuje se nevtralizacija učinkov oralnih antikoagulantov s kombinacijo TXA (15 mg/kg) in PCC (25-50 enot/kg).

V primeru življenja ogrožajoče krvavitve je indicirana uporaba idarucizumaba (5g intravenozno) kot antidota dabigatrana. Antidot za faktor-Xa je andexanet alfa, ki pa pri nas še ni registriran.

Podporna terapija

Poleg poprave koagulacijskih in hemostatskih neravnovesij, nadomeščanja koagulacijskih faktorjev je potrebno pri oskrbi poškodovancev zagotoviti ustrezno ventilacijo in oksigenacijo, primerno perfuzijo tkiv, popravljati elektrolitna neravnovesja (kalcij, kalij, klor, magnezij). Posebno pozornost je potrebno nameniti preprečevanju hipotermije in korekciji acidoze.

ZAKLJUČEK

Hude poškodbe in krvavitve povzročajo različne motnje koagulacije in fibrinolize. Tvorba strdkov in fibrinoliza sta dva zelo kompleksna medsebojno povezana sistema. V tem procesu sodelujejo številni plazemski proteini in endogeni inhibitorji, ki reagirajo z normalnim žilnim endotelijem ter endotelijem in subendotelijem na mestu poškodbe.

Strategije oskrbe poškodovancev v hemoragičnem šoku so se z leti spreminjale. Z razvojem naprednih ob-posteljnih testov, kot so viskoelastične metode, se je oskrba koagulopatskih poškodovancev usmerila v hitro in ciljno usmerjeno nadomeščanje izgub.

Poškodovance obravnavamo po principih oživljanja z omejevanjem škode (angl. Damage control resuscitation, DCR). Novejši protokoli DCR bodo verjetno svetovali še izrazitejšo uporabo specifičnih koncentratov kot so fibrinogen ali PCC, namesto alogenih komponent krvi.

Motnje strjevanja krvi povzročene s poškodbo (TIC) se lahko izražajo kot hipokoagulativno ali hiperkoagulativno (trombotično) stanje. Natančni opisi mehanizmov odgovornih za večino teh pridobljenih hemostatskih okvar so še nepopolni. Morebitno specifično zdravljenje motenj mikrocirkulacije pri hemoragičnem šoku bo verjetno povzročilo spremembe sedanjega principa oživljanja z omejevanjem škode.

LITERATURA / REFERENCES

1. Paffrath T, Lefering R, Flohé S. How to define severely injured patients?—An Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. Injury. 2014;45:64–69.

2. American College of Surgeons. ATLS – Advanced Trauma Life Support. 10th ed. Chicago: ACS;2018.

3. Oyeniyi BT, Fox EE, Scerbo M, et al. Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center: Impact of a bleeding control bundle of care. Injury. 2017;48:5–12.

4. Fröhlich M, Mutschler M, Caspers M, et al. Trauma-induced coagulopathy upon emergency room arrival: Still a significant problem despite increased awareness and management? Eur. J. Trauma Emerg. Surg. 2019;45:115–124.

5. PROPPR Study Group. JAMA. 2015;313(5):471-482.

6. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, Johansson PI, Stanworth S, Thiemermann C, Brohi K. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. J Thromb Haemost. 2010; 8:1919-1925.

7. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. Injury. 2007;38:298-304.

8. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma. 2003;55:39-44.

9. Moore EE, Knudson MM, Jurkovich GJ, Fildes JJ, Meredith JW. Emergency traumatologist or trauma and acute care surgeon: decision time. J Am Coll Surg. 2009; 209:394-395.

10. Fecher A, Stimpson A, Ferrigno L, Pohlman TH. The Pathophysiology and Management of Hemorrhagic Shock in the Polytrauma Patient. J Clin Med. 2021;10(20):4793.

11. Maegele M, Schöchl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. Shock. 2014;41(Suppl 1):21–5.

12. Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. Anaesthesia. 2015;70(Suppl 1):96–101 e132-104.

13. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen M, Johansson PI, Røislien J, Eken T, Næss PA, Gaarder C. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. Crit Care. 2014;18(2):R52.

14. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: Initiated by hypoperfusion: Modulated through the protein C pathway? Ann. Surg. 2007;245:812–818.

15. Gonzalez Rodriguez E, Ostrowski SR, Cardenas JC, Baer LA, Tomasek JS, Henriksen HH, Stensballe J, Cotton BA, Holcomb JB, Johansson PI, et al. Syndecan-1: A Quantitative Marker for the Endotheliopathy of Trauma. J. Am. Coll. Surg. 2017;225:419–427.

16. Johansson P, Stensballe J, Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness—A unifying pathophysiologic mechanism. Crit. Care. 2017;21:25.

17. Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. Nat. Immunol. 2018;19:327–341.

18. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fifth edition. Crit. Care. 2019;23:98.

19. Windelov NA, Sorensen AM, Perner A, Wanscher M, Larsen CF, Ostrowski SR, Johansson PI, Rasmussen LS. Platelet aggregation following trauma: A prospective study. Blood Coagul. Fibrinolysis. 2014;25:67–73.

20. Wohlauer MV, Moore EE, Thomas S, Sauaia A, Evans E, Harr J, Silliman CC, Ploplis V, Castellino FJ, Walsh M. Early platelet dysfunction: An unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. J. Am. Coll. Surg. 2012;214:739–746.

21. Sillen M, Declerck PJ. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI): An Updated Narrative Review. Int. J. Mol. Sci. 2021;22:3670.

22. Mengoli C, Franchini M, Marano G, Pupella S, Vaglio S, Marietta M, Liumbruno GM. The use of fibrinogen concentrate for the management of trauma-related bleeding: A systematic review and meta-analysis. Blood Transfus. 2017;15:318–324.

23. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M., Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: Differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. J. Trauma. 2009;67:125–131.

24. Foldesi M, Merkei Z, Ferenci T, Nardai G. Fibrinogen level at hospital admission after multiple injury correlates with BMI and is negatively associated with the need for transfusion and early multiple organ failure. Injury. 2021;52((Suppl. 1)):S15–S20.

25. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015;29:17–24.

26. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, Banerjee A, Sauaia A. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. J. Trauma Acute Care Surg. 2014;77:811–817.

27. Liras IN, Cotton BA, Cardenas JC, Harting MT. Prevalence and impact of admission hyperfibrinolysis in severely injured pediatric trauma patients. Surgery. 2015;158:812–818.

28. Cotton BA, Harvin JA, Kostousouv V, Minei KM, Radwan ZA, Schochl H, Wade CE, Holcomb JB, Matijevic N. Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. J. Trauma Acute Care Surg. 2012;73:365–370.

29. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, Pittet JF. Acute Coagulopathy of Trauma: Hypoperfusion Induces Systemic Anticoagulation and Hyperfibrinolysis, The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. 2008;64(5):1211-1217.

30. Clarke JR, Trooskin SZ, Doshi PJ, Greenwald L, Mode CJ. Time to laparotomy for intra-abdominal bleeding from trauma does affect survival for delays up to 90 minutes. J. Trauma. 2002;52:420–425.

31. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, Yazer MH, Triulzi DJ, Early-Young BJ, Adams PW, Daley BJ, Miller RS, Harbrecht BG, et al. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. N. Engl. J. Med. 2018;379:315–326.

32. Brill JB, Cotton BA, Brenner M, Duchesne J, Ferrada P, Horer T, Kauvar D, Khan M, Roberts D, Ordonez C, et al. The Role of TEG and ROTEM in Damage Control Resuscitation. Shock. 2021;56(1):52-61.

33. Nakamura Y, Ishikura H, Kushimoto S, Kiyomi F, Kato H, Sasaki J, Ogura H, Matsuoka T, Uejima T, Morimura N, et al. Fibrinogen level on admission is a predictor for massive transfusion in patients with severe blunt trauma: Analyses of a retrospective multicentre observational study. Injury. 2017;48:674–679.

34. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, Gruber G, Schmid S, Friesenecker B, Lorenz IH, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): A single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. Lancet Haematol. 2017.

35. Nagashima F, Inoue S, Koami H, Miike T, Sakamoto Y, Kai K. High-dose Factor XIII administration induces effective hemostasis for trauma-associated coagulopathy (TAC) both in vitro and in rat hemorrhagic shock in vivo models. J. Trauma Acute Care Surg. 2018;85:588–597.



21

STATE-OF-THE-ART PATIENT BLOOD MANAGEMENT

AUTHOR:

Kai Zacharowski

Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine & Pain Therapy, University Hospital Frankfurt, Germany

E-Mail: Kai.Zacharowski@kgu.de

KEYWORDS:
anemia; patient blood management

ABSTRACT
Patient Blood Management (PBM) is a patient-centered interdisciplinary approach with the timely application of evidence-based medical and surgical interventions designed to maintain patients own blood mass. Based on the possibilities to strengthen and to preserve patients' own blood mass and to enable safe handling of donor blood, the World Health Assembly (WHA 63.12)1 endorsed PBM, requesting the World Health Organization to provide its member states with training on the safe and rational use of allogeneic blood products and implementation of transfusion alternatives in 2010. Many PBM programs have evolved incrementally; however, PBM is most successful when multiple interventions are combined. PBM is intended to reduce 3 major risks: anemia, blood loss and red blood cell (RBC) transfusion.

ANEMIA
Before surgery, about 30% of surgery patients have anemia with an increased risk of RBC transfusions, complications and postoperative mortality. Since anemia in many of these patients is based on a treatable iron deficiency, it is fundamentally crucial to identify anemic patients and/or iron deficient patients at an early stage (2 to 4 weeks before surgery).

BLOOD LOSS
The prevention and minimization of unnecessary blood losses is essential to counteract the occurrence of hospital-acquired anemia such as:

- reduction of the number of blood withdrawals to the necessary minimum,
- use of blood sampling tubes with the smallest volume sufficient for the analysis (e.g. use of smaller tube sizes or minimising the filling level of the tubes),
- avoidance of discarding diluted blood residues in withdrawal syringes by using closed blood sampling systems.

RBC TRANSFUSION
The objective of RBC transfusion is the assurance of a sufficient global oxygen supply and the avoidance of potential complications, which might be associated with acute anemia. However, a transfusion is the last resort in the treatment of anemia if a causal therapy of the anemia had not been possible or satisfactory before. Novel data suggest a safe corridor of a hemoglobin of 7-9 g/dl in clinical medicine. A restrictive transfusion regime in cardiac surgery patients suggested a benefit in comparison to a more liberal transfusion strategy.

STUDY (1)
In a prospective, multicenter study, surgical inpatients from four German University Hospitals (Frankfurt, Bonn, Kiel and Muenster) a total of 129,719 patients discharged between July 2012 and June 2015 with different inclusion periods for pre-PBM (54,513 patients) and PBM (75,206 patients) were analyzed. The primary endpoint (which was to show non-inferiority of the PBM cohort) was 6.53% in the pre-PBM versus 6.34% in

the PBM cohort. The non-inferiority aim was achieved (P < 0.001). Incidence of acute renal failure decreased in the PBM cohort (2.39% vs 1.67%; P < 0.001, regression model). The mean number of RBC transfused per patient was reduced by approximately 20% (P < 0.001). The implementation of PBM can be achieved even in large hospitals without impairment of patient's safety.

LITERATURA / REFERENCES

1. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, Wittmann M, Gruenewald M, Fischer D, Baumgarten G, Renner J, Van Aken HK, Weber CF, Mueller MM, Geisen C, Rey J, Bon D, Hintereder G, Choorapoikayil S, Oldenburg J, Brockmann C, Geissler RG, Seifried E, Zacharowski K; PBM-study Collaborators. Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome: A Prospective, Multicenter Cohort Study With a Noninferiority Design. Ann Surg. 2016 Aug;264(2):203-11. doi: 10.1097/SLA.0000000000001747.



22

ALI SO KRVAVITVE KOT ZAPLET REGIONALNE ANESTEZIJE PRECENJENE ALI NE?

WHY IS BLEEDING RISK OVERESTIMATED IN REGIONAL ANAESTHESIA, OR IS IT?

AVTOR:

Ivan Kostadinov

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: ivan.kostadinov@kclj.si

KLJUČNE BESEDE:
regionalna anestezija in antikoagulantna zdravila, spinalni hematom, epiduralni hematom, hemoragični zapleti

KRATEK POVZETEK:
Tvorba hematoma je potencialni zaplet nevroaksialnih in perifernih živčnih blokov, z značilno večjo incidenco pri bolnikih na antitrombotični terapiji, starejših s številnimi pridruženimi boleznimi ali z znanimi motnjami strjevanja krvi.

Obstoječe smernice za področno anestezijo pri bolnikih na antitrombotični terapiji predstavljajo koristno orodje za zmanjševanje tveganja nastanka hematoma.

Potrebna je individualna analiza tveganja in koristi pri posameznem bolniku, z upoštevanjem delovanja posameznih organskih sistemov, posebnosti nevroaksialnega ali perifernega živčnega bloka ter specifične farmakokinetike in farmakodinamike posameznih zdravil, ki spreminjajo proces koagulacije.

IZVLEČEK
Zdravstveni delavci se danes vse pogosteje soočajo z bolniki na različnih antikoagulantnih shemah zdravljenja, naročenimi na različne kirurške posege. Ti pacienti so po navadi starejši in s številnimi pridruženimi boleznimi. Glede na to, da je področna anestezija pogosto metoda izbora pri teh bolnikih, se anesteziologiji srečujejo s potencialnimi zapleti kot tvorba spinalnega ali obživčnega hematoma. Normalizacija koagulacijske funkcije je potrebna za preventivo hemoragičnih zapletov področne anestezije, kar je dosegljivo s prekinitvijo antitrombotičnih zdravil v točno določenem časovnem obdobju pred posegom glede na specifično farmakokinetiko in farmakodinamiko posamezne učinkovine. Bolniki z okrnjeno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo posebno pozornost, saj je pri njih potrebno daljše časovno okno pred postopkom področne anestezije ali nadaljevanje antitrombotične terapije po posegu. Določanje bolnikove koagulacijske funkcije in aktivnosti antitrombotičnih učinkovin je v določenih primerih potrebno pred izborom področne anestezije. Številna nacionalna in mednarodna združenja so že izdala svoje smernice za področno anestezijo ob antitrombotičnem zdravljenju. Ta priporočila so orodje v pomoč kliniku, ne pa absolutna pravila. Vedno je potrebno presoditi glede na posamezen tip živčne blokade in bolnikove dejavnike tveganja za krvavitev. Evropsko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino ter Evropsko združenje za regionalno anesteziologijo sta nedavno objavila smernice za regionalno anestezijo pri bolnikih na antitrombotični terapiji. Posebna dodana vrednost teh smernic je dejstvo, da ponujajo odgovor na številna specifična klinična vprašanja in poleg tega razvrščajo različne periferne živčne bloke glede na njihovo tveganje za hemoragične zaplete. Pri bolnikih na antitrombotičem zdravljenju, morajo anesteziologi upoštevati podatke o bolnikovem individualnem tveganju za krvavitev ob področni anesteziji, značilnosti posameznega živčnega bloka glede na tveganje za krvavitev in trombembolične zaplete ob prekinitvi antitrombotičnega zdravljenja ter koristi posameznega postopka področne anesteziologije. Poleg tega je potrebno upoštevati dejstvo, da je tveganje za hemoragične zaplete med regionalno anestezijo in tveganje trombotičnih zapletov po posegu ne bo nikoli povsem izničeno kljub strogem upoštevanju obstoječih smernic in strategij preventive.

KEYWORDS:
regional anaesthesia and anticoagulants; spinal hematoma; epidural hematoma; hemorrhagic complications

SHORT SUMMARY:

Hematoma formation after neuraxial and peripheral nerve blocks is a potential complication and incidence increases in patients on antithrombotic drugs, underlying coagulopathy and aging patients with comorbidities.

Existing guidelines for regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs are very useful tool for how to reduce the risk of hematoma formation during regional anaesthesia procedure.

Patient's individual risk-benefit analysis should always be done, taking in consideration patient's organ function, neuraxial or peripheral nerve block characteristics and pharmacokinetic and pharmacodynamics of the drugs altering the coagulation process.

ABSTRACT

Healthcare providers face with patients on different coagulation altering drugs, scheduled for surgical procedures, more often than in the past. Those patients are usually older and with comorbidity. As regional anaesthesia is very often the best choice for those patients, anaesthesiologists face with the potential problem of spinal or perineural hematoma formation. Return of normal coagulation function is necessary for preventing hemorrhagic complications during regional anaesthesia, which is achieved with discontinuing the antithrombotic drugs for exact period of time connected to drugs' pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. In patients with altered renal or hepatic function additional attention is needed, in terms of longer time interval before the regional anaesthesia procedure or continuing with the antithrombotic therapy after the procedure. Measuring the patients' coagulation status and antithrombotic drug activity is sometimes necessary before deciding to go with regional anesthesia procedure. Many national and international societies have already written recommendations for regional anaesthesia. These recommendations are meant to be a tool for guiding clinicians, but not absolute rule. Always individual procedure and patient related risk stratification should be done. The European Society of Anaesthesiology and Intensive Care and the European Society of Regional Anaesthesia have recently published practical guidelines on regional anaesthesia in patients receiving antithrombotic drugs. The special value of this guidelines are answers to several clinical questions affecting daily clinical practice and also stratification of different peripheral nerve blocks regarding to the risk of hemorrhagic complications. Anesthesiologists should use data from patient's individual bleeding risk, nerve block characteristics related to bleeding risk, risk from thromboembolic complications and benefit from the regional anesthesia procedure, while dealing with patients on drugs altering the coagulation process. It should be also noted that the risk of hemorrhagic complications during regional anaesthesia and the risk of thrombosis will never be completely eliminated even with strict existing guidelines and prevention strategies are followed by the clinicians.

INTRODUCTION

Life expectancy in Western population progressively increases, and because of that, healthcare providers face with aging population more often that in the past. As the prevalence of cardiovascular and cerebrovascular disease in this population is high, so is the frequency of prescription of anticoagulant (AC) and antithrombotic drugs (AT) for prophylactic or therapeutic purposes (1). In some developed countries the prescription rate of antithrombotic therapy is rising at 7% per annum, and according to some literature data, approximately 10%

of patients that require direct oral anticoagulant (DOAC), DOAC will need to be discontinued for an elective procedure, which is usually accompanied by some regional anesthesia procedure as a main type of anesthesia or for postoperative pain control (2) (3). With the emergence and popularization of ultrasound guided regional anesthesia, anesthesiologists worldwide developed many new peripheral nerve block techniques (anterior quadratus lumborum block, pectoralis and serratus plane blocks, abdominal plane blocks, low adductor canal block etc.) that lowered the frequency of neuraxial needle placement. Advantages of regional anesthesia comparing with general anesthesia alone in aging patients are well known: reduced intensive care admissions, reduced length of stay in the hospital, decreased surgical site infection, thromboembolic events, blood transfusion, pulmonary complications (4). With this constellation of facts, it is not surprising that in scope of improving patient safety, many national societies had already written their recommendations for regional anaesthesia practice in patients on drugs that interfere with the coagulation process. These recommendations are meant to be a framework guiding and helping clinicians, but not absolute rule. Individual procedure related bleeding risk and risk stratification, can facilitate improved decision by the clinician. Latter stated the need for evidence or consensus-based risk assessment of neuraxial, peripheral or fascial plane blocks in patients on AC and/or AT. The final decision is always left to the clinical judgement, adjusted to the exact patients' status, balancing between risk of bleeding and thromboembolic events. As a result of often limited clinical data, national and international recommendations are mostly based on expert consensus. Hence, they should not be taken as a standard of care but rather serve as a tool for the clinicians for risk assessing during providing regional anesthesia in anticoagulated patient.

Statistically observed, clinically relevant hemorrhagic events during regional anesthesia are rare. But this does not allow us minorize the potential problem. These complications are sub reported and can lead to catastrophic consequences. Therefore, every prevented hemorrhagic complication during regional anaesthesia is of paramount importance.

A thorough discussion of all published guidelines is beyond the scope of this article.

OVERESTIMATED PROBLEM IN THE PAST, BUT NOT NOWADAYS

Development of regional anesthesia with combination of opioid-sparing analgesia techniques and Enhanced Recovery After Surgery protocols, lead to its more frequent use worldwide. Old multimorbid populations mostly benefit from regional anesthesia (neuraxial or peripheral nerve blockade), but these patients are very often on AC or/and AT therapy prescribed for different indications. These situations became routine practice for anesthesiologists. They are the ones standing between the prescribing physician of the AC or AT drugs and the patient, managing the risks of possible hemorrhagic (epidural hematoma, perineural soft tissue hematoma etc.) and thromboembolic complications.

Spinal injury or peripheral nerve injury as a complication of epidural or perineural hematoma formation accordingly, after regional anesthesia procedure can be devastating for the patient. These complications can lead to temporary or permanent neural damage. Anticoagulated patients can be at high risk for developing such complications. Because spinal hematoma is a very rare complication, it is practically impossible to perform a prospective study for more exact determination of its incidence. Also, the incidence of neurological sequelae resulting from a hematoma associated with neuraxial anaesthesia is not really known. Based on the literature, the incidence of spinal hematoma varies from 1 in 150 000 and 1 in 220 000 patients for epidural and spinal anaesthesia respectively (5). Some other authors estimated that the actual incidence might be lot higher as 1 in 3000 in elderly women undergoing knee arthroplasty (6). Other epidemiologic surveys and case series like one

by Vandermeulen et al (7) show an increased risk with AC or AT drugs, as 68% of the spinal hematomas were associated with epidural or spinal anesthesia were in patients with some type of hemostatic abnormality caused by AC or AT. Although different classes of anticoagulant drugs have their own way of affecting the coagulation process, all the drugs that interfere with the coagulation can lead to bleeding in the vertebral canal after neuraxial anesthesia or perineurally after peripheral nerve blocks. The most often involved are unfractionated heparin (UH) and low-molecular-weight heparins (LMWHs). The situation gets more complicated when there is also presence of other risk factors for hemorrhagic events like advanced age, bloody and/or multiple punctures, Bechterew's disease, spinal stenosis (8)(9)(10). One has to consider all these factors when dealing with patients on AC and/or AT in which regional anesthesia procedure is as option for surgical anesthesia or pain control from which the patient would benefit the most. Vast majority of the patients on anticoagulants are older with already impaired renal and liver function. As most of the AC and AT are eliminated from the body through the kidney, it is to be expected that renal insufficiency will prolong the anticoagulant effects of this drugs and thereby increase the risk for hematoma formation during regional anesthesia procedures, especially if no dose adjustments is performed. A closed claims analysis by Kent et al. (11) for claims that arise from perioperative care of orthopedic patients, 9 of 10 patients that developed spinal hematoma were on anticoagulants. One of the hematomas related to spinal anesthesia occurred when the anesthesia provider was unaware that the patient had received enoxaparin because of charting problems. The other occurred after a spinal anesthetic was chosen for a patient with borderline platelet number (90,000 $10^3/\mu L$) and recent use of acetylsalicylic acid. Nine of the patients were receiving at least one anticoagulant medication and four were taking combinations of anticoagulants. There were five claims in this review in which a neuraxial hematoma occurred where the American Society of Regional Anesthesia (ASRA) guidelines were not followed. The main issue in the claims, where the ASRA guidelines were not followed, was the timing of epidural catheter removal (11). Another closed claims analysis from ten year period (2007-2017) in the Netherlands and USA, shows potential preventable causes of errors in the time intervals of withholding or restarting the AC or AT drug to be reason for hematoma formation related to neuraxial procedure or catheter removal in 10 cases of closed climes (14%) (12).

Even though hemorrhagic complications after regional anesthesia procedures are rare, clinicians providing regional anesthesia should use all the knowledge and data towards prevention of this potentially catastrophic events. Haemostatic function should be carefully assessed, and correction to normal or accepted values (national or/and international) should be done before performing nerve block with a high risk of bleeding.

Many national or international guidelines and articles have their main subject of interest anticoagulation risk with regional anesthesia (13) (14) (15) (6). These guidelines are not to be taken as a standard of care but rather to serve as a resource for anesthesiologists assessing the risk and benefits of different types of regional anesthesia. Some of them classify the common regional anesthesia procedures according to the potential risk of serious bleeding. Other review guidelines describe anticoagulation regimens based on the risk of the exact regional anesthesia or pain procedure (16) (17). Usually the regional anesthesia procedures in these guidelines are categorized as low-risk, intermediate-risk, and high-risk. As the classification of the procedures in each category in this guidelines was based mainly on expert opinion and often different unprecise and ambiguous taxonomy was used, Tsui BC (18) proposed a scoring system using three categories of consideration to classify any regional anesthesia procedure regarding to the bleeding risk in patient with altered coagulation. Regarding this scoring system, using the three categories, Critical, Intervention and Assess (CIA), bleeding risk can be determined to any procedure (Table 1). Using this scoring system Canadian Anesthesiologists Society (CAS) assembled a panel of seven Canadian experts to classify the risk of bleeding complications associated with regional peripheral nerve and interfascial plane blocks (19). Regarding to this scoring system, in patients with elevated risk of bleeding complications due to any type of drug induced coagulopathy, beside high-quality evidence lacking, the panelists of the CAS, recommended

three risk groups. In low-risk group blocks, bleeding complications are not expected and if the occur they are generally easily managed. In intermediate-risk group blocks, bleeding complications are very possible to occur and panelists recommend that decision to perform a block in patient should be made on a case-by-case basis after evaluating the risks and benefits of the block. They also recommend that the blocks to be performed by experienced anesthesiologist and ultrasound guidance to be used. Additional monitoring should be applied in purpose of early recognition of any bleeding. In the high-risk group blocks, are blocks where bleeding complications can cause significant morbidity or may be difficult to detect. The panelists also recommend that these blocks should be done by very experienced anesthesiologists in exceptional circumstances where the benefits clearly outweigh the increased complication risk.

The European Society of Anesthesiology and Intensive Care and the European Society of Regional Anaesthesia have recently published practical guidelines on regional anaesthesia in patients receiving antithrombotic therapy (14). These guidelines focus on anaesthetic and analgesic blocks in adult population. As it is impossible to organize a prospective double-blind study on topic like how to manage AT before, during and after performing regional anesthesia procedure, experts used all randomized and quasi-randomized comparative trials, observational studies, retrospective studies, reviews, case series and case reports. What gives special value to these guidelines compared to older guidelines (20) is that they take into account several clinical questions affecting daily clinical practice of the anesthesiologists, like: is there any difference in time intervals when ultrasound guidance is used for block puncture, is there any difference in time intervals when low or high doses of AT are used or several AT are used, is there a difference in time intervals between superficial and deep peripheral nerve blocks and is there a difference when monitoring the antithrombotic effects are done and if specific antithrombotic drug reversal agent is used. Authors succeed to develop 40 recommendations relevant to 21 PICO (population/intervention/comparison/outcome) questions, using the GRADE and Delphy process for reaching consensus. In these guidelines authors used the term »procedures« for any needle insertion, blockade, catheter insertion or withdrawal. Spinal or epidural haematoma or peripheral tissue haematoma formation was defined as the clinical outcome. Summarized recommendations and blocks categorization are presented in Table 2 and Table 3.

National and international guidelines determine exact time frame that antithrombotic medication should be stopped before procedure, in correlation with medication plasma half-life and patient renal and hepatic function, this time frames can't be taken like absolute values. High interindividual variations of DOAC's plasma concentration, and poor correlation between the DOAC's plasma concentration and renal function can be found (21). The general pharmacologic principles used for calculating the time intervals from the last low dose of drug intake is two half-life, and four to five half-life for high dose (14). In recent study Douketis et al (22), showed that even though dabigatran was stopped 48 h before a high bleeding risk surgery/procedure in patients with CrCl>50 mL/min, with two additional days if CrCl 30-50 mL/min, in 18.8% of the patients significantly elevated dabigatran levels of 20-40 ng/mL were noted. In 6.1% and 8.8% of the patients, levels of 41-50 ng/mL and >50ng/mL were found respectively. Therefore, for patient safety it would be reasonable in high bleeding risk regional anesthesia blocks, especially in patients with impaired renal function, residual plasma levels of rivaroxaban or dabigatran to be checked (23). When considering regional anaesthesia in anticoagulated patient, not only the drug type and drug dose should be taken into account, but also other physiologic and pathophysiologic factors presence that can interfere with the expected drug pharmacokinetics.

Regional anesthesia is growing faster than ever. In everyday practice anesthesiologists are facing with the situation of balancing between best anesthesia plan for the patient, patient will and patient's coagulation status. Questions that we face before doing regional anesthesia in anticoagulated patient are the time interval before

and after the neuraxial blockade or catheter removal and peripheral nerve blockade or catheter removal. For average regional anesthesia practitioner, national and international guidelines on regional anaesthesia in patients on AT are of great value for his/her armamentarium. While traditional translation of a new research to meaningfully affect bedside care can take up to 17 years, these guidelines can be easily distributed and popularized with smartphone-app (24). Under constant time pressure and stress, this digital technology may help clinicians during calculating time intervals for AT during regional anesthesia procedures. One should also have in mind that these guidelines do not base on prospective trials which are not possible to be done on this problematic. Anesthesiologists should have the holistic principle by considering patients' individual bleeding risk at the puncture site, compressibility of the puncture site, possibility of surgical intervention in hematoma occur, bleeding diathesis present.

Regional anaesthesia and analgesia for many patients is the optimal choice for their surgical procedures. Also, every regional anaesthesia procedure has its own characteristics, and also same block (ex. popliteal block, subarachnoid block) can have different pathway in two different patients. Although delivery of regional anesthesia techniques can be complicated by drugs altering the coagulation process, its benefits should not be forgotten and the bleeding risk should be mitigated with thoughtful implementation of national and international guidelines within framework of each patients' status.

Table 1: Bleeding risk score system (18).

Regional anesthesia procedure bleeding risk score		
Parameter (CIA)	**Score=0**	**Score=1**
Critical	Remote from critical structure	Within or proximal to critical structures (e.g., intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intrathoracic, or pericardial)
Intervention	Preventable or correctable bleeding or hematoma with non-invasive intervention (e.g., compressible location)	Requires invasive intervention to prevent or correct bleeding or hematoma (e.g., non-compressible location)
Assess	Easy to assess bleeding ore hematoma clinically (e.g., superficial site)	Difficult to assess bleeding ore hematoma clinically (e.g., deep site)

Table 2: Management in high bleeding risk blocks (adapted with permission from Kietaibl et al (14)).

High risk of bleeding blocks (neuraxial and deep nerve blocks)a			
Drug and dose	Time from last drug intake to intervention	Target laboratory value at intervention	Time from intervention to next drug dose
VKA	Until target lab value: (about 3 days acenocoumarol; 5 days warfarin	INR normal	

High risk of bleeding blocks (neuraxial and deep nerve blocks)a			
DXA low[b]	24 h rivaroxaban, edoxaban (30 h if CrCl<30 ml/min), 36h apixaban	No testing	
DXA high[b]	72 h or until target laboratory value (until target laboratory value if CrCl<30 ml/min)	DXA level <30 ml/min (alternative: anti-Xa≤0.1 IU/ml)	Low doses: according to guidelines on post-OP VTE prophylaxis[c] (about 8 h – t_{max} = 6 h postop). Consider prolonged time interval after bloody tap[d]
Dabigatran low[b]	48 h	No testing	
Dabigatran high[b]	72 h or until target laboratory value (until target laboratory value if CrCl <50 ml/min)	DTI level <30 ng/ml (alternative: thrombin time in normal range or local laboratory)	High doses: according to guidelines on therapeutic anticoagulation[e] (about 24 h postop)
LMWH low ≤50 IU anti-Xa/kg/day Enoxaparin ≤40 mg/day	12 h (24 h if CrCl <30 ml/min)	No testing	
LMWH high	24 h (48 h if CrCl <30ml/min) or until target lab value (especially if CrCl <30 mi/min)	Anti-Xa ≤ 0.1 IU/ml	VKA, DOAC, LMWH high, UFH high; should not be administered with a catheter in situ
UFH low ≤200 IU/kg/day SC ≤100 IU/kg/day i.v.	4h	No testing	UFH low: 1h for i.v. in cardiovascular surgery
UFH high	Until target lab value (about 6 h if i.v., 12 h if SC)	aPTT or anti-Xa or ACT in normal range of local laboratory	
Fondaparinux low ≤2.5 mg/day	36 h (72 h if CrCl ≤50 ml/min)	No testing	
Fondaparinux high	Until target lab value (about 4 days)	Calibrated anti-Xa ≤ 0.1 IU/ml	

High risk of bleeding blocks (neuraxial and deep nerve blocks)a			
Aspirin low ≤200 mg/ day	0	No testing	Routinely prescribed next time point
Aspirin high	3 days (in normal platelet counts) to 7 days	Consider specific platelet function tests in normal range of local laboratory	6h
$P2Y_{12}$ inhibitor	5 days ticagrelor 5 to 7 days clopidogrel 7 days prasugrel or until target laboratory value		0 h clopidogrel 75mg 24h prasugrel and ticagrelor 2 days clopidogrel 300mg
Aspirin low and anticoagulant	Aspirin: 0 + time interval of specific anticoagulant	Specific laboratory test for combined anticoagulant	Aspirin low: routinely prescribed next time point Combined anticoagulant, antiplatelet drug: according to guidelines on therapeutic anticoagulation, platelet inhibition[e] (about 24 h post OP)
Aspirin low and antiplatelet drug	Aspirin: 0 and time interval of specific antiplatelet drug	Consider specific laboratory test for combined antiplatelet drug	

ACT, activated clotting time; aPTT, activated partial thromboplastin time; CrCl, creatinine clearance; DTI, direct thrombin inhibitor; DXA, direct Xa antagonist; i.v., intravenous; INR, International Normalised Ratio; LMWH, low molecular weight heparin; SC, subcutaneous; UFH, unfractionated heparin; VKA, Vitamin K antagonist. [a]Definition and examples of high bleeding risk blocks are summarized in Table 3. [b]Definitions of low and high DOAC doses are taken from the respective Summary of Product Characteristics (SmPC) for each DOAC drug. [c]For example, ESAIC guidelines on VTE prophylaxis (25). [d]Blood in the needle/catheter. [e]For example EHRA guidelines (26).

Table 3: Categorization of nerve blocks (adapted with permission from Kietaibl et al (14).

	Deep nerve blocks / neuraxial blocks	Superficial nerve blocks
	• Consequence of block-induced bleeding is clinically significant, and may be catastrophic. • Management of bleeding complications is difficult because site may be deep and/or non-compressible. Invasive intervention (surgical control) may be required. • Clinical consequence: Withdrawal of antithrombotic drugs for block-dependent bleeding risk reduction is recommended.	• Consequence of block-induced bleeding with superficial haematoma is of less clinical significance. • Management of bleeding complications is easy, at compressible location, less likely to require invasive intervention to correct. • Clinical consequence: Withdrawal of antithrombotic drugs for block-dependent bleeding risk reduction is not compulsory
	Examples of deep nerve blocks / neuraxial blocks	Examples of superficial nerve blocks / neuraxial blocks
Head, neck	Stellate ganglion Deep cervical plexus Cervical paravertebral	Occipital Peribulbar Sub-Tenon's Superficial cervical plexus
Upper limb	Infraclavicular	Interscalene Supraclavicular Axillary Suprascapular Ulnar, radial, medial (forearm or wrist level)

Thorax	Epidural Thoracic paravertebral	Parasternal intercostal plane (deep, superficial) Serratus anterior (deep, superficial) Erector spinae plane Intercostal Interpectoral plane and pecto-serratus plane
Abdomen, pelvic		Ilioinguinal Iliohypogastric Transversus abdominis plane (TAP) Rectus sheath Genital branch of genitofemoral nerve Pudendal nerve
Lower limb, back	Lumbar plexus Psoas compartment Lumbar sympathectomy Lumbar paravertebral Quadratus lumborum Fascia transversalis Sacral plexus Pericapsular nerve group (PENG) Sciatic (proximal approaches) Spinal Epidural Lumbar paravertebral	Femoral Femoral triangle Adductor canal Sciatic (subgluteal, popliteal level) Fascia iliaca Lateral cutaneous nerve of the thigh Femoral branch of genitofemoral nerve Sural, saphenous, tibial, peroneal (deep, superficial)

Distance between the region of interest (nerves) and the body surface is not a criterion to differentiate between deep and superficial blocks. Distance varies depending on anatomy and BMI. The list is neither definitive nor absolute. Institutional or individual block categorization may vary according to the specific technique applied and to operators' experience and skills. Individual risk-benefit analysis must be made before any block. This is particularly important if the only reason the drug is being withheld is to facilitate regional anaesthesia. Anaesthesiological alternatives (e.g. general anaesthesia) should be considered in patients with high thromboembolic or ischaemic risk where it may be preferable to continue antithrombotic drugs peri-operatively without withdrawal, and in cases wherein the bleeding risk due to the block itself is high and potentially catastrophic.

CONCLUSION

Bleeding complications during regional anaesthesia procedures are rare but potentially devastating for the patients. Bleeding risk should be carefully recognized. A good knowledge of the current recommendations, pharmacologic properties of the coagulation altering drugs and individual patient's physiologic characteristics, such as renal and hepatic function, are very important in the safe approach to any anticoagulated patient. Anticoagulant treatment should never be stopped solely for the purpose of providing regional anaesthesia procedure, but alternative anaesthetic and analgesic techniques should be used. Prior to and after neuraxial procedures or peripheral regional anaesthesia with high bleeding risk, time intervals related to the administration of specific antithrombotic drugs should be discussed. Considering a patient-specific bleeding risk and performing individual risk-benefit analysis perioperatively, can bring patient safety during regional anaesthesia procedures to a higher level. These complicated cases require a multidisciplinary approach of several healthcare teams. Post procedure extended monitoring should be mandatory for these patients and can help in an early recognition of haemathoma formation after regional anaesthesia procedures.

LITERATURA / REFERENCES:

1. Bracey AW. Perioperative Management of Antithrombotic and Antiplatelet Therapy. Texas Hear Inst J. 2015 Jun 1;42(3):239–42.

2. Baker RI, McGregor SR. Does preoperative laboratory monitoring of antithrombotic therapy avoid adverse outcomes in patients undergoing surgery or regional anaesthesia? Vol. 42, Anaesthesia and Intensive Care. Australian Society of Anaesthetists; 2014. p. 555–7.

3. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin. Circulation [Internet]. 2012 Jul 17;126(3):343–8.

4. Smith LM, Cozowicz C, Uda Y, Memtsoudis SG, Barrington MJ. Neuraxial and Combined Neuraxial/General Anesthesia Compared to General Anesthesia for Major Truncal and Lower Limb Surgery. Anesth Analg [Internet]. 2017 Dec;125(6):1931–45.

5. Tryba M, Dietrich G. Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und niedermolekulare Heparine: Pro und Kontra. AINS - Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie. 1993 May 22;28(03):179–84.

6. Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. Br J Anaesth [Internet]. 2011 Dec;107:i96–106.

7. Vandermeulen EP, Aken H Van, Vermylen J. Anticoagulants and Spinal-Epidural Anesthesia. Anesth Analg [Internet]. 1994 Dec;79(6):1165???1177.

8. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JAW. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. Br J Anaesth [Internet]. 2009 Feb;102(2):179–90.

9. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe Neurological Complications after Central Neuraxial Blockades in Sweden 1990–1999. Anesthesiology [Internet]. 2004 Oct 1;101(4):950–9.

10. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. Can J Anaesth [Internet]. 1996 Dec;43(12):1260–71.

11. Kent CD, Stephens LS, Posner KL, Domino KB. What Adverse Events and Injuries Are Cited in Anesthesia Malpractice Claims for Nonspine Orthopaedic Surgery? Clin Orthop Relat Res [Internet]. 2017 Dec;475(12):2941–51.

12. Bos EME, Posner KL, Domino KB, de Quelerij M, Kalkman CJ, Hollmann MW, et al. Haematoma, abscess or meningitis after neuraxial anaesthesia in the USA and the Netherlands. Eur J Anaesthesiol [Internet]. 2020 Sep;37(9):743–51.

13. Horlocker TT, Vandermeuelen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. Reg Anesth Pain Med [Internet]. 2018 Apr;43(3):263–309.

14. Kietaibl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs. Eur J Anaesthesiol [Internet]. 2022 Feb;39(2):100–32.

15. Vandermeulen E. Regional anaesthesia and anticoagulation. Best Pract Res Clin Anaesthesiol [Internet]. 2010 Mar;24(1):121–31.

16. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, Buvanendran A, De Andres J, Deer T, et al. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition). Reg Anesth Pain Med [Internet]. 2017 Dec;1.

17. Finucane BT, Tsui BCH, editors. Complications of Regional Anesthesia [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-49386-2

18. Tsui BCH. A systematic approach to scoring bleeding risk in regional anesthesia procedures. J Clin Anesth [Internet]. 2018 Sep;49:69–70.

19. Tsui BCH, Kirkham K, Kwofie MK, Tran DQ, Wong P, Chin KJ, et al. Practice advisory on the bleeding risks for peripheral nerve and interfascial plane blockade: evidence review and expert consensus. Can J Anesth Can d'anesthésie [Internet]. 2019 Nov 26;66(11):1356–84.

20. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau J V, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol [Internet]. 2010 Dec;27(12):999–1015.

21. Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. Thromb Res [Internet]. 2016 Jan;137:178–83.

22. Douketis JD, Wang G, Chan N, Eikelboom JW, Syed S, Barty R, et al. Effect of standardized perioperative dabigatran interruption on the residual anticoagulation effect at the time of surgery or procedure. J Thromb Haemost [Internet]. 2016 Jan;14(1):89–97.

23. Stecher A, Vene N, Mavri A, Mijovski MB, Krevel B, Gradišek P. Late rebound of dabigatran levels after idarucizumab reversal in two patients with severe renal failure. Eur J Anaesthesiol [Internet]. 2017 Jun;34(6):400–2.

24. Gupta RK, Horlocker T, McEvoy MD. Initiative to accelerate guideline distribution using the smartphone app ASRA Coags V.2.0. Reg Anesth Pain Med [Internet]. 2021 Apr;46(4):354–5.

25. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Eur J Anaesthesiol [Internet]. 2018 Feb;35(2):77–83.

26. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J [Internet]. 2018 Apr 21;39(16):1330–93.



23

OPIOID FREE ANAESTHESIA: PRO

AUTHOR:

Pia Jæger

Department of Anesthesia, The Juliane Marie Center, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

E-Mail: Pia.therese.jaeger@regionh.dk

KEYWORDS:
anesthesia; opioid sparing; nausea and vomiting; postoperative drug related side effects and adverse reactions; regional anesthesia

SHORT SUMMARY:

Opioid-free anesthesia is a regimen based on opioid sparing drugs, that may reduce postoperative nausea, vomiting, and even perioperative opioid consumption, with no apparent increase in adverse events.

ABSTRACT

Traditional anesthesia regimes are based on opioids. Although opioids effectively treat surgical pain they have several undesirable side effects, such as nausea, vomiting, respiratory depression, and obstipation. Furthermore, recent reports indicate that as many as 15% of surgical patients may become opioid dependent following perioperative administration of opioids (a), and the opioid crisis has led to an increased focus on opioid-free alternatives. A multimodal opioid-free alternative is based on the combination of two or more opioid sparing agents; usually dexmedetomidine, lidocaine, ketamine, or esmolol. Recent meta-analysis shows that opioid-free anesthesia reduces the risk of postoperative nausea and vomiting (2-5), and shivering (3-5). Studies indicate that opioid-free anesthesia may even reduce postoperative pain and opioid consumption (3,4), although the clinically relevant difference of these findings are questionable (2-5). On the contrary, the reduced risk of postoperative nausea and vomiting is substantial. Salomé et al showed that opioid-free anesthesia offers a persistent 45% reduction in nausea at 24 hours after surgery, with a number needed to treat of only 2 (5). The difference could not be explained by postoperative differences in opioid consumption or regimens and are thus attributed to a perioperative opioid free regimen. This may be particularly relevant in surgical procedures performed in women with an inherent increased risk of PONV, e.g., breast surgery and gynecological surgery. Opioid-free anesthesia is also apparently safe, with no increased perioperative risk of adverse events, no difference in intraoperative hemodynamic instability (3-5) or postoperative hypotension and bradycardia (5). However, severe adverse events following high dose dexmedetomidine have been reported (6) and giving the limited evidence on these rare outcomes there is still uncertainty regarding the risk of hemodynamic side effects. Opioid-free anesthesia protocols with only a single opioid sparing agent demands higher doses of this agent, which may increase the risk of adverse events. Multimodal use of opioid sparing agents may decrease this risk, but future studies are needed (7). Most current investigations on opioid-free anesthesia have not included regional anesthesia. If applicable, regional anesthesia is an effective opioid free alternative, that has the potential to reduce postoperative opioid consumption and pain and increase satisfaction in an opioid-free anesthesia protocol (8). The inclusion of regional anesthesia may even reduce the incidence of persistent postoperative pain (9).

LITERATURA / REFERENCES

2. Wardhan R, Chelly J. Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy. F1000Res. 2017 Nov 29;6:2065. doi: 10.12688/f1000research.

3. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia. 2019;74:651-662.

4. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E. Intra-operative analgesia with remifentanil vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Anaesthesia. 2019;74:793-800.

5. Olausson A, Svensson CJ, Andréll P, Jildenstål P, Thörn SE, Wolf A. Total opioid-free general anaesthesia can improve postoperative outcomes after surgery, without evidence of adverse effects on patient safety and pain management: A systematic review and meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand. 2022 Feb;66(2):170-185

6. Salomé A, Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Opioid-Free Anesthesia Benefit-Risk Balance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2021 May 12;10(10):2069. doi: 10.3390/jcm10102069.

7. Beloeil, H.; Garot, M.; Lebuffe, G.; Gerbaud, A.; Bila, J.; Cuvillon, P.; Dubout, E.; Oger, S.; Nadaud, J.; Becret, A.; et al. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanil for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. Anesthesiology 2021, 134, 541–551.

8. Mauermann E, Ruppen W, Bandschapp O. Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31:533-545.

9. Richman JM, Liu SS, Courpas G, et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. Anesth Analg 2006; 102:248–257

10. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, Johnson M, Hall CB, Andreae MH. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 20;6(6):CD007105.



24

OPIOID FREE ANAESTHESIA: CONTRA

AUTHOR:

Kariem El-Boghdadly

Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

E-Mail: elboghdadly@gmail.com

KEYWORDS:
opioids; opioid-free; analgesia; pain

ABSTRACT

A multitude of factors have encouraged a reduction in the perioperative use of opioids, including the opioid epidemic in the USA, recognised adverse effects, as well as suggestions that opioids may potentially have negative a role in oncological outcomes. Opioid-free anaesthesia was designed as a strategy to eliminate the use of opioids in the perioperative period, aiming to mitigate the adverse consequences of opioids. However, many argue that opioids remain vital in the provision of effective multimodal analgesic strategies, and rather than eliminate opioids, attempting to use opioid-sparing anaesthesia and analgesia should be the target. In this lecture, we will discuss the principles of opioid-free anaesthesia, and highlight the evidence and limitations of this strategy.



25

ZGODOVINA IN PRIHODNOST NADZORA BOLEČINE MED OPERACIJO

PAST AND FUTURE OF INTRAOPERATIVE PAIN MONITORING

AVTORICA:

Alenka Spindler Vesel

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: alenka.spindler@kclj.si

KLJUČNE BESEDE:
nocicepcija; antinocicepcija; analgezija; nadzor bolečine

KRATEK POVZETEK:
Za medoperativni nadzor analgezije/nocicepcije je v uporabi več kvantitativnih tehnik nadzora aktivnosti avtonomnega živčevja, s katerimi lahko ocenjujemo zadostnost analgezije oz. ravnotežje med noci- in antinocicepcijo.

IZVLEČEK
Lajšanje bolečine je del triade splošne anestezije. Ob kliničnih znakih nocicepcije se med anestezijo titrira analgetike, običajno opioide. V zadnjem času se v klinični praksi med anestezijo z monitorji nadzoruje analgezijo/nocicepcijo. Z njimi spremljamo odziv avtonomnega živčevja na nocicepcijo. V uporabi je več kvantitativnih tehnik nadzora aktivnosti avtonomnega živčevja, s katerimi lahko ocenjujemo zadostnost analgezije oz. ravnotežje med noci- in antinocicepcijo. Ob medoperativni uporabi nadzora analgezije/ nocicepcije je manj nehotenih premikov, manjša je medoperativna aplikacija opioidov in krajši je čas okrevanja po anesteziji. Ni pa učinka na hemodinamiko, pooperativno bolečino in porabo opioidov. Idealno bi bilo, če bi medoperativno dajanje opioidov prilagodili glede na meritve analgezije/nocicepcije med anestezijo. Glede na dosedanje randomizirane raziskave trenutno dostopni monitorji ne omogočaja optimalnega nadzora nad analgezijo/nocicepcijo.

KEYWORDS:
nociception; antinociception; analgesia; pain monitoring

SHORT SUMMARY:
To evaluate intraoperative analgesia/nociception during anesthesia, several quantitative techniques for controlling activity of the autonomic nervous system are in use to assess the adequacy of analgesia or balance between noci- and antinociception.

ABSTRACT
Analgesia is a part of the anaesthesia triad. Analgesics, most commonly opioids, are usually titrated by established clinical surrogates of nociception during anaesthesia. Recently, monitoring techniques became available for clinical practice to evaluate analgesia/nociception during anesthesia. They enable to monitor the autonomic response to nociception. Several quantitative techniques for controlling activity of the autonomic nervous system are in use to assess the adequacy of analgesia or balance between noci- and antinociception. Intraoperative use of analgesia/nociception monitoring was associated with a significant reduction of movement events, reduction of intraoperative administered opioids and emergence time, but was inconclusive with regard to effects on hemodynamic events, postoperatively reported pain and opioid consumption. Optimal opioid guidance would dependon analgesia/nociception monitoring during anesthesia. According to currently available randomized controlled studies comercialy available monitors do not provide optimal control on analgesia/nociception.

UVOD
Z anestezijo želimo preprečiti neprijetno zaznavanje med kirurškim posegom. Poenostavljeno lahko anestezijo opišemo kot z zdravili povzročeno stanje analgezije, nezavesti in mišične relaksacije. Delovanje teh zdravil je

odvisno od številnih fizioloških, biokemičnih in farmakoloških dejavnikov. Zaradi individualnih značilnosti bolnikov in zaradi zahtev posameznih operacij je ustrezna titracija analgetikov med posegom velik izziv. Z ustrezno analgezijo se izognemo živčno- hormonskemu odzivu na bolečo kirurško stimulacijo.

V sodobni anesteziji je kvantitativno spremljanje živčno- mišične blokade priporočljivo in preprečuje pojav neprepoznanih neželenih dogodkov zaradi njihove uporabe. Spremljamo lahko tudi hipnotično stanje s pomočjo procesiranega elektroencefalograma. Kljub nekaterim omejitvam je uporaba tega nadzora med anestezijo priporočljiva, vseeno pa zavedanja med anestezijo ne moremo vedno preprečiti. Načini nadzora analgezije med anestezijo pa so še vedno v zgodnji fazi razvoja.

Izraz »bolečina« se po definiciji uporablja za zaznavanje dejanskih ali potencialnih poškodb tkiva pri budnem človeku. Zato je med anestezijo bolj primerno uporabljati izraz »nocicepcija«. Nocicepcija v nasprotju z bolečino ni subjektivni občutek, ampak fiziološko kodiranje in obdelava nociceptivnih dražljajev. Bolečina in nocicepcija lahko obstajata druga brez druge.

Kirurški poseg sproži stresni odziv s povečanjem aktivnosti simpatičnega živčevja ali z ustreznim zmanjšanjem parasimpatičnega tonusa. Klinično to zaznamo s povečano srčno frekvenco, s periferno vazokonstrikcijo, dilatacijo zenic in s povečano prevodnostjo kože (npr. hladne in potne roke). Stresni odziv pa vpliva tudi na variabilnost srčne frekvence, elektroencefalografske in elektromiografske vzorce in na prag vzdražnosti perifernih refleksov.

Komercialno so v uporabi monitorji, ki temeljijo bodisi na enem (Analgesia Nociception Index (ANI), prevodnost kože (Skin Conductance), pupilometrija in prag vzdražnosti nociceptivnega flexijskega refleksa (NFR)) ali dveh (surgical pleth index (SPI) in qNOX) kliničnih parametrih. Samo indeks nocicepcije (nociception level (NOL)) meri hkrati več parametrov.

Tonus avtonomnega živčevja se spreminja od rojstva do starosti, vendar nobeden od teh monitorjev ne upošteva starosti kot dodatne spremenljivke. Merjenje kliničnih parametrov lahko moti uporaba zdravil, tako opioidi vplivajo na premer zenic, mišični relaksanti ovirajo nadzor elektromiografskih sprememb (npr. pri qNOX). Verjetno je merjenje praga vzdražnosti nociceptivnega flexijskega refleksa (NFR)) manj občutljivo na medopertivno uporabo zdravil, z izjemo mišičnih relaksantov.

Inhibicija bolečinskih dražljajev poteka na subkortikalnem nivoju v možganih in hrbtenjači. Anestezija in analgezija zavirata nociceptivne poti. Med operacijo anesteziolog opazuje fiziološke odzive in ocenjuje inihibicijo nociceptivnih poti, kot so: gibanje, tahikardija, solzenje ali potenje. Ti odzivi se pojavijo relativno pozno in niso niti zelo občutljivi niti zelo specifični, pri uporabi mišičnih relaksantov pa jih ne moremo ocenjevati. Medoperativno lahko premajhen odmerek opioidov vodi do zavedanja med anestezijo, nepričakovanega premikanja med kirurškim posegom, do tahikardije in hipertenzije zaradi aktivacije vegetativnega živčevja, lahko tudi do aktivacije nevroendokrinega sistema z morebitnim vplivom na razvoj akutne in kronične poooperativni bolečine. Prekomerne uporabe opioidov pa s fiziološkimi nociceptivnimi odzivi ne moremo zaznati.

Zelo pomembno je titrirati količino analgetikov. Visoki medoperativni odmerki opioidov lahko povzročijo hiperalgezijo, delujejo zaviralno na srčno-žilni sistem, povzročajo zaprtje in podaljšajo čas pooperativnega okrevanja. Vse več raziskav proučuje vpliv perioperativne uporabe opioidov na imunost, angiogenezo in rast tumorjev.

Pomembno je medoperativno ravnotežje med nocicepcijo in antinocicepcijo. To je težko izmeriti, saj je ravnotežje odvisno od različnih vplivov znotraj perifernega in osrednjega živčnega sistema. Porušeno ravnotežje

vodi v aktivacijo avtonomnega živčevja. Te spremembe delovanja lahko ovrednotimo s kliničnim odzivom, npr. s spremembo srčnega utripa ali krvnega tlaka, potenjem, povečanjem premera zenic, povečanjem frekvence dihanja, s solzenjem ali premikanjem. Nekatere od teh odzivov lahko med anestezijo farmakološko zavremo z zdravili (npr. z zaviralci beta receptorjev, mišičnimi relaksanti, klonidinom, atropinom, vazoaktivnimi zdravili), lahko pa so prekriti s pridruženimi boleznimi (npr. atrijska fibrilacija, pacemaker), zato niso uporabni za oceno nocicepcije med anestezijo.

MONITORJI ZA MERJENJE NOCICEPCIJE

V uporabi je več kvantitativnih tehnik nadzora aktivnosti avtonomnega živčevja, s katerimi lahko ocenimo zadostnost analgezije oz. ravnotežja med noci- in antinocicepcijo. S pomočjo teh meritev naj bi optimizirali vodenje analgezije. Uporabimo lahko preproste točkovne sisteme, ki so jih predlagali Evans in sodelavci, s katerimi avtonomni odgovor živčevja (sistolni krvni tlak, srčno frekvenco, znojenje in solzenje) ocenimo od 0 do 8 (Evans PRSTscore). Novejši monitorji omogočajo kvantitativno oceno aktivacije avtonomnega živčevja na bolečinski dražljaj in s tem nadzor nad analgezijo/nocicepcijo. Pri večini tehnik se ocenjuje odziv srčno- žilnega sistema ob aktivaciji simpatičnega živčevja (variabilnost srčnega utripa, srčna frekvenca, žilni tonus, zaviranje baroreceptorskega refleksa).

ANI (Analgesia Nociception Index, Mdoloris Medical Systems, Loos, France) je indeks, ki meri variabilnost srčnega utripa na EKG-ju. Te predstavljajo majhne oscilacije, ki nastanejo med utripi rednega sinusnega ritma. Ta nihanja so odvisna od tonusa simpatičnega in/ali parasimpatičnega živčevja. V stabilni fazi anestezije so ta nihanja majhna, povečajo se ob stimulaciji, kot je npr. kirurški rez kože. Visokofrekventna komponenta variabilnosti srčnega utripa je povezana s parasimpatičnim tonusom in s tem z zmanjšanim stresnim odzivom ter z manjšo bolečino/ nocicepcijo, aktivacija simpatičnega živčevja pa pomakne variabilnost srčnega utripa proti nizkofrekvenčni komponenti. ANI izhaja iz območja pod krivuljo visokih frekvenc, kar je povezano s parasimpatičnim tonusom. Vrednost ANI je od 100 do 0.

Z globino anestezije in z mišično relaksacijo vrednost ANI narašča. ANI ni pokazatelj medoperativnih hemodinamskih sprememb. Medoperativno uporaba ANI zmanjša porabo opioidov. Boselli je s sodelavci ugotovil, da je vrednost ANI več kot 50 povezana s pojavom sredenje do močne pooperativne bolečine.

Merjenje električne prevodnosti kože- *Skin conductance* (MedStorm innovations, AS, Oslo, Norway) je že dolgo znan način kvantitativne ocene stresa. Polnjenje znojnic na dlaneh in stopalih je pod nadzorom simpatičnega živčevja. Zaradi vpliva simpatičnega živčevja pride v znojnicah do hitrih sprememb v prepustnosti vode, kar povzroči majhna nihanja v prevodnosti kože. Parameter, ki kaže število teh nihanj na sekundo (number of skin conductance fluctuations per second (NFSC)), odraža stopnjo simpatične aktivnosti. Monitorji običajno uporabljajo majhne tokove na površini dlani (odrasli) ali stopala (dojenčki) in med dvem elektrodama merijo prevodnost za ta tok. Pri otrocih prevodnost kože slabo odraža stopnjo bolečine. NFSC >0.2 korelira s hudo pooperativno bolečino in verjetno tudi z medoperativno nocicepcijo.

V budnem stanju so majhna nihanja prevodnosti kože bolj kazalec stresa. Med anestezijo pa so to grob kazalec za nocicepcijo.

Prag vzdražnost NFR (NFR threshold, *NFTS Paintracker*; Dolosys, Berlin, Germany) je znan tudi kot RIII refleks in ga lahko merimo, npr. na nogi. Je polisinaptični spinalni umaknitveni refleks, ki ga sproži bolečinski dražljaj preko A delta aferentnih vlaken. Vzdražnostni prag tega refleksa ocenimo z merjenjem elektromiografske

aktivnosti dvoglave mišice stegnenice, medtem ko z različnimi jakostmi stimuliramo ipsilateralni suralni živec. Jakost stimulacije, ki izzove ta refleks, definira nociceptivni prag vzdražnosti NFR. Ta prag vzdražnosti se poveča z izboljšanjem analgezije, z njim lahko predvidimo nenadne premike ob bolečinskih dražljajih. Aktivacija senzoričnih nevronov s kapsaicinom pa zmanjša prag za refleks RIII. NFTS je slab napovedni dejavnik za pooperativno bolečino.

CARDEAN Index (CARdiovaskular DEpth of ANalgesia, Alpha-2, Lyon, France) temelji na baroreceptorskem refleksu, ki poveča krvni tlak in srčno frekvenco. Pri hipertenziji baroreceptroski refleks zmanjša utrip srca. Bolečinski dražljaj in neustrezna analgezija ta refleks zavreta, ob hipertenziji je prisotna tahikardija. Uporablja se neinvazivno neprekinjeno merjenje krvnega tlaka. Izračunani indeks je numerična vrednost od 0 do 100. Če je vrednost indeksa večja od 60, to kaže na nezadostno zavoro nocicepcije.

SPI indeks (*S*urgical *P*leth *I*ndex, GEHealthcare, Helsinki, Finland) temelji na platizmografsko izmerjenem normalnem srčnem utripu in amplitudi pulznega vala (tj. tonusu simpatičnega živčevja periferno in centralno). Odraža aktivacijo avtonomnega živčevja na bolečinski dražljaj. Povečanje simpatičnega tonusa zmanjša interval srčnega utripa in amplitudo pulznega vala. Vrednosti indeksa so od 0 do 100, višje vrednosti predstavljajo neučinkovito inhibicijo nocicepcije, vrednosti pod 50 pa verjetnost zmanjšanega odgovora na stres/ nocicepcijo. SPI med 20 in 50 zagotavlja zadostno analgezijo med operacijo. Indeks je povezan z intenzivnostjo bolečinske stimulacije in koncentracijo opioidov. Uporaba pri budnem ni zanesljiva in se ne priporoča. Raziskave kažejo, da pri intravenski anesteziji uporaba z SPI vodene analgezije zmanjša porabo propofola, opioidov in omogoča hitrejše zbujanje iz anestezije, kar pa niso dokazali pri inhalacijski anesteziji. Pri otrocih so bili rezultati kontroverzni. Na vrednost SPI, ki zagotavlja zadostno analgezijo, vpliva verjetno tudi starost.

Monitor qCON (2000 Monitor; Quantium Medical [Fresenius Kabi], Matar_o, Spain) meri dva parametra za merjenje globine anestezije: pCON in pNOX. pCON korelira z drugimi načini merjenja globine anestezije, npr. z BIS. ***pNOX*** temelji na izmerjenih EEG in EMG. Vrednosti pNOX so od 0 do 99 in pomagajo oceniti verjetnost za premikanje med anestezijo ob bolečem stimulusu. Ta verjetnost je pri vrednostih pod 40 zelo nizka, med 40 in 60 pa nizka. qCON se od ostalih monitorjev razlikuje po tem, da ne meri samo periferne aktivnosti avtonomnega živčevja, zato je manjši vpliv zdravil (z izjemo mišičnih relaksantov) in pridruženih bolezni na pNOX.

NOL index (Medasense, Ramat Gan, Israel) je trenutno edini izmerjeni index, ki zajema več parametrov nocicepcije/bolečine. Kot ANI in SPI, ima NOL index vrednosti od 0 do100, ki so izračunane s pomočjo algoritma iz štirih meritev (fotopletizmografije, galvaničnega odgovora na prevodnost kože, temperature, in akcelerometrije). Vsi štirje senzorji so vgrajeni v ščipalko na prstu (kot oksimeter). Remifentanil nima vpliva na NOL, zmanjša pa srčno frekvenco in krvni tlak. Vrednost NOL med 10 in 25 je zadostna za vzdrževanje analgezije med splošno anestezijo. Odgovor na medoperativni bolečinski dražljaj je pri NOL podeben kot pri ANI in boljši kot pri standardnem kliničnem nadzoru analgezije.

Nadaljnji razvoj monitorjev bo upošteval prevodnost kože glede na elektrodermalni aktivnosti kože (*Stress Detector*; Med-Storm Innovation AS, Oslo, Norway).

Vsi zgoraj navedeni monitorji uporabljajo odziv avtonomnega živčevja na dražljaj za oceno zadostnosti analgezije/antinocicepcije. Zato te spremenljivke izmerijo z zamikom. Neposredno merjenje aktivacije ali inhibicije nociceptivne poti omogoča spinalni refleks, ki je trenutno predmet raziskovanja. V začetku so merili monosinaptični refleks, danes je merjenje poti spinalnega polisinaptičnega refleksa komercialno dosegljivo.

Ciliospinalni refleks ali refleksna dilatacija zenic se tudi uporablja pri ugotavljanju zadostnosti analgezije/antinocicepcije. Povečanje simpatičnega tonusa poveča premer zenice. Mehanizem ni popolnoma znan, verjetno je odvisen od supraspinalne modulacije. Premer zenice in sprememba premera po električni stimulaciji se lahko merita avtomatično (AlgiScan, IDMED, Marseille, Francija). RPD lahko občasno merimo med anestezijo, vrednost korelira s plazemsko koncentracijo opioidov. Z meritvijo lahko predvidimo bolečino, medoperativno merimo nocicepcijo, bolečino pa pooperativno, v zbujevalnici in v enotah intenzivne terapije. Nižje vrednosti spremembe premera po električni stimulaciji kažejo na slabši odgovor na opioidno zdravljenje. Z meritvami nocicepcije ustrezno vodenje medoperativne analgezije z remifentanilom je zmanjšalo porabo opioidov v zbujevalnici in prisotnost bolečine tri mesece po operaciji. Medoperativno meritve širine zenic korelira tudi z globino anestezije, ne samo z nocicepcijo.

Tudi ***procesiran EEG*** da lahko informacije o nociceptivnem ravnotežju. ***CVI*** (*C*omposite *V*ariability *I*ndex, Covidien, Mansfield MA, USA) vključuje variabilnost bispektralnega indeksa (BIS) in frontalni elektromiogram. Predstavljen je kot numerična vrednost med 0 in 10, 0 predstavlja nizko in 10 visoko nociceptivnosto vrednost. Obstajajo dileme glede koristnosti uporabe varijabilnosti EEG-a za oceno nociceptivnega ravnotežja.

Z dodatnimi raziskavami je potrebno oceniti klinično uporabnost monitorjev nocicepcije. Z merjenjem analgezije/nocicepcije med anestezijo se zmanjša medoperativna poraba opioidov, neželeni dogodki med operacijo (nehoteno premikanje, srčno- žilni znaki nezadostne analgezije), skrajša se čas okrevanja po anesteziji, zmanjša se pooperativna bolečina in poraba opioidov.

Verjetno bo v prihodnosti za oceno analgezije/nocicepcije prevladovala umetna inteligenca. Ta je opredeljena kot izdelava algoritmov, ki strojem dajejo sposobnost razuma in izvajanja funkcij, kot so reševanje problemov in odločanje. Opisanih je več metod strojnega učenja, tehnik umetne intelegence (klasično, strojno učenje, nevronske mreže, Bayesianove tehnike) in področij umetne intelegence. Umetna inteligenca bo verjetno pri anesteziji upravljala tudi z zdravljenjem bolečine, v operacijskih dvoranah pa z logistiko.

POMEN NADZORA NAD NOCICEPCIJO

Na voljo je omejeno število zelo heterogenih študij. Medoperativno dajanje opioidov, vodeno s pomočjo meritev analgezije/nocicepcije, bistveno zmanjša število neželenih premikov, medoperativno uporaba opioidov skrajša čas okrevanja. Tudi globina anestezije vpliva na porabo opioidov. Prav neželeno premikanje je najpomembnejši klinični znak neustreznega ravnovesja med anestezijo/analgezijo.

Spinalne in subkortikalne poti vplivajo na zmanjšanje premikanja med anestezijo, kar pa ni nujno povezano z možgansko vzburjenostjo. Le to lahko zmanjšamo z nadzorom nocicepcije/antinocicepcije, ki omogoča hitrejši odziv na nocicepcijo in titracijo opioidov kot samo ocena nocicepcije kliničnim vrednotenjem.

S trenutnimi monitorji ne moremo v naprej napovedati premikanja. V prihodnje bo morda za komercialno uporabo na voljo merjenje poti spinalnega refleksa, kot orodja za spremljanje zadostnosti analgezije.

V metaanalizi randomiziranih kliničnih študij iz leta 2017 pri uporabi nadzora analgezije/ nocicepcije niso uspeli potrditi spremenjenega učinka na hemodinamiko, v smislu hipertenzije in tahikardije, kot znaka prenizkih odmerkov opioidov, ter hipotenzije in bradikardije, kot znaka prevelikega odmerjanja opioidov. Te učinke so opazovali v predhodnih študijah, kjer so z uporabo smernic za dajanje opioidov ob nadzoru analgezije/ nocicepcije zagotovili bolj stabilen tonus simpatičnega živčevja.

Glavni cilj nadzora analgezije/ nocicepcije je zmanjšanje nehotenih premikov in zagotavljanje hemodinamske stabilnosti. Razvoj monitorjev gre v smer združevanja obstoječih tehnik z uporabo nelinearnih metod.

Bergmann s sodelavci je pri ambulantni anesteziji dokazal pomembno skrajšanje pooperativnega okrevanja ob uporabi nadzora analgezije/nocicepcije. V drugi raziskavi pa se je ta čas podaljšal, zato prednost nadzora analgezije/nocicepcije pri hitrejšem pooperativnem okrevanju niso čisto potrdili. Obstaja pa povezava med nadzorom analgezije/ nocicepcije ob koncu operacije in pooperativno bolečino. Samo medoperativno vodenje opioidne analgezije s pomočjo nadzora analgezije/ nocicepcije pa ne vpliva na pooperativno bolečino.

Spremljanje srčno- žilnih spremenljivk kot kazalcev za odziv avtonomnega živčevja na nocicepcijo motijo motnje srčnega ritma in uporaba zdravil, ki vplivajo na srčno- žilni sistem. To omejuje uporabnost teh monitorjev za spremljanje kritičnih bolnih.

ZAKLJUČEK

Merjenje nocicepcije je relativno nova metoda, ki bo v prihodnje omogočala bolj avtomatizirano anestezijo.

Trenutno so v klinični uporabi monitorji, ki merijo en ali dva klinična parametra aktivacije simpatičnega živčevja. Vendar samo NOL meri več parameterov hkrati. Razen qNOX-a, vsi monitorji ocenjujejo tonus avtonomnega živčevja.

Medoperativna uporaba teh monitorjev nekoliko bolje kot klinični znaki (srčna frekvenca, krvni tlak) prepoznajo nocicepcijo, vendar brez prepričljive in klinično pomembne prednosti za rutinsko uporabo.

Uporaba obstoječih monitorjev za nadzor analgezije omogoča optimizacijo porabe opioidov in klinične prednosti predvsem pri relativno zdravih bolnikih, npr. pri ambulantnih posegih.

Z nadzorom analgezije se zmanjša število nehotenih premikov, medoperativna poraba opioidov, skrajša se pooperativno okrevanje. Ni pa dovolj dokazov, da ima uporaba nadzora analgezije ugoden učinek na hemodinamiko, pooperativno bolečino in porabo opioidov.

LITERATURA / REFERENCES

1. Loeser JD, Treede RD. The kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain. 2008;137:473e7.

2. Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J. Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. Anaesthesia. 2009;64:727e31.

3. Jensen EW, Valencia JF, Lopez A, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2014;58:933e41.

4. Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, Kheterpal S, Turner CR, Ramachandran SK, et al. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: Arandomized comparative effectiveness trial. Anesthesiology. 2012;117:717-25.

5. Lobo FA, Schraag S. Limitations of anaesthesia depth monitoring. Curr Opin Anaesthesiol. 2011;24:657-64.

6. [No authors listed]. Pain terms: A list with definitions and notes on usage. Recommended by the iasp subcommittee on taxonomy. Pain. 1979;6:249.

7. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. Anesthesiology. 1993;79:1244-9.

8. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. Anesthesiology. 1994;80:606-10.

9. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. Best practice & research. Clin Anesthesiol. 2013;27:235-47.

10. Boselli E, Bouvet L, Begou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total in travenous anesthesia for suspension laryngoscopy using analgesia/nociception index (ani): A prospective observational study. Minerva Anestesiol. 2015;81:288-97.

11. Bergmann I, Gohner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, et al. Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. Br J Anaesth. 2013;110:622-8.

12. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. 5th national audit project (nap5) on accidental awareness during general anaesthesia: Summary of main findings and risk factors. Br J Anaesth. 2014;113:549-59.

13. Guignard B. Monitoring analgesia. Best practice & research. Clin Anaesthesiol. 2006;20:161-80.

14. Fanelli G, Berti M, Baciarello M. Updating postoperative pain management: From multimodal to context-sensitive treatment. Minerva Anestesiol. 2008;74:489-500.

15. Hashimoto DA, Witkowski E, Gao L, Meireles O, Rosman G. Artificial Intelligence in Anesthesiology: Current Techniques, Clinical Applications, and Limitations. Anesthesiology. 2020;132:379–94.

16. Cakmakkaya OS, Kolodzie K, Apfel CC, Pace NL. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. Cochrane Database Syst Rev. 2014;11:CD008877.

17. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? Can J Anaesth. 2016;63:184-92.

18. Evans JM, Bithell JF, Vlachonikolis IG. Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. Br J Anaesth. 1987;59:1346-55.

19. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. Auton Neurosci. 2009;147:91-6.

20. Jeanne M, Clement C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. J Clin Monit Comput. 2012;26:289-94.

21. Cividjian A, Martinez JY, Combourieu E, Precloux P, Beraud AM, Rochette Y, et al. Beat-by-beat cardiovascular index to predict unexpected intraoperative movement in anesthetized unparalyzed patients: Aretrospective analysis. J Clin Monit Comput. 2007;21:91-101.

22. Martinez JY, Wey PF, Lions C, Cividjian A, Rabilloud M, Bissery A, et al. A beat-by-beat cardiovascular index, cardean: Aprospective randomized assessment of its utility for the reduction of movement during colonoscopy. Anesth Analg. 2010;110:765-72.

23. Huiku M, Uutela K, Van Gils M, Korhonen I, Kymalainen M, Merilainen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2007;98:447-55.

24. Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyaert NB, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. Br J Anaesth. 2007;99:359-67.

25. Storm H, Fremming A, Odegaard S, Martinsen OG, Morkrid L. The development of a software program for analyzing spontaneous and externally elicited skin conductance changes in infants and adults. Clin Neurophysiol. 2000;111:1889-98.

26. Rehberg B, Grunewald M, Baars J, Fuegener K, Urban BW, Kox WJ. Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia using the spinal h-reflex. Anesthesiology. 2004;100:44-50.

27. Heyse B, Proost JH, Hannivoort LN, Eleveld DJ, Luginbuhl M, Struys MM, et al. Aresponse surface model approach for continuous measures of hypnotic and analgesic effect during sevoflurane-remifentanil interaction: Quantifying the pharmacodynamic shift evoked by stimulation. Anesthesiology. 2014;120:1390-9.

28. Eger EI, 2nd, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: Astandard of anesthetic potency. Anesthesiology. 1965;26:756-63.

29. Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. Br J Anaesth. 2002;89:156-66.

30. Colombo R, Raimondi F, Rech R, Castelli A, Fossali T, Marchi A, et al. Surgical pleth index guided analgesia blunts the intraoperative sympathetic response to laparoscopic cholecystectomy. Minerva Anestesiol. 2015;81:837-45.

31. Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. Best practice & research. Clin Anesthesiol. 2007;21:65-83.

32. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: Asystematic review and a meta-analysis. Br J Anaesth. 2014;112:991-1004.

33. Boland JW, Mcwilliams K, Ahmedzai SH, Pockley AG. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: A systematic literature review. Br J Cancer. 2014;111:866-73.

34. Gruenewald M, Dempfle A. Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. Minerva Anestesiologica. 2017; 83:200-13.

35. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. Br J Anaesth. 2019;123:e312-e321.

36. Jakuscheit A, Posch MJ, Gkaitatzis S, et al. Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anaesthesia. Somatosens Mot Res. 2017;34:139e44.

37. Ledowski T, Burke J, Hruby J. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal. Br J Anaesth. 2016;117:371e4.

38. Bergmann I, Gohner A, Crozier TA, et al. Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. Br J Anaesth. 2013;110:622e8.

39. Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. Br J Anaesth. 2014;112:898e905.

40. Ledowski T, Sommerfield D, Slevin L, Conrad J, von Ungern-Sternberg BS. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain in children? Br J Anaesth. 2017;119:979e83.

41. Hullett B, Chambers N, Preuss J, Zamudio I, Lange J, Pascoe E, et al. Monitoring electrical skin conductance: Atool for the assessment of postoperative pain in children? Anesthesiology. 2009;111:513-7.

42. Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: a prospective observational study. Eur J Anaesthesiol. 2017;34:297e305.

43. McKay RE, Neice AE, Larson MD. Pupillary unrest in ambient light and prediction of opioid responsiveness: case report on its utility in the management of 2 patients with challenging acute pain conditions. A A Pract. 2018;10:279e82.

44. Neice AE, Behrends M, Bokoch MP, Seligman KM, Conrad NM, Larson MD. Prediction of opioid analgesic efficacy by measurement of pupillary unrest. Anesth Analg. 2017;124:915e21.

45. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, et al. Pupillometryguided intraoperative remifentanil administration versus standard practice influences opioid use: a randomized study. Anesthesiology. 2017;127:284e92.

46. Duceau B, Baubillier M, Bouroche G, Albi-Feldzer A, Jayr C. Pupillary reflex for evaluation of thoracic paravertebral block: a prospective observational feasibility study. Anesth Analg. 2017;125:1342e7.

47. Martini CH, Boon M, Broens SJ, et al. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofolremifentanil anesthesia. Anesthesiology. 2015;123:524e34.

48. Jeanne M, Clement C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. J Clin Monit Comput. 2012;26:289e94.

49. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. Br J Anaesth. 2013;111:627e9.

50. Yan Q, An HY, Feng Y. Pain assessment in conscious healthy volunteers: a crossover study evaluating the analgesia/nociception index. Br J Anaesth 2017; 118: 635e6

51. Issa R, Julien M, Decary E, et al. Evaluation of the analgesia nociception index (ANI) in healthy awake volunteers. Can J Anaesth. 2017;64:828e35.

52. Boselli E, Bouvet L, Begou G, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. Br J Anaesth. 2014;112:715e21.

53. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, et al. A targeted remifentanil administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. Anaesth Crit Care Pain Med. 2017;36:229e32.

54. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, et al. Monitoring of intraoperative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. Anaesthesia. 2010;65:1001e6.

55. Defresne A, Barvais L, Clement F, Bonhomme V. Standardised noxious stimulation-guided individual adjustment of remifentanil target-controlled infusion to prevent haemodynamic responses to laryngoscopy and surgical incision: a randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2018;35:173e83.

56. Coquin J, Tafer N, Mazerolles M, et al. [Pupillary dilatation monitoring to evaluate acute remifentanil tolerance in cardiac surgery]. Ann Fr Anesth Reanim. 2009;28:930e5.

57. Duale C, Julien H, Pereira B, Abbal B, Baud C, Schoeffler P. Pupil diameter during postanesthetic recovery is not influenced by postoperative pain, but by the intraoperative opioid treatment. J Clin Anesth. 2015;27:23e32.

58. Kantor E, Montravers P, Longrois D, Guglielminotti J. Pain assessment in the postanaesthesia care unit using pupillometry: a cross-sectional study after standard anaesthetic care. Eur J Anaesthesiol. 2014;31:91e7.

59. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Theraud J, Asehnoune K, Lejus C. Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. Crit Care. 2013;17:R161.

60. Wildemeersch D, Gios J, Jorens PG, Hans GH. Objective nociceptive assessment in ventilated ICU patients: a feasibility study using pupillometry and the nociceptive flexion reflex. J Vis Exp. 2018. https://doi.org/10.3791/57972.

61. Sabourdin N, Peretout JB, Khalil E, Guye ML, Louvet N, Constant I. Influence of depth of hypnosis on pupillary reactivity to a standardized tetanic stimulus in patients under propofol-remifentanil target-controlled infusion: a crossover randomized pilot study. Anesth Analg. 2018;126:70e7.

62. Rhudy JL, France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. Pain 2007; 128: 244e53.

63. Von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars JH. Utility of nociceptive flexion reflex threshold, bispectral index, composite variability index and noxious stimulation response index as measures for nociception during general anaesthesia. Anaesthesia. 2012;67:899-905.

64. Yang LL, Niemann CU, Larson MD. Mechanism of pupillary reflex dilation in awake volunteers and in organ donors. Anesthesiology. 2003;99:1281-6.

65. Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. Clin Neurophysiol. 2008;119:1358-64.

66. Constant I, Nghe MC, Boudet L, Berniere J, Schrayer S, Seeman R, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: A more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. Br J Anaesth. 2006;96:614-9.

67. Mathews DM, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri CV. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. Anesth Analg. 2012;114:759-70.



26

KOMBINIRANA SPINALNA IN SPLOŠNA ANESTEZIJA ZA LAPAROSKOPSKE OPERACIJE

COMBINED SPINAL-GENERAL ANAESTHESIA FOR LAPAROSCOPIC SURGERY

AVTOR:

Marko Zdravković

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

E-mail: markozdravkovic@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
kombinirana spinalna in splošna anestezija; laparoskopske operacije; poraba opioidov; lajšanje akutne bolečine; intratekalna analgezija

KRATEK POVZETEK:
Kombinacija splošne anestezije z intratekalno analgezijo za laparoskopske operacije omogoča boljše perioperativno kritje bolečine in hemodinamsko stabilnost.

IZVLEČEK
Laparoskopski kirurški posegi za katere so že uporabili kombinacijo splošne in spinalne anestezije obsegajo vsa kirurška področja, ki se ukvarjajo z laparoskopskimi operacijami v trebušni votlini: abdominalno, urološko in ginekološko kirurgijo. Več raziskav o uporabi intratekalne analgezije v kombinaciji s splošno anestezijo je bilo objavljenih predvsem v zadnjih treh letih. Ko govorimo o spinalni analgeziji imamo v mislih nižje odmerke lokalnih anestetikov kot za spinalno anestezijo, ki zahteva 12 - 20 mg lokalnega anestetika, v kombinaciji z opioidom oziroma zgolj opioidna zdravila aplicirana v spinalni prostor. Uporabimo lahko zgolj opioid, na primer 300 mcg do 500 mcg morfija za intratekalno uporabo ali 5 mcg do 10 mcg sufentanila, ali pa opioid v kombinaciji z 10 mg levobupivakaina (ali katerim drugim lokalnim anestetikom). Kljub temu, da so laparoskopske operacije manj invazivne in manj boleče kot odprte, pa imamo številne podatke da je zaradi pričakovane manjše bolečine prepoznavanje in obvladovanje le-te v perioperativnem obdobju slabše oziroma zamujeno. Ugodnejši hemodinamski parametri med laparoskopijo in zmanjšana perioperativna poraba opioidov za doseganje nizkih ocen bolečine sta dve glavni prednosti, ki so jih številne študije pokazale ob uporabi kombinacije spinalne analgezije s splošno anestezijo. Nekaj izsledkov kaže tudi na manj delirija in zmanjšan perioperativni stresni odgovor pri kombinirani vrsti anestezije. Intratekalna uporaba morfija je povezana z večjim tveganjem in zahteva 24-urni kontinuiran nadzor vitalnih parametrov. V tej luči je uporaba sufentanila ugodnejša. Potrebne so nadaljnje raziskave za opredelitev optimalnih odmerkov intratekalnih zdravil za posamezne paciente oziroma operacije ter opredelitev hitrosti povratka motorike ob kombiniranju z nizkimi odmerki lokalnih anestetikov.

KEYWORDS:
combined spinal general anesthesia; laparoscopic surgery; opioid sparing; acute pain management; intrathecal analgesia

SHORT SUMMARY:
The combination of general anesthesia with intrathecal analgesia for laparoscopic operations enables better perioperative pain management and hemodynamic stability.

ABSTRACT
Laparoscopic surgeries for which a combination of general and spinal anesthesia have already been used include all surgical fields that deal with laparoscopic operations in the abdominal cavity: abdominal, urological and gynecological surgery. Several studies on the use of intrathecal analgesia in combination with general anesthesia have been published mainly in the last three years. When we talk about spinal analgesia, we mean lower doses of local anesthetics than for spinal anesthesia, which requires 12 - 20 mg of local anesthetic, in combination with an opi-

oid, or only opioid drugs applied to the spinal space. For example, 300 mcg to 500 mcg of intrathecal morphine or 5 mcg to 10 mcg of sufentanil alone or in combination with 10 mg of levobupivacaine (or some other local anaesthetic). Despite the fact that laparoscopic operations are less invasive and less painful than open abdominal surgery, we have numerous data which show that recognition and management of the perioperative pain is worse or delayed. More favorable hemodynamic parameters during laparoscopy and reduced perioperative consumption of opioids to achieve low pain scores are the two main advantages that many studies have shown when using a combination of spinal analgesia with general anesthesia. Some findings also indicate less delirium and a reduced perioperative stress response with the combined type of anesthesia. Intrathecal use of morphine is associated with greater risk and requires 24-hour continuous monitoring of vital parameters. In this light, the use of sufentanil is preferable. Further research is needed to determine the optimal doses of intrathecal drugs for individual patients or operations, and to determine the speed of motor return when combined with low doses of local anesthetics.

UVOD

Laparoskopski kirurški posegi za katere so že uporabili ali zgolj spinalno anestezijo ali kombinacijo splošne in spinalne anestezije obsegajo vsa kirurška področja, ki se ukvarjajo z laparoskopskimi operacijami v trebušni votlini: abdominalno, urološko in ginekološko kirurgijo. Laproskopski poseg, za katerega imamo največ podatkov o uporabi spinalne v primerjavi z zgolj splošno anestezijo je laparoskopska holecistektomija (1-4), medtem ko je za kombinirano tehniko spinalne analgezije in splošne anestezije za laparoskopske operacije manj podatkov oziroma le-ti večinoma obsegajo obdobje zadnjih treh let. Ko govorimo o spinalni analgeziji imamo v mislih nižje odmerke lokalnih anestetikov kot za spinalno anestezijo, ki zahteva 12 - 20 mg lokalnega anestetika, oziroma zgolj opioidna zdravila aplicirana v spinalni prostor (5,6). Kljub temu, da so laparoskopske operacije manj boleče, pa je pri teh pacientih še zmeraj visoka stopnja pojavnosti hude bolečine v perioperativnem obodbju (7-9). Ravno zaradi manj bolečih posegov je prepoznavanje bolečine ponavadi slabše oziroma zamujeno (10). Akutna bolečina pri laparoskopiji nastane zaradi kombinacije večij dejavnikov: lokalne tkivne poškodbe, raztezanja trebušne stene ter ishemično-reperfuzijsko-vnetnega procesa v peritoneju (10-12). Kombinacija spinalne analgezije s splošno anestezijo lahko izboljša kvaliteto perioperativne oskrbe pacientov, ki imajo laparoskopski kirurški poseg, zato bomo v tem prispevku podrobneje pregledali izsledke s tega področja.

INTRATEKALNA UPORABA MORFIJA V KOMBINACIJI S SPLOŠNO ANESTEZIJO

Abdominalne operacije

Letos je bila objavljena randomizirina kontrolirana raziskava, ki je želela preveriti praktično izvedljivost in nadaljne usmeritve glede intratekalne uporabe morfija za laparoskopske abdominalne operacije, saj jasnih usmeritev oziroma izsledkov glede praktične uporabe na tem področju še ni. Zaključili so, da so je smiselno pripraviti in izvesti večjo študijo s tega področja, saj so uspeli vključiti 46% pacientov, ki so izpolnjevali vključitvene kriterije. Ob tem so se držali protokola v 96% (13). Kljub navedenemu pa je že bilo objavljenih več randomiziranih kontroliranih raziskav za laparoskopske abdominalne operacije z intratekalno uporabo morfija. Na primer, v študiji pacientov, ki so bili darovalci jeter in so jim izvedli desno hepatektomijo laparoskopsko so ugotovili, da je bila perioperativna poraba opioidov podobna v skupini ki je prejela 400 mcg morfija intratekalno v primerjavi z obojestranskim ESP (ang. erector spinae plane) blokom (14). Za enake posege z enako intratekalno dozo morfija in v primerjavi z obojestranskim QLB (ang. quadratus lumborum block) pa se je pokazala inferiornost QLB (15). Podobne prednosti so pokazali za intratekalno uporabo morfija v primerjavi z zgolj intravensko analgezijo (16). V skupinah z intratekalno apliciranim morfijem je bilo praviloma več slabosti, bruhanja in pruritusa, čeprav bi za preučevanje teh izzidov potrebovali večje število pacientov. Prav tako bi v študijah bilo treba ločiti med prurituom na splošno in neprijetnim pruritusom.

Sicer imamo prva poročila za intratekalno uporabo morfija pri abdominalnih laparoskopskih operacijah za paciente, ki so jim opravili laparoskopsko resekcijo debelega črevesa, ki so prav tako pokazale kvalitetnejše perioperativno lajšanje bolečine pri pracientih, ki so prejeli intratekalni morfij (17-20). Razpon rezultatov glede hitrosti in siceršnje kakovosti okrevanja po laparoskopski operaciji na debelem črevesu pa sega od ni razlik do boljšega okrevanja ob intratekalni uporabo morfija v kombinaciji s splošno anestezijo. Podobne razultate navajajo tudi v študijah, kjer so bili vključeni pacienti za bariatrične operacije (21).

Urološke operacije

V retrospektivni raziskavi pacientov, ki so bili darovalci ledvic so ugotovili, da je bilo delovanje preostale ledvice boljše v zgodnjem pooperativnem obdobju pri pacientih, ki so prejeli morfij intratekalno za laparoskopsko nefrektomijo (22). Randomizirana raziskava je razdelila 60 darovalcev ledvic v dve skupini; ena je prejela 5mcg/kg morfija intratekalno druga pa TAP (ang. transversus abdominis plane) blok. Pacienti, ki so prejeli morfij intratekalno so bili bolj hemodinamsko stabilni, nižje ocene bolečine pooperativno ter manjšo porabo intravenskih opioidov perioperativno (23). Podobno so pokazali v študijah pacientov za laparoskopsko prostatektomijo, kjer je interventna skupina prejela 200 mcg morfija in 7.5 mg bupivakaina intratekalno (1,7 mL skupaj) ali pa 300 mcg intratekalno (24-25). V obeh študijah je bila perioperativna poraba opioidov v skupinah z zgolj intravensko analgezijo bistveno višja, enako tudi bolečina (24-25). Tudi v primeru lajšanja neprijetnega oziroma bolečega občutka zaradi vstavljenega urinskega katetra po laparoskopski prostatektomiji se je uporaba intratekalnega morfija izkazala za boljšo kot TAP blok ali kontinuirana infuzija tramadola (26).

Ginekološke operacije

Lani so objavili opazovalno retrospektivno raziskavo v kateri so preučevalni intratekalni morfij (125 mcg v 5 mL) v primerjavi z intravensko analgezijo po laparoskopski histerektomiji ali miomektomiji (27). Ponovno so pokazali prednosti v periopeartivnem lajšanju bolečine ob intratekalni uporabi morfija. Poročali pa so o večji pojavnosti srbečice v tej skupini. V drugi študiji pa so uporabili intratekalni odmerek morfija 3 mcg/kg v kombinaciji s 15 mcg fentanila za robotsko sakrocervikopeksijo in pokazali podobne rezultate v primerjavi s samo splošno anestezijo (28).

Kljub vsem tem raziskavam je (podobno kot na večini področij) prenos znanja v prakso počasen (29-32).

Stranski učinki in kontraindikacije

Letos objavljen sistematični pregled literature za resne stranske učinke po intratekalni aplikaciji morfija je zbral 63 resnejših zapletov poročanih v literaturi (33). Najpogostejša sta somnolenca in depresija dihanja, ki se pojavita v času od dveh do štiriindvajsetih ur po aplikaciji. Bistveno redkejša sta bila hipotenzija in bradikardija. Življenjsko ogrožujoča depresija dihanja se je pojavila pri dozah višjih od 900 mcg intratekalnega morfija. Dolgoročnih negativnih posledic niso našli. V praksi se uporablja širok razpon doze intratekalnega morfija (34). Naslednje študije bi se morale tudi osredotočiti na iskanje optimalnega odmerka za posamezni tip operacija in posameznega pacienta.

Trije pomembni a manj nevarni stranski učinki intratekalne uporabe morfija so pruritus, slabost in bruhanje, pri čemer bi naj bila zgolj verjetnost nastanka srbečice odvisna od doze (35). Priporoča se obvezen nadzor dihanja, oksigenacije in sedacije znotraj prvih 24 ur po intratekalni aplikaciji morfija (36).

Kontraindikacija za intratekalno uporabo morfija je enaka kot za intravensko uporabo, t.j. alergija za morfij ali opioide. Dodati je treba še absolutne kontraindikacije, ki veljajo za spinalno anestezijo: nezdravljena hipovolemija, lokalna infekcija na mestu vboda, nesoglasje pacienta, povišan intrakranialni tlak in alergija na lokalni anestetik (v kolikor se ga bo dodalo) (37,38). Nekateri avtorji navajajo še akutno bronhialno astmo in zaporo zgornje dihalne poti (39).

INTRATEKALNA UPORABA SUFENTANILA V KOMBINACIJI S SPLOŠNO ANESTEZIJO

Najhujši zaplet intratekalne uporabe morfija izvira iz njegove hidrofilnosti in največjega kranialnega gibanja in dolgega delovanja (40). Na študiji na prašičih so ugotovili, da je naslednji dolgodelujoči opioid, ki se širi najdlje kranialno za morfijem sufentanil in šele nato fentanil (41). Intratekalna uporaba sufentanila je v literaturi opisana v odmerkih do 10 mcg (42). Ravno zaradi ugodnejšega profila v smislu stranskih učinkov (npr. srbečica in zapoznela depresija dihanja) so nekateri avtorji prepoznali prednosti sufentanila pred morfijem za določene laparoskopske posege.

V naši študiji smo pacientke naključno razdelili v tri skupine. V kontrolni skupini so pacientke prejele zgolj splošno anestezijo, v interventnih skupinah pa smo uporabili kombinacijo 2,5 mcg sufentanila z 3,75 mg levobupivakaina ali pa z 7,5 mg levobupivakaina (42). Vključene so bile pacientke za različne laparoskopske ginekološke operacije. Pokazali smo ne samo statistično pomembno zmanjšanje perioperativne porabe opioidov, ampak tudi klinično pomembno zmanjšanje že z nizkimi odmerki spinalne analgezije (42). Ob tem je bilo zadovoljstvo bolnic odlično. Vsekakor so priporočene nadaljnje študije z intratekalno uporabo sufentanila, ki ima zadostno kranialno širjenje v intratekalnem prostoru z ugodnejšim varnostnim profilom kot morfij. V Univerzitetnem kliničnem centru Maribor vse pogosteje uporabljamo kombinacijo intratekalne analgezije s splošno anestezijo za vrsto laparoskopskih posegov: abdominalnih, uroloških in ginekoloških.

DODATEK LOKALNEGA ANESTETIKA INTRATEKALNO

Randomizirana kontrolirana študija pacientov, ki so jim opravili laparoskopsko resekcijo jeter je pokazala, da je dodatna korist v dodatku lokalnega anestetika morfiju intratekalno (43). Nekateri avtorji imajo pri tem predvsem pomisleke glede hemodinamske stabilnosti in zmožnosti odpusta iz bolnišnice na isti dan, kot je bil izveden poseg (44). Ob uporabi nižjih odmerkov lokalnih anestetikov (do 10 mg namesto 12 mg ali več) se je izkazalo, da so pacienti celo bolj hemodinamsko stabilni (42,45,46).

ZAKLJUČEK

Ugodnejši hemodinamski parametri med laparoskopijo in zmanjšana perioperativna poraba opioidov za doseganje nizkih perioperativnih ocen bolečine sta dve glavni prednosti, ki so jih zgoraj navedene študije pokazale ob uporabi kombinacije spinalne analgezije s splošno anestezijo. Ena od študij je tudi pokazala manj delirija v teh skupinah (47), nekatere druge pa še zmanjšan perioperativni stresni odgovor (48,49). Intratekalna uporaba morfija je povezana z večjim tveganjem in zahteva 24-urni kontinuiran nadzor vitalnih parametrov. V tej luči je uporaba sufentanila ugodnejša. Potrebne so nadaljnje raziskave za opredelitev optimalnih odmerkov intratekalnih zdravil za posamezne paciente oziroma operacije ter opredelitev hitrosti povratka motorike ob kombiniranju z nizkimi odmerki lokalnih anestetikov.

LITERATURA / REFERENCES

1. Motamed C, Bouaziz H, Franco D, Benhamou D. Analgesic effect of low-dose intrathecal morphine and bupivacaine in laparoscopic cholecystectomy. Anaesthesia. 2000 Feb;55(2):118-24.

2. Bayrak M, Altıntas Y. Comparing laparoscopic cholecystectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease under spinal anesthesia and general anesthesia. BMC Surg. 2018 Aug 20;18(1):65.

3. Yu G, Wen Q, Qiu L, Bo L, Yu J. Laparoscopic cholecystectomy under spinal anaesthesia vs. general anaesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Anesthesiol. 2015 Dec 3;15:176.

4. Donmez T, Erdem VM, Uzman S, Yildirim D, Avaroglu H, Ferahman S, Sunamak O. Laparoscopic cholecystectomy under spinal-epidural anesthesia vs. general anaesthesia: a prospective randomised study. Ann Surg Treat Res. 2017 Mar;92(3):136-142.

5. White S. Duration of low-dose spinal anaesthesia for hip fracture surgery. Anaesthesia 2017;72:127–8.

6. Miller RD. Miller's anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.

7. Joo J, Moon HK, Moon YE. Identification of predictors for acute postoperative pain after gynecological laparoscopy (STROBE-compliant article). Medicine 2019;98(42):e17621.

8. Ekstein P, Szold A, Sagie B, Werbin N, Klausner JM, Weinbroum AA. Laparoscopic surgery may be associated with severe pain and high analgesia requirements in the immediate postoperative period. Ann Surg 2006;243:41–6.

9. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology 2013;118:934–44.

10. Alexander JI. Pain after laparoscopy. Br J Anaesth 1997;79:369–78.

11. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ristkari S, Lindgren L. Splanchnic and renal dete- rioration during and after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of the carbon dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method. Anesth Analg 1997;85:886–91.

12. Liu Y, Hou QX. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic surgery on morphology of peritoneum. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2006;86:164–6.

13. Pirie K, Doane MA, Riedel B, Myles PS. Analgesia for major laparoscopic abdominal surgery: a randomised feasibility trial using intrathecal morphine. Anaesthesia. 2022 Apr;77(4):428-437.

14. Kang R, Chin KJ, Kim GS, Gwak MS, Kim JM, Choi GS, Choi SJ, Lee SW, Ko JS. Bilateral continuous erector spinae plane block using a programmed intermittent bolus regimen versus intrathecal morphine for postoperative analgesia in living donor laparoscopic hepatectomy: A randomized controlled trial. J Clin Anesth. 2021 Dec;75:110479.

15. Lee S, Kang RA, Kim GS, Gwak MS, Choi GS, Kim JM, Ko JS. Comparison of postoperative analgesic effects of posterior quadratus lumborum block and intrathecal morphine in laparoscopic donor hepatectomy: a prospective randomized non-inferiority clinical trial. Reg Anesth Pain Med. 2022 Sep;47(9):527-533.

16. Liu AY, Vanniyasingam T, Tidy A, Yao W, Shin D, Serrano PE, Nair S. Postoperative pain after intrathecal analgesia in laparoscopic liver resection: a retrospective chart review. Minerva Anestesiol. 2021 Aug;87(8):856-863.

17. Kong SK, Onsiong SM, Chiu WK, Li MK. Use of intrathecal morphine for postoperative pain relief after elective laparoscopic colorectal surgery. Anaesthesia. 2002 Dec;57(12):1168-73.

18. Young J, Macpherson A, Thakerar A, Alexander M. Intrathecal Morphine in Postoperative Analgesia for Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Study. Pain Med. 2021 Feb 23;22(2):402-406.

19. Wongyingsinn M, Baldini G, Stein B, Charlebois P, Liberman S, Carli F. Spinal analgesia for laparoscopic colonic resection using an enhanced recovery after surgery programme: better analgesia, but no benefits on postoperative recovery: a randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2012 May;108(5):850-6.

20. Koning MV, Teunissen AJW, van der Harst E, Ruijgrok EJ, Stolker RJ. Intrathecal Morphine for Laparoscopic Segmental Colonic Resection as Part of an Enhanced Recovery Protocol: A Randomized Controlled Trial. Reg Anesth Pain Med. 2018 Feb;43(2):166-173.

21. El Sherif FA, Othman AH, Abd El-Rahman AM, Taha O. Effect of adding intrathecal morphine to a multimodal analgesic regimen for postoperative pain management after laparoscopic bariatric surgery: a prospective, double-blind, randomized controlled trial. Br J Pain. 2016 Nov;10(4):209-216.

22. Park J, Kim M, Park YH, Park M, Shim JW, Lee HM, Kim YS, Moon YE, Hong SH, Chae MS. Delayed remnant kidney function recovery is less observed in living donors who receive an analgesic, intrathecal morphine block in laparoscopic nephrectomy for kidney transplantation: a propensity score-matched analysis. BMC Anesthesiol. 2020 Jul 6;20(1):165.

23. Srinivasan S, Subramaniam R, Chhabra A, Baidya DK, Arora MK, Maitra S, Bansal VK, Bhattacharjee HK. Comparison of transversus abdominis plane block and intrathecal morphine for laparoscopic donor nephrectomy: Randomised controlled trial. Indian J Anaesth. 2020 Jun;64(6):507-512.

24. Shim JW, Cho YJ, Moon HW, Park J, Lee HM, Kim YS, Moon YE, Hong SH, Chae MS. Analgesic efficacy of intrathecal morphine and bupivacaine during the early postoperative period in patients who underwent robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a prospective randomized controlled study. BMC Urol. 2021 Feb 26;21(1):30.

25. Bae J, Kim HC, Hong DM. Intrathecal morphine for postoperative pain control following robot-assisted prostatectomy: a prospective randomized trial. J Anesth. 2017 Aug;31(4):565-571.

26. Russo A, Romanò B, Papanice D, Cataldo A, Gandi C, Vaccarella L, Totaro A, Sacco E, Bassi P, Aceto P, Sollazzi L. InTrathecal mORphine, traNsversus Abdominis Plane Block, and tramaDOl Infusion for Catheter-Related Bladder Discomfort in Patients Undergoing Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy (TORNADO): A Pilot Prospective Controlled Study. J Clin Med. 2022 Apr 11;11(8):2136.

27. DI Filippo A, Capezzuoli T, Fambrini M, Cariti G, Orlandi G, Vannucci G, Borracci T, DI Nallo L, Mazzella M, Petraglia F. Enhanced recovery after gynecological surgery: comparison between intrathecal and intravenous morphine multimodal analgesia. Minerva Obstet Gynecol. 2021 Dec 1.

28. Segal D, Awad N, Nasir H, Mustafa S, Lowenstein L. Combined spinal and general anesthesia vs general anesthesia for robotic sacrocervicopexy: a randomized controlled trial. Int Urogynecol J. 2014 Mar;25(3):369-74.

29. Pirie K, Myles PS, Riedel B. A survey of neuraxial analgesic preferences in open and laparoscopic major abdominal surgery amongst anaesthetists in Australia and New Zealand. Anaesth Intensive Care. 2020 Jul;48(4):314-317.

30. Milliken D, Lawrence H, Brown M, Cahill D, Newhall D, Barker D, Ayyash R, Kasivisvanathan R. Anaesthetic management for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: the first UK national survey of current practice. J Robot Surg. 2021 Jun;15(3):335-341.

31. Pirie K, Traer E, Finniss D, Myles PS, Riedel B. Current approaches to acute postoperative pain management after major abdominal surgery: a narrative review and future directions. Br J Anaesth. 2022 Sep;129(3):378-393.

32. Helander EM, Webb MP, Bias M, Whang EE, Kaye AD, Urman RD. Use of Regional Anesthesia Techniques: Analysis of Institutional Enhanced Recovery After Surgery Protocols for Colorectal Surgery. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2017 Sep;27(9):898-902.

33. Koning MV, Reussien E, Vermeulen BAN, Zonneveld S, Westerman EM, de Graaff JC, Houweling BM. Serious Adverse Events after a Single Shot of Intrathecal Morphine: A Case Series and Systematic Review. Pain Res Manag. 2022 Mar 10;2022:4567192.

34. Hart R, Burns G, Smith S. Applying realistic medicine to intrathecal opioid utilisation in Scotland: do we have a standardised approach? Br J Pain. 2018 Feb;12(1):5-9.

35. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. Anaesthesia. 2009 Jun;64(6):643-51.

36. DeSousa KA, Chandran R. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: Current trends. World J Anesthesiol 2014; 3(3): 191-202

37. John Keeler. Intrathecal opioid analgesia. Reference Number: SA0103. Bradford Teaching Hospitals. NHS Foundation Trust. Dostopno na spletu, one 23. 8. 2022: https://www.bradfordhospitals.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/05/Intrathecal-opiates.pdf

38. Adrian Chin and André van Zundert: Spinal Anesthesia. Dostopno na spletu, dne 23.8.2022: https://www.nysora.com/techniques/neuraxial-and-perineuraxial-techniques/spinal-anesthesia/

39. Cummings A, Orgill BD, Fitzgerald BM. Intrathecal Morphine. [Updated 2022 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499880/

40. Koning MV, Klimek M, Rijs K, Stolker RJ, Heesen MA. Intrathecal hydrophilic opioids for abdominal surgery: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis. Br J Anaesth. 2020 Sep;125(3):358-372.

41. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fenttanyl, alfentanil, and sufentanil. Anesthesiology 2000;92:739–53.

42. Zdravkovic M, Kamenik M. A prospective randomized controlled study of combined spinal-general anesthesia vs. general anesthesia for laparoscopic gynecological surgery: Opioid sparing properties. J Clin Anesth. 2020 Apr 16;64:109808.

43. Nguyen M, Vandenbroucke F, Roy JD, Beaulieu D, Seal RF, Lapointe R, Dagenais M, Roy A, Massicotte L. Evaluation of the addition of bupivacaine to intrathecal morphine and fentanyl for postoperative pain management in laparascopic liver resection. Reg Anesth Pain Med. 2010 May-Jun;35(3):261-6.

44. Finneran JJ 4th, Urman RD, Gabriel RA. Is there a benefit in adding local anesthetics to intrathecal opioids for patients undergoing general anesthesia for laparoscopic surgery? J Clin Anesth. 2020 Nov;66:109933.

45. Zdravkovic M, Podbregar M, Kamenik M. Near-infrared spectroscopy for assessing microcirculation during laparoscopic gynaecological surgery under combined spinal-general anaesthesia or general anaesthesia alone: a randomised controlled trial. J Clin Monit Comput. 2020 Oct;34(5):943-953.

46. Ghodki PS, Sardesai SP, Naphade RW. Combined spinal and general anesthesia is better than general anesthesia alone for laparoscopic hysterectomy. Saudi J Anaesth. 2014 Oct;8(4):498-503.

47. Mitsunaga JK Junior, Calsavara VF, Onari ES, Arantes VM, Akamine CP, Handa AM, Quezada MMC, Ito FY, Porto ACS, Giroud Joaquim EH, Nakamura G. Spinal block and delirium in oncologic patients after laparoscopic surgery in the Trendelenburg position: A randomized controlled trial. PLoS One. 2021 May 17;16(5):e0249808.

48. ZDRAVKOVIĆ, Marko, KAMENIK, Mirt. Combined spinal-general anaesthesia versus general anaesthesia alone for laparoscopic gynaecological surgery: early inflammatory and stress responses; a randomised controlled trial. Anesthesia & analgesia. [Online ed.]. Sep. 2021, vol. 133, issue 3, suppl. 2, str. 1489. ISSN 1526-7598. https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Citation/2021/09002/Abstract_Book,_17th_World_Congress_of.1.aspx.

49. Calvo-Soto P, Martínez-Contreras A, -Hernández BT, And FP, Vásquez C. Spinal-general anaesthesia decreases neuroendocrine stress response in laparoscopic cholecystectomy. J Int Med Res. 2012;40(2):657-65. 22613427.



27

LAJŠANJE BOLEČINE Z LOKALNIM ANESTETIKOM V KIRURŠKO RANO PO MINITORAKOTOMIJI ZA MENJAVO AORTNE ZAKLOPKE

PAIN RELIEF USING LOCAL ANAESTHETIC IN THE SURGICAL WOUND AFTER MINITHORACOTOMY FOR AORTIC VALVE REPLACEMENT

AVTOR:

Gordan Mijovski

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: gordan.mijovski@kclj.si in gord@healthgrouper.com

KLJUČNE BESEDE:
kateter v rani; črpalka za analgezijo pod nadzorom bolnika; multimodalna analgezija

IZVLEČEK
Kontinuirana infuzija lokalnega anestetika v kirurško rano je zanimiv koncept, ki ni dovolj pogosto uporabljen kot metoda za lajašanje bolečine. Zato smo preverili hipotezo, da infuzija 0,2% ropivakaina s pomočjo črpalke za analgezijo pod nadzorom bolnika lahko zmajša kumulativni odmerek opioida, ki ga bolniki prejmejo v 48 urah po minimalno invazivni menjavi aortne zaklopke. V naši študiji, ki je bila randomizirana, prospektivna, dvojno slepa, smo analizirali 70 bolnikov. Bolnike smo randomizirali v dveh skupinah. Skupina - R (ropivakain) je po črpalki za analgezijo pod nadzorom bolnika kontinuirano prejemala 0,2% ropivacain 5ml/h in 5 ml bolusa z izključitvijo 60 min. Skupina - K (kontrolna) je po enakem protokolu po črpalki za analgezijo pod nadzorom bolnika kontinuirano prejemala fiziološko raztopino 5ml/h in 5 ml bolusa z izključitvijo 60 min. Pooperativno bolečino smo beležili vsako uro po lestvici NRS (ang. *NRS – numeric rating scale*). Če je bila bolečina, kljub kontinuirani infuziji po črpalki v rano večja od 3, smo bolnku aplicirali 3 mg piritramida intravenozno, kar smo po potrebi ponavljali do ustreznega učinka. Primarni izid raziskave je bil kumulativni odmerek piritramida v prvih 48 urah po operaciji. Spremljali smo še pogostost stopnje bolečine nad 3 po NRS lestvici, zadovoljstvo bolnikov z lajšanjem bolečine, čas hospitalizacije, stranske učinke ropivakaina in zaplete s kirurško rano zaradi katetra. V skupini z ropivakainom je bil kumulativni odmerek opioida pomembno nižji kot v kontrolni skupini ($p<0,001$). Število rezultatov bolečine, ki je višja od 3 je bilo pomembno manj v skupini z ropivakainom. Zadovoljstvo s protokolom za lajšanje bolečine je bilo visoko. Zapletov v kirurški rani ni bilo, prav tako ne stranskih oz. toksičnih učinkov lokalnega anestetika. Kontinuirana infuzija ropivakaina v kirurško rano s pomočjo črpalke za analgezijo pod nadzorom bolnika je pomembno zmanjšala potrebo po opioidu po minimalno invazivni menjavi aortne zaklopke. To je uporabna in učinkovita metoda lajšanje bolečine, ki je lahko del večih multimodalnih konceptov za pooperativno analgezijo.

Študija objavljena v BMC Anesthesiology: Mijovski et al. BMC Anesthesiology (2020) 20:172 https://doi.org/10.1186/s12871-020-01093-9

KEYWORDS:
wound cathteter; patient controlled analgesia; multimodal analgesia

ABSTRACT
Continuous infusion of local anaesthetic in the surgical wound is an interesting concept, that has been underutilised as a method of pain relief. Therefore we have tested the hypotesis that an infusion of 0,2% ropivacain by patient controlled analgesia, can reduce the total dose of opioid the patients receive in 48 hours after minimally invasive aortic valve repacement. In our randomised, prospective, double blind study, we have analysed 70 patients. The patients were randomised in two groups. Group - R (ropivacaine) received 0,2% ropivacaine continuouosly 5ml/h and a bolus of 5ml with 60 minutes lock out time by patient controlled analgesia pump. Group - C (control) following the same protocol received normal saline continuouosly 5ml/h and a bolus of 5ml with 60 minutes lock out time by patient controlled analgesia pump. Postoperative pain was recorded hourly on the NRS scale (numeric rating scale). If the pain score was higher than three, the patient was admistered 3 mg of piritramide intravenously, which was repeated if neccessary until satisfactory effect was achieved. The primary outcome of the study was the total dose of piritramide given in 48 hours after the sur-

gery. We also recorded the number of episodes where pain was higher than three, patient satisfaction with the pain relief, length of hospitalisation, side effects of ropivacaine and complications in the sugical wound related to the catheter. The total dose of opioid was sgnificnatly lower in the R group. The number of pain scores higher than three was significantly lower in the ropivacaine group ($p<0,001$). Satisfaction with the pain relief protocol was high. There were no complications with the surgical wound and there were no side-effects from the ropivacain detected. Continuous infusion of ropivacaine by patient controlled analgesia has significantly lowered the opioid requirement after minimally invasive aortic valve replacement. It is a usefull and effective method for pain relief, that can be part of numerous multimodal protocols for postoperative analgesia.



28

PERIFERNI BLOKI ZA ANALGEZIJO PRI OPERACIJAH PRSNEGA KOŠA

PERIPHERAL BLOCKS FOR THORACIC SURGERY ANALGESIA

AVTORJI:

Polona Gams,[1,2,3] Tatjana Stopar Pintarič,[2,3] Nenad Danojević,[1] Marko Bitenc[1] in Maja Šoštarič[2,3]

[1]Kirurgija Bitenc, Golnik, Slovenija
[2]Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
[3]Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: polona.gams@surgery-bitenc.com

KLJUČNE BESEDE:
blokada živca; področna anestezija; oskrba bolečine; akutna bolečina; kronična bolečina; analgezija; torakalna kirurgija

KRATEK POVZETEK:
Predstavljamo novejše tehnike področne anestezije pri operacijah v prsnem košu; paravertebralni blok, blok pod mišico erector spinae, retrolaminarni blok, serratus anterior blok in interkostalni blok.

IZVLEČEK
Operacije v področju prsnega koša spadajo med najbolj boleče operacije, saj prepletanje operativnega polja in mehanike dihanja pripomore k nastanku in vzdrževanju pooperativne bolečine. Pooperativno bolečino je potrebno lajšati, ker povečuje tveganje za pooperativne zaplete, kot so: pljučne atelektaze, pljučnico, daljšo hospitalizacijo, kasneje pa tudi razvoj kroničnega bolečinskega sindroma. Pristop k lajšanju bolečine po operacijah v prsnem košu je trostopenjski. Vključuje seznanitev bolnika z možnostmi za lajšanje bolečine med in po operaciji v sklopu predoperativne priprave, čim pogostejšo uporabo področnih tehnik za lajšanje bolečine med operacijo ter multimodalni pristop za lajšanje bolečine v pooperativnem obdobju z namenom zmanjšanja celokupne porabe opiatov. V sklopu tega so se tradicionalno uveljavljeni torakalni epiduralni analgeziji v zadnjem desetletju pridružile manj invazivne področne analgetične tehnike, kot so: paravertebralni blok, blok pod mišico erector spinae, retrolaminarni blok, serratus anterior blok in interkostalni blok. K njihovem razvoju je pripomogla predvsem uporaba ultrazvoka, vedno večja uporaba zdravil proti strjevanju krvi ter vpeljava manj invazivnih kirurških tehnik, ki zahtevajo prilagoditev vodenja anestezije v smislu uporabe čim manj invazivnih področnih analgetičnih tehnik. Njihova uporaba tudi prispeva k hitrejšemu okrevanju po operaciji. Učinkovito lajšanje bolečine med in po operaciji je ključno za preprečitev kroničnega bolečinskega sindroma, ki bolnikom močno poslabša kvaliteto življenja, zdravstvenemu sistemu pa naloži dodatne stroške zdravljenja. V tem prispevku bomo predstavili novejše področne tehnike anestezije za lajšanje bolečine med in po operacijah v prsnem košu.

KEYWORDS:
nerve block; regional anesthesia; pain management; acute pain; chronic pain; analgesia; thoracic surgery

SHORT SUMMARY:
This article elaborates on modern regional anesthetic techniques for thoracic surgery analgesia, including the erector spinae plane block, the retrolaminar block and the serratus anterior plane block.

ABSTRACT
Thoracic surgery counts as one of the most painful types of surgery. Interference of the operative field with the airway contributes to generation and maintenance of pain. Postoperative pain is a contributing factor to post-operative complications, such as: pulmonary atelectasis, pneumonia, longer hospital stay and the development of chronic pain syndrome. Three main pillars form the basis of post-operative analgesia: preoperative patient preparation, regional anesthesia and pharmacological treatment with minimal use of opioids. Thoracic epidural anesthesia has been the golden standard of regional anesthesia. In the last decade, regional trunk blocks joined the traditionally established techniques. The development of less invasive surgical techniques and broader use of anticoagulant therapy brought the need for less invasive regional anesthesia. A contributing factor was also

the more and more common use of ultrasound. In context of multimodal analgesia, peripheral nerve blocks diminish the total postoperative opioid consumption and contribute to faster recovery after surgery. These blocks are: the paravertebral block, the erector spinae plane block, the retrolaminar block, the serratus anterior plane block and the intercostal block. Severe postoperative pain can lead to chronic pain syndrome that significantly worsens quality of life, is a therapeutical challenge and in the end, elevates treatment costs. This article elaborates on modern regional anesthetic techniques for thoracic surgery analgesia.

UVOD

Operacije v področju prsnega koša spadajo med najbolj boleče operativne posege, saj se operativno polje prekriva z mehaniko dihanja, kar pripomore k nastanku in vzdrževanju pooperativne bolečine (1). Vzrok za bolečino po operaciji v prsnem košu je primarno kirurška rana, uporaba rebrnega retraktorja, zlom rebra, dislokacija rebra ali poškodba interkostalnih živcev (2). Poooperativno draženje plevre dodatno povzroča torakalni dren ter zastala kri v plevralnem prostoru. Bolečina v mišicah in sklepih je lahko posledica tudi lateralnega dekubitusnega položaja med operacijo. Pooperativna bolečina je eden od glavnih dejavnikov, ki povečajo možnost za pooperativne zaplete zaradi plitvega dihanja in nezmožnosti učinkovitega kašlja ter posledično zastajanja sekreta v dihalnih poteh. Bolečina poveča tveganje za akutne zaplete, kot sta hipoksemija in hiperkarbija, povečano delo miokarda, aritmije in ishemijo miokarda. Prav tako pa je večje tveganje za srednje in dolgoročne zaplete, kot so pljučne atelektaze, pljučnica, daljša hospitalizacija, kasneje pa tudi razvoj kroničnega bolečinskega sindroma (3). Učinkovito lajšanje bolečine je prav zato postalo tudi osnova za hitrejše pooperativno okrevanje (4, 5).

Pristop k lajšanju bolečine po operacijah v prsnem košu je tro-stopenjski. Vključuje seznanitev bolnika z možnostmi za lajšanje bolečine med in po operaciji v sklopu predoperativne priprave, čim pogostejšo uporabo področnih tehnik za lajšanje bolečine med operacijo ter multimodalni pristop za lajšanje bolečine v pooperativnem obdobju z namenom zmanjšanja celokupne porabe opiatov. Opioidni analgetiki so v preteklosti veljali za temelj pooperativne analgezije (6). Njihova uporaba pa s seboj prinese negativne stranske učinke, kot so depresija dihanja, pretirana sedacija, zaspanost, konstipacija, slabost in bruhanje. V izogib neželenim učinkom so se razvile regionalne analgetične tehnike, ki zmanjšajo porabo opioidov in omogočajo hitrejše okrevanje po operaciji (7). Torakalna epiduralna anestezija (TEA) je bila v začetku zlati standard perioperativne analgezije pri programu pospešenega okrevanja po operaciji (angl. *Enhanced recovery after surgery*, ERAS). Najpomembnejši neželeni stranski učinki TEA so hipotenzija, retenca urina in zmanjšana mišična moč za izkašljevanje. Vse več pacientov je tudi na antikoagulantnem zdravljenju, ki poveča tveganje za nastanek epiduralnega hematoma pri TEA (8). Zaradi svoje invazivnosti in možnih zapletov so TEA začele nadomeščati periferne področne tehnike v sklopu multimodalne analgezije (9).

Multimodalna analgezija pomeni uporabo več različnih zdravil in protibolečinskih tehnik z namenom čim manjše rabe opioidov. Uporaba več različnih zdravil s sinergističnim delovanjem potencira njihovo delovanje in zmanjša stranske učinke. Opioidi namreč zavirajo doseganje osnovnih ciljev pooperativne rehabilitacije, ki so hitra mobilizacija, nadzor nad slabostjo in bruhanjem in hranjenje per os (10).

PODROČNE TEHNIKE

Paravertebralni blok (PVB) je po smernicah italijanskega VATS (videotorakoskopske operacije pljuč, angl. *video-assisted thoracic surgery*) združenja prva izbira za področno analgezijo pri VATS resekcijah pljuč zaradi enostranske blokade in posledično manjše hemodinamske kompromitacije v primerjavi s TEA (11). PVB spada

med paranevraksialne blokade. Lokalni anestetik vbrizgamo v paravertebalni prostor na enemu ali več nivojih. Paravertebralni prostor je v transverzalnem prerezu klinaste oblike in je omejen medialno s telesi torakalnih vretenc in intervertebralnimi foramni, anteriorno s parietalno plevro ter posteriorno s stranskimi odrastki vretenc, glavo in vratom reber ter zgornjim kostotransverzalnim ligamentom. Lokalni anestetik pri PVB prehaja medialno v epiduralni prostor, lateralno v interkostalni prostor ter navzgor in navzdol po torakalnem paravertebralnem prostoru. S PVB povzročamo senzorično, motorično in simpatično blokado v odvisnosti od volumna in koncentracije LA. Na uspešnost PVB vpliva tudi endotorakalna fascija, ki ločuje simpatični ganglij in spinalni živec ter tako potencialno vpliva na širjenje LA (12). Kontraindikacije za paravertebralno blokado so vnetje na vbodnem mestu, empiem ali tumor plevre in tumor paravertebralnega prostora. Motnje strjevanja krvi spadajo med relativne kontraindikacije. Med zaplete pa štejemo plevralno punkcijo in pnevmotoraks (13).

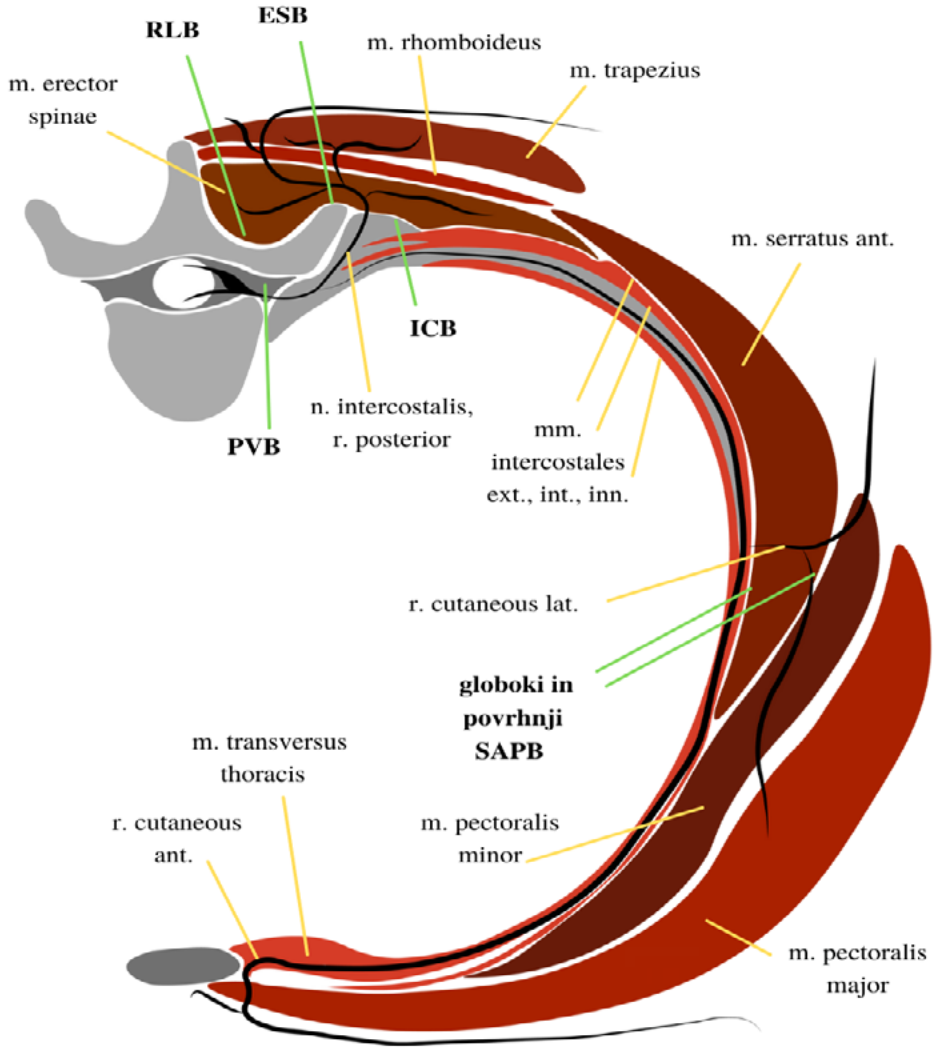
Blok pod mišico erector spinae (ESB) so prvič opisali leta 2016 kot rešilno obliko analgezije pri serijskem zlomu reber (14). Njegova uporaba se je kasneje razširila tudi na operacije, ki vključujejo steno prsnega koša. ESB se lahko izvaja kot enkratna blokada ali kot kontinuirana blokada z uporabo katetra. ESB spada med ploskovne blokade, saj se lokalni anestetik se vbrizga v miofascialno ploskev pod mišico erector spinae na nivoju T4 ali T5 na ipsilateralni strani operativnega posega in nad lamino torakalnih vretenc. Vbodno mesto določimo z ultrazvokom. Lokalni anestetik lahko prehaja tudi v paravertebralni prostor, kjer blokira dorzalne in ventralne veje torakalnih spinalnih živcev, prav tako pa blokira tudi lateralne veje spinalnih živcev, ki oživčujejo kožo ter komunikantne veje, ki oskrbujejo simpatično verigo. Z ESB blokiramo področje hemitoraksa, najpogosteje od nivoja Th2 do Th9, lahko pa tudi od C7 do Th10 z odstopanji v odvisnosti od volumna in višine vbodnega mesta (15). Prednost ESB pred TEA je v tem, da je blokada enostranska in zaradi razdalje od hrbtenjače, pljuč ter plevre bolj varna. Ob nenamernem vbodu v žilo in nastanku krvavitve je možno vbodno mesto komprimirati ter preprečiti hujšo krvavitev, zato se priporoča za bolnike, ki prejemajo antikoagulantna zdravila (16, 17). V metaanalizi iz leta 2020, ki je vključevala 14 študij, so ugotovili pomembno zmanjšanje porabe opioidov, manjšo jakost bolečine ter manjšo pojavnost slabosti in bruhanja pri bolnikih z ESB v primerjavi s tistimi brez regionalne anestezije pri operacijah prsnega koša in dojk. Nasprotno pa je bila analgetična učinkovitost med skupinama z ESB in PVB primerljiva (18).

Pri **retrolaminarnemu bloku (RLB)** lokalni anestetik vbrizgamo med lamino torakalnih vretenc in paraspinalne mišice, 1 cm lateralno od sagitalne osi. Za učinkovitost bloka je potrebno vbrizgati vsaj 30 ml lokalnega anestetika. RLB je v osnovi zelo podoben ESB, le da je vbodno mesto bolj medialno, omejeno pa je tudi širjenje tako kranio-kaudalno (2-4 segmente) kot transverzalno (2,5cm). RLB se lahko izvaja kot slepo tehniko ali s pomočjo ultrazvoka (19, 20). Pri RLB glede na anatomske študije lokalni anestetik difundira zelo variabilno. Glavno mesto delovanja lokalnega anestetika je interfascialna ploskev, kjer blokira lateralne kožne veje interkostalnih živcev. Pogosto ne prodre do paravertebralnega prostora, zato ne blokira ventralnih vej spinalnih živcev (21). Uporabnost RLB je bila do sedaj opisana predvsem v posameznih prikazih primerov, manjkajo pa konkretne randomizirane klinične študije, ki bi dokazovale njegovo uporabnost. V retrospektivni analizi so primerjali učinkovitost kontinuiranega RLB s TEA pri manjših VATS torakalnih operacijah – resekcijah emfizematskih bul in robnih resekcijah pljuč. Dokazali so primerljivo učinkovitost RLB brez odstopanj v jakosti pooperativne bolečine in uporabi rešilne intravenske analgezije (22). Nasprotno pa so v prospektivni študiji 50 bolnikov, objavljeni leta 2021, ugotovili slabšo učinkovitost RLB v primerjavi s PVB pri VATS torakalnih operacijah (23).

Serratus anterior ploskovni blok (SAPB) so prvič opisali leta 2013 kot eno novih možnosti regionalne analgezije pri operacijah na anterolateralnem delu prsnega koša (24). Blokada je še posebej koristna pri operaciji dojk, lahko pa se uporablja tudi pri anteriorni torakotomiji. SAPB se lahko izvede kot enkratno blokado ali pa kontinuirano z vstavitvijo katetra. SAPB spada med ploskovne blokade. Lokalni anestetik se vbrizga pod mišico serratus anterior za globoki in nad isto mišico za povrhnji blok (25). Študije, kjer so primerjali globok in plitek

SAPB, so pokazale večjo učinkovitost plitkega bloka, ki traja dlje in ima večjo stopnjo uspešnosti (26). Vbodno mesto igle je v višini petega rebra v srednji aksilarni liniji. To povzroči blokado lateralnih kožnih vej interkostalnih živcev od Th2 do Th7-9. Glede na kadavrske študije lokalni anestetik v manjšem številu primerov oblije tudi n. pectoralis lateralis in medialis, n. thoracicus longus in n. thoracodorsalis. Večje področje blokade je vezano tudi na vbrizganje večje količine lokalnega anestetika, to je 40 ml v primerjavi z 20ml (27, 28). Uporabo SAPB po torakalnih operacijah so preučili v metaanalizi 8-ih študij, objavljeni leta 2020. Ugotovili so statistično značilno zmanjšanje jakosti pooperativne bolečine pri uporabi SAPB in manjšo uporabo opioidov v prvih 24-ih urah kot pri primerjalnih skupinah brez bloka. V eni študiji so imeli bolniki vstavljen kateter, v ostalih 7-ih pa so dobili le enkratni odmerek. V vseh študijah so prav tako potrdili manj primerov pooperativne slabosti in bruhanja pri uporabi bloka kot pri kontrolni skupini (29). Slika 1: Prerez stene prsnega koša z označenimi pomembnimi strukturami in blokadami. ESB – blok pod mišico erector spinae, ICB – interkostalni blok, PVB – paravertebralni blok, RLB – retrolaminarni blok, SAPB – blok pod mišico serratus anterior.

Interkostalni blok (ICB) izvede anesteziolog pred operacijo perkutano z uporabo ultrazvoka ali pa kirurg ob koncu operacije intratorakalno pod nadzorom očesa. Anesteziolog si s pomočjo UZ prikaže rebro, plevro in



Slika 1: Prerez stene prsnega koša z označenimi pomembnimi strukturami in blokadami. ESB – blok pod mišico erector spinae, ICB – interkostalni blok, PVB – paravertebralni blok, RLB – retrolaminarni blok, SAPB – blok pod mišico serratus anterior.

pomembnimi strukturami in blokadami. ESB – blok pod mišico erector spinae, ICB – interkostalni blok, PVB – paravertebralni blok, RLB – retrolaminarni blok, SAPB – blok pod mišico serratus anterior.

pljuča. Zbode lahko v ali izven ravnine UZ snopa. Konico igle postavi točno pod spodnji rob rebra (30). ICB spada med perinevralne blokade. Lokalni anestetik se vbrizga v plast med srednjimi in notranjimi medrebrnimi mišicami v bližini interkostalnih živcev unilateralno na več nivojih. Dovolj je 3-5ml lokalnega anestetika za posamezni nivo. ICB se običajno izvaja v enkratnem odmerku, saj bi za kontinuirano dovajanje morali vstaviti več katetrov. Možni zapleti pri izvajanju tega bloka so poškodba interkostalnih živcev, pnevmotoraks in punkcija arterije s hematotoraksom. Kontraindikacija za ICB je vnetje na vbodnem mestu, zato pri empiemu ne smemo izvajati intratorakalnega ICB.

V študiji, kjer so primerjali učinkovitost ICB, ESB in PVB pri VATS operacijah pljuč so ugotovili, da sta ICB in ESB enakovredni metodi glede uspešnosti lajšanja bolečine v prvih 8-ih urah po operaciji, medtem ko je bila PVB med njimi najbolj učinkovita (31). V študiji Lee-ja in sodelavcev so ugotovili primerljivo učinkovitost ICB in SAPB brez statistično značilnih razlik v porabi opioidnih analgetikov in oceni bolečine po vizualni analogni lestvici (VAS) v prvih 24-ih urah po operaciji (32). V prospektivni randomizirani študiji Fiorelli in sodelavcev, kjer so primerjali ESB in ICB, so ugotovili boljšo protibolečinsko delovanje prvega. Z uporabo ESB je bilo manj vpliva na moč dihalnih mišic, bolniki pa so navajali večje zadovoljstvo z analgetično tehniko kot pri ICB (33). V metaanalizi 66 študij iz leta 2021, kjer so ugotavljali primernost ICB pri torakalnih operacijah, so ugotovili, da ta tehnika blokade učinkovito manjša bolečino v prvih 24 urah po operaciji in s tem zmanjša celokupno porabo opioidov. Poraba opioidov pa se še bolj kot pri ICB zmanjša pri uporabi TEA ali PVB. ICB torej priporočajo kot alternativno analgetično metodo, kadar bolj invazivne tehnike niso indicirane (34).

Tabela 1: Primerjava področnih tehnik v torakalni anesteziji. CŽS – centralni živčni sistem, Th – torakalni nivo hrbtenice, VATS – video-asistirane operacije v prsnem košu

Področna tehnika	Vbodno mesto	Mesto delovanja lokalnega anestetika	Posebnosti	Specifični možni zapleti
Paravertebralna blokada (PVB)	En ali več vbodov paravertebralno v nivoju operativnega polja	Paravertebralni prostor, variabilno širjenje kranio-kavdalno	Prva izbira pri VATS operacijah, varna z uporabo UZ	Plevralna punkcija, pnevmotoraks, hemotoraks
Blok pod mišico Erector spinae (ESB)	Nad stranskim odrastkom vretenca Th4 ali Th5	Miofascialna ploskev med m. erector spinae in lamino torakalnih vretenc, paravertebralni prostor	Ena od najbolj raziskanih in preverjenih ploskovnih blokad za torakalne operacije	Niso opisani

Retrolaminarni blok (RLB)	Več vbodov nad lamino torakalnih vretenc, 1 cm lateralno od sagitalne osi	Miofascialna ploskev med lamino torakalnih vretenc in paraspinalnimi mišicami	Lahko tudi kot slepa tehnika, manjkajo večje klinične študije za dokaz uporabnosti	Niso opisani
Serratus anterior blok (SAPB)	Višina 5. rebra v srednji aksilarni liniji	Pod ali nad mišico serratus anterior	Še posebej primerna za anteriorno torakotomijo ali mastektomijo	Niso opisani
Interkostalni blok (ICB)	Intra ali ekstratorakalno, parasagitalno 6 nivojev okrog kirurškega reza	n. intercostalis, običajno Th3 – Th8	Kontraindikacija je empiem plevre	Neposredna poškodba živca, ekstratorakalno tudi pnevmotoraks, hematotoraks

IZKUŠNJE IZ PRAKSE

Na torakalnem oddelku Kirurgije Bitenc smo leta 2019 uvedli novo metodo regionalne analgezije za bolnike po VATS operaciji, ki so operirani preko treh portov. Gre za kontinuirano blokado s katetrom pod mišico erector spinae, katere uspešnost so pred tem opisovali v posameznih serijah primerov (35-37). Rezultate smo prav tako objavili v seriji primerov. Prikazali smo, da je metoda uporabna za različne vrste torakalnih operacij, saj smo jo uporabili pri operaciji timoma, dveh lobektomijah pljuč in robni resekciji pljuč. Bolniki so potrebovali nič ali minimalne doze opioidov (38).

Kateter za kontinuirani ESB vstavi anesteziolog predoperativno s pacientom v proniranem ali lateralnem dekubitusnem položaju. Mesto vboda z iglo je v višini T4 na ipsilateralni strani operacije, približno 3 cm od trnastega odrastka vretenca. Primerno vbodno mesto potrdimo z ultrazvokom. Kateter vstavljamo z aseptično tehniko. Pacienta prekrijemo s sterilnimi prevlekami, uporabljamo kapo, sterilne rokavice in plašč. Potrebno je tudi zaščititi UZ sondo s sterilno vrečko. Zbadamo kranio-kavdalno. Pravilno pozicijo igle potrdimo z vbrizgavanjem fiziološke raztopine, ki privzdigne mišico erector spinae longitudinalno vzdolž celotnega UZ snopa. Cirkumferentno širjenje fiziološke raztopine nakazuje, da smo s konico igle še v mišici. Po hidrodisekciji vstavimo perinevralni kateter, dovolj je 4-6 cm naprej od konice igle. Lego katetra lahko potrdimo z UZ. Po vstavitvi je pomembno dobro fiksiranje in zaščita pred razkužilom, saj kirurgi pred pričetkom operacije razkužijo tudi to področje.

Pred začetkom operacije vbrizgamo večjo količino lokalnega anestetika za razvoj ploskovne blokade. Uporabljamo levobupivacain 0,5% 20-30ml. Primerna izbira je tudi kateri drug od dolgo delujočih anestetikov. Za prvi bolus izberemo višjo koncentracijo, da zasede več receptorjev na živčnih membranah. Za vzdrževanje blokade uporabimo nižjo koncentracijo lokalnega anestetika, pri nas je to ropivacaine 0,2%. Za samo prehodnost katetra je potreben kontinuiran pretok, npr. 5ml/h, dodajamo pa boluse 15ml na 4 ure. Pri predpisovanju režima je treba biti pozoren, da ne presežemo maksimalne dnevne doze lokalnega anestetika v izogib morebitni toksični reakciji.

ZAKLJUČEK

Uporaba področnih tehnik analgezije bistveno pripomore k pospešenemu okrevanju po operaciji, saj z njimi zmanjšamo porabo opioidov in njihove neželene stranske učinke. Z minimalno invazivnimi kirurškimi pristopi se spreminjajo tudi anesteziološke področne tehnike, katerim je vrata odprl predvsem razvoj ultrazvoka. Za uspešno implementacijo novih metod je potrebno sodelovanje celotnega tima. Tradicionalno uveljavljeno torakalno epiduralno anestezijo nadomeščajo področne tehnike, ki jih lahko v rokah izkušenega anesteziologa ob upoštevanju varnostnih dejavnikov uporabimo tudi pri pacientih na antikoagulantnemu zdravljenju. Anesteziolog mora pri tem poznati posamezne blokade in jih implementirati na podlagi znanstveno preverjenih dejstev. Optimalno bolečinsko zdravljenje pa je vedno individualno prilagojeno posameznemu bolniku ter vrsti operacije.

LITERATURA / REFERENCES

1. Loan WB, Morrison JD. The incidence and severity of postoperative pain. British journal of anaesthesia. 1967;39(9):695-8.

2. Zhang R, Schwabe K, Krüger M, Haverich A, Krauss JK, Alam M. Electro-physiological evidence of intercostal nerve injury after thoracotomy: an experimental study in a sheep model. J Thorac Dis. 2017;9(8):2461-5.

3. Sengupta S. Post-operative pulmonary complications after thoracotomy. Indian J Anaesth. 2015;59(9):618-26.

4. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2018;55(1):91-115.

5. Kim RS, Gonzalez-Ciccarelli LF, Brovman EY. Regional anesthesia techniques for cardiac surgery: where are we? Curr Opin Anaesthesiol. 2022;35(4):485-92.

6. Marshall K, McLaughlin K. Pain Management in Thoracic Surgery. Thorac Surg Clin. 2020;30(3):339-46.

7. Razi SS, Stephens-McDonnough JA, Haq S, Fabbro M, 2nd, Sanchez AN, Epstein RH, et al. Significant reduction of postoperative pain and opioid analgesics requirement with an Enhanced Recovery After Thoracic Surgery protocol. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;161(5):1689-701.

8. Rawal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? Regional anesthesia and pain medicine. 2012;37(3):310-7.

9. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. European journal of anaesthesiology. 2016;33(3):160-71.

10. Piccioni F, Segat M, Falini S, Umari M, Putina O, Cavaliere L, et al. Enhanced recovery pathways in thoracic surgery from Italian VATS Group: perioperative analgesia protocols. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 4):S555-s63.

11. Pintaric TS, Potocnik I, Hadzic A, Stupnik T, Pintaric M, Novak Jankovic V. Comparison of continuous thoracic epidural with paravertebral block on perioperative analgesia and hemodynamic stability in patients having open lung surgery. Regional anesthesia and pain medicine. 2011;36(3):256-60.

12. Bouman EAC, Sieben JM, Balthasar AJR, Joosten EA, Gramke HF, van Kleef M, et al. Boundaries of the thoracic paravertebral space: potential risks and benefits of the thoracic paravertebral block from an anatomical perspective. Surg Radiol Anat. 2017;39(10):1117-25.

13. Chin KJ. Thoracic wall blocks: From paravertebral to retrolaminar to serratus to erector spinae and back again - A review of evidence. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2019;33(1):67-77.

14. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. Regional anesthesia and pain medicine. 2016;41(5):621-7.

15. Bonvicini D, Boscolo-Berto R, De Cassai A, Negrello M, Macchi V, Tiberio I, et al. Anatomical basis of erector spinae plane block: a dissection and histotopographic pilot study. Journal of anesthesia. 2021;35(1):102-11.

16. Adhikary SD, Pruett A, Forero M, Thiruvenkatarajan V. Erector spinae plane block as an alternative to epidural analgesia for post-operative analgesia following video-assisted thoracoscopic surgery: A case study and a literature review on the spread of local anaesthetic in the erector spinae plane. Indian J Anaesth. 2018;62(1): 75-8.

17. Toscano A, Capuano P, Galatà M, Tazzi I, Rinaldi M, Brazzi L. Safety of Ultrasound-Guided Serratus Anterior and Erector Spinae Fascial Plane Blocks: A Retrospective Analysis in Patients Undergoing Cardiac Surgery While Receiving Anticoagulant and Antiplatelet Drugs. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2022;36(2):483-8.

18. Huang W, Wang W, Xie W, Chen Z, Liu Y. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in breast and thoracic surgery: A systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth. 2020;66:109900.

19. Onishi E, Toda N, Kameyama Y, Yamauchi M. Comparison of Clinical Efficacy and Anatomical Investigation between Retrolaminar Block and Erector Spinae Plane Block. Biomed Res Int. 2019;2019:2578396.

20. Voscopoulos C, Palaniappan D, Zeballos J, Ko H, Janfaza D, Vlassakov K. The ultrasound-guided retrolaminar block. Can J Anaesth. 2013;60(9):888-95.

21. Damjanovska M, Stopar Pintaric T, Cvetko E, Vlassakov K. The ultrasound-guided retrolaminar block: volume-dependent injectate distribution. J Pain Res. 2018;11:293-9.

22. Sugiyama T, Kataoka Y, Shindo K, Hino M, Itoi K, Sato Y, et al. Retrolaminar Block Versus Paravertebral Block for Pain Relief After Less-Invasive Lung Surgery: A Randomized, Non-Inferiority Controlled Trial. Cureus. 2021;13(2):e13597.

23. Nobukuni K, Hatta M, Nakagaki T, Yoshino J, Obuchi T, Fujimura N. Retrolaminar versus epidural block for postoperative analgesia after minor video-assisted thoracic surgery: a retrospective, matched, non-inferiority study. J Thorac Dis. 2021;13(5):2758-67.

24. Blanco R, Parras T, McDonnell JG, Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. Anaesthesia. 2013;68(11):1107-13.

25. Helander EM, Webb MP, Kendrick J, Montet T, Kaye AJ, Cornett EM, et al. PECS, serratus plane, erector spinae, and paravertebral blocks: A comprehensive review. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2019;33(4):573-81.

26. Qiu L, Bu X, Shen J, Li M, Yang L, Xu Q, et al. Observation of the analgesic effect of superficial or deep anterior serratus plane block on patients undergoing thoracoscopic lobectomy. Medicine. 2021;100(3):e24352.

27. Ahiskalioglu A, Yayik AM, Demir U, Ahiskalioglu EO, Celik EC, Ekinci M, et al. Preemptive Analgesic Efficacy of the Ultrasound-Guided Bilateral Superficial Serratus Plane Block on Postoperative Pain in Breast Reduction Surgery: A Prospective Randomized Controlled Study. Aesthetic Plast Surg. 2020;44(1):37-44.

28. Kunigo T, Murouchi T, Yamamoto S, Yamakage M. Spread of injectate in ultrasound-guided serratus plane block: a cadaveric study. JA Clinical Reports. 2018;4(1):10.

29. Liu X, Song T, Xu H-Y, Chen X, Yin P, Zhang J. The serratus anterior plane block for analgesia after thoracic surgery: A meta-analysis of randomized controlled trails. Medicine. 2020;99(21):e20286-e.

30. Lopez-Rincon RM, Kumar V. Ultrasound-Guided Intercostal Nerve Block. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021 [cited 2022 Jan].

31. Chen N, Qiao Q, Chen R, Xu Q, Zhang Y, Tian Y. The effect of ultrasound-guided intercostal nerve block, single-injection erector spinae plane block and multiple-injection paravertebral block on postoperative analgesia in thoracoscopic surgery: A randomized, double-blinded, clinical trial. J Clin Anesth. 2020;59:106-11.

32. Lee J, Lee DH, Kim S. Serratus anterior plane block versus intercostal nerve block for postoperative analgesic effect after video-assisted thoracoscopic lobectomy: A randomized prospective study. Medicine. 2020;99(49):e22102.

33. Fiorelli S, Leopizzi G, Menna C, Teodonio L, Ibrahim M, Rendina EA, et al. Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block Versus Intercostal Nerve Block for Post-Minithoracotomy Acute Pain Management: A Randomized Controlled Trial. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020.

34. Guerra-Londono CE, Privorotskiy A, Cozowicz C, Hicklen RS, Memtsoudis SG, Mariano ER, et al. Assessment of Intercostal Nerve Block Analgesia for Thoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2133394.

35. Bang S, Chung K, Chung J, Yoo S, Baek S, Lee SM. The erector spinae plane block for effective analgesia after lung lobectomy: Three cases report. Medicine. 2019;98(29):e16262.

36. de Haan JB, Hernandez N, Sen S. Erector spinae block for postoperative analgesia following axillary hidradenitis suppurativa resection: a case report. Local Reg Anesth. 2018;11:87-90.

37. Luis-Navarro JC, Seda-Guzman M, Luis-Moreno C, Lopez-Romero JL. The erector spinae plane block in 4 cases of video-assisted thoracic surgery. Revista espanola de anestesiologia y reanimacion. 2018;65(4):204-8.

38. Gams P, Danojević N, Bitenc M, Šoštarič M. Continuous erector spinae plane block as part of opioid-sparing postoperative analgesia after video-assisted thoracic surgeries: Series of 4 cases. Indian J Anaesth. 2020;64(6):516-9.



29

NEURAXIAL/REGIONAL ANAESTHESIA AND PERIOPERATIVE OUTCOMES

AUTHOR:

Peter Merjavy

Craigavon Area University Teaching Hospital, Portadown, Northern Ireland, UK

E-Mail: merjavy@yahoo.com

ABSTRACT

This lecture will examine the recent evidence of an impact of regional anaesthesia (RA) on important clinical outcomes. There are various types of outcomes. Some of them are of importance to patients and some to the healthcare providers and institutions. Nowadays it can be challenging to study the effects of RA on various outcomes as GA has become much safer and surgical techniques and pathways have also improved significantly. Understanding of both outcome benefits and risks is also very important for informed consent. We know, that correctly performed and appropriately used regional anaesthetic techniques can provide the most effective postoperative analgesia for the duration of the block, but the studies suggest that this does not necessarily translate into improved longer-term surgical outcomes. The evidence for reduced incidence of major complications when regional anaesthesia is compared with, or added to, general anaesthesia is mixed. No outcome study or meta-analysis considers the individual skills and the directly associated success rates. Therefore the failed blocks could play important part in published outcomes. Improvement in outcomes can possibly be achieved when RA is used widely, wisely and appropriately, the skills of individual providers will improve which will lead to reduced failure rates. In skilled hands, various regional anaesthetic techniques are powerful tools providing almost perfect perioperative pain therapy. Using an optimal balance between appropriate techniques, use of advanced equipment, and optimal doses of drugs, regional anaesthesia plays an important role in perioperative medicine. In conclusion, there is probably no generally applicable benefit in long-term outcomes with regional anaesthesia. More likely is an interaction between patient factors, the surgical procedure, and the relative capability of the anaesthetist to manage different types of anaesthesia.



30

STATE-OF-THE-ART NEURAXIAL ANAESTHESIA FOR CAESAREAN SECTION

AUTHOR:

Nuala Lucas

Department of Anaesthesia, London North West University Healthcare Trust, London, United Kingdom

E-Mail: nuala.lucas@nhs.net

KEYWORDS:
caesarean; anaesthesia; epidural; spinal

SHORT SUMMARY:
Caesarean section is one of the most performed operations worldwide. This talk will focus on the latest evidence to optimise the provision of neuraxial anaesthesia for caesarean section.

ABSTRACT

Caesarean section (CS) is one of the most commonly performed operations worldwide, with 1 in 5 women (21.1%) currently giving birth via this route. Anaesthesia for CS can broadly be divided into neuraxial anaesthesia and general anaesthesia. Neuraxial may be desirable both socially and emotionally as, in contrast to general anaesthesia, a birth partner is usually encouraged to be present in the operating room, and skin-to-skin contact can be established very soon after delivery. Other advantages of neuraxial anaesthesia over general anaesthesia include improved postoperative analgesia, a reduction in haemorrhage and higher Apgar scores in the neonate (1).

The choice of neuraxial anaesthesia for elective CS principally lies with spinal or combined spinal-epidural anaesthesia. Spinal anaesthesia alone is the most commonly used technique. It provides rapid onset, effective and reliable anaesthesia. The duration of a single-shot spinal is variable, depending on the agents used, but usually provides adequate surgical anaesthesia for around 90 minutes.

Typically, spinal anaesthesia includes a local anaesthetic such as bupivacaine with an opioid. Isobaric (plain) or hyperbaric (produced by the addition of glucose to isobaric bupivacaine) preparations of local anaesthetic can be used. Although studies have failed to demonstrate an advantage of hyperbaric over isobaric bupivacaine in terms of conversion rates to general anaesthesia or the need for supplemental analgesia, limited evidence suggests a faster speed of onset with hyperbaric solutions, and they are generally favoured (2). The addition of an opioid can contribute to intraoperative anaesthesia quality and improve postoperative analgesia. Long-acting neuraxial opioids are a cornerstone for post-CS analgesia and are recommended in international guidance (1,3). The pharmacokinetic characteristics of the drug determines the choice of neuraxial opioids. Hydrophilic opioids, e.g., morphine, have a slower onset (30–60 min) but much longer, dose-dependent duration of action (13–33 hrs). In contrast, lipophilic opioids, e.g., fentanyl or sufentanil, have a rapid onset (10–20 min) and shorter duration of analgesic action (4–6 hrs). The difference in the therapeutic profile between these opioids allows the option for intrathecal administration of a combination of fentanyl and morphine with the local anaesthetic. The fentanyl dose would supplement the local anaesthetic effects and analgesia during a CS, while morphine would provide longer-duration postoperative analgesia.

If a CS is needed in a woman with an existing labour epidural, it is common practice to 'top-up' the epidural to convert labour analgesia to surgical anaesthesia. Key considerations to ensure effective and safe management of topping up an epidural are which epidurals to top-up, what drug to use and where to initiate the top-up.

The likelihood of successfully converting labour analgesia for CS increases if the epidural has provided effective pain relief in labour. In a systematic review and meta-analysis to assess for risk factors for failure of conversion of analgesia for CS, three factors were associated with an increased risk for failed conversion: an increasing number of clinician-administered boluses during labour, a greater urgency of CS and a non-obstetric anaesthetist providing care (4).

The most effective and fastest epidural top-up solution has been widely discussed. A recent network meta-analysis assessed the speed of onset of six local anaesthetics commonly used to extend labour epidural analgesia for CS. The speeds of onset of surgical anaesthesia, from fastest to slowest, were: lidocaine 2% with bicarbonate; 2-chloroprocaine 3%; lidocaine 2%; ropivacaine 0.75%; l-bupivacaine 0.5%; bupivacaine 0.5%. The rate of intra-operative supplementation of analgesia was lowest after ropivacaine (5). A checklist to support practice when extending labour epidural analgesia is shown in the Table 1.

Following spinal and combined spinal-epidural anaesthesia, hypotension is common and can cause adverse maternal and fetal/neonatal effects. It may also arise with extension of labour epidural analgesia. It is paramount that prophylactic measures are used, and there is international guidance on this topic (6). Key elements of this guidance are:

- Maintain systolic arterial pressure at ≥ 90% of an accurate baseline obtained before spinal anaesthesia, and avoid a decrease to < 80% baseline
- α-agonist drugs are the most appropriate agents to treat or prevent hypotension following spinal anaesthesia. Phenylephrine is currently recommended.
- Use a variable rate prophylactic infusion, e.g., with a syringe driver, of phenylephrine. The initial infusion rate should be 25–50 μg/min started immediately after the intrathecal local anaesthetic injection and titrated to blood pressure and pulse rate.
- Fluid pre-loading or co-loading, should be used in addition to vasopressors
- Aortocaval compression should be avoided, with left lateral uterine displacement.

Although neuraxial anaesthesia is generally reliable, failure, either complete or partial, can be associated with intraoperative pain. A woman who experiences pain during CS under neuraxial anaesthesia is at risk of adverse psychological sequelae. Recently published international guidance offers a standardised approach to practice in this area with a focus on care in three areas: patient consent, assessment of the neuraxial block and management of intraoperative pain (7,8).

Table 1: Epidural top-up checklist.

Is there evidence of effective analgesia?	· Check effectiveness of labour analgesia with patient and midwife · Check epidural record – frequency of top-ups/bolus doses/drugs used
Is there evidence of a symmetrical block	· Are both feet warm?
Is the epidural still in situ?	· Check for catheter dislodgement or leakage
What is the existing block height /characteristics?	· Check block height to cold · Check the presence and extent of motor block

LITERATURA / REFERENCES

1. Overview | Caesarean birth | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2022 Jan 24]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng192

2. Sng BL, Siddiqui FJ, Leong WL, Assam PN, Chan ESY, Tan KH, et al. Hyperbaric versus isobaric bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2022 Apr 1];9(9). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27629425/

3. Roofthooft E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M, Joshi GP, Pogatzki-Zahn E, et al. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. Anaesthesia [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Apr 2];76(5):665–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370462/

4. Bauer ME, Kountanis JA, Tsen LC, Greenfield ML, Mhyre JM. Risk factors for failed conversion of labor epidural analgesia to cesarean delivery anesthesia: A systematic review and meta-analysis of observational trials. Int J Obstet Anesth [Internet]. 2012 [cited 2021 Jul 5];21(4):294–309. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918030/

5. Reschke MM, Monks DT, Varaday SS, Ginosar Y, Palanisamy A, Singh PM. Choice of local anaesthetic for epidural caesarean section: a Bayesian network meta-analysis. Anaesthesia [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Mar 29];75(5):674–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867718/

6. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, Mcdonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. Anaesthesia. 2017;

7. Keita H, Deruelle P, Bouvet L, Bonnin M, Chassard D, Bouthors AS, et al. Raising awareness to prevent, recognise and manage acute pain during caesarean delivery: The French Practice Bulletin. Anaesthesia, Crit care pain Med [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Apr 1];40(5):100934. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34400388/

8. Plaat F, Stanford SER, Lucas DN, Andrade J, Careless J, Russell R, et al. Prevention and management of intra-operative pain during caesarean section under neuraxial anaesthesia: a technical and interpersonal approach. Anaesthesia [Internet]. 2022 Mar 24 [cited 2022 Apr 2]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35325933/



31

PRIMERJAVA BLOKADE ZGORNJEGA DEBLA (TRUNKUSA) BRAHIALNEGA PLETEŽA Z INTERSKALENIM BLOKOM PRI OPERACIJI RAMENSKEGA OBROČA V BUDNEM STANJU

SUPERIOR TRUNK BLOCK VS INTERSCALENE BLOCK FOR AWAKE SHOULDER SURGERY

AVTORJA:

Silva Ostojić Kapš in Borut Gostiša

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno medicino in terapijo bolečine, Splošna bolnišnica Novo mesto, Novo mesto, Slovenija

E-Mail: silva.ostojic-kaps@sb-nm.si

KLJUČNE BESEDE:
zgornje deblo brahialnega pleteža; interskalene korenine; specifični zapleti blokad

IZVLEČEK
V prispevku so predstavljeni podatki iz zbrane literature ter opisane lastne izkušnje pri uporabi regionalne anestezije za operacije na ramenskem obroču v budnem stanju. Primerjamo zlati standard regionalne anestezije pri operacijah na rami, to je interskaleni blok (ISB), z novejšim pristopom, blokom zgornjega debla brahialnega pleteža (STB). V prispevku je poudarjen problem resnih zapletov povezanih z izvajanjem ISB, predvsem hudih nevroloških okvar pri neprepoznanih anatomskih variantah poteka korenin C5, C6 ter drugih živcev, ki lahko potekajo v bližini punkcijske linije. Zavedati se moramo tudi respiratornih zapletov zaradi blokade freničnega živca in posledične dihalne odpovedi pri rizičnih bolnikih. Številni raziskovalci iščejo alternative ISB, ki omogočajo enako kvaliteto kirurške analgezije, vendar manjšo pojavnost omenjenih zapletov. STB se po nekaterih študijah kaže kot dobra alternativa ISB z odlično kirurško analgezijo in z manj zapleti, kot jih v literaturi pripisujejo ISB.

KEYWORDS:
superior trunk of brachial plexus; interscalene roots; specific complications of blocks

ABSTRACT
In this paper, we describe some data that we have collected from the selected literature and our own experience using regional anesthesia for shoulder girdle surgeries in the awake state. Comparison of the gold standard in regional anesthesia in shoulder surgeries, i.e. the interscalene block (ISB) with a more recent approach, the superior trunk block (STB). We are highlighting the problem of serious complications associated with ISB implementation, particularly severe neurological impairment in unrecognized anatomical variants of the C5, C6, and other nerve course pathways that may occur near the puncture line. We must also be aware of respiratory complications due to phrenic nerve block and consequent respiratory failure with at-risk patients. Many researchers are looking for alternatives to ISB that provide the same quality of surgical analgesia, but a lower incidence of these complications. According to some studies, STB is proving to be a good alternative to ISB with excellent surgical analgesia and fewer complications than those attributed to ISB in the literature.

UVOD

Rama je sklep, sestavljen iz dveh podenot: akromioklavikularnega in glenohumeralnega sklepa. Čvrstost in rotacijsko stabilnost omogoča rotatorna manšeta, ki povezuje humerus z lopatico in je sestavljena iz tetiv štirih mišic; te so: supraspinatus, infraspinatus, teres minor in subskapularis. Manšeta skupaj z mišicami ramenskega obroča drži nadlahtnico trdno v sklepu in preprečuje njen izpah. Ker je ramenski obroč najbolj gibljiv sklep v telesu, je podvržen številnim poškodbam in obrabam tkiv, zato narašča število operativnih posegov na tem sklepu tako pri mladih bolnikih kot pri starejši populaciji. Predvsem narašča število artroskopskih posegov, ki omogočajo hitrejšo rehabilitacijo, so pa povezani s hudo pooperativno bolečino. Zato je uporaba regionalne anestezije toliko bolj pomembna, saj kvalitetno izveden regionalni blok omogoča kirurško analgezijo pri artroskopskih posegih na rami z ali brez sedacije.

OŽIVČENJE RAMENSKEGA SKLEPA

Živčna vlakna za kosti, sklepno ovojnico, mišice rotatorne manšete ter kožo rame izhajajo iz korenin vratnega in zgornjega torakalnega segmenta hrbtenjače (C4 – Th1). Tvorijo brahialni pletež in periferne živce, ki oživčujejo strukture v področju rame in zgornjega uda. Večinski del oživčenja ramenskega obroča izvira iz korenin C5 in C6. Glavna živca za senzorično in motorično inervacijo sta supraskapularni živec, ki izvira iz sprednjega dela zgornjega debla brahialnega pleteža, ter aksilarni živec, ki izvira iz zadnjega dela zgornjega debla. Za inervacijo kože zgornjega sprednjega in zadnjega dela rame sta pomembna predvsem supraklavikularni živec, ki izvira iz segmentov C3 in C4, ter torakodorzalni živec, ki izhaja iz posteriorne horde brahialnega pleteža - C6-C8 (1).

Brahialni pletež je preplet živčnih vlaken, ki izvirajo iz sprednjih vej (rami anteriores) spodnjih štirih vratnih in prvega prsnega hrbtenjačnega (spinalnega) živca (C5 – Th1). Spinalni živci za tem tvorijo korenine, debla (trunkuse), divizije, živčne vitre (horde) in končne veje – periferne živce. Iz petih korenin nastanejo tri debla (zgornje, srednje in spodnje), ki se oblikujejo med sprednjo in srednjo skaleno mišico. Vsako deblo se nato razdeli na sprednji in zadnji del za ključnico in tvori šest razdelkov (divizij). Ti se nato združijo v tri horde (lateralne, mediane in posteriorne), ki se nato delijo v pet končnih perifernih živcev (n. musculocutaneus, n. axillaris, n. radialis, n. medianus in n. ulnaris) (1).

ANATOMSKE POSEBNOSTI BRAHIALNEGA PLETEŽA (BP) IN STRUKTUR, NA KATERE MORAMO BITI POSEBEJ POZORNI

Korenine BP C5, C6 in C7 imajo največkrat značilno ultrazvočno (UZ) sliko t.i. »semaforja« treh korenin, stisnjenih med sprednjo in srednjo skaleno mišico.

Vendar naletimo tudi na netipične primere, anatomske variante položaja korenin: npr. potek C5 korenine znotraj sprednje skalene mišice; bifurkacijo C6 korenine v interskaleni kotanji (2, 3); v interskaleni loži med koreninami lahko poteka tudi veja spodnje tiroidne arterije ali supraskapularne arterije (2).

Znotraj medialne skalene mišice poteka tudi dorzalni skapularni živec, ki je odgovoren za dvig lopatice med elevacijo roke: poškodba tega živca lahko vodi v hudo okvaro, t.i. »winging scapula« (2).

Frenični živec zajema motorično nitje za trebušno prepono in izhaja iz korenin C3–5. Na ultrazvočnem pregledu (UZ) ga lahko vidimo kot hipoehogeno monofascikularno strukturo s hiperehogenim obodom, ki na nivoju korenin C5 in C6 poteka ob sprednji skaleni mišici navzdol. V povprečju je premera 0,76 mm in ga najbolje izsledimo z dinamičnim UZ skeniranjem. Na tem nivoju je le 3 mm oddaljen od korenine C5 (2). Ko drsi nad sprednjo skaleno mišico v prsni koš, je na višini C7 korenine že 1,5–2,5 cm oddaljen od zgornjega debla brahialnega pleteža (2).

NEVARNOSTI INTERSKALENEGA BLOKA

V literaturi opisani tehnični zapleti interskalenega bloka (ISB), povezani s punkcijo struktur, so lahko hudi in povzročijo trajne okvare. V rokah izkušenega anesteziologa so izjemno redki, saj si v dobi UZ blokad lahko z dinamičnim skeniranjem prikažemo vse anatomske strukture in se izognemo punkciji tkiv, ki jih ne želimo poškodovati. To so pljuča (pnevmotoraks), intratekalna aplikacija, poškodba živcev (n. toracicus longus in n. dorsalis scapulae), punkcija žil.

Težje se izognemo zapletom, povezanimi z delovanjem lokalnega anestetika (LA). Prelivanje LA na okolne živce lahko tudi povzroči njihovo parezo. V primeru prelitja LA navzpred in proksimalno lahko blokira frenični živec ter posledično povzroči parezo prepone. Pri prelivanju LA navzad pa blok cervikalnega pleteža s Hornerjevim sindromom (ptoza, mioza, anhidroza) ali blok povratnega laringealnega živca (n. laryngeus recurrens) ter hripavost.

Zlasti nevarno je, ko nimamo podatka, da ima bolnik že od prej prisotno enostransko parezo prepone (ki je lahko asimptomatska) ali parezo povratnega laringealnega živca (hripavost). V tem primeru lahko z blokado ISB na drugi strani povzročimo dihalno odpoved.

Med zapleti, ki niso vezani samo na ISB, so možni tudi okužba, krvavitev, alergijske reakcije in sindrom sistemske toksičnosti LA.

Zaradi specifičnih zapletov, ki so vezani na ISB, so poskusili s številnimi alternativnimi pristopi k blokadi: npr. z ekstrafascialnm pristopom, ki ga je E. Albrecht predstavil na ESRA kongresu v Ljubljani leta 2015 (4). Opisuje uspešen blok pri aplikacili LA ekstrafascialno 4 mm lateralno od korenin brez pareze diafragme.

Poskusili so tudi z izjemno majhnimi volumni LA: npr. do 5 ml (5), vendar se je kljub temu LA prelil na frenični živec in povzročil hemidiafragmalno parezo.

Blokadi supraskapularnega bloka ter aksilarnega živca sta v kombinaciji s splošno anestezijo zagotovila primeren pooperativni analgetični učinek (6).

BLOK ZGORNJEGA TRUNKUSA (ANG. SUPERIOR TRUNC BLOCK - STB)

Prvi ga je opisal David Burckett-St.Laurent leta 2014 (7): gre za blokado na nivoju zgornjega debla brahialnega pleteža (C5 –C6) tik pred odcepiščem supraskapularnega živca. Supraskapularni živec je prvi, ki se odcepi od zgornjega trunkusa tik za tem, ko se korenini C5 in C6 združita v zgornji trunkus. Če izvajamo blok na tem nivoju, se teoretično lahko izognemo potencialnim številnim zapletom, ki so možni pri ISB. V literaturi ga omenjajo predvsem kot dobro alternativo v smislu izogibanja blokade freničnega živca, saj lahko motorična blokada diafragme vodi v dihalno stisko in celo v odpoved dihanja pri rizičnih bolnikih: to so predvsem pljučni bolniki s hudo restriktivno respiratorno insuficienco, ki so zelo odvisni od delovanja obeh prepon.

PRIMERJAVA STB IN ISB KOT ALTERNATIVA V IZOGIB BLOKADE FRENIČNEGA ŽIVCA

Idealen regionalni blok rame naj bi omogočil kirurško analgezijo, ki jo nudi ISB, vendar brez blokade freničnega živca.

Analgetični učinek obeh blokov je v večini študij primerljiv, predvsem kadar so uporabljali volumen LA nad 15 ml. (8, 9,10, 11)

Nekateri raziskovalci so poudarili, da z majhnimi volumni LA pri STB (do 20 ml) ne dosežemo zadostnega prelivanja LA navzpred. Rezultat je nezadovoljiva blokada supraskapularnega živca ter posledična nezadostna analgezija (10).

Zanimivi so podatki iz randomizirane, dvojno slepe študije, ki so jo izvedli v Hospital for Special Surgery,

New York (12): primerjali so učinkovitost ISB ter STB s 15 ml LA. Glede analgezije sta oba bloka primerljiva in enako učinkovita. Parezo prepone so ocenjevali med- in pooperativno z neinvazivnim respiratornim monitoringom (minutna ventilacija MV, dihalni volumen DV, frekvenca dihanja FD) ter z UZ pregledom gibanja/položaja prepone med globokim vdihom. Nična hemidiafragmalna pareza je bila opredeljena kot diafragmalno gibanje manjše do 25 % od normalnega, delna 25–75 % in popolna nad 75 % normalnega gibanja med respiratornim ciklom.

Rezultati so pokazali, da je bila pojavnost hemidiafragmalne pareze manjša pri STB v primerjavi z ISB (3 od 63 pacientov s STB (4,8 %) in 45 od 63 pacientov z ISB (71,4 %)). V skupini pacientov, ki so prejeli ISB, jih je imelo delno parezo 11 od 63 (17,5 %), brez pareze je bilo 6 od 63 pacientov (9,5 %). V skupini, ki so prejeli STB, je bilo 59 od 63 pacientov brez pareze hemidiafragme (95,2 %) in nič pacientov z delno hemiparezo.

V skupini STB je bila ohranjena MV ter DV, manjši so bili padci saturacije v prebujevalnici v primerjavi z ISB. Ni bilo razlike v porabi opioidov prvi in drugi pooperativni dan, trajanju obeh blokov, brez razlike v ohranjeni mišični moči, večja je bila pojavnost Hornerjevega sindroma (13) in hripavosti pri ISB (19,1 % vs 1,6 %), kolcanja (12,7 % vs 0 %) in dispneje (4,7 % vs 0 %). Ni bilo razlik v pojavnosti nevropraksije, lokalnega vnetja, izcedka iz vbodnega mesta. Zadovoljstvo operirancev je bilo enako pri obeh skupinah, tako v prebujevalnici kot tudi prvi pooperativni dan.

Tudi pri randomizirani, dvojno slepi študiji, ki so jo izvedli na 80 pacientih ASA 3 (40 pacientov ISB, 40 pacientov STB) v Samsung Medical Center, Seoul, Korea (april 2018–september 2018) so prišli do podobnih rezultatov (14). Ugotovili so, da se verjetnost za hemidiafragmalno parezo zmanjša z oddaljenostjo od freničnega živca (STB), z uporabo manjših volumnov lokalnih anestetikov (10–15ml, namesto 20ml) ter manjših koncentracij (0,5 % namesto 0,75 % ropivacaine). Pri prvem je prisotna hemipareza diafragme lahko do 100 %, pri drugem načinu se zmanjša za 45 %. Ugotovili so, da ni bistvene razlike v maksimalni bolečini znotraj prvih 24 ur po operaciji, trajanju analgezije, trajanju motoričnega bloka, kumulativne porabe opioidov znotraj prvih 24 ur postoperativno, zadovoljstvu ter kvaliteti spanca po Likertovi lestvici ter gibanju diafragme pred blokoma v obeh skupinah. Pojavila pa se je bistvena razlika pri gibanju diafragme 30 min po bloku. Slabše je bila gibljiva v ISB skupini. Kompletna pareza hemidiafragme je bila izrazitejša pri ISB (72,5 %) kot pri STB (5,3 %). Delna pareza je bila izrazitejša pri STB (71,1 %) kot pri ISB (25 %). Brez pareze je bilo 23,7 % pri STB in 2,5 %. pri ISB. Pacienti v STB so imeli manj zmanjšan FEV1 in VC kot pacienti v ISB. (5)

NAŠE IZKUŠNJE

V Splošni bolnišnici Novo mesto že vrsto let uporabljamo regionalno anestezijo pri operacijah na ramenskem obroču. Pred leti smo blokade izvajali z markacijsko tehniko z živčno stimulacijo in dodatno splošno anestezijo.

Od leta 2008 redno uporabljamo ultrazvok, zato je uspešnost blokad izjemno visoka. Z natančnim pregledom izsledimo korenine C5 in C6 do izstopišča med transverzalnimi procesusi vratnih vretenc in s tem določimo morebitne anatomske variante (npr. pozicija C5 korenine znotraj sprednje skalene mišice, bifurkacija korenine C6), najdemo dorzalni skapularni živec in torakodorzalni živec znotraj medialne skalene mišice, identificiramo arterije in vene v bližini tarčnih struktur. Z napredovalim znanjem in izkušnjami izvajamo ISB z izjemno nizkimi volumni, do 12 ml. Volumen LA določimo po UZ vizualizaciji oblivanja korenin C5 in C6.

Od prvih opisov STB v literaturi leta 2014 smo ga pričeli uporabljati v primerih, kadar bi se radi izognili parezi freničnega živca. Spremljamo oblivanje LA okoli zgornjega trunkusa, kjer skušamo prikazati posteriorno divizijo

z izstopiščem supraklavikularnega živca. Blokado lahko dosežemo že z volumni 15 ml. Zaenkrat imamo s STB blokom dobre izkušnje, smo pa tudi sami opazili, da je za optimalno oblivanje potreben višji volumen LA kot pri ISB, med 15 do 20 ml.

Zadnjih nekaj let opravljamo artroskopske operacije na ramenskem obroču le v regionalni anesteziji s sedacijo: trenutno jih izvajamo v bočnem položaju (»lateral decubitus position«): ISB ali STB opravimo pod UZ nadzorom z »in plane« tehniko, uporabljamo koncentacije LA 0,5 % levobupivacaine ali 0,75 % ropivacaine: volumen LA določimo s tem, ko sta korenini C5 in C6 ali pa zgornji trunkus cirkularno oblita - hidrodisekcija korenin ali trunkusa z LA. Kvaliteto bloka ocenjujemo s testom za hladno/toplo v inervacijskem področju ramenskega sklepa, motorično aktivnostjo abdukcije in rotacije v ramenskem sklepu ter fleksije v komolcu. UZ blokado izvajamo brez premedikacije, ker želimo, da bolnik zavestno dobro sodeluje med blokado. Med posegom izvajamo sedacijo z midazolamom ali dexmetomidinom. Smo pa priča tudi situacijam, ko bolnik zavestno odkloni sedacijo, saj lahko na monitorju spremlja potek in razlago poteka operacije.

ZAKLJUČEK

Zlati standard regionalne anestezije pri operacijah na ramenskem obroču je ISB. Z njim dosežemo odlično kirurško in pooperativno analgezijo. Kljub pravilni tehniki izvedbe ima ISB pomembne zaplete. Zajetje freničnega živca je pri določeni skupini pacientov nesprejemljivo, zaradi česar iščemo nove možnosti.

Po izsledkih številnih študij se vedno več omenja STB kot nadomestilo ISB s ciljem zmanjšanja zajetja freničnega živca z LA, vendar pa ne dosega zadostne stopnje kvalitete kirurške analgezije niti ničelne stopnje blokade freničnega živca, zato naj bi se v prihodnje usmerili v primerjavo STB s sprednjim supraklavikularnim blokom (15).

LITERATURA / REFERENCES

1. Kobe V, Dekleva A, Lenart FI, Širca A, Velepič M. Anatomija: skripta za študente medicine. Del 2, Živčevje. Predelana in dopolnjena 6. izdaja – Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1997

2. Orebaugh SL, Williams BA. Brachial Plexus Anatomy: Normal and Variant. The Scientific World J; 2009: 300–12

3. Franco CD, Williams JM. Ultrasound-Guided Interscalene Block. Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2016; 41(4):452–9.

4. Palhais N, Brull R., Kern C, Jacot-Guillarmod, A, Charmoy, A, Farron, A, Albrecht, E. Extrafascial injection for interscalene brachial plexus block reduces respiratory complications compared with a conventional intrafascial injection: a randomized, controlled, double-blind trial. British Journal of Anaesthesia. 2016: 116(4): 531–7

5. Taha AM, Yurd NA, Elahl MI, Abd-Elmaksoud AM). Diaphragm-sparing effect of the infraclavicular subomohyoid block vs low volume interscalene block. A randomized blinded study. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2019; 1–6.

6. Changjiao Sun et al. Suprascapular nerve block and axillary nerve block versus interscalene nerve block for arthroscopic shoulder surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2021; (5) 100

7. Burckett-St.Laurent D, Chan V, Chin KJ: Refining the ultrasound guided interscalene brachial plexus block: the superior trunk approach. Can J Anaesth 2014

8. Abdallah FW et al: Subomohyoid Anterior Suprascapular Block versus Interscalene block for Artroscopic Shoulder Surgery. A multicener Randomized Trial. Anesthesiology. 2020; 132: 839-53

9. Kim DH et al: Superior trunk Block: A phrenic sparing Alternative to the Interscalene Block: A randomized Controlled Trial. Anaesthesiology. 2019; 131: 521-33

10. Schubert AK et al: Interscalene versus supraclavicular plexus block for the prevention of postoperative pain afret shoulder surgery: a systematic review and meta analysis. European J of Anaesthesiology. 2019; 36: 427-35

11. Ryung A Kang et al. Superior Trunk Block Provides Noninferior Analgesia Compared with Interscalene Brachial Plexus Block in Arthroscopic Shoulder Surgery. Anesthesiology. 2019; 131:1316–26

12. Kessler J, Schafhalter-Zoppoth I, Gray AT: An ultrasound study of phrenic nerve in posterior cervikal triangle: implication for the interscalene brachial plexus block. Reg Anesth Pain Med. 2008; 33:545-50

13. Stasiowski M, Zuber M, Marciniak R, Kolny M, Chabierska E, Jałowiecki P, Pluta A, Missir A. Risk factors for the development of Horner's syndrome following interscalene brachial plexus block using ropivacaine for shoulder arthroscopy: a randomised trial. Anaesthesiol Intensive Ther. 2018;50(3):215-20.

14. Lee MG, Shin YJ, You HS, Lim CH, Chang YJ, Shin HJ. A Comparison of Anesthetic Quality Between Interscalene Block and Superior Trunk Block for Arthroscopic Shoulder Surgery: A Randomized Controlled Trial. Pain Physician. 2021;24(3):235-42

15. Faraj WA, Duminda NW, Andreas L et al. Subomohyoid Anterior Suprascapular Block versus Interscalene Block for Arthroscopic Shoulder Surgery: A Multicenter Randomized Trial. Anesthesiology. 2020; 132(4):839-53



32

PERIOPERATIVNO LAJŠANJE BOLEČINE PRI OTROCIH

PERIOPERATIVE PAIN MANAGEMENT IN CHILDREN

AVTORICI:

Marija Damjanovska in Jelena Berger

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: marijadamjanovska@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
bolečina; otroci; multimodalna analgezija; neopioidni analgetiki; opioidni analgetiki; regionalna anestezija

KRATEK POVZETEK:
Lajšanje perioperativne bolečine pri otrocih je še vedno neustrezno. Multimodalna analgezija, z vnaprej določeno fiksno shemo aplikacije analgetikov, se je izkazala za najbolj učinkovito strategijo pri otrocih.

IZVLEČEK
Ustrezno vrednotenje in zdravljenje perioperativne bolečine pri otrocih še vedno zaostaja v primerjavi z odraslimi, predvsem zaradi neizkušenega osebja, strahu pred opioidnimi analgetiki in pomanjkanja raziskav. Kljub večletnim naporom vloženim v izboljšave, skoraj polovica otrok v perioperativnem obdobju trpi zaradi neustreznega lajšanja bolečine. Multimodalna analgezija z vnaprej določeno fiksno shemo aplikacije analgetikov se je izkazala za najbolj učinkovito strategijo pri otrocih. Kombinirana uporaba opioidnih in neopioidnih analgetikov ter regionalne anestezije z ali brez adjuvantov omogoča, da z manjšimi odmerki posameznih analgetikov dosežemo boljšo analgezijo z manj neželenimi učinki. Ta prispevek se osredotoča na perioperativno lajšanje bolečine pri otrocih s poudarkom na farmakoloških učinkovinah in uporabi regionalne anestezije.

KEYWORDS:
pain; children; multimodal analgesia; nonopioid analgesics; opioid analgesics; regional anesthesia

SHORT SUMMARY:
Perioperative pain management in children is still insufficient. A multimodal approach with fixed schedule analgesic administration is used to achieve better analgesia and minimize the side effects of individual drugs or techniques.

ABSTRACT
Adequate assessment and treatment of pediatric pain lagged behind that of adult analgesia due to a lack of clinical knowledge, insufficient pediatric research, and the fear of opioid side effects and addiction. For many years, there have been increasing efforts to improve the perioperative pain management in children but there are still a substantial number of children suffering perioperative pain. Systemic opioids, nonsteroidal anti-inflammatory agents and regional anesthetics alone or combined with additives are currently used to provide effective postoperative analgesia. These modalities are best utilized when combined as a multimodal approach to treat acute pain in the perioperative setting. This review focuses on the overview of acute pain management in children, with an emphasis on pharmacological agents and regional anesthesia in achieving this goal.

UVOD

Že desetletja je znano, da aferentne bolečinske poti dozorijo do rojstva (1), v nasprotju s tem, pa descendentne inhibitorne poti, ki izhajajo iz talamusa in možganskega debla in zavirajo nocicepcijo na ravni hrbtenjače, dokončno dozorijo šele v postnatalnem obdobju (2). Posledično imajo novorojenčki in dojenčki do 6 meseca starosti, pomembno znižan prag za bolečino (2). Prav zaradi kompleksnosti v dozorevanju nociceptivnega sistema, lahko nezadostno ali neustrezno zdravljena bolečina v neonatalnem obdobju, povzroči dolgotrajne spremembe v procesiranju bolečine v otrokovem nadaljnjem razvoju (3, 4). Slednje je razlog, ki postavlja učinkovito lajšanje perioperativne bolečine pri otrocih, kot eno izmed glavnih prioritet pediatričnega anesteziologa.

Žal izsledki večine raziskav (5, 6, 7, 8) nakazujejo, da je zdravljenje perioperativne bolečine pri otrocih neustrezno. Ena najnovejših raziskav je pokazala, da na Švedskem skoraj polovica hospitaliziranih otrok čuti bolečino v prvih 24 ur od sprejema. Ta številka je precej višja v državah z manj razvitim zdravstvenim sistemom (8). Neustrezno predpisovanje analgetikov je bilo navedeno kot eden izmed glavnih razlogov (7). Bolj natančno, subterapevtski odmerki opioidov glede na telesno težo otroka, predolgi intervali med posameznimi odmerki in neuporaba bolečinskih lestvic pred in po aplikaciji analgetikov, poveča tveganje za neučinkovito lajšanje akutne bolečine (9).

Multimodalna analgezija, z vnaprej določeno fiksno shemo aplikacije analgetikov, se je izkazala za najbolj učinkovito protibolečinsko strategijo pri otrocih (10). Uporabljamo hkrati več analgetikov, ki delujejo na različnih ravneh bolečinske poti, ker s tem omogočimo uporabo manjših odmerkov posameznih analgetikov, zmanjšamo njihovo celokupno porabo in dosežemo boljšo analgezijo z manj neželenimi učinki.

NEOPIOIDNI ANALGETIKI

V vsakodnevni klinični praksi, je paracetamol eden najbolj uporabljanih neopioidnih analgetikov. Poleg analgetičnih, ima tudi antipiretične lastnosti, nima pa protivnetnega delovanja. Kljub temu, da ga poznamo že skoraj stoletje, njegov kompleksen mehanizem delovanja še ni popolnoma pojasnjen. Zaviral naj bi tako periferno kot tudi centralno ciklooksigenazo in naj bi preko CB1 kanabinoidnih receptorjev zaviral bolečino, ki je posledica vnetja. Omenja se tudi protibolečinsko delovanje preko 5-HT3 receptorjev, obstaja tudi teorija, da prispeva k inhibiciji sinteze dušikovega oksida (11). V perioperativnem obdobju, se pri otrocih priporoča intravenska aplikacija, oziroma peroralni vnos, kjer je to mogoče. Andersen je s sodelavci dokazal, da je pri otrocih po tonzilektomijah, zadovoljiva analgezija (po vidno analogni lestvici VAS med 3-4) ob plazemski koncentraciji paracetamola 10 mg/L (12). Da bi slednje dosegli z rektalno aplikacijo, bi potrebovali 24 ur, ali pa precej višje polnilne odmerke. To je rezultat slabe biorazpoložljivosti rektalne oblike, ki znaša 0,54 (12, 13, 14).

Paracetamol odlikuje dokaj ugoden varnostni profil, vendar se moramo pri predpisovanju držati priporočenih odmerkov in sicer 15 mg/kg/6 h za otroke nad 10 kg telesne teže (TT). V literaturi je opisanih 47 primerov fulminantnega hepatitisa, povzročenega s preseženim dnevnim odmerkom paracetamola (od 60 do 420 mg/kg/dan). Pri več kot polovici otrok je prišlo do fatalnega izhoda zdravljenja (15). Izsledki raziskav farmakokinetike paracetamola, narekujejo še dodatno zmanjšanje odmerka pri novorojenčkih in dojenčkih do 10 kg TT, in sicer do maksimalno 10 mg/kg/6h (16).

Metamizol je zaradi svojih analgetičnih, antipiretičnih in spazmolitičnih lastnostih najpogosteje uporabljen neopioidni analgetik za perioperativno lajšanje bolečine v germanskem področju (17). V Sloveniji že leta sledimo tej praksi, tako pri odraslih kot tudi pri naših najmanjših bolnikih. V literaturi najdemo izredno malo podatkov o farmakokinetičnih lasnostih metamizola, predvsem zaradi dejstva, da je njegova uporaba pri otrocih v številnih državah zaradi možne agranulocitoze prepovedana ali pa zelo omejena (18). Agranulocitoza je sicer

najresnejši neželeni učinek uporabe metamizola, vendar je pri otrocih izredno redka. Študija, ki je raziskovala varnostni profil metamizola in je vključevala 1177 otrok, ni zabeležila nobenega primera agranulocitoze (18). V 20 letni klinični uporabi, so v Nemčiji zabeležili le 6 primerov agranulocitoze, ki bi jih lahko povezali z metamizolom (19). Prav tako ni opisanega primera smrtnega izhoda pri otroku zaradi agranulocitoze, povzročene z metamizolom (20). Uradno je registriran za uporabo nad 3 meseci starosti oziroma nad 5 kg TT (21). Kot polnilni odmerek (»loading doza«) lahko predpišemo odmerek do 20 mg/kg TT, maksimalna dnevna doza znaša 75 mg/kg/dan. Metamizol lahko apliciramo tudi v obliki kontinuirane infuzije v odmerku 2,5 mg/kg/h (22).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) so heterogena skupina zdravil in imajo dolgo zgodovino perioperativne uporabe v pediatrični anesteziji. Njihova uporaba dokazano znižuje perioperativno porabo opioidnih analgetikov in z njimi povezano pooperativno slabost in tveganje za neželeno pooperativno sedacijo (23, 24). Na voljo imamo različne skupine zdravil, ki se delijo glede na kemijsko strukturo in selektivnost učinka na različne zvrsti encimov ciklooksigenaz (COX). V tem prispevku se bomo ozko omejili na najpogosteje uporabljane NSAID, kot sta ibuprofen in diklofenak. Izmed vseh pri otrocih najpogosteje uporabljamo ibuprofen, ki je edini NSAID, ki je uradno registriran za otroke nad 3 meseci starosti oziroma nad 5 kg TT. Poleg ostalih farmakoloških oblik (svečke, sirup, tablete), imamo sedaj na voljo tudi intravensko obliko, ki je sicer uradno registrirana za otroke starejše od 6 let in s telesno težo nad 20 kg (21). Priporočen enkratni odmerek je 5-10 mg/kg TT, maksimalni dnevni odmerek ne več kot 30 mg/kg TT. Raziskave potrjujejo ugoden varnostni profil ibuprofena pri otrocih, ter pomembno zmanjšanje uporabe opioidnih analgetikov, predvsem pri otrocih po tonzilektomiji (25, 26, 27). Izsledki ene od redkih raziskav, ki je preučevala intravensko uporabo ibuprofena v perioperativnem obdobju pri otrocih kažejo, da preemptivna (tj. vnaprejšnja) uporaba ibuprofena v odmerku 10 mg/kg TT statistično značilno zniža število odmerkov (p=0.021) in velikost rešilnega odmerka (p=0.037) fentanila (25).

Diklofenak je derivat aminofenilocetne kisline in deluje zaviralno na encim COX, v primerjavi z ibuprofenom je nekoliko bolj COX2 selektiven. Rektalna oblika je registrirana za otroke nad 1 letom starosti, vendar se v klinični praksi pogosto uporablja tudi pri mlajših. V perioperativnem obdobju ga predpišemo v odmerku 1 mg/kg TT vsakih 8 ur, do maksimalnega dnevnega odmerka 3 mg/kg TT (22). Raziskava farmakokinetike diklofenaka, ki je pri otrocih starih od 1-12 let preučevala biorazpoložljivost različnih farmakoloških oblik, je pokazala, da ima rektalna oblika slabo biorazpoložljivost, ki znaša 0.63, najverjetneje kot rezultat običajno visoke pH vrednosti v rektumu (diklofenak pa ima pKa okoli 4.2). K temu prispeva vsekakor tudi manj obsežen predsistemski metabolizem, ki je karakterističen za to farmakološko obliko (28). Intravensko naj bi bil za otroke starejše od 1 leta učinkovit enkratni odmerek 0,3 mg/kg TT (29). Pri nas je intravenska uporaba uradno registrirana za otroke, starejše od 14 let . V tej starostni skupini je običajen intravenski odmerek 1 mg/kg TT (21). Učinkovitost dikofenaka je bila največkrat raziskovana kot preemptivna analgezija pri otrocih po tonzilektomijah (29, 30, 31). Oztekin je s sodelavci poročal, da preemptivna analgezija z diklofenakom statistično signifikantno zmanjša uporabo morfija, tako v zbujevalnici za 23 % (p=0.012), kot na oddelku za 42 % (p=0.021), v primerjavi s tistimi, ki niso vnaprej prejeli diklofenaka (31).

V raziskavah o neželenih učinkih uporabe NSAID pri otrocih, omenjajo povečano možnost krvavitve iz operativnih ran in sicer največ po tonzilektomijah in uporabi ketoprofena in ketorolaka, precej manj pa po uporabi ibuprofena in diklofenaka (32). Želodčne krvavitve ter perforacije, akutne ali kronične okvare ledvic in zadrževanje natrija in vode ter elektrolitske motnje so prav tako opisani zapleti kot pri odraslih (33), vendar je malo podatkov glede njihove incidence.

OPIOIDNI ANALGETIKI

Za zdravljenje močne in srednje močne perioperativne bolečine so najbolj primerni čisti agonisti opioidnih receptorjev, ker nimajo učinka zgornje meje. V prvih 24 - 48 urah jih dajemo vedno intravensko in v rednih časovnih intervalih. Lahko se odločimo za kontinuirano ali intervalno dovajanje, vse pogosteje pa se uporabljajo natančno programirane črpalke, ki jo lahko nadzoruje sam bolnik (angl. Patient Controlled Analgesia, PCA) in je primerna za otroke starejše od 5 let, mlajšim pa odmerja analgetik medicinska sestra (ang. Nurse Controlled Analgesia, NCA) (22). Načini odmerjanja so prikazani v Tabeli 1 in Tabeli 2 (22).

Tabela 1: S strani bolnika nadzorovana analgezija (ang. patient controlled analgesia).

Opioid	Začetni odmerek	Hitrost infuzije	Enkratni odmerek	Izključitev črpalke
Piritramid	50-100 µg/kg	/	20 µg/kg	15 min
Morfij	50 -100 µg/kg	0-4µg/kg/h	10-20 µg/kg	10-15 min
Fentanil	0.5-1 µg/kg	0.5-1 µg/kg/h	0.5-1 µg	5-10 min

Tabela 2: S strani medicinske sestre nadzorovana analgezija (ang. nurse controlled analgesia).

Opioid	Začetni odmerek	Hitrost infuzije	Enkratni odmerek	Izključitev *črpalke*
Piritramid	50-100 µg/kg	/	20 µg/kg	15 min
Morfij	50 -100 µg/kg	0-20µg/kg/h	10-20 µg/kg	20-30 min
Fentanil	0.5-1 µg/kg	0-0.1 µg/kg/h	0.25-0.5µg	30 min

ºUporabo opioidnih analgetikov spremljajo številni stranski učinki kot so slabost in bruhanje, srbenje, zaprtje, sedacija, evforija, disforija in depresija dihanja (34). Neželene učinke, ki se pojavijo pri kratkotrajnem jemanju, lahko omilimo z uporabo antiemetikov, prilagoditvijo odmerka ali z zamenjavo za drug analgetik iz skupine opioidov. Depresija dihanja je pri otrocih manj pogosta kot pri odraslih. Po podatkih iz literature je incidenca sekundarnega srčnega zastoja, ki je posledica zastoja dihanja ob uporabi opioidnih analgetikov, okoli 1/10 000 otrok (35), kar je primerljivo z incidenco hudih zapletov po uporabi osrednjih živčnih blokad (36). Ne glede na način dajanja (kontinuirana infuzija, intervalno odmerjanje ali uporaba PCA/NCA), je glavni dejavnik tveganja za resne respiratorne zaplete neizkušeno zdravstveno osebje in neupoštevanje oziroma pomanjkanje protibolečinskih protokolov pri uporabi opioidnih analgetikov (37).

Nalbufin je zaradi svojega odličnega varnostnega profila skoraj idealni opioidni analgetik za pediatrično populacijo (38). Vendar njegov mehanizem delovanja omejuje uporabo v perioperativnem obdobju, predvsem po posegih, za katere je značilna obsežna kirurška poškodba (39). Gre za kombinacijo kapa agonista in mu antago-

nista, ki hitro doseže plato učinek (angl. »ceiling effect«), tako onemogoči »titracijo do učinka«, kar je značilno za čiste agoniste mu opioidnih receptorjev. Zaradi antagonističnega delovanja na mu receptorje ni zaželena sočasna uporaba z drugimi opioidnimi analgetiki, oziroma je v primeru nezadostne analgezije in posledično zamenjave opioida pričakovati povečano potrebo le-tega. Lahko pa antagonizira stranske učinke drugih opioidov kot so srbenje, retenca urina, obstipacija, itd. Odmerek nalbufina je 100-200 µg/kg TT intravensko, ki se lahko ponovi po 3-6 urah (22).

Tramadol je šibek mu opioidni agonist in inhibitor ponovnega privzema noradrenalina in serotinina. Prav tako kot nalbufin se ponaša z ugodnim varnostnim profilom in hitro razvije plato učinek. Presnavlja se z oksidativnim metabolizmom preko izoencima CYP2D6, za katerega je značilen izrazit genetski polimorfizem. Otroci, ki imajo zelo pospešen metabolizem, lahko precej hitro dosežejo visok nivo aktivnih metabolitov tramadola. Opisan je primer zastoja dihanja dva dni po tonzilektomiji pri otroku z obstruktivno »sleep« apnejo, pri katerem je bilo naknadno ugotovljeno da je »ultra hitri metabolizator« (40). Tramadol, ki je sicer uradno registriran nad 1 letom starosti, običajno odmerjamo intravensko 1-2 mg/kg TT vsakih 4 – 6 ur ali v kontinuirani infuziji 0,25 mg/kg/h (22). Pri hitri aplikaciji se pogosto pojavljata slabost in bruhanje.

REGIONALNA ANESTEZIJA

Regionalna anestezija je učinkovita alternativa uporabi opioidnih analgetikov, predvsem pri otrocih, kjer obstaja povečano tveganje za depresijo dihanja ali pa je otrok že razvil opioidno toleranco zaradi kronične uporabe opioidov. Enkratni odmerek lokalnega anestetika (LA) zagotavlja odlično medoperativno in pooperativno analgezijo v trajanju do 10 ur (41). Dokazano prednost pred opioidnimi analgetiki ima pri zdravljenju visceralne bolečine (na primer spazem mehurja po genito-urinarni kirurgiji) (41), prav tako naj bi preprečevala nastanek kronične bolečine po operaciji ingvinalne kile (42).

V otroški kirurgiji od blokad perifernih živcev najpogosteje opravljamo dorzalno penilno blokado, ilioingvinalno blokado, iliohipogastrično blokado in blokado sprednje abdominalne stene (ang. »transversus abdominis plane block« - TAP blok in ang. »quadratus lumborum nerve block« - QL blok). Kljub teoretični prednosti blokad perifernih živcev, sistematska meta analiza prospektivnih raziskav ni pokazala prednosti v uporabi blokad perifernih živcev pri hernioplastiki pri otrocih, v primerjavi z že desetletja uveljavljenim kavdalnim blokom (43). Omeniti moramo, da je ta meta analiza vključevala tudi raziskave, kjer so blokade perifernih živcev izvajali brez ultrazvočne kontrole. V nasprotju s tem je novejša, prospektivna randomizirana, dvojno slepa raziskava pokazala, da ultrazvočno vodeni QL blok omogoča precej boljšo in daljšo pooperativno analgezijo v primerjavi s kavdalnim blokom brez adjuvansov po ingvinalni hernioplastiki ali orhidopeksiji (44). Uporaba ultrazvoka omogoča natančno izvajanje perifernih blokad in predstavlja zlati standard, tako pri nas kot v večini držav z visoko razvitim zdravstvenim sistemom.

Pri osrednjih živčnih blokadah apliciramo LA v epiduralni prostor (epiduralna anestezija, kavdalni blok) ali v subarahnoidni prostor (spinalna anestezija). Kavdalni blok z enkratnim odmerkom LA uporabljamo pri krajših posegih v trebušni votlini, pri uroloških posegih in posegih na spodnjih udih. Za obsežne operacije v trebušni votlini in prsnem košu je bolj primerna kontinuirana torakalna epiduralna analgezija, pri čemer v epiduralni prostor vstavimo kateter, preko katerega s PCEA (ang. »Patient Controlled Epidural Analgesia«) črpalko neprekinjeno dovajamo LA (22). V nemški študiji so primerjali uporabo epiduralnega katetra po velikih abdominalnih operacijah s primerljivo historično skupino, ki ni prejela epiduralnega katetra in ugotovili, da so močno zmanjšali uporabo opioidnih analgetikov in tako je bilo manj stranskih učinkov, kot so depresija dihanja, slabost in bruhanje. Epiduralna analgezija se je izkazala kot koristna tudi v smislu hitrejšega okrevanja

in ugodnejšega kliničnega poteka zdravljenja (45). Prej omenjeno je potrdila retrospektivna analiza, ki je preučevala kombinirano uporabo splošne anestezije in osrednje živčne blokade pri novorojenčkih in dojenčkih. Avtorji so zaključili, da uporaba osrednje živčne blokade zmanjša uporabo opioidnih analgetikov, skrajša čas do ekstubacije in zmanjša izpostavljenost inhalacijskim anestetikom. V večini analiziranih raziskav, so namreč novorojenčki in dojenčki potrebovali manj kot 0.5 minimalne alveolarne koncentracije (MAC) inhalacijskega anestetika (46). V Tabeli 3 prikazujemo odmerke LA za enkratno in kontinuirano dovajanje.

Tabela 3: Največji dovoljeni odmerki lokalnih anestetikov (bupivakain, levobupivakain, ropivakain).

Enkratni odmerek	Največji odmerek
Novorojenčki	2 mg/kg
Otroci	2.5 mg/kg
Neprekinjena pooperativna infuzija	**Največja hitrost infuzije**
Novorojenčki	0.2 mg/kg/h
Otroci	0.4 mg/kg/h

ADJUVANTNI ANALGETIKI

Izmed številnih adjuvantnih analgetikov v perioperativnem obdobju pri otrocih najpogosteje uporabljamo deksametazon. Enkratni intravenski perioperativni odmerek deksametazona je z dokazi podprt del koncepta multimodalne analgezije (47). Poleg antiemetičnega in antiedematoznega učinka so številne raziskave dokazale njegovo protibolečinsko delovanje (47). Vse več je dokazov o vplivu deksametazona na podaljšanje trajanja regionalne anestezije pri otrocih. Visok odmerek intravenskega deksametazona (0.5 mg/kg TT), je podaljšal trajanje kavdalnega bloka za skoraj 4 ure in zmanjšal potrebo po rešilnemu odmerku fentanila za 30 % (48). Novejše raziskave podobne učinke ugotavljajo že pri nižjih odmerkih, tj. 0.25 mg/kg TT (49). Zanimivo je, da ko so primerjali kavdalno in intravensko apliciran deksametazon, bistvenih razlik v podaljšanju blokade in stranskih učinkih ni bilo (50). Glede na to, da vsaka dodatna substanca odmerjena v epiduralni prostor predstavlja določeno tveganje za nevrotoksičnost ali možnost za napako, se priporoča intravenska uporaba. Poleg znanih stranskih učinkov je uporaba deksametazona, vsaj do postavitve natančne diagnoze, kontraindicirana pri malignih limfoproliferativnih boleznih, ker lahko sproži sindrom tumorske lize (51).

ZAKLJUČEK

Bolečino obravnavamo in dokumentiramo kot peti vitalni znak. Za optimizacijo perioperativnega lajšanja bolečine pri otrocih moramo poznati metode za oceno jakosti bolečine in varno uporabo analgetikov v različnih starostnih obdobjih. Multimodalno analgezijo s fiksno administracijo različnih skupin analgetikov in različnih tehnik apliciranja, moramo prilagoditi obsežnosti kirurškega posega in danim možnostim. Uporaba natančno določenih protokolov in shem zdravljenja pooperativne bolečine glede na vrsto in obsežnost kirurškega posega, kot tudi dobro organizirana pediatrična protibolečinska služba, je bistvenega pomena za uspešno lajšanje perioperativne bolečine pri otrocih. Kljub velikemu napredku na tem področju pogrešamo dobro zastavljene, randomizirane raziskave, predvsem v neonatalnem obdobju in v prvem letu starosti, kajti še vedno največ podatkov ekstrapoliramo iz študij ostalih starostnih skupin in predvsem odrasle populacije. Posledično je v klinični praksi še vedno večina analgetikov v t.i. »off label« uporabi za to starostno skupino.

LITERATURA / REFERENCES

1. Craig KD, Whitfield MF, Grunau RVE, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. Pain 1993; 52: 287-299.

2. Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. Pain 1994; 56: 95-101.

3. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. Lancet 1997; 349: 599-603.

4. Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I, Zohsel K, Demirakça S, Flor H et al. Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. Pain 2010; 150: 257-267.

5. Taylor EM, Boyer K, Campbell FA. Pain in hospitalized children: a prospective cross-sectional survey of pain prevalence, intensity, assessment and management in a Canadian pediatric teaching hospital. Pain Res Manag 2008; 13: 25-32.

6. Segerdahl M, Warrén-Stomberg M, Rawal N, Brattwall M, Jakobsson J. Children in day surgery: clinical practice and routines. The results from a nation-wide survey. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 821-8.

7. Karling M, Renström M, Ljungman G. Acute and postoperative pain in children: a Swedish nationwide survey. Acta Paediatr 2002; 91: 660-6.

8. Vejzovic V, Bozic J, Panova G, Babajic M, Bramhagen AC. Children still experience pain during hospital stay: a cross-sectional study from four countries in Europe. BMC Pediatr 2020; 20: 39.

9. Jacob E, Puntillo KA. Variability of analgesic practices for hospitalized children on different pediatric specialty units. J Pain Symptom Manage 2000; 20: 59-67.

10. Morton NS, O'Brien K. Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. Br J Anaesth 1999; 82: 715-7.

11. Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta Pol Pharm 2014; 71: 11-23.

12. Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Kanagasundaram S, Mahadevan M. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. Anesthesiology 1999; 90: 411-21.

13. Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, Fisher DM, Berkelhamer MC, Smith FA, Fanta KB et al. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. Anesthesiology 1997; 87: 244-52.

14. Anderson BJ, Pons G, Autret-Leca E, Allegaert K, Boccard E. Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. Paediatr Anaesth 2005; 15: 282-92.

15. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatoxicity after multiple doses in children. J Pediatr 1998; 132: 22-7.

16. Allegaert K, Anderson BJ, Naulaers G, de Hoon J, Verbesselt R, Debeer A et al. Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60: 191-7.

17. Stamer UM, Erlenwein J, Freys SM, Stammschulte T, Stichtenoth D, Wirz S. Perioperative Sc hmerztherapie mit Nichtopioidanalgetika: Gemeinsame interdisziplinäre Empfehlung der Deutschen Schmerzgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Anaesthesist 2021; 70: 689-705.

18. de Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez Candel A, Scoones GP, Huygen FJPM et al. The use of dipyrone (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. Paediatr Anaesth 2017; 27: 1193-1201.

19. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 1129-38.

20. Ziesenitz VC, Erb TO, Trachsel D, van den Anker JN. Safety of dipyrone (metamizole) in children-What's the risk of agranulocytosis? Paediatr Anaesth 2018; 28: 186-187.

21. Povzetek glavnih značilnosti za zdravila (SMPC) in navodila zdravil. Pridobljeno 1.4.2022 s spletne strani http://www.cbz.si; www.ema.europa.eu

22. Paro D, Berger J. Preprečevanje in obvladovanje bolečine pri otrocih in mladostnikih. Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani. Ljubljana 2017

23. Michelet D, Andreu-Gallien J, Bensalah T, Hilly J, Wood C, Nivoche Y, Mantz J et al. A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. Anesth Analg 2012; 114: 393-406.

24. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology 2005; 103: 1296-304.

25. Moss JR, Watcha MF, Bendel LP, McCarthy DL, Witham SL, Glover CD. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, single dose trial of the safety and efficacy of intravenous ibuprofen for treatment of pain in pediatric patients undergoing tonsillectomy. Paediatr Anaesth 2014; 24: 483-9.

26. Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. Br J Anaesth 2002; 88: 72-7.

27. Viitanen H, Tuominen N, Vääräniemi H, Nikanne E, Annila P. Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day-case adenoidectomy. Br J Anaesth 2003; 91: 363-7.

28. Standing JF, Tibboel D, Korpela R, Olkkola KT. Diclofenac pharmacokinetic meta-analysis and dose recommendations for surgical pain in children aged 1-12 years. Paediatr Anaesth 2011; 21: 316-24.

29. El-Fattah AM, Ramzy E. Pre-emptive triple analgesia protocol for tonsillectomy pain control in children: double-blind, randomised, controlled, clinical trial. J Laryngol Otol 2013; 127: 383-91.

30. Rawlinson E, Walker A, Skone R, Thillaivasan A, Bagshaw O. A randomised controlled trial of two analgesic techniques for paediatric tonsillectomy*. Anaesthesia 2011; 66: 919-24.

31. Oztekin S, Hepağuşlar H, Kar AA, Ozzeybek D, Artikaslan O, Elar Z. Preemptive diclofenac reduces morphine use after remifentanil-based anaesthesia for tonsillectomy. Paediatr Anaesth 2002; 12: 694-9.

32. Wong I, St John-Green C, Walker SM. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. Paediatr Anaesth 2013; 23: 475-95.

33. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology 2009; 17: 275-342.

34. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. J Pain Res 2017; 10: 2287-2298.

35. Morton NS, Errera A. APA national audit of pediatric opioid infusions. Paediatr Anaesth 2010; 20: 119-25.

36. Llewellyn N, Moriarty A. The national pediatric epidural audit. Paediatr Anaesth 2007; 17: 520-33.

37. Nelson KL, Yaster M, Kost-Byerly S, Monitto CL. A national survey of American Pediatric Anesthesiologists: patient-controlled analgesia and other intravenous opioid therapies in pediatric acute pain management. Anesth Analg 2010; 110: 754-60.

38. Bressolle F, Khier S, Rochette A, Kinowski JM, Dadure C, Capdevila X. Population pharmacokinetics of nalbuphine after surgery in children. Br J Anaesth 2011; 106: 558-65.

39. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn E. Nalbuphine for postoperative pain treatment in children. Cochrane Database Syst Rev 2014; 7: CD009583

40. Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, Denoyelle F, Loriot MA, Broly F et al. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. Pediatrics 2015; 135: e753-5

41. Suresh S, Schaldenbrand K, Wallis B, De Oliveira GS Jr. Regional anaesthesia to improve pain outcomes in paediatric surgical patients: a qualitative systematic review of randomized controlled trials. Br J Anaesth 2014; 113: 375-90

42. Mossetti V, Boretsky K, Astuto M, Locatelli BG, Zurakowski D, Lio R et al. Persistent pain following common outpatient surgeries in children: A multicenter study in Italy. Paediatr Anaesth 2018; 28: 231-236.

43. Baird R, Guilbault MP, Tessier R, Ansermino JM. A systematic review and meta-analysis of caudal blockade versus alternative analgesic strategies for pediatric inguinal hernia repair. J Pediatr Surg 2013; 48: 1077-85.

44. Öksüz G, Arslan M, Urfalıoğlu A, Güler AG, Tekşen Ş, Bilal B et al. Comparison of quadratus lumborum block and caudal block for postoperative analgesia in pediatric patients undergoing inguinal hernia repair and orchiopexy surgeries: a randomized controlled trial. Reg Anesth Pain Med 2020; 45: 187-191.

45. Warmann SW, Lang S, Fideler F, Blumenstock G, Schlisio B, Kumpf M et al. Perioperative epidural analgesia in children undergoing major abdominal tumor surgery--a single center experience. J Pediatr Surg 2014; 49: 551-5.

46. Goeller JK, Bhalla T, Tobias JD. Combined use of neuraxial and general anesthesia during major abdominal procedures in neonates and infants. Paediatr Anaesth 2014; 24: 553-60.

47. Steward DL, Grisel J, Meinzen-Derr J. Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. Cochrane Database Syst Rev 2011; 2011: CD003997.

48. Hong JY, Han SW, Kim WO, Kim EJ, Kil HK. Effect of dexamethasone in combination with caudal analgesia on postoperative pain control in day-case paediatric orchiopexy. Br J Anaesth 2010; 105: 506-10.

49. Salami OF, Amanor-Boadu SD, Eyelade OR, Olateju SO. Effects of low-dose intravenous dexamethasone combined with caudal analgesia on post-herniotomy pain. Niger Postgrad Med J 2017; 24: 230-235.

50. Zhu C, Zhang S, Gu Z, Tong Y, Wei R. Caudal and intravenous dexamethasone as an adjuvant to pediatric caudal block: A systematic review and meta-analysis. Paediatr Anaesth 2018; 28: 195-203.

51. Chanimov M, Koren-Michowitz M, Cohen ML, Pilipodi S, Bahar M. Tumor lysis syndrome induced by dexamethasone. Anesthesiology 2006; 105: 633-4.



33

NEVROTOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKOV PRI ZDRAVEM IN POŠKODOVANEM ŽIVCU

NEUROTOXICITY OF LOCAL ANESTHETICS IN UNDAMAGED AND DAMAGED NERVES

AVTORICA:

Liljana Markova

Kliničnio oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: liljanamarkova@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
bupivakain v liposomih; nevrotoksičnost; bupivakainijev hidroklorid; sladkorna bolezen, periferna nevropatija

KRATEK POVZETEK:
Rezultati dosedanjih raziskav o bupivakainu v liposomih niso pokazali nevrotoksičnih učinkov ne pri zdravih in ne pri poškodovanih živcih. Za varno uporabo bupivakaina v liposomih in drugih lokalnih anestetikov s podaljšanim sproščanjem predvsem pri bolnikih s patologijo živcev je potreben individualni pristop in dodatne klinične raziskave.

IZVLEČEK
Zaradi podaljšanja življenjske dobe in s tem večanja pojavnosti spremljajočih bolezni ima področna anestezija pogosto prednost pred splošno anestezijo. Med izvajanjem periferne živčne blokade lahko pride do poškodbe živca, kot posledica mehanske poškodbe, nevrotoksičnosti ali vazokonstrikcijskega učinka lokalnega anestetika. Nevrotoksičnost lokalnih anestetikov je odvisna od vsebnosti lokalnega anestetika, trajanja učinka lokalnega anestetika, anatomske lokacije živca, ter histološke zgradbe živca. Toksični učinki lokalnih anestetikov so lahko večji pri poškodovanih živcih zaradi diabetične periferne nevropatije ter pri mikroangiopatiji. Glavni problem klasičnih formulacij lokalnih anestetikov je v kratkem trajanju senzoričnega bloka. Z namenom izboljšanja letega so razvili farmakološke oblike lokalnih anestetikov s podaljšanim sproščanjem. Bupivakain v liposomih je novejša formulacija lokalnega anestetika s podaljšanim sproščanjem, ki vsebuje inkapsuliran 1,3 % bupivakain s trajanjem senzoričnega bloka tudi do 72 ur, zaradi česar obstaja povečana možnost za lokalno anestetično nevrotoksičnost. Do sedaj sta objavljeni dve raziskavi na prašičjem modelu, ki sta preučevali farmakodinamični učinek bupivakaina v liposomih po perinevralni in intranevralni (interfascikularni) ter intratekalni aplikaciji in nista ugotovili znakov za nevrotoksični učinek. Rezultati raziskave narejene na mišjem modelu z diabetično periferno nevropatijo pa so pokazali, da ima 0,25 % bupivakainijev hidroklorid nevrotoksične učinke na zdravih in poškodovanih živcih, medtem ko tega niso potrdili z uporabo bupivakaina v liposomih. Za zmanjšanje možnosti lokalno anestetične nevrotoksičnosti je potrebno previdno zbirati vsebnost in volumen lokalnih anestetikov, ki bodo ob hkratni uporabi ultrazvoka zmanjšali možnost poškodb živcev zlasti pri tistih z obstoječo periferno nevropatijo.

KEYWORDS:
liposome bupivacaine injectable suspension; neurotoxicity; bupivacaine hydrochloride; diabetes; peripheral neuropathy

SHORT SUMMARY:
The results of studies on liposomal bupivacaine have shown no neurotoxic effects in either healthy or injured nerves. The safe use of liposomal bupivacaine and other prolonged-release local anesthetics, especially in patients with nerve pathology, requires an individual approach and additional clinical trials.

ABSTRACT
As a result of a prolongation of the life expectancy and thus the increase in the incidence of concomitant diseases, regional anesthesia has frequently been selected over the use of general anesthesia. Nerve damage may occur during peripheral nerve block as a result of mechanical damage, neurotoxicity, or the vasoconstrictive effect of a local anesthetic. The neurotoxicity of local anesthetics depends on the concentration of the local

anesthetic, the duration of the local anesthetic exposure, the anatomical location of the nerve, and the histological structure of the nerve. The toxic effects of local anesthetics may be greater in damaged nerves due to diabetic peripheral neuropathy and microangiopathy. The main problem with conventional formulations of local anesthetics is the short duration of the sensory block. In order to improve this, pharmacological forms with prolonged release of local anesthetics have been developed. Bupivacaine in liposomes is a novel formulation of a prolonged-release local anesthetic containing encapsulated 1.3% bupivacaine with a sensory block duration of up to 72 hours, resulting in an increased potential for local anesthetic neurotoxicity. To date, two studies on a porcine model examining the pharmacodynamic effects of bupivacaine in liposomes after perineural and intraneural (interfascicular) and intrathecal administration have been published and no evidence of a neurotoxic effects have been reported. However, the results of a study on a mice model with diabetic peripheral neuropathy presented that 0.25% of bupivacaine hydrochloride has neurotoxic effects on healthy and damaged nerves, while this was not confirmed using bupivacaine in liposomes. In order to reduce the possibility of local anesthetic neurotoxicity, it is important to carefully select right concentration and volume of local anesthetics while using ultrasound, especially in those patients with pre-existing peripheral neuropathy.

UVOD

Uporaba lokalnih anestetikov (LA) v sodobni medicini je vse pogostejša. Široko uporabo LA so po eni strani omogočile nove tehnike aplikacije in oblike LA, po drugi strani pa tudi vedno večja potreba po multimodalnem pristopu za lajšanje bolečine, ki vključuje vedno več področnih blokad. V zadnjem desetletju je področna anestezija močno napredovala predvsem zaradi uporabe ultrazvoka, ki je poleg živčnega stimulatorja postal zlati standard. UZ omogoča natančnejšo določitev mesta vbrizganja LA, realni prikaz živčnih in tkivnih struktur, uporabo manjših volumnov LA ter posledično manjšo možnost za nastanek sistemskih in lokalnih stranskih učinkov in zapletov. Področna anestezija je posebej uporabna za starejšo populacijo pri kateri je splošna anestezija pogosto odsvetovana. Po podatkih svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2020 se življenska doba svetovnega prebivalstva daljša (1), s tem pa se tudi veča pojavnost različnih kroničnih bolezni kot je sladkorna bolezen (SB). Skokovit porast števila bolnikov s SB potrjuje dejstvo, da je bila razširjenost SB tipa 2 v letu 2017 6059 primerov na 100 000 prebivalcev. Projekcije kažejo, da se bo do leta 2030 razširjenost povečala na 7079 oseb na 100 000 prebivalcev. (2) En izmed najbolj pogosth zapletov SB je diabetična periferna nevropatija (PN). Čeprav le 10 % bolnikov s SB razvije simptomatsko PN, jih ima kar 50 % že razvito subklinično obliko. (3) Bolniki s SB imajo v primerjavi z zdravimi bolniki pogosteje kirurške posege. Ker je zaradi spremljajočih bolezni splošna anestezija pogosteje odsvetovana, se priporočajo periferni živčni bloki, zlasti za kirurgijo na okončinah. (4) V literaturi je veliko različnih raziskav in podatkov o nevrotoksičnosti klasičnih formulacij LA tako pri zdravem, kot pri poškodovanem živcu. Podatkov o uporabi bupivakaina v liposomih, zlasti pri poškodovanem živcu, je malo. Bupivakain v liposomih (DepoFoam bupivakain; Exparel, Pacira Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, ZDA) je amidni tip LA, ki vsebuje 97 % bupivakaina v hidrofilnem jedru liposomatskih multiveziklov iz dvojnega fosfolipidnega sloja, ki so razporejeni nekoncentrično v obliki satovja. (5) Prost je samo v 3 %, kar omogoča primerljivo koncentracijo s standardnim bupivakainijevim hidrokloridom ob nastopu perifernega živčnega bloka. Multivezikularna formulacija zagotavlja stabilnost in podaljšano sproščanje, ki lahko traja tudi do 96h (6-8). Exparel je bil leta 2011 odobren za infiltracijo kirurške rane, leta 2018 se je njegova uporaba razširila za interskalenski blok brahialnega pleteža, 2020 za TAP (angl. transversus abdominis plane block) blok in blok femoralnega živca ter 2021 za lokalno infiltracijo pri otrocih starejših od 6 let. Farmakokinetična raziskava Hu in sodelavcev (6) je pokazala bimodalno kinetiko bupivakaina v liposomih s hitrim porastom koncentracije v plazmi prvih nekaj ur po vnosu in podaljšanim sproščanjem do 96 ur. Prav zaradi teh lastnosti bi lahko postal alternativa perinevralnim katetrom in različnm adjuvantov (adrenalin, alfa-2 agonisti, opioidi), ki se uporabljajo za podaljšanje senzoričnega bloka. Ker je zaradi diabetične polinevropatije povečana možnost poškodbe

živca z LA, smo izvedli tri raziskave z namenom raziskave nevrotoksičnega potenciala bupivakaina v liposomih pri zdravem in diabetično spremenjenem živcu na različnih živalskih modelih.

NEVROTOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKOV

Zanimanje za nevrotoksičnost LA obstaja od samega začetka njihove uporabe. Toksičnost LA je lahko sistemska ali lokalna. Prvi klinični primeri lokalne nevrotoksičnosti LA so bil opisani leta 1937, ko sta Ferguson in Watkins opazila ohromelost sečnega mehurja po spinalni anesteziji z uporabo hiperbaričnega durakaina. (9) V zgodnjih devetdesetih letih je bil opisan primer sindroma kavde ekvine po uvedbi mikrokatetra za kontinuirano subarahnoidalno anestezijo z uporabo 5 % hiperbaričnega lidokaina. (10) Kasneje so večkrat opisovali sindrom prehodne nevrološke okvare (ang. TNS) po injiciranju lidokaina v subarahnoidni prostoror, ki se je kazal kot prehodna radikularna bolečina brez motoričnega izpada s spontanim izzvenevanjem v 72 urah. (11)

Poleg neposredne toksičnosti LA je poškodba živca lahko posledica tudi poškodbe z iglo ali vstavitve katetra v živec, nenamernega vbrizganja LA v živec, uporabe vazokonstriktorjev ter pritiska živca ob hematom. (12-15) V literaturi obstaja veliko različnih hipotez o možnih mehanizmih in presnovnih poteh nevrotoksičnosti LA. Literatura kaže, da je nevrotoksičnost LA lahko odvisna od modela, načina uporabe, vrste LA ter še drugih dejavnikov. (16-18)

NEVROTOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKOV PRI ZDRAVEM ŽIVCU

Varnost uporabe bupivakainijevega hidroklorida in bupivakaina v liposomih za periferne živčne bloke pri zdravih živcih je bila že obsežno raziskana, vendar so si rezultati o tem nasprotujoči. Pokazalo se je, da različne koncentracije bupivakainijevega hidroklorida (0,5 %, 1,0 % in 2,0 %) in bupivakaina v liposomih (1,31 %, 4,2 % in 7,0 %) ne povzročajo patoloških sprememb na zdravih živcih pri podganah (19-21). Tako bupivakainijev hidroklorid kot bupivakain v liposomih sta se izkazala varna pri izvajanju živčnega bloka brahialnega pleteža na kuncih in psih. (22) Podobni rezultati so bili objavljeni tudi v retrospektivni klinični raziskavi, kjer so primerjali bupivakain v liposomih in bupivakainijev hidroklorid za izvedbo periferne živčne blokade pri 335 bolnikih brez patološki sprememb na živcih. Študija ni pokazala razlik v pojavnosti neželenih učinkov, (hipestezija in parestezija) med različnima formulacijama LA. (23).

V Sloveniji sta bili narejeni dve raziskavi, ki sta preučevali nevrotoksičnost bupivakaina v liposomih in bupivakainijevega hidroklorida na zdravih živcihih. Damajnovska in sodelavci so leta 2015 ocenjevali nevrotoksični učinek bupivakaina v liposomih na ishiadičnem živcu po perinevralni in intranevralni (ekstafascikularni) aplikaciji LA z uporabo kvantitativne histomorfometrije in imunohistokemije. (24) V raziskavo je bilo vključenih 15 prašičev razdeljenih v tri skupine. Po kirurški izpostavi ishiadičnega živca je prva skupina dobila 4 ml 1,3 % bupivakaina v liposomih perinevralno. Druga skupina je dobila 4 ml 1,3 % bupivakaina v liposomih intranevralno (ekstrafascikularno), tretja, kontrolna skupina pa je dobila 4 ml fiziološke raztopine intranevralno (ekstrafascikularno). Izsledki raziskave niso pokazali histoloških znakov za nevrotoksičnost v nobeni od preiskovanih skupin.

Žel in sodelavci so leta 2019 proučevali nevrotoksičnost bupivakaina v liposomih po subarahnoidni aplikaciji na modelu prašiča. (25) Njihovi rezultati niso potrdili nevrotoksičnega potenciala bupivakaina v liposomih po subarahnoidni aplikaciji. Farmakokinetične študije bupivakaina v liposomih so pokazale bifazično farmakokinetiko s prvim porastom vsebnosti bupivakaina v 1-8 urah in drugem porastu v 12-36 urah po infiltraciji kirurške rane. (6) To lahko pripišemo nekoncentričnemu matriksu multiveziklarnih liposomov, razgradnji lipidnega dvo-sloja s

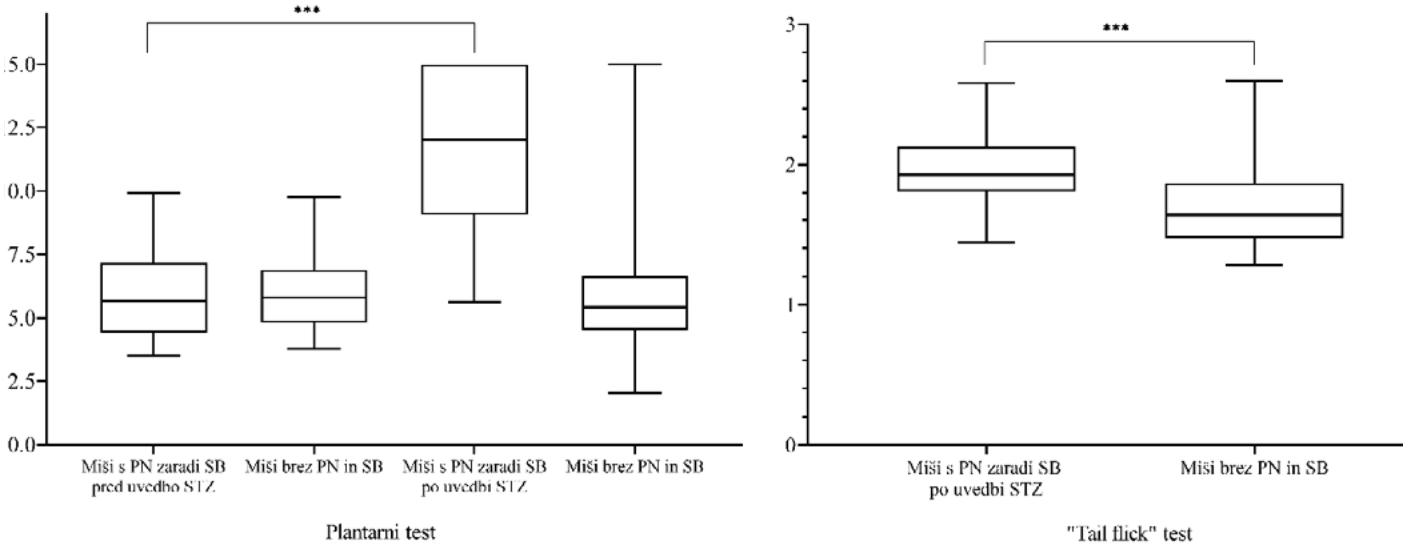
sočasno prerazporeditvijo bupivakaina kar podaljša trajanje tudi do 96 ur. (26) Toksičnost LA je odvisna od časa izpostavljenosti živce LA, od odmerka ter vrste LA. Dokazano je, da dolgotrajna izpostavljenost živcev in visoka vsebnost bupivakainijevega hidroklorida lahko povzročita demielinizacijo živčnih vlaken (27-29) ter apoptozo živčnih celic kot posledica razgradnje mitohondrijske membrane in aktivacije kaspaze 3. (30) Zink in Graf sta v svoji raziskavi iz leta 2008 pokazala, da vsebnosti LA, ki so v klinični uporabi, lahko spremenijo perinevralno prepustnost, povzročijo spremembe v endonevralnem okolju s posledično aksonsko distrofijo. (31) V raziskavi narejeni leta 2011 na podganah so Yang in sodelavci prikazali smrt Švanovih celic ter poškodbe mielina po dolgotrajni izpostavljenosti živcev visokim vsebnostim LA, ki jih uporabljamo v klinični praksi (bupivakain, ropivakain, lidokain, klorprokain ter mepivakain). (28) Večina podatkov o nevrotoksičnosti LA izhaja iz živalskih študij, malo je podatkov iz kliničnih študij. Potrebne so klinične raziskave, ki bodo potrdile ali ovrgle nevrotoksični potencial LA, še toliko bolj pri osebah s patologijo perifernih živcev.

Nevrotoksičnost lokalnih anestetikov pri poškodovanem živcu

Diabetična PN je nabolj pogosta oblika PN v populaciji. (32) V nastanku PN so prepleteni presnovni in vaskularni dejavniki. Trenutno velja, da so hiperglikemija, aktivacija poliola, čezmerna aktivnost diacilglicerola/protein kinaze C presnovne poti, oksidativni stres, pomankljaj dušikovega oksida ter vnetje ključni metabolni dejavniki pri razvoju PN. (33) Žilni dejavniki, ki vplivajo na razvoj PN, so lahko makrovaskularni ter mikrovaskularni. Med makrovaskularne sodijo hipertenzija, kajenje, dislipidemija, mikroalbuminurija ter indeks telesne teže (34, 35). Mikrovaskularne spremembe vključujejo hipertrofijo bazalne membrane kapilar, kapilarno trombozo in obstrukcijo, zadebelitev endotelija ter hipertrofijo gladkih mišičnih celic (36). Strukturne spremembe mikrožilja so povezane s klinično stopnjo izraženosti PN (37-39). Mehanizmi, ki prizadenejo živce pri PN, so zmanjšan endonevralni pretok krvi, hipoksija, strukturne spremembe mikrožilja živca ter porušeno ravnovesje med vazodilatatornimi in vazokonstriktornimi dejavniki v korist vazokonstrikcije (40). Raziskave ugotavljajo, da se najzgodnejše spremembe diabetične PN pojavijo na ravni tankih, nemieliniziranih C-vlaken, pri čemer njihova začetna degeneracija in regeneracija lahko povzroči bolečino, alodinijo in hiperestezije (41, 42). Ob vseh teh zgoraj omenjenih patofizioloških sprememb pri bolnikih s SB se v perioperativnem obdobju vse bolj uveljavlja področna anestezija (43), pri kateri je odzivnost živcev na LA lahko spremenjena (44). Elektrostimulacija in ultrazvočno vodena lokalizacija perifernega živca sta uveljavljeni tehniki pri izvajanju perifernih živčnih blokov. Ugotovitve iz leta 2011 so postavile pod vprašaj zanesljivost elektrostimulacije kot metode zagotovitve pravilnega položaja igle pri izvajanju perifernega bloka (45). Ta je še bolj problematična pri bolnikih z nevropatijo, ker je njihova osnovna reobaza kot glavna determinanta praga stimulacije povečana (46). Vse dosedanje raziskave kažejo, da nevropatsko spremenjeni živci zahtevajo višji prag elektrostimulacije v primerjavi z nespremenjenimi živci, vendar je višino praga težko določiti na podlagi anamneze ali nevroloških testiranj (43). V literaturi obstajajo domneve, da so pri bolnikih s SB zadostni nižji odmerki LA, vendar trdnih dokazov, ki bi podprli te domneve trenutno ni. Prav tako so si nasprotujoči rezultati, ki izhajajo iz proučevanja časa trajanja živčnega bloka pri diabetični PN v primerjavi z zdravimi živci. V raziskavi iz leta 2012 (47), so ugotovili, da je v primerih, ko je raven glukoze pod dolgotrajnim nadzorom (dva tedna vzdrževana normoglikemija s kontinuiranim inzulinom pri podganah, trajanje senzoričnega perifernega bloka spet normalno. Po drugi strani pa se je v primerih hitrega in kratkotrajnega nižanja ravni glukoze (trajanje 6 ur) izkazalo, da je čas trajanja perifernega bloka kljub temu podaljšan. Pri diabetični PN sta najpogostejša zapleta povezana s področno anestezijo nevrotoksičnost LA in okužbe. Zaradi pomanjkanja dokazov pa vsaj za sedaj ne predstavljata ovire za področno anestezijo.

Uporaba perinevralnih katetrov za dolgotrajno lajšanje pooperativne bolečine je povezana s povečanim tveganjem za okužbo kar velja tudi za SB in pooperativno hiperglikemijo. (48). Za ugotavljanje nevrotoskičnega potenciala bupivakaina v liposomih so Markova in sodelavci delali raziskavo na modelu diabetične miši. (49)

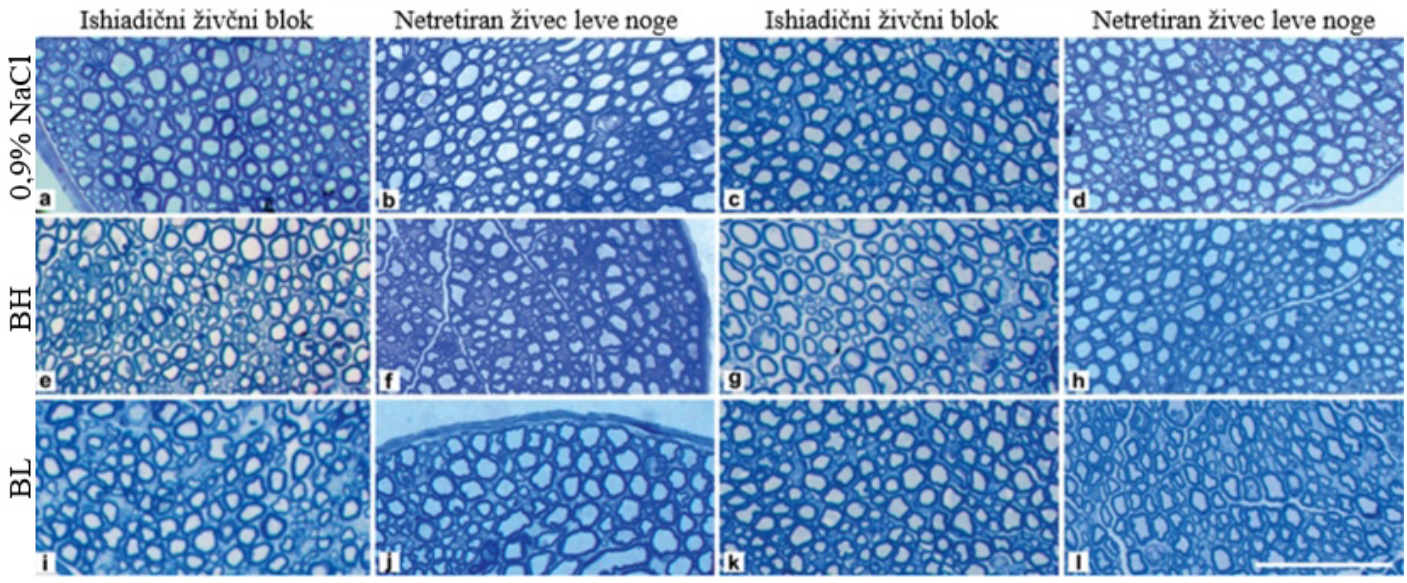
Miši so po indukciji SB s streptozotocinom, razvile diabetično PN, ki so jo potrdili s »plantarnim« in »tail flick« testom. (AMDCC Neuropathy Phenotyping Protocols) (Slika 1).



Slika 1. »Plantarni« test pred in po uvedbi streptozotocina in »tail flick« test dva dni pred izvajanjem ishiadičnega živčnega bloka pri miših s periferno nevropatijo (PN) zaradi sladkorne bolezni (SB) (n=18) in miših brez periferne nevropatije (PN) in sladkorne bolezni (SB) (n=18) ***p<0.001.

V raziskavo so vključili 36 mišjih samic (18 s SB tip 1 in potrjeno razvito PN ter 18 kontrolnih brez SB in brez razvite PN). Obe skupini so nato razdelili v 3 podskupine, ki so jim ob ishiadični živec injicirali 35 $mg \cdot kg^{-1}$ 1.31 % bupivakaina v liposomih, 7 $mg \cdot kg^{-1}$ 0.25 % bupivakainijevega hidroklorida ter fiziološke raztopine. Blok ishiadičnega živca so izvedli z uporabo zaprtega sistema, perkutano, z injiciranjem LA ali fiziološke raztopine. Trajanje senzoričnega bloka so ugotavljali s pomočjo naprave imenovane »Plantar Test Analgesia Meter« preko meritve toplotne latence (čas do umika tačk od toplotnega dražljaja) po zasnovi »nepopolnih blokov«. Meritve so beležili vsake 1,5 minute, skupno 270 minut od vnosa učinkovin. Če žival ni umaknila tačke s svetlobnega snopa v 15 sekundah, so toplotni dražljaj odmaknili, da bi se izognili poškodbi in razvoju primarne hiperalgezije.

*Živali so evtanizirali 7 dni po injiciranju LA. Histopatološka ocena živca je bila opravljena z uporabo visokoločljivostne svetlobne mikroskopije ter imunohistokemijo. Po vnosu bupivakainijevega hidroklorida so imeli ishiadični živci miši s PN zaradi SB in miši brez PN in SB manjšo gostoto vlaken, večji premer aksonov in velikih vlaken v primerjavi z netretiranimi ishiadičnimi živci kontralateralnih nog. Zmanjšana debelina mielina ter povečano G-razmerje (*razmerje med samim premerom aksona in skupnim premerom živčnega vlakna, kar je mera mielinizacije) so opazili pri primerjavi ishiadičnih živcev tretiranih z bupivakainijevim hidrokloridom in fiziološke raztopine v skupini miši s PN zaradi SB in v skupini brez PN in SB. V nasprotju s tem po vnosu bupivakaina v liposomih in fiziološke raztopine ni bilo statistično značilnih razlik v morfometričnih parametrih v primerjavi z netretiranimi, kontralateralnimi ishiadičnimi živci pri miših brez PN in SB in miših s PN zaradi SB (Slika 2).



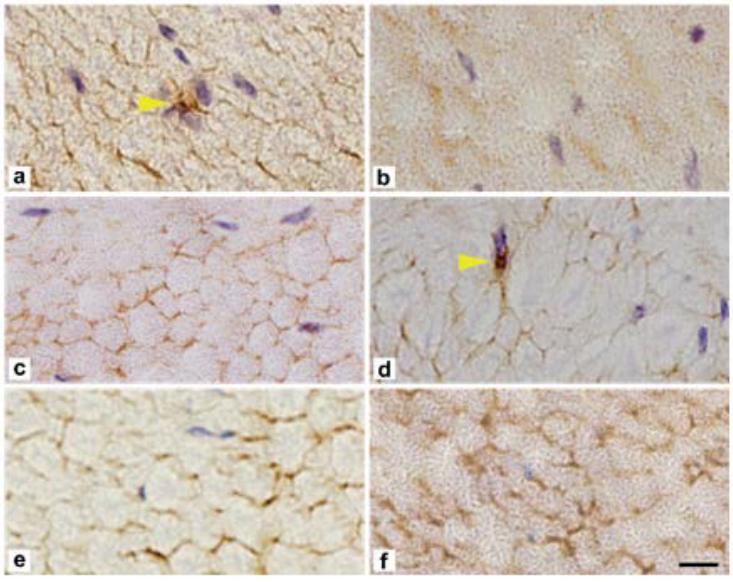
Slika 2: Presek desnega ishiadičnega živca sedem dni po uvedbi fiziološke raztopine, 0,25 % bupivakainijevega hidroklorida in 1,3 % bupivakaina v liposomih pri streptozotocin-induciranih miših s periferno nevropatijo in sladkorno boleznijo (SB) ter miših brez periferne nevropatije in sladkorne bolezni (CTRL) (c, g, k). Netretirani živec leve noge je pomenil kontrolo (b, f, j, d, h, l). Barvanje s toluidinskim modrilom. Bar - 50 µm

Rezultati Markove in sodelavcev podpirajo trditve ostalih raziskav (27-29), ki so ugotovile demielinizacijo živčnih vlaken po uporabi bupivakainijevega hidroklorida. Rezultati te raziskave kažejo tudi na to, da bi lahko uporaba bupivakainijevega hidroklorida v kombinaciji s funkcionalnimi motnjami živcev zaradi SB imela potencialno toksične učinke tudi na majhna živčna vlakna. Podobne rezultate so dobili tudi An in sodelavci pri zdravih miših, kjer so ugotovili, da se je število malih, neimeliniziranih živčnih vlaken ishiadičnega živca zmanjšalo po uporabi bupivakainijevega hidroklorida v primerjavi z uporabo fiziološke raztopine. (27) Teh rezultatov niso mogli ponoviti na drugih živalskih modelih (19, 20, 22). Kaj bi bil vzrok temu, ni znano. Prav zaradi možne prizadetosti majhnih živčnih vlaken pri diabetični polinevropatiji (50), je potrebna previdnost pri uporabi bupivakainijevega hidroklorida pri bolnikih z diabetično PN, ko se izvajajo periferni bloki. Pred več kot dvema desetletjema sta Kalichman in Calcutt (51) opazila edem živcev; degeneracijo in demielinizacijo mieliniziranih živčnih vlaken po uporabi 2 % in 4 %, vendar ne po 1 % lidokainu pri podganah s streptozotocinom inducirano SB. Iz tega sta sklepala, da je pri SB povečano tveganje za nastanek poškodbe živcev zaradi LA. Podobne rezultate so dobili tudi Kroin in sodelavci pri streptozotocin-induciranih diabetičnih podganah (52), kjer so ugotovili tanjšanje mielinskih ovojnic po 0,5 % ropivakainu, 1 % lidokainu s klonidinom, in 1 % lidokainu v kombinaciji z epinefrinom ter tako povezali trajanje perifernega živčnega bloka s tveganjem za poškodbo živca pri diabetični PN. Nasprotno so Lirk in sodelavci (53) pokazali samo majhno povečanje lokalne nevrotoksičnosti po uporabi 2 % lidokaina na podganah s SB in subklinično diabetično nevropatijo. Daljše trajanje živčnega bloka po uporabi bupivakaina v liposomih brez patohistoloških sprememb živčnih vlaken v primerjavi z bupivakainijevim hidrokloridom bi lahko bilo v študiji Markove in sodelavcev posledica višje vsebnosti LA pri bupivakainjevem hidrokloridu. (22) Po študiji Hadžića in sodelavcev (54) bi lahko bila odsotnost nevrotoksičnega potenciala bupivakaina v liposomih posledica podaljšanega sproščanja, kjer vsebnost LA težje doseže toksični potencial. Na podlagi tega lahko sklepamo o večji varnosti bupivakaina v liposomih v primerjavi z dolgodelujočimi neinkapsuliranimi LA ali kontinuirano perinevralno lokalno anestezijo preko katetrov. (13)

V nobenem od vzorcev ishiadičnega živca ni bilo znakov akutnega ali kroničnega vnetja (Slika 3). Ti rezultati so skladni z ugotovitvami McAlvin in sodelavcev (20), ki niso dokazali vnetja ishiadičnega živca po vnosu bupivakainijevega hidroklorida ali bupivakaina v liposomih pri zdravih podganah. V nasprotju z njimi pa so Dyhre in sodelavci (19) pri uporabi odprtega pristopa za blokado ishiadičnega živca opazili infiltracijo z makrofagi, limfociti in fibroblasti po uporabi bupivakaina v liposomih in bupivakainijevega hidroklorida pri zdravih podganah, kar je verjetno posledica večje možnosti za okužbo pri uporabi odprtega pristopa. Nujno je poudariti, da ni smiselno preučevati akutnih ali kroničnih vnetnih sprememb perifernih živcev pri streptozotocin-induciranem modelu s SB, ker je bilo dokazano, da streptozotocin lahko povzroča izčrpanost imunskih celic v perifernem živčevju do 3. tedne po aplikaciji. (55)

Za zagotovitev varne uporabe liposomalnih formulacij LA pri diabetično spremenjenih živcih so potrebne dodatne predklinične in klinične raziskave na večjem številu subjektov.

Slika 3: Presek desnega ishiadičnega živca sedem dni po vnosu fiziološke raztopine, 0,25% bupivakainijevega hidroklorida in 1,3 % bupivakaina v liposomih pri miših z razvito periferno nevropatijo zaradi sladkorne bolezni (a, c, e), in miših brez periferne nevropatije in sladkorne bolezni (b, d, f) prikazuje posamezne levkocite (barvanje s protitelesom anti-CD45), prisotne v živčnem tkivu (označujejo jih puščice). Bar - 50 µm.



ZAKLJUČEK

Priporočila in smernice o uporabi odmerkov in vsebnosti LA pri bolnikih brez patološko spremenjenih živcev obstajajo. (56) Trend manjšanja odmerkov LA pri ultrazvočno vodeni področni anesteziji izboljšuje varnost, vendar je treba pretehtati riziko glede na morebitno zmanjšanje hitrosti nastopa bloka in trajanja bloka. Po drugi strani pa je nevrotoksičnost LA pri dolgotrajni izpostaljenosti živcev in pri visokih koncentracijah LA prav tako zaskrbljujoča. Še večja je negotovost zaradi nezadostnih dokazov in raziskav, ko gre za uporabo LA pri poškodovanih živcih, tako pri bolnikih z zgodnjimi funkcijskimi motnjami, kot pri takih s klinično evidentnimi motnjami. Iz tega izhaja, da je potrebno pri bolnikih s PN pristopiti individualno in izbrati ustrezno vrsto in koncentracijo LA, še zlasti zaradi tega, ker je določanje stopnje PN pri vsakem pacientu, pred vsakim posegom prezahtevno in v bistvu neizvedljivo. Pomembno je tudi spremljanje nevrološkega stanja v pooperativnem obdobju. Kljub možnim stranskim učinkom LA, bi morali biti periferni živčni bloki v prihodnosti prva terapevtska možnost za vse bolnike vključno s tistimi z diabetično PN. Za varno uporabo bupivakaina v liposomih in drugih LA s podaljšanim sproščanjem so potrebne dodatne klinične raziskave.

LITERATURA / REFERENCES

1. World Health Organization. Ageing.

2. Khan MA, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes–global burden of disease and forecasted trends. Journal of epidemiology and global health. 2020 Mar10(1):107.

3. Gregg, E. W., Sorlie, P., Paulose-Ram, R., Gu, Q., Eberhardt, M. S., Wolz, M., ... & Geiss, L. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey. Diabetes care.2004 Jul 27(7):1591-1597.

4. Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, Watson B, Cousins D, Flanagan D, Hilton L, Jairam C, Leyden K, Lipp A, Lobo D. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. Diabetic Medicine. 2012 Apr 29(4):420-33.

5. Chahar P, Cummings III KC. Liposomal bupivacaine: a review of a new bupivacaine formulation. Journal of pain research. 2012 Aug (5):257-64.

6. Hu D, Onel E, Singla N, Kramer WG, Hadzic A. Pharmacokinetic profile of liposome bupivacaine injection following a single administration at the surgical site. Clinical drug investigation. 2013 Feb 1;33(2):109-15.

7. Viscusi ER, Candiotti KA, Onel E, Morren M, Ludbrook GL. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposome bupivacaine administered via a single epidural injection to healthy volunteers. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2012 Nov 1;37(6):616-22.

8. Ilfeld BM. Liposome bupivacaine in peripheral nerve blocks and epidural injections to manage postoperative pain. Expert opinion on pharmacotherapy. 2013 Dec 1;14(17):2421-31.

9. Ferguson FR, Watkins KH. Paralysis of the bladder and associated neurological sequelae of spinal anaesthesia (cauda equina syndrome). Journal of British Surgery. 1938 Apr;25(100):735-52.

10. Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, Yelich SJ, Scholnick FT, De-Fontes J, Bohner D. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. Anesthesia & Analgesia. 1991 Mar; 72(3):275-81.

11. Liguori GA, Zayas VM, Chisholm MF. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with mepivacaine and lidocaine. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 1998 Mar 1;88(3):619-23.

12. Ben-David, B., & Stahl, S. Axillary block complicated by hematoma and radial nerve injury. Regional Anesthesia and Pain Medicine. 1999 May 24(3):264-266.

13. Blumenthal, S., Borgeat, A., Maurer, K., Beck-Schimmer, B., Kliesch, U., Marquardt, M., & Urech, J. Preexisting subclinical neuropathy as a risk factor for nerve injury after continuous ropivacaine administration through a femoral nerve catheter. Anesthesiology. 2006 Nov 105(5):1053-1056.

14. Selander, D., Dhunér, K. G., & Lundborg, G. Peripheral nerve injury due to injection needles used for regional anesthesia: an experimental study of the acute effects of needle point trauma. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 1977 Jun 21(3):182-188.

15. Selander, D., & Sjöstrand, J. Longitudinal spread of intraneurally injected local anesthetics: an experimental study of the initial neural distribution following intraneural injections. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 1978 Dec 22(6):622-634.

16. Lu J, yuan Xu S, guo Zhang Q, Xu R, yi Lei H. Bupivacaine induces apoptosis via mitochondria and p38 MAPK dependent pathways. European journal of pharmacology. 2011 Apr 25;657(1-3):51-8.

17. Yang S, Abrahams MS, Hurn PD, Grafe MR, Kirsch JR. Local anesthetic Schwann cell toxicity is time and concentration dependent. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2011 Aug 1;36(5):444-51.

18. Verlinde M, Hollmann MW, Stevens MF, Hermanns H, Werdehausen R, Lirk P. Local anesthetic-induced neurotoxicity. International journal of molecular sciences. 2016 Mar;17(3):339.

19. Dyhre H, Söderberg L, Björkman S, Carlsson C. Local anesthetics in lipid-depot formulations-neurotoxicity in relation to duration of effect in a rat model. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2006 Sep 1;31(5):401-8.

20. McAlvin JB, Padera RF, Shankarappa SA, Reznor G, Kwon AH, Chiang HH, Yang J, Kohane DS. Multivesicular liposomal bupivacaine at the sciatic nerve. Biomaterials. 2014 May 1;35(15):4557-64.

21. Rwei AY, Sherburne RT, Zurakowski D, Wang B, Kohane DS. Prolonged duration local anesthesia using liposomal bupivacaine combined with liposomal dexamethasone and dexmedetomidine. Anesthesia and analgesia. 2018 Apr 126(4):1170

22. Richard BM, Newton P, Ott LR, Haan D, Brubaker AN, Cole PI, Ross PE, Rebelatto MC, Nelson KG. The safety of EXPAREL®(bupivacaine liposome injectable suspension) administered by peripheral nerve block in rabbits and dogs. Journal of Drug Delivery. 2012;2012.

23. Ilfeld BM, Viscusi ER, Hadzic A, Minkowitz HS, Morren MD, Lookabaugh J, Joshi GP. Safety and side effect profile of liposome bupivacaine (Exparel) in peripheral nerve blocks. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2015 Sep 1;40(5):572-82.

24. Damjanovska M, Cvetko E, Hadzic A, Seliskar A, Plavec T, Mis K, Vuckovic Hasanbegovic I, Stopar Pintaric T. Neurotoxicity of perineural vs intraneural–extrafascicular injection of liposomal bupivacaine in the porcine model of sciatic nerve block. Anaesthesia. 2015 Dec;70(12):1418-26.

25. Zel J, Hadzic A, Cvetko E, Seliskar A, Damjanovska M, Kuroda MM, Jazbec SS, Pintaric TS. Neurological and histological outcomes after subarachnoid injection of a liposomal bupivacaine suspension in pigs: a pilot study. British journal of anaesthesia. 2019 Mar 1;122(3):379-87.

26. Prabhakar A, Ward CT, Watson M, Sanford J, Fiza B, Moll V, Kaye RJ, Hall OM, Cornett EM, Urman RD, Kaye AD. Liposomal bupivacaine and novel local anesthetic formulations. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2019 Dec 1;33(4):425-32.

27. An K, Elkassabany NM, Liu J. Dexamethasone as adjuvant to bupivacaine prolongs the duration of thermal antinociception and prevents bupivacaine-induced rebound hyperalgesia via regional mechanism in a mouse sciatic nerve block model. PLoS One. 2015 Apr 9;10(4):e0123459.

28. Yang S, Abrahams MS, Hurn PD, Grafe MR, Kirsch JR. Local anesthetic Schwann cell toxicity is time and concentration dependent. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2011 Aug 1;36(5):444-51.

29. Myers RR, Kalichman MW, Reisner LS, Powell HC. Neurotoxicity of local anesthetics: Altered perineurial permeability, edema, and nerve fiber injury. Anesthesiology. 1986 Jan 1;64(1):29-35.

30. Chang YC, Hsu YC, Liu CL, Huang SY, Hu MC, Cheng SP. Local anesthetics induce apoptosis in human thyroid cancer cells through the mitogen-activated protein kinase pathway. PloS one. 2014 Feb 21;9(2):e89563.

31. Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. Current opinion in anaesthesiology. 2008 Oct 21(5):645-50.

32. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, Lim J, Malik RA, Alam U. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. Clinical therapeutics. 2018 Jun 1;40(6):828-49.

33. Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. Oxidative medicine and cellular longevity. 2013 Apr 24;2013..

34. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes/metabolism research and reviews. 2012 Feb;28:8-14.

35. Maser, R. E., Steenkiste, A. R., Dorman, J. S., Nielsen, V. K., Bass, E. B., Manjoo, Q., ... & Orchard, T. J. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes. 1989 Nov 38(11):1456-1461.

36. Zochodne, D. W. Diabetic neuropathies: features and mechanisms. Brain pathology. 1999 Apr 9(2):369-91.

37. Britland, S. T., Young, R. J., Sharma, A. K., & Clarke, B. F. Acute and remitting painful diabetic polyneuropathy: a comparison of peripheral nerve fibre pathology. Pain. 1992 Mar 48(3):361-370.

38. Dyck, P. J Hypoxic neuropathy Does hypoxia play a role in diabetic neuropathy?: The 1988 Robert Wartenberg Lecture. Neurology. 1989 Jan 39(1):111-8.

39. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 1996 Dec 1;55(12):1181-93.

40. Cameron, N. E., Eaton, S. E. M., Cotter, M. A., & Tesfaye, S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetologia. 2001 Nov 44(11):1973-88.

41. Malik, R. A., Tesfaye, S., Newrick, P. G., Walker, D., Rajbhandari, S. M., Siddique, I., ... & Ward, J. D. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. Diabetologia. 2005 Mar 48(3):578-85.

42. Green, A. Q., Krishnan, S., Finucane, F. M., & Rayman, G. Altered C-fiber function as an indicator of early peripheral neuropathy in individuals with impaired glucose tolerance. Diabetes care. 2010 Jan 33(1):174-6.

43. ten Hoope, W., Looije, M., & Lirk, P. Regional anesthesia in diabetic peripheral neuropathy. Current Opinion in Anesthesiology. 2017 Oct 30(5):627-631.

44. Lirk, P., Rutten, M. V., Haller, I., Stevens, M. F., Laudolff-Birmingham, J., Hollmann, M., & Birmingham, B. Management of the patient with diabetic peripheral neuropathy presenting for peripheral regional anesthesia: a European survey and review of literature. Minerva anestesiologica. 2013 Sep 79(9):1039-48.

45. Sala-Blanch X, Vandepitte C, Laur JJ, Horan P, Xu D, Reina MA, Karmakar MK, Clark TB, Hadzic A. A practical review of perineural versus intraneural injections: a call for standard nomenclature. International anesthesiology clinics. 2011 Oct 1;49(4):1-2.

46. Nodera, H., & Kaji, R. Nerve excitability testing and its clinical application to neuromuscular diseases. Clinical neurophysiology. 2006 Sep 117(9):1902-16.

47. Kroin, J. S., Buvanendran, A., Tuman, K. J., & Kerns, J. M. Effect of acute versus continuous glycemic control on duration of local anesthetic sciatic nerve block in diabetic rats. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2012 Dec 37(6):595-600.

48. Nicolotti, D., Iotti, E., Fanelli, G., & Compagnone, C. Perineural catheter infection: a systematic review of the literature. Journal of Clinical Anesthesia. 2016 Dec (3):123-128.

49. Markova L, Umek N, Horvat S, Hadžić A, Kuroda M, Pintarič TS, Mrak V, Cvetko E. Neurotoxicity of bupivacaine and liposome bupivacaine after sciatic nerve block in healthy and streptozotocin-induced diabetic mice. BMC veterinary research. 2020 Dec;16(1):1-8.

50. Feldman, E. L., Nave, K. A., Jensen, T. S., & Bennett, D. L. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. Neuron. 2017 Mar 22;93(6):1296-1313.

51. Kalichman, M. W., & Calcutt, N. A. Local Anesthetic-induced Conduction Block and Nerve Fiber Injury in Streptozotocin–Diabetic Rats. Anesthesiology. 1992 Nov 77(5):941-7.

52. Kroin JS, Buvanendran A, Williams DK, Wagenaar B, Moric M, Tuman KJ, Kerns JM. Local anesthetic sciatic nerve block and nerve fiber damage in diabetic rats. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2010 Aug 35(4):343-50.

53. Lirk, P., Flatz, M., Haller, I., Hausott, B., Blumenthal, S., Stevens, M. F., ... & Gerner, P. In Zucker diabetic fatty rats, subclinical diabetic neuropathy increases in vivo lidocaine block duration but not in vitro neurotoxicity. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2012 Dec 37(6):601-6.

54. Hadzic A, Minkowitz HS, Melson TI, Berkowitz R, Uskova A, Ringold F, et al. Liposome Bupivacaine Femoral Nerve Block for Postsurgical Analgesia after Total Knee Arthroplasty. Anesthesiology. 2016 Jun 124(6):1372-83.

55. Hidmark, A. S., Nawroth, P. P., & Fleming, T. STZ causes depletion of immune cells in sciatic nerve and dorsal root ganglion in experimental diabetes. Journal of Neuroimmunology. 2017 May 15(306):76-82.

56. Curatolo M. Regional anesthesia in pain management. Current Opinion in Anesthesiology. 2016 Oct 1;29(5):614-9.



34

ALI LAHKO PREPREČIMO KRONIČNO POOPERATIVNO BOLEČINO?

CHRONIC POSTOPERATIVE PAIN – CAN WE PREVENT IT?

AVTORICA:

Barbara Kosmina Štefančič

Odsek za anestezijo, intenzivno medicino in terapijo bolečine, Splošna bolnišnica Izola, Izola, Slovenija

E-Mail: bkosmina@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
kronična bolečina po operaciji; nevropatska bolečina; dejavniki tveganja

KRATEK POVZETEK:
Vsako leto je na svetu operiranih več kot 300 milijonov ljudi. Med njimi se bo pri enem od 10-ih operiranih bolnikov pojavila kronična pooperativna bolečina (KPB) in eden od 100 operiranih bolnikov bo trpel za hudo KPB, ki bo negativno vplivala na njegovo kvaliteto življenja.

IZVLEČEK
Kronična pooperativna bolečina prizadene med 5 in 75% bolnikov po operaciji in pogosto vpliva na slabšo kakovost njihovega življenja. Prehod iz akutne v kronično bolečino je zapleten proces, ki vključuje več mehanizmov na različnih ravneh. Sedanje strategije za preprečevanje kronične pooperativne bolečine so omejene predvsem na perioperativne farmakološke pristope in uporabo različnih tehnik regionalne anestezije v perioperativnem obdobju. Za premagovanje omejitev trenutnih pristopov in izboljšanje izida zdravljenja kirurških bolnikov se preučujejo novi pristopi, vključno z boljšo identifikacijo individualnih dejavnikov tveganja, prilagajanjem zdravljenja posameznemu bolniku ter izboljšano akutno in subakutno ocenjevanje bolečine in njeno obvladovanje.

KEYWORDS:
chronic pain after surgery; neuropathic pain; risk factors

SHORT SUMMARY:
More than 300 million people undergo surgery each year. Among them, one patient out of 10 will develop chronic postoperative pain (CPOP), and one patient out of 100 will suffer severe CPOP which will negatively affect his/her quality of life.

ABSTRACT
Chronic postoperative pain affects between 5 and 75% of patients, often with an adverse impact on quality of life. The transition of acute to chronic pain is a complex process, involving multiple mechanisms at different levels. The current strategies for prevention have primarily been restricted to perioperative pharmacological interventions and the use of various regional anesthesia techniques in the perioperative period. To overcome the limitations of the current approaches and enhance the outcome of surgical patients, the new approaches are developing, including the better identification of individual risk factors, tailoring treatment to individual patients, and improved acute and subacute pain evaluation and management.

UVOD
Vsako leto je na svetu operiranih več kot 300 milijonov ljudi. Posledica kirurške poškodbe tkiva je bolečina. Bolečina po operaciji je običajno kombinacija bolečine zaradi poškodbe tkiva in deloma tudi zaradi poškodbe živcev. Akutna bolečina po operaciji je pričakovana in jo je potrebno lajšati. Ko se tkiva zacelijo, naj bi minila. Raziskave kažejo, da pogosto traja dalj časa in lahko preide v kronično bolečino. Na kronično bolečino po operaciji so prvi opozorili Crombie in sodelavci pred 20-imi leti (1). Definicijo sta nato nekoliko spremenila Wer-

ner in Kongsgaard, njuna definicija vključuje minimalno trajanje bolečine 3 mesece, bolečina se nadaljuje od epizode akutne bolečine ali pa se pojavi po asimptomatskem obdobju in je dovolj resna, da vpliva na kakovost življenja, povezano z zdravjem (2).

Pomemben korak je bil storjen z vključitvijo kronične bolečine, ne glede na njen izvor, v novo Mednarodno klasifikacijo bolezni (ICD-11). Svetovno združenje za preučevanje bolečine IASP (International Association for the Study of Pain) definira kronično pooperativno bolečino (KPB) kot bolečino, ki traja več kot 3 mesece po operaciji in pri kateri so izključeni vsi drugi vzroki, kot je bolečina prisotna pred operacijo, vnetje ali rak. Bolečina se pojavi na mestu operacije ali v inervacijskem področju prizadetega živca (3).

KPB prizadene med 5 in 75% bolnikov po operaciji (4). Pri 2-14% bolnikov srednje huda ali huda bolečina (ocenjena po vizualni analogni lestvici več kot 5) vztraja več kot 12 mesecev po operaciji in pomembno znižuje kvaliteto bolnikovega življenja (5). Pri 35-57% bolnikov je prisotna nevropatska komponenta bolečine (6). KPB je najbolj pogosta po amputacijah, operacijah dimeljske kile, dojk, žolčnika in pljuč, pojavi pa se lahko po katerikoli operaciji (4).

Prehod iz akutne bolečine v kronično je kompleksen proces, ki vključuje številne mehanizme na različnih nivojih. Trenutna spoznanja kažejo na mehanizme v povezavi tako s periferno (na mestu poškodbe tkiva) kot centralno (spinalno in supraspinalno) senzitizacijo (7,8).

Ker sta bili intenzivnost in trajanje akutne pooperativne bolečine pogosto ugotovljeni kot glavna dejavnika tveganja za nastanek KPB, se je pozornost pogosto osredotočala na nadzor akutne pooperativne bolečine kot strategijo za preprečevanje njenega nastanka (9). Za preprečevanje KPB pa je pomembnih več dejavnikov – poleg obvladovanja bolečine v prvih 24 do 48 urah po operaciji tudi ustrezna priprava bolnika pred operacijo in kirurška tehnika. Po operaciji so pomembni hitro prepoznavanje neobičajnega poteka bolečine po operaciji in ustrezno ukrepanje, po potrebi tudi vključitev različnih specialistov za obravnavo bolečine.

FARMAKOLOŠKI PRISTOPI ZA PREPREČEVANJE NASTANKA KRONIČNE POOPERATIVNE BOLEČINE

Glede možnosti preprečevanja nastanka KPB so preučevali različna zdravila in tehnike, vendar pa je večina raziskav preučevala uporabo zdravil ali tehnik regionalne anestezije le v neposrednem perioperativnem obdobju. Iz teh raziskav imamo le malo dokazov o tem, da lahko katerokoli zdravilo, dano perioperativno, zmanjša tveganje za KPB (10). Drugi pomemben vidik je večinoma neselektiven preventivni pristop z enakim obravnavanjem vseh bolnikov.

Gabapentinoidi (pregabalin in gabapentin), dani v perioperativnem obdobju, imajo le manjši učinek na pooperativno bolečino, vendar zmanjšajo porabo opioidov. Zdi se, da gabapentinoidi ne preprečujejo razvoja KPB, vendar lahko vplivajo na pojavnost KPB z nevropatsko komponento (11). Prve raziskave so kazale, da sta gabapentin in pregabalin učinkoviti zdravili za preprečevanje KPB (12), kasneje pa metaanalize niso potrdile teh ugotovitev (13).

Antagonisti N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptorjev igrajo ključno vlogo pri centralnih plastičnih spremembah in pri potenciranju signalov na nivoju hrbtenice/možganske skorje, kar prispeva k nastanku kronične bolečine. Modulirajo tudi vnetni odziv. Perioperativno intravensko dajanje ketamina zmanjša pooperativno porabo analgetikov in jakost bolečine. Ketamin v perioperativnem obdobju velja za eno od zdravil, ki koristi pri preprečevanju nastanka KPB, zlasti v primeru zelo bolečih posegov v ortopedski kirurgiji (14) in pri bolnikih

s predoperativno bolečino ali uživanjem opioidov (15). Za potrditev teh ugotovitev trenutno poteka velika randomizirana kontrolirana raziskava, imenovana »ROCKet trial« (16).

Intravensko dajanje lidokaina se lahko uporablja kot alternativa epiduralni analgeziji za zmanjšanje pooperativne bolečine in pospešeno okrevanje, vendar so učinki na akutno bolečino majhni (17). Nedavna metaanaliza podpira uporabo perioperativne infuzije lidokaina za zmanjšanje razvoja KPB 3 mesece po operaciji, zlasti po operaciji raka dojke (18).

Do zdaj je bilo objavljenih le malo študij o klonidinu, deksmedetomidinu, nefopamu ali drugih antihiperalgičnih zdravilih.

V zadnjem času potekajo razprave o koristi antidepresivov za preprečevanje akutne in KPB (19). Nedavne objave kažejo, da bi lahko uporaba duloksetina v perioperativnem obdobju izboljšala kakovost okrevanja in zmanjšala razvoj KPB pri bolnikih, ki imajo predoperativno prisotno centralno senzitizacijo (20).

REGIONALNA ANESTEZIJA IN ANALGEZIJA ZA PREPREČEVANJE NASTANKA KRONIČNE POOPERATIVNE BOLEČINE

Tehnike regionalne anestezije/analgezije imajo pomembno vlogo pri preprečevanju nastanka KPB. Epiduralna anestezija lahko zmanjša incidenco KPB po torakotomiji in kontinuirana paravertebralna blokada po operaciji raka dojke (21). Kontinuirana infiltracija rane lahko zmanjša tudi pojavnost KPB po porodu s carskim rezom in odvzemu kostnega presadka grebena iliakalne kosti (22, 23). Potrdili so tudi koristnost uporabe epiduralne analgezije po abdominalnih operacijah (24).

V raziskavah so preučevali tudi kombinacije perioperativne epiduralne analgezije in infuzije ketamina, kar ima ugoden vpliv na zmanjšanje pojavnosti KPB po 12 mesecih po abdominalnih operacijah (25) Tudi v Sloveniji so Jenko in sodelavci opravili prospektivno raziskavo o incidenci KPB po velikih abdominalnih operacijah, rezultati njihove raziskave nakazujejo, da bi lahko kombinacija epiduralne analgezije in infuzije deksmedetomidina med operacijo zmanjšala pojav KPB (26).

NOVEJŠI PRISTOPI ZA PREPREČEVANJE NASTANKA KRONIČNE POOPERATIVNE BOLEČINE

Preprečevanje razvoja KPB ostaja področje neizpolnjenih kliničnih potreb. Zdravila in tehnike regionalne analgezije so pomembna možnost zmanjševanja incidence KPB, vendar to ne zadostuje. Za premagovanje omejitev trenutnih pristopov in izboljšanje izida zdravljenja kirurških bolnikov se preučujejo novi pristopi, vključno z boljšo identifikacijo individualnih dejavnikov tveganja, prilagajanjem zdravljenja posameznemu bolniku ter izboljšano akutno in subakutno ocenjevanje bolečine in njeno obvladovanje.

Ocenjevanje bolečine po operaciji naj bi temeljilo na oceni funkcionalne prizadetosti zaradi bolečine in ne samo na številčni oceni jakosti bolečine po vizualno analogni lestvici. Številni bolniki so namreč pripravljeni tolerirati večjo jakost bolečine, če jim le ta omogoča hitrejše okrevanje po operaciji (27).

Danes se zavedamo, da je nastanek kronične bolečine biopsihosocialni proces, ki zahteva biopsihosocialni pristop. Novejši pristopi in raziskave temeljijo na prepoznavi dejavnikov tveganja za nastanek KPB in intenzivni

obravnavi bolnikov z zvečanim tveganjem. V zadnjih letih so začeli razvijati programe, kjer bi že zgodaj odkrili bolnike z visokim tveganjem za razvoj KPB. Glavni znani dejavniki tveganja za KPB so perioperativna bolečina, uporaba opioidov in negativna afektivna stanja, vključno z depresijo, anksioznostjo, katastrofiziranjem in simptomi, podobnimi posttravmatski stresni motnji. Ogrožene bolnike zgodaj odkrijejo s presejalnimi testi in jim nudijo celovito oskrbo multidisciplinarnega tima, sestavljenega iz zdravnikov algologov, medicinskih sester, psihologov in fizioterapevtov. Preliminarni rezultati dveh nerandomiziranih raziskav kažejo, da je ambulantno zdravljenje na bolečinskih klinikah, ki so nadaljevanje oskrbe Službe za lajšanje akutne pooperativne bolečine, povezano z zmanjšanjem bolečine in manjšim vplivom bolečine na druge aktivnosti, zmanjšanjem katastrofiziranja, anksioznosti in depresije ter manjšim uživanjem opioidov. Skoraj polovica bolnikov, ki niso jemali opioidov pred operacijo, in eden od štirih bolnikov na opioidih je bilo po 6-ih mesecih brez opioidov (28,29). Ti rezultati kažejo, da ambulantna obravnava kmalu po operaciji koristi bolnikom, pri katerih obstaja tveganje za KPB. Tako obravnavo so poimenovali »Prehodna bolečinska služba« oziroma »Transitional Pain Service«. Trenutno poteka o tem načinu preprečevanja KPB multicentrična randomizirana raziskava v več bolnišnicah v Kanadi (30).

ZAKLJUČEK

Danes je KPB prepoznana kot pomemben zaplet operacije. Pri preprečevanju nastanka KPB je pomembno, poleg uporabe različnih farmakoloških pristopov ter tehnik regionalne anestezije in analgezije, vpeljevati v klinično prakso še novejša spoznanja, kot so funkcionalne lestvice za oceno bolečine po operaciji, identifikacijo bolnikov z večjim tveganjem za nastanek KPB in hitro ukrepanje pri bolnikih, pri katerih zaznamo neobičajen potek bolečine po operaciji. Nekateri bolniki bi potrebovali obravnavo v specializiranem protibolečinskem timu že kmalu po operaciji in odpustu iz bolnišnice.

LITERATURA / REFERENCES

1. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. Pain. 1998;76:167-71.

2. Werner MU, Kongsgaard UE. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? BJA 2014; 113:1-4.

3. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. Pain 2019; 160: 45-52.

4. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Alcock M, Halliwell R, Mott JF, eds. APM SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence (5th edition). Melbourne: ANZCA & FPM; 2020.

5. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. euCPSP group for the Clinical Trial Network group of the European Society of Anaesthesiology. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. Eur J Anaesthesiol. 2015; 32:725-34.

6. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. Pain 2013; 154:95-102.

7. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. Lancet 2019; 393: 1537-46.

8. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. Pain Rep 2017; 2: e588.

9. Gilron I, Vandenkerkhof E, Katz J, Kehlet H, Carley M. Evaluating the Association Between Acute and Chronic Pain After Surgery: Impact of Pain Measurement Methods. Clin J Pain 2017; 33: 588-94.

10. Steyaert A, Lavand'homme P. Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. Drugs 2018; 78: 339-54.

11. Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. Pain 2017;158: 775-83.

12. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeysundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 2012; 115: 428–42.

13. Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. Pain 2017; 158: 775–83.

14. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. Acta Anaesthesiol Scand 2014; 58: 1199-213.

15. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O. Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. Eur J Pain 20019; 23: 455-60.

16. Schug SA, Peyton P. Does perioperative ketamine have a role in the prevention of chronic postsurgical pain: the ROCKet trial. Br J Pain 2017; 11: 166-8.

17. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. Cochrane Database Syst Rev 2015; 7: CD009642.

18. Bailey M, Corcoran T, Schug S, Toner A. Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. Pain 2018; 159: 1696-704.

19. Wong K, Phelan R, Kalso E, Galvin I, Goldstein D, Raja S et al. Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. Anesthesiology 2014; 121: 591-608.

20. Koh IJ, Kim MS, Sohn S, Song KY, Choi NY, In Y. Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. J Bone Joint Surg Am 2019; 101: 64-73.

21. Andreae MH, Andreae DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD007105.

22. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, Johnson M et al. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2018; 6: CD007105.

23. Hussain N, Shastri U, McCartney CJL, Gilron I, Fillingim RB, Clarke H et al. Should thoracic paravertebral blocks be used to prevent chronic postsurgical pain after breast cancer surgery? A systematic analysis of evidence in light of IMMPACT recommendations. Pain. 2018; 159:1955-71.

24. Bouman EA, Theunissen M, Bons SA, van Mook WN, Gramke HF, van Kleef M, et al. Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery. Pain Pract. 2014;14:E76-84.

25. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. Anesthesiology 2005; 103:813-20.

26. Jenko M, Požar-Lukanović N, Novak-Janković V, Spindler-Vesel A. Incidenca kronične pooperativne bolečine po velikih abdominalnih operacijah. Zdrav Vestn 2021; 90:596-602.

27. Levy N, Mills P, Rockett M. Post-surgical pain management: time for a paradigm shift. Br J Anaesth. 2019;123:e182-6.

28. Huang A, Azam A, Segal S, Pivovarov K, Katznelson G, Ladak SS et al. Chronic postsurgical pain and persistent opioid use following surgery: the need for a transitional pain service. Pain Manag. 2016; 6:435–43.

29. Huang A, Katz J, Clarke H. Ensuring safe prescribing of controlled substances for pain following surgery by developing a transitional pain service. Pain Manag. 2015;5:97–105.

30. Katz J, Weinrib AZ, Clarke H. (2019) Chronic postsurgical pain: From risk factor identification to multidisciplinary management at the Toronto General Hospital Transitional Pain Service, Canadian Journal of Pain 2019; 3:49-58.



35

KVALITETNO KLINIČNO DELO, RAZISKOVANJE, POUČEVANJE IN ORGANIZACIJA V PERIOPERATIVNI MEDICINI: PRETEKLOST, SEDANJOST IN PRIHODNOST

QUALITY CLINICAL WORK, RESEARCH, TEACHING AND ORGANIZATION IN PERIOPERATIVE MEDICINE: PAST, PRESENT AND FUTURE

AVTORICA:

Maja Šoštarič

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: maja.sostaric@mf.uni-lj.si

KLJUČNE BESEDE:
perioperativna medicina; program Pospešenega okrevanja po operaciji; program Skrb za bolnikovo kri; z dokazi podprta medicina

IZVLEČEK
Perioperativna medicina predstavlja nov pristop k obravnavi bolnikov, ki potrebujejo kirurško zdravljenje. S perioperativno medicino se ukvarjajo lahko različni specialisti, a imajo anesteziologi vodilno vlogo. Perioperativna medicina združuje postopke in protokole, s katerimi izboljšamo zdravstveno stanje bolnikov, pri katerih so predvideni kompleksni kirurški posegi. Obravnava bolnika, ki čaka na kirurški poseg, se začne že več tednov pred načrtovanim kirurškim posegom, ko se osredotočimo na izboljšanje bolnikovega zdravstvenega stanja. Obravnava se nadaljuje v med- in pooperativnem obdobju. Za izboljšanje rezultatov kirurškega zdravljenja so razviti programi npr.: Pospešeno okrevanje po operaciji ter Skrb za bolnikovo kri. Ta dva programa združujeta postopke, ki jih implementiramo v pred-, med- in pooperativnem obdobju.

KEYWORDS:
perioperative medicine; Early recovery after surgery; Patient blood management; Evidence based medicine

ABSTRACT
Perioperative medicine represents a new approach for patients who need surgical treatment. Perioperative medicine can be practiced by various specialists but anesthesiologists play a leading role. Perioperative medicine combines procedures and protocols with which we improve the health status of patients in whom complex surgical procedures are planned. Treatment of a patient awaiting surgery begins several weeks before the planned surgery, when we focus on improving the patient's health. The treatment continues during and after the postoperative period. To improve the results of surgical treatment, programs have been developed e.g.: Early recovery after surgery and Patient blood management. These two programs combine the procedures we implement in the pre-, intra- and postoperative period.

PRETEKLOST

Anesteziologija kot samostojna medicinska veda se je v primerjavi z drugimi medicinskimi vedami, kot je npr.: interna medicina in kirurgija, razvila razmeroma pozno. Začetek moderne inhalacijske anestezije sega v leto 1844 oz. leto 1846. Leta 1844 je bila izvedena prva etrska anestezija, a je bila izvedba neuspešna (1). Zato se za prvo uspešno izvedeno etrsko anestezijo navaja leto 1846, ko je ameriški zobozdravnik izvedel prvo inhalacijsko anestezijo z etrom (2).

Prvi v svetu uspešni etrski anesteziji je leta 1847 sledila prva izvedena inhalacijska anestezija v Sloveniji. Izvedel jo je kirurg Leopold Nathan.

Tako v svetu kot tudi v Sloveniji je sledil hiter razvoj mlade medicinske vede anesteziologije (3). Verjetno zato, ker sta priznanje in razvoj nove medicinske vede zaostajala za uvajanjem anesteziologije v klinično prakso, je prve anestezije izvedel kirurg. Tako sta prvo subarahoidalno blokado in endotrahealno intubacijo izvedla kirurga: prim. dr. Edo Šlajmer ter prof. dr. Miro Košak.

Po 2. svetovni vojni se je v Sloveniji in v Jugoslaviji pričel hiter razvoj anesteziologije ter poučevanje zdravnikov, ki so izvajali anestezijo. Sredi šestdesetih let 20. stoletja se je ob anesteziologiji pričela pod vodstvom anesteziologov razvijati intenzivna medicina in reanimatologija.

Prvi jugoslovanski in med njimi tudi slovenski anesteziologi so se po 2. svetovni vojni izobraževali v Beogradu pri anesteziologih, gostih iz tujine. Leta 1953 je bila v Sloveniji organizirana 1. anesteziološka šola, kjer so se zdravniki, ki so se usmerili na področje anesteziologije, seznanili z uporabo anestetikov, hemodinamskim nadzorom bolnika med anestezijo, nadomeščanjem tekočin in krvnih derivatov ter vzpostavitvijo umetne dihalne poti. Okrepilo se je sodelovanje s tujimi anesteziološkimi centri, kamor so odhajali slovenski zdravniki in znanje nato prenašali na mlade kolege. Na ta način se je vzpostavilo kontinuirano izobraževanje anesteziologov, ki se nadaljuje tudi v današnjem času. Poleg izobraževanja zdravnikov je bilo organizirano tudi izobraževanje medicinskih sester, ki so pomagale anesteziologom v operacijskih dvoranah ter kasneje v enotah intenzivne medicine.

Znanje in inovativnost prof. dr. Darinke Soban in sodelovanje z industrijo je privedlo do sestave in izdelave prvega slovenskega anestezijskega aparata Matjaža. V mariborski bolnišnici je dr. Stojan Jeretin razvijal anestezijski aparat Alenka, ki je bil podoben svetovno bolj znanim anestezijskim aparatom proizvajalca Dräger (4, 5). Za varno anestezijo otrok je prof. dr. Marija Pečan patentirala anestezijski dihalni sistem Emona, ki je bil v klinični uporabi do konca prejšnjega stoletja. Z razvojem lastnih anestezijskih aparatov ter dihalnega sistema so se trije anesteziologi zapisali v zgodovino slovenske anesteziologije.

Podiplomsko izobraževanje je bilo leta 1947 organizirano kot triletna specializacija. Tako, kot se je širila dejavnost anesteziologov in se je pojavila potreba po širšem znanju in učenju kliničnih veščin, se je dopolnjevala in širila tudi vsebina specializacije. Od leta 2000 je specializacija iz anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine 6- letna in usklajena z evropskimi standardi. Znotraj specializacije se specializanti 2 leti izobražujejo s področja intenzivne medicine. Po končani specializaciji in opravljenem specialističnem izpitu so usposobljeni za delo v intenzivnih enotah, kar se je izkazalo kot posebej pomembno ob pandemiji COVID-a 19, ko so večji del dela v intenzivnih enotah prevzeli anesteziologi.

Zaradi dobrega sodelovanja z Evropskim združenjem za anesteziologijo in intenzivno medicino (European Society of Anaesthesiology and Intensive Care – ESAIC-om) ter po uspešni akreditaciji Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL) kot učne ustanove od leta 1997 poteka v Ljubljani pisni del evropskega specialističnega izpita iz anesteziologije pod pokroviteljstvom ESAIC-a, za kar sta zaslužni bivši predstojnici Kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo v UKCL-ju, prof. dr. Vesna Paver Eržen in prof. dr. Vesna Novak Jankovič, ki je bila več mandatov tudi predsednica Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino (SZAIM).

V bolnišnicah so se po zgledu iz tujine organizirali anesteziološki oddelki, 1. v Ljubljani leta 1949. Anesteziološki oddelki so na prvem mestu izvajali anestezijo in kasneje tudi reanimacijo ter bili vodilni pri zdravljenju v intenzivnih enotah. V večini bolnišnic anesteziologi izvajajo reanimacijo ter zdravstveni kader poučujejo oživljanje.

Glede na dejavnost anesteziologov so se oddelki širili, spreminjali so se njihovi nazivi ter mesto v organizacijski strukturi bolnišnic. V večini le-teh so v okviru oddelka za anestezijo in intenzivno terapijo organizirane samostojne enote ali oddelki: enota za intenzivno terapijo, enota za zdravljenje akutne in kronične bolečine, enota za respiratorno terapijo ter enota za raziskave in razvoj.

Pouk anesteziologije in reanimatologije se je na Medicinski fakulteti ljubljanske univerze najprej uvedel pod okriljem Kirurške katedre, dokler ni bil leta 1987 organiziran Razred za anesteziologijo in je leta 1994 bila ustanovljena Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo. Za uveljavitev pouka anesteziologije, reanimatologije in intenzivne medicine sta zaslužna prof. dr. Marija Pečan in prof. dr. Aleksander Manohin, ki sta bila predstojnika katedre. Od leta 2003, ko je bila ustanovljena Medicinska fakulteta v Mariboru ter Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, poteka dodiplomski pouk tudi v okviru mariborske univerze. Katedri organizirata dodiplomski pouk za študente medicine in v Ljubljani tudi za študentne dentalne medicine. Predmet anesteziologija je bil na Medicinski fakulteti Ljubljana po prenovi študijskega programa leta 2012 preimenovan v predmet Perioperativna medicina. Pri pouku se diplomanti Medicinske fakultete seznanijo s temeljnimi in dodatnimi postopki oživljanja, perioperativno obravnavo kirurškega bolnika, anestezijskimi postopki, osnovami intenzivne in urgentne medicine ter se naučijo določenih kliničnih veščin v simulacijskem centru.

PERIOPERATIVNA MEDICINA KOT MEDICINSKA VEDA

Z uvajanjem novih metod zdravljenja, kirurških tehnik in interventne medicine se je bistveno spremenila obravnava bolnikov ter se je pokazala potreba, da anesteziologi sodelujemo tudi pri zdravljenju nekirurških bolnikov (6).

V medicini se razvijajo novi pristopi zdravljenja, ki gredo v smer manjše invazivnosti. Kirurško zdravljenje določenih bolezni so zamenjali interventni posegi, pri katerih je neobhodno potrebno sodelovanje anesteziologa. Bolniki, ki jih obravnavamo, so pogosto stari, s spremljajočimi boleznimi, ki okvarijo njihovo zdravstveno stanje. Vse te spremembe so pripeljale do nove, kompleksne multidisciplinarne obravnave bolnika, ki jo poimenujemo perioperativna medicina (7). Moderna perioperativna medicina je v veliki meri spremenila obravnavo bolnikov v želji, da bi zmanjšali stresni odgovor bolnika na kirurški poseg. Korak naprej je uvajanje individualnega programa za posameznega bolnika – personalizirana medicina. Namenjena je bolnikom, pri katerih je predvidena kompleksna operacija, za starostnike in za bolnike s slabim zdravstvenim stanjem (6). Na žalost so bolniki običajno nepoučeni o svojem zdravstvenem stanju in načrtovanem operativnem posegu. Z multidisciplinarnim pristopom, povezovanjem primarnega, sekundarnega in terciarnega nivoja oskrbe bolnika ter sprejemanja novih protokolov, ki temeljijo na z dokazi podprti medicini, se je obravnava kirurškega bolnika v veliki meri spremenila. V nekaterih državah obstaja samostojna subspecializacija perioperativne medicine, ki je namenjena različnim specialistom, a anesteziologi predstavljajo vodilno vlogo (8).

Perioperativna medicina se ukvarja s postopki in metodami, ki jih vpeljemo v pred-, med- in pooperativnem obdobju.

Predoperativno obdobje

V predoperativnem obdobju naredimo oceno tveganja za perioperativne zaplete. Glede na oceno tveganja, zdravstveno stanje bolnika in vrsto kirurškega posega se odločimo za dodatne preiskave ali dodatno zdravljenje oz. modifikacijo kirurškega posega.

V predoperativnem obdobju je potrebna ocena funkcionalne kapacitete bolnika (7). Pri večini bolnikov zadošča izčrpna anamneza. Za objektiviziranje funkcionalne kapacitete naredimo kardiopulmonarno obremenitveno testiranje. Anaerobni prag, najvišja poraba kisika ter dihalni ekvivalenti so najpomembnejši podatki, ki jih dobimo pri obremenitvenem testiranju in so samostojen napovedni dejavnik za pooperativne zaplete ter trajanje hospitalizacije (9).

Kardiopulmonarno obremenitveno testiranje je razmeroma zapletena preiskava in lahko izvedemo bolj enostavne preiskave, kot je 6-minutni test hoje ali vzpenjanje po stopnicah, ki nam prav tako podata objektivno oceno funkcionalne kapacitete.

Če želimo izboljšati predoperativno pripravo bolnika, je potrebno spremeniti koncept predoperativne anesteziološke ambulante. Bolnik mora priti na obravnavo nekaj tednov pred predvideno operacijo, da je na razpolago dovolj časa za izboljšanje zdravstvenega stanja, povečanje funkcionalne kapacitete ter spremembo življenjskega sloga (10).

V bolnišnicah, kjer so že v celoti ali vsaj deloma implemetirali obravnavo bolnika po standardih perioperativne medicine, so organizirali t.i. kirurške šole za bolnike. Bolniki so deležni celostne obravnave, katere sestavni del je pouk, ki se ga udeleži bolnik. Pri pouku poleg opisa operativnega posega ter anesteziooloških postopkov bolnika seznanijo tudi s prednostjo optimalne predoperativne priprave, pomena izboljšanja psihofizične kondicije, prehrambenega stanja ter opustitve kajenja oz. prekomernega uživanja alkohola (10). Sestavni del predoperativne obravnave je prehabilitacija; le-ta predstavlja postopke, ki izboljšajo funkcionalno sposobnost bolnika in tako je bolnikov organizem bolje pripravljen na stres, ki je posledica operativnega posega (11). Program prehabilitacije pripravi multidisciplinarni tim in vsebuje: vodeno fizično aktivnost, izboljšanje prehrambenega stanja z uravnoteženo prehrano; psihološko pripravo; pouk o zdravem načinu življenja (12).

Za optimalno predoperativno pripravo in za prehabilitacijo je pomembna časovna komponenta.

Fizična aktivnost poteka kot vodena vadba, ki je prilagojena zdravstvenemu stanju bolnika in se izvaja v zdravstveni ustanovi ali pa se bolnik nauči telovadnih vaj in jih izvaja doma. Raziskave so pokazale, da zadošča že dvotedensko redno izvajanje prilagojene telovadbe, ki izboljša pooperativni izhod in zmanjša pooperativne zaplete ter čas bolnišničnega zdravljenja.

Slaba prehranjenost kot tudi debelost predstavljata velik zdravstveni problem ter še dodatno poslabšata izhod kirurškega zdravljenja. Podhranjenost je pogosto povezana z osnovno boleznijo in poslabša mišično moč, imunski odgovor organizma in slabša celjenje ran (13).

Kot za program fizične aktivnosti je potrebno tudi za izboljšanje prehrambenega statusa pripraviti individualni program.

Raziskave so pokazale, da se ugodni učinki na zdravstveno stanje oz. vpliv na pooperativni izhod pokažejo šele od štiri do osem tednov po prenehanju kajenja in prekomernega uživanja alkohola (14, 15). V perioperativno medicino se vklapljata tudi dva programa, ki zahtevata multidisciplinarni pristop na vseh nivojih zdravstvenega varstva: program Pospešenega okrevanja po operaciji (Early recovery after surgery – ERAS) in program Skrb za bolnikovo kri (Patient blood management) (16, 17). ERAS program vsebuje vse elemente predoperativne priprave oz. prehabilitacije, ki so opisani v perioperativni medicini. Za uspeh programa Skrb za bolnikovo kri je pomemben začetek implementacije v predoperativnem obdobju. V programu Skrb za bolnikovo kri se poleg zdravljenja anemije uveljavljajo smernice za optimizacijo dejanskih in funkcionalnih zalog železa.

Medoperativno obdobje

Prvotna dejavnost anesteziologa je bila v medoperativnem obdobju v operacijski dvorani in temu je bila podrejena tudi organizacijska shema. Verjetno je to eden izmed razlogov, da so postopki in tehnike, ki so del perioperativne medicine, v največji meri realizirani. Za zmanjšanje pooperativnih zapletov je vzdrževanje normotermije,

hemodinamske stabilnosti, optimalno nadomeščanje tekočin in krvi oz. krvnih komponent standard vsakega anesteziološkega oddelka. Znanje in sposobnost anesteziologov zagotavlja medoperativno ravnanje in vodenje anestezije, ki je optimalno ter individualno prilagojeno bolniku.

Pooperativno obdobje

V pooperativnem obdobju nadaljujemo s postopki, ki smo jih pričeli v predoperativni pripravi, kot npr.: zdrav način življenja, primerna prehrana, nadaljnja optimizacija zdravstvenega stanja in optimizacija zalog železa. Določene dejavnosti se na novo uvedejo v pooperativnem obdobju. Ustrezno lajšanje pooperativne bolečine je pomembno za zmanjšanje pooperativnih zapletov. Multimodalni pristop se je izkazal kot najuspešnejši, saj zagotavlja uspešno lajšanje pooperativne bolečine in bolnik je sposoben zgodnje rehabilitacije. Pooperativne metode lajšanja bolečine naj temeljijo na neopioidnih zdravilih, v kolikor so potrebni opioidi, pa naj bodo njihovi odmerki čim nižji, da se izognemo njihovim stranskim učinkom (7); predvsem vplivu na psihične in kognitivne sposobnosti bolnikov, saj lahko pride do slabšega izhoda kirurškega zdravljenja.

Že v predoperativnem obdobju je potrebno narediti načrt pooperativnega okrevanja bodisi v prebujevalnici in na oddelku bodisi v enoti za intenzivno zdravljenje. Prav tako je potrebno sodelovanje s primarnim nivojem, saj so družinski zdravniki tisti, ki skrbijo za rehabilitacijo bolnikov po odpustu iz bolnišnice.

Individualni načrt pooperativnega zdravljenja in okrevanja je še posebno pomemben v luči ERAS programa, saj je bolnik kmalu odpuščen iz bolnišnice.

SLOVENIJA PRI UVELJAVLJANJU MODELA PERIOPERATIVNE MEDICINE

Predoperativne anestezijološke ambulante so organizirane v vsaki slovenski bolnišnici oz. zdravstveni ustanovi, kjer se izvaja dejavnost, ki zahteva prisotnost anesteziologa. Časovni okvir anestezijološkega pregleda se razlikuje med ustanovami ter tudi med posameznimi kirurškimi specialnostmi. Na žalost je organizacija kirurške dejavnosti in načrtovanje operativnih posegov takšna, da le redko pridejo bolniki k anesteziologu nekaj tednov pred posegom. Taka organizacija je še posebno neprimerna v državi, kjer se na operativni poseg čaka dolgo časa. Primerno bi bilo, da se ta čas izkoristi za optimizacijo bolnikovega zdravstvenega stanja in za program prehabilitacije. Večinoma se anestezijološki pregled osredotoči na pregled potrebnih preiskav, ki jih mora bolnik narediti pred načrtovanim operativnim posegom ter pojasnilno dolžnost.

ERAS program se je uveljavil v Splošni bolnici Jesenice za abdominalne ter ortopedske posege (18, 19). Določeni poskusi uveljavitve ERAS programa so bili tudi v drugih bolnišnicah, a v celoti ni bil nikjer implementiran. Kirurška šola, ki je opisana v perioperativni medicini, se je izvajala v Splošni bolnici Novo mesto za ortopedske bolnike. Program prehabilitacije se je v manjši meri izvajal za bolnike, ki so bili predvideni za pljučne resekcije v Univerzitetni bolnišnici za pljučne bolezni Golnik. Vse bolnišnice v Sloveniji se že več let trudijo vpeljati program Skrb za bolnikovo kri (20).

Modelu predoperativnih anestezijoloških ambulant je potrebno dodati novo vrednost in novo kvaliteto, da bi se anesteziologi aktivno vključili v predoperativno pripravo po modelu moderne perioperativne medicine. To seveda zahteva drugačno načrtovanje operativnega programa, multidiciplinarni pristop in sodelovanje zdravnikov na vseh nivojih zdravstvene oskrbe.

Verjetno smo anesteziologi v Sloveniji najboljši v medoperativni obravnavi bolnikov, saj uporabljamo vse anestezijološke tehnike in metode, razvijamo regionalno anestezijo, uporabljamo moderen hemodinamski nadzor, nadzor

globine anestezije, oksigenacije možganov, poznamo principe »goal directed therapy«, optimalnega nadomeščanja tekočin in krvnih komponent ter imamo na razpolago vse ali vsaj večino zdravil oz. učinkovin. Prav tako smo v večini, če ne že v vseh bolnišnicah, razvili metode in tehnike za učinkovito lajšanje pooperativne bolečine.

Še vedno bi bilo potrebno v pred- in pooperativnem obdobju uvesti določene standarde za protokole obravnave bolnikov. Vzrokov za neuvedbo v svetu priznanih programov, kot sta npr.: ERAS in Skrb za bolnikovo kri je več. Poleg pomanjkanja kadrov je eden izmed vzrokov slabo sodelovanje s kirurgi, neprimerno načrtovanje operativnih posegov, slabo sodelovanje s primarnim nivojem ter pomanjkanje znanja oz. vedenja o pomenu perioperativne medicine.

RAZISKOVALNA DEJAVNOST IN Z DOKAZI PODPRTA MEDICINA

Poleg kliničnega dela se anesteziologi ukvarjamo z raziskovalno in pedagoško dejavnostjo. Če je prenos našega znanja in izkušenj na mlajše kolege ali bodoče zdravnike in zdravnice nekaj kar večina od nas z veseljem dela in nam popestri klinično delo, pa je raziskovalna dejavnost pogosto nekaj kar nas sicer veseli, a je temu potrebno nameniti prosti čas.

Starejši kolegi, ki so bili pionirji anesteziologije v Sloveniji, so se tudi ukvarjali z raziskovanjem, razvojem in pedagoškim delom. Ker v tistem času še ni bilo veliko učbenikov in so bili le- ti v tujih jezikih, so se posvetili pisanju učbenikov in zbornikov (21, 22). Razvojna dejavnost je bila usmerjena v izdelavo anestezijskih aparatov ter dihalnih sistemov, še posebno, ker tega v povojni Jugoslaviji ni bilo veliko.

V današnjem času je raziskovalna dejavnost omejena pretežno na univerzitetni bolnišnici, verjetno zaradi pomankanja časa, denarnih sredstev ter vzpodbude. Kljub temu je opazen trud kolegov, ki skušajo analizirati svoje delo, ugotoviti, kje so uspešni oz. predvideti možnosti za izboljšave. Verjetno je dodatna obremenitev, ki ga je prinesla pandemija, začasno ustavila razvoj v marsikateri ustanovi in upamo, da se tudi to področje izboljša.

Z dokazi podprta medicina pomeni dosledno uporabo trenutno veljavnih dokazov o pravilnosti obravnave in zdravljenja bolnikov, ki se opirajo na objavljene izsledke kliničnih in epidemioloških raziskav (23). V 25 letih si je ta koncept že dodobra utrdil svoje mesto v vseh vejah medicine, med njimi tudi v anesteziologiji in intenzivni medicini (24). Za najboljše raziskave, katerih dokazi nas vodijo pri obravnavi bolnika, veljajo randomizirane kontrolne raziskave. Zaključki teh raziskav imajo največjo težo pri nastajanju smernic in priporočil za zdravljenje oz. obravnavo bolnikov. Ker pa vemo, da so za uspešno zdravljenje pomembne tudi osebne izkušnje, dobra klinična praksa in analiza našega dela, so za usmeritev nadaljnjega razvoja anesteziologije v Sloveniji pomembne tudi manj zahtevne raziskovalne naloge in vprašanja, ki si jih zastavi vsak posamezni anesteziolog, ne glede na to ali dela v univerzitetni bolnišnici ali v splošni.

POMEN STROKOVNIH ZDRUŽENJ ZA RAZVOJ ANESTEZIOLOGIJE

Slovenski anesteziologi smo člani Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino (SZAIM), ki deluje v okviru Slovenskega zdravniškega društva. Pod okriljem SZAIM sta dve sekciji: Sekcija za porodno anestezijo in analgezijo in Slovenska sekcija za regionalno anestezijo. Področje naše dejavnosti pokrivata tudi Slovensko združenje za intenzivno medicino in Slovensko združenje za zdravljenje bolečine.

V vseh združenjih smo anesteziologi aktivni člani ter sodelujemo pri oblikovanju programa specializacij, priporočil in smernic ter standardov in normativov. SZAIM je aktivni član ESAIC-a ter Svetovne anesteziološke federacije.

Naloge SZAIM so: skrb za enakomeren strokovni razvoj anesteziologije, perioperativne intenzivne medicine in terapije bolečine, uvajanje novih metod in učinkovin, spodbujanje raziskovalne dejavnosti, oblikovanje smernic in priporočil, oblikovanje vsebin podiplomskega izobraževanja in kriterijev za akreditacijo učnih ustanov ter sodelovanje pri določanju standardov in normativov glede kadrov, opreme in pogojev dela.

ZAKLJUČEK

V prihodnosti je pričakovati hiter razvoj perioperativne medicine kot medicinske vede, mogoče nekoč tudi kot specializacije. Slovenski anesteziologi smo dokazali, da dosegamo visoke strokovne standarde ter sledimo vsem novim trendom za varno in strokovno obravnavo bolnikov.

LITERATURA / REFERENCES

31. The Editors of Encyclopedia Britanica, Horace Wells [internet]. Encyclopedia Britanica, Inc; 2015 [citirano 26.4.2022]. dosegljivo na http://www.britannica.com/biography/horace-wells.

32. Toledo AH. John Collins Warren: Master educator and pioneer surgeon of ether fame. J Invest Surg. 2006 Nov-Dec;19(6):341-4.

33. Paver Eržen V, Hribar Habinc M. Slovenska anestezija skozi poldrugo stoletje. Isis 2001;10:58.

34. Vončina J. Paskov respirator. Zdrav Vestn 1968; 37: 190-4.

35. Soban D. Anestezija včeraj. Zdrav Vest 1992; 61: 90-2.

36. Dean HF, Carter F, Francis NK. Modern perioperative medicine - past, present, and future. Innov Surg Sci. 2019 Dec 5;4(4):123-131.

37. Schonborn JL, Anderson H. Perioperative medicine: a changing model of care. BJA Educ. 2019 Jan;19(1):27-33.

38. Partridge JSL, Rogerson A, Joughin AL, Walker D, Simon J, Swart M, Dhesi JK. The emerging specialty of perioperative medicine: a UK survey of the attitudes and behaviours of anaesthetists. Perioper Med (Lond). 2020 Jan 21;9:3.

39. West MA, Lythgoe D, Barben CP, Noble L, Kemp GJ, Jack S, Grocott MP. Cardiopulmonary exercise variables are associated with postoperative morbidity after major colonic surgery: a prospective blinded observational study. Br J Anaesth. 2014 Apr;112(4):665-71.

40. Grocott MPW, Plumb JOM, Edwards M, Fecher-Jones I, Levett DZH. Re-designing the pathway to surgery: better care and added value. Perioper Med (Lond). 2017 Jun 20;6:9.

41. Carli F, Scheede-Bergdahl C. Prehabilitation to enhance perioperative care. Anesthesiol Clin. 2015 Mar;33(1):17-33.

42. Le Roy B, Selvy M, Slim K. The concept of prehabilitation: What the surgeon needs to know? J Visc Surg. 2016 Apr;153(2):109-12.

43. Drover JW, Cahill NE, Kutsogiannis J, Pagliarello G, Wischmeyer P, Wang M, Day AG, Heyland DK. Nutrition therapy for the critically ill surgical patient: we need to do better! JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010 Nov-Dec;34(6):644-52.

44. Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MT, Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. Can J Anaesth. 2012 Mar;59(3): 268-79.

45. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. Br J Anaesth. 2009 Mar;102(3):297-306.

46. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg. 2015 Oct;102(11):1314-24.

47. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth. 1997 May;78(5):606-17.

48. Silvester t, kacijan B .[enhanced recovery after surgery for hip and knee arthroplasty: Our experiences at the department of orthopedic surgery in gH JeseniceH. zdrav vestn. 2019;88(5–6):225– 34.

49. Rems M, Jurekovič V, Studen Pauletič P. Kirurgija s pospešenim okrevanjem pri bolnikih s kolorektalnim rakom v Sloveniji 2012. Zdrav Vestn [Internet]. 1 [citirano 26apr.2022];83(2). Available from: https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/1097

50. Bitenc M, Gams P, Danojević N, Hlebič G, Zupan I, Šoštarič M. Implementing the »Patient blood Management« program in everyday clinical practice. Zdrav Vestn.2020;89(5-6):278-86.

51. Soban D. Zastoj dihanja. Ljubjana: Medicinski razgledi, 1965.

52. Pečan M. Reanimacija v zobozdravstvu. Zobozdrav Vestn 1072; 27:p. 157-66.

53. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996 Jan 13;312(7023):71-2.

54. Meeran H, Grocott MP. Clinical review: Evidence-based perioperative medicine? Crit Care. 2005 Feb;9(1):81-5.



36

GENDER EQUITY OR BIAS IN PERIOPERATIVE MEDICINE?

AUTHOR:

Joana Berger-Estilita

Department of Anaesthesiology, Salem Hospital, Hirslanden Gruppe Bern, Switzerland

E-Mail: joanamberger@gmail.com

KEYWORDS:
equity; equality; discrimination; anaesthesia; gender

ABSTRACT

Data published in Anaesthesiology clearly reveal a significant gap between men and women, even when weighted per employment ratio in our field. Importantly, it seems that this gap has been stable for decades. Eliminating the current gender inequality and inequity in medicine is challenging but will enhance working conditions for all physicians, resulting in a more reliable working team (1). Additionally, patients' outcomes may also be better (1). Unfortunately, there is little research about practical approaches to diminish these problems. There are three main aspects worth mentioning that may increase gender equity and equality in the workplace (2,3):

1. To raise awareness of the gender gap.
2. To identify the reasons that prevent women and ethnic minorities from having the opportunity to advance on their career or academic tracks.
3. To address these barriers objectively (almost goal-oriented) in a gender-neutral/non-discriminative approach.

Literature describes many potential barriers women have in reaching their career goals. In a recent review, four main theories on where the gender gap originates from were pointed out: the pollution theory, unconscious gender bias, motherhood penalty, and impostor syndrome (1).Based on an analysis of thousands of responses on perceived barriers among anaesthesiologists, we qualitatively divided those into four themes or sources, for ease of understanding: personal barriers, departmental barriers, institutional/governmental barriers and societal barriers (4). All these barriers can be acted upon and should be targeted individually, according to each context. The strategies suggested by anaesthesiologists to reduce the gender gap were also grouped in the same four themes (4). For example, on a personal level, we can adopt zero tolerance to discrimination, we can change our personal beliefs, advocate for the need for change and reject taking advantage of gender alone to attain career goals. On the departmental level, we can aid in adopting meritocracy, support recruitment of qualified women, create a family-friendly work environment, have an efficient mobbing reporting system in place, mentorship for women and equal funding opportunities (1). Other helpful measures include the institution of local guidelines against harassment, with severe consequences for perpetrators, gender-neutral language in written documentation and the objective and transparent selection process for leadership (1). Selection juries should be unaware of the gender of candidates by hiding the names from applications. These juries should also be balanced, including women and men in approximately the same number. On an institutional level, we should be able to secure funding for adequate staffing, involve national societies and support the stronger implementation of existing gender-neutrality/equity rules (1). On a societal level, which would obviously take a longer time, we should support better education for women, equal household chore distribution, in medicine specifically, more women professors, more women in conference panels, and increase the visibility of women in medicine (1).

LITERATURA / REFERENCES

1. Noronha B, Fuchs A, Zdravkovic M et al. Trends in Anaesthesia and Critical Care, 2022, https://doi.org/10.1016/j.tacc.2022.02.004

2. Zdravkovic M, Neskovic V, Berger-Estilita J Journal of Gender Studies 2021; 30: 868, DOI: 10.1080/09589236.2021.1969225

3. Matot I, De Hert S, Cohen B, Koch T. Br J Anaesth. 2020;124:e171-e177. doi: 10.1016/j.bja.2020.01.005

4. Zdravkovic M, Osinova D, Brull SJ, et al. Br J Anaesth. 2020;124:e160-e170. doi: 10.1016/j.bja.2019.12.022



37

EDUCATION: AIRWAY MANAGEMENT AND EXTRA DIMENSIONS - GETTING THE MOST OUT OF 'FAILURE'

AUTHOR:

Loes Bruijstens

Department of Anesthesiology, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands

E-Mail: Loes.bruijstens@radboudumc.nl

KEYWORDS:
airway management; cricothyrotomy, tracheotomy; medical education; 3D imaging

SHORT SUMMARY:

This session will cover the topic of education in airway management, in specific the development of an educational program in Front of Neck Access in the Netherlands. Options for different perspectives in training concepts as well as modern training techniques will be discussed and will cover examples of extra dimensions in training by using imaging and 3D technology.

ABSTRACT

For patient safety and for team wellbeing, being prepared for rare airway crisis and knowing what to do, is essential. The low incidence, high stakes character of eFONA (emergency front of neck access) procedures in specific, makes traditional quantitative clinical research challenging. Technique of choice, training design and content and model to train on are relevant topics of discussion. In the absence of high level of evidence, in 2013, a project was initiated in Nijmegen, with the aim of obtaining and sharing experiences and evidence in above mentioned topics. An educational program in eFONA procedural skills was developed by an interdisciplinary team. In this program, participants are structurally trained in a percutaneous cuffed technique and a locally developed scalpel bougie cricothyrotomy technique. The design, content of training and ideas behind it will be shared. An important theme in the program is experiencing complications during training. Another important theme is reflection on personal beliefs, learning points and conscious decision making. During our educational programs in animal models, we have observed specific errors leading to specific complications. These mechanisms were studied in human cadaveric models. Features for 3D printed FONA models, for different parts of training procedural skills, were developed, based on our findings. The development process and realization of the concept model, will be discussed, as well as how these models can be used for training. In our project we gained insight in why procedures go well by combining educational and scientific approaches and by exploring failures. Entering the airway via the midline when performing eFONA is important. As assessment of the infraglottic airway by inspection and palpation alone can be challenging, concepts will be shared to demonstrate the use of imaging and 3D technology for both training and clinical practice.



38

COVID-19: LESSONS LEARNED ABOUT (NON)INVASIVE MECHANICAL VENTILATION

AUTHORS:

Radmilo J Jankovic, Milena Stojanovic, Danica Markovic

Clinic for Anesthesiology and Intensive Therapy, University Clinical Center Nis, School of Medicine, University of Nis, Serbia

E-Mail: jankovic.radmilo@gmail.com

KEYWORDS:
mechanical ventilation; invasive; noninvasive; ARDS; COVID

ABSTRACT

Although it seems that the coronavirus crisis is behind us, we cannot look forward without throw back at the numbers we've all been closely following over the past three years. It is estimated that the rate of hospitalization was about 10-20% (all these patients needed oxygen therapy), 8.2% had severe form of adult respiratory distress syndrome (ARDS) (1) and mortality rate was 50-97% among patients on invasive mechanical ventilation (IMV) (2). In moderate to severe forms of ARDS the most commonly used modes of ventilatory support were high flow nasal canula (HFNC), noninvasive positive-pressure ventilation (NIPPV) and invasive mechanical ventilation (IMV). Early during pandemic, concerns about easier aerosol transmission and insufficient knowledge about new disease have often led to early intubation and mechanical ventilation and thus discouraged use of non-invasive ventilation (3). Even today, the recommendations are quite controversial - while some of them recommend avoiding NIPPV, others recommend it as the first-line approach (4). As a large number of hospitals faced a shortage of equipment and medical supplies and the number of patient grew acutely, the use of NIPPV could serve to save respirators and reduce the complications related to IMV. Non-invasive modes such as NIPPV or HFNC have been advocated for patients with moderate to severe form of disease, as they were more comfortable for use and better tolerated by patients. But when using HFNC patients must be under constant monitoring so as not fail to escalate the respiratory support. NIPPV was the next step when HFNC proved to be unsuccessful. Current recommendations are that NIPPV could be used as a preventive strategy to avoid intubation in hypoxemic forms of acute respiratory failure in selected and cooperative patients with moderate to severe acute respiratory failure (5), unless there is no significant dysfunction of another organ system. In some patients, helmet NIPPV with high PEEP may be superior to HFNC (6). More than 50% covid patients have so-called »silent« hypoxemia. If these patients are not dyspnoeic, they should be treated only with oxygen via mask, if they become dyspnoeic, HFNC or NIPPV may be considered (7). One of the complications of using NIPPV was inadequate mask seal and leaking of compressed exhaled air with aerosolization of infectious pathogens and their superspreading (8). If less invasive modalities of ventilation were ineffective, life-saving method was invasive mechanical ventilation (IMV). A high mortality rate (over 50%) was observed among patients on IMV (especially in patients with comorbidities and in the elderly) (9). Current recommendations are that for the most severe forms of ARDS protective lung ventilation should be imperative, with a tendency maintain oxygen saturation between 92-96% (10). According to the Surviving Sepsis Campaign and NIH guidelines, neuromuscular blocking agents (NMB) should be used as intermittent boluses, unless there is poor oxygenation and patient-ventilator dyssinchrony (10,11). In these cases level of sedation must be higher. Otherwise, sedation should be kept as light as possible, and it is related to better outcome (12). Although early intubation was promoted at the beginning of the pandemic, the criteria for intubation and IMV are still unclear and are the decision of the clinicians. Different associations tried to make unique recommendations regarding ventilatory support in Covid-19 patients, but the lack of evidence was the biggest limitation in forming clear guidelines. What has been shown so far is high level of heterogeneity among countries regarding ventilation modalities and lack of standardized protocols for making decisions in most severe forms of ARDS.

LITERATURA / REFERENCES

1. Surveillances V. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2020; 41: 145–51.

2. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. New England Journal of Medicine 2020.

3. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med 2020; 8: 506-517.

4. Raoof, Nava S,Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Proning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. Chest 2020:1992-2002.

5. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S,et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasiveventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J. 2017:50,pii: 1602426.21.

6. M, Mulinacci G, Soria A, Noe B, Beck E, Di Sciacca R, Ippolito D. Helmet CPAP to treat hypoxic pneumonia outside the ICU: an observational study during the COVID-19 outbreak. Crit Care. 2021;25:80.

7. Winck JC, Ambrosin N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. Pulmonology 2020.

8. Arulkumaran N, Brealey D, Howell D, Singer M. Use of non-invasive ventilation for patients with COVID-19: a cause for concern? Lancet Respir Med. 2020;8:e45.

9. Elsayed HH, Hassaballa AS, Ahmed TA, Gumaa M, Sharkawy HY, Moharram AA. Variation in outcome of invasive mechanical ventilation between different countries for patients with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Open Acess June 2021.

10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Accessed June 15, 2020. n.d.

11. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019.

12. uller BM, Roberts BW, Mohr NM, Knight WA, Adeoye O, Pappal RD, et al. The ED- SED Study: a multicenter, prospective cohort study of practice patterns and clinical outcomes associated with emergency department SEDation for mechanically ventilated patients. Crit Care Med. 2019;47:1539–48.



39

KAKOVOST IN STANDARDI V ANESTEZIOLOGIJI IN PERIOPERATIVNI INTENZIVNI MEDICINI

QUALITY AND STANDARDS IN ANAESTHESIOLOGY AND PERIOPERATIVE INTENSIVE MEDICINE

AVTORICA:

Vesna Novak Jankovič

Medicinski simulacijski center, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: vnovakjankovic@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
perioperativna medicina; kakovost in varnost bolnikov; standardi

IZVLEČEK
Anesteziologija ima glavno vlogo pri kakovostni in varni obravnavi pacientov na področju perioperativne medicine. Članki v strokovni literaturi poročajo, da so medicinske napake eden vodilnih vzrokov smrti v razvitih državah, ki bi jih s pravilno obravnavo lahko preprečili. Zaradi tega moramo zagotoviti politiko varnosti bolnikov in to najbolj učinkovito dosežemo z uvajanjem standardov kakovosti.

KEYWORDS:
perioperative medicine; quality and patient safety; standards

ABSTRACT
Anaesthesiology has the leading role in the quality and safety of patient management in perioperative medicine. In literature, a lot of scientific journals report that in the developed countries a medical error is one of the leading causes of death, which could be prevented with proper patient management. So our priority is to ensure patient safety and we can achieve this goal with the implementation of the standards of quality into the clinical practice.

UVOD

V zadnjih desetletjih se je zgodil izjemen napredek in razvoj medicinskih znanosti. Že Hipokrat je poudarjal »Primum non nocere«. Naša primarna naloga je, da ne škodujemo bolnikom in zaradi tega smo zavezani, da uvajamo standarde kakovosti. Čeprav je še v antičnih časih veljal rek »Errare humanum est«, je naše osnovno poslanstvo, da izboljšamo procese zdravljenja in zagotovimo varnost pacientov. Svetovna zdravstvena organizacija poroča, da v visoko razvitih državah med zdravstveno obravnavo 10% hospitaliziranih pacientov doživi različne zaplete, ki bi se jih s pravilno obravnavo dalo v 50% preprečiti. Leta 2016 je bil objavljen alarmanten članek, ki opozarja, da je medicinska napaka tretji vzrok smrtnosti v Združenih državah Amerike (1).

KAKOVOST

V Sloveniji so bila na Ministrstvu za zdravje (MZ) že leta 2010 sprejeta mednarodna načela kakovosti: uspešnost zdravstvenih posegov, varnost pacientov, pravočasnost zdravstvene oskrbe, učinkovitost in enakopravnost v obravnavi in osredotočenost na pacienta. Ne le, da zagotavljamo, ampak moramo nenehno izpopolnjevati kakovost in varnost zdravstvene oskrbe. Bistvo vodenja kakovosti je sistematično izboljševanje znanja izvajalcev, organiziranosti procesa zdravstvene obravnave, delovnega okolja in vodenja. To se kaže v dvigu uspešnosti zdravljenja, povečani dostopnosti zdravljenja, boljših delovnih pogojih. predvsem pa v večji varnosti. Strateški cilji kakovosti so: vzpostaviti sistem vodenja, razvijati kulturo varnosti in kakovosti, vzpostaviti sistem izobraževanja in usposabljanja ter razviti sistem za izboljšanje uspešnosti in učinkovitosti zdravstvene oskrbe.

V letu 2012 je Univerzitetni klinični center Ljubljana (UKCL) na zahtevo MZ in Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije pristopil k mednarodni akreditaciji po DNV (Det Norske veritas) standardu. Akreditacija bolnišnic je program, ki je namenjen standardizaciji, katere cilj je zagotavljati varnost in kakovost oskrbe pacientov ter njuno nenehno izboljševanje. Akreditacijski standard za bolnišnice DNV je v zadnji verziji (verzija 4, 2016) sestavljen

iz osemindvajsetih poglavij in vsebuje zahteve za delovanje naslednjih bolnišničnih oddelkov (ki jih akreditacijski standard DNV smatra za kritične): operacijskih dvoran, anestezije, laboratorija, radiologije, nuklearne medicine, urgentnih oddelkov (urgenca) in ambulant. Tekom akreditacijskega postopka se ocenjuje skladnost z akreditacijskimi standardi na vseh ravneh delovanja bolnišnice. Zaradi tveganj je področju anesteziologije v DNV standardu posvečeno 13. poglavje, ki vsebuje več zahtev in vključuje celotno perioperativno obdobje. Na Kliničnem oddelku za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok (KOAIT) UKCL izpolnjevanje zahtev standarda v skladu s kadrovskimi in materialnimi možnostmi dopolnjujemo ter si prizadevamo za nenehno izboljševanje kakovosti in varnosti.

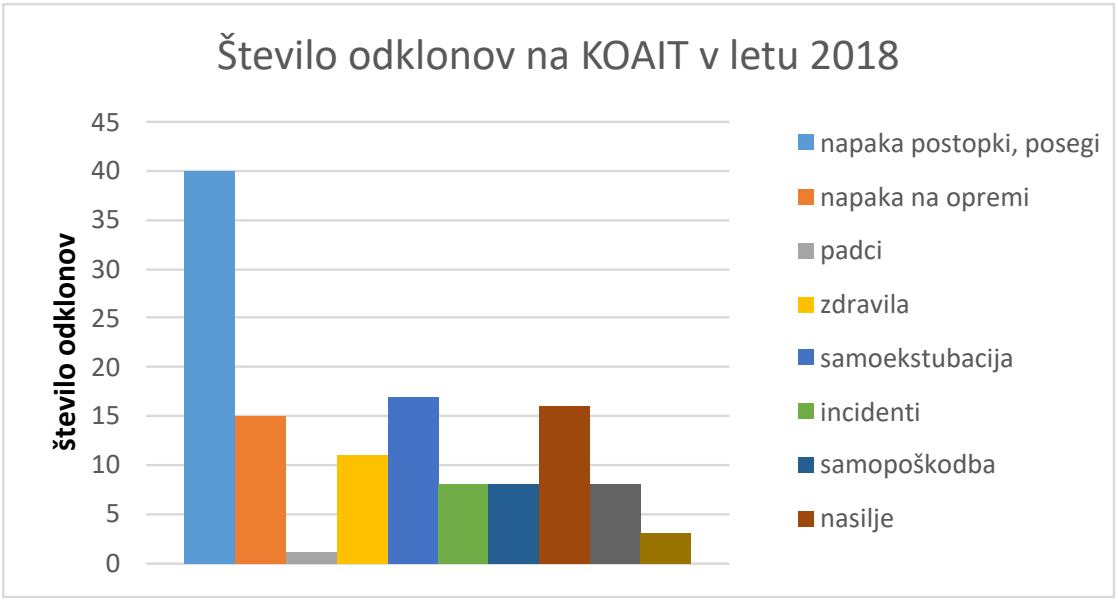
V prizadevanjih, da izboljšamo kakovost naših storitev in posledično povečamo varnost pacientov med obravnavo na naših enotah, smo v letu 2014 pristopili še k urejanju naše dejavnosti v skladu z ISO (International Standards Organization) standardi, ki veljajo na področju zdravstvene dejavnosti. V letu 2015 smo uspešno izvedli prvo presojo in pridobili certifikat ISO 9001 ter kot prvi hospitalni klinični oddelek v Sloveniji pridobili tudi certifikat EN 15224. Certificiranje po teh standardih nadaljujemo v okviru akreditacije.

VARNOST

Kakovost in varnost se med seboj prepletata in dopolnjujeta. Varnost je povezana z zmanjševanjem škode, kakovost pa ima opraviti z učinkovito, namensko oskrbo, da bo delo opravljeno ob pravem času. Varnost se osredotoča na izogibanje slabim dogodkom, kakovost pa, da se stvari opravijo dobro. Zaradi varnosti je manj verjetno, da bi se zgodile napake. Ko govorimo o varnosti bolnikov, govorimo o tem, kako bolnišnice in druge zdravstvene organizacije varujejo paciente pred napakami, poškodbami, nesrečami in infekcijami (2). Varnost zdravstvene obravnave je pomemben element kakovosti zdravstvene obravnave in pomeni odsotnost kakršnih koli posledic za paciente, zaposlene ali druge zaradi varnostnih odklonov. Cilj je stanje, v katerem je varnostno tveganje znižano na minimalno možno raven.

Varnost pacientov je odsotnost dejanske ali potencialne škode za paciente v povezavi z zdravstveno obravnavo. V letu 2018 smo po podatkih Kirurške klinike na KOAIT v sistem prijavili 127 odklonov (Graf 1), izvedli 27 varnostnih pogovorov in 11 razširjenih varnostnih pogovorov. Rezultati rednega spremljanja in analize odklonov tako vodijo do zaključkov, katerim sledijo ukrepi za odpravo vzrokov. S tem povečamo varnost pacientov v prihodnjih obravnavah. Tako smo uvedli dvojno kontrolo pri pripravi zdravil z visokim tveganjem, v klinično uporabo uvedli predhodno napolnjene brizgalke, zamenjali trde vratne opornice ter uvedli pozicijske in klinaste blazine. Cilj zagotavljanja varnosti v zdravstveni obravnavi je preprečiti neželene dogodke in njihove posledice za pacienta (3).

Graf 1: Število odklonov na Kliničnem oddelku za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (KOAIT UKCL) v letu 2018.



Anesteziologija ima vodilno vlogo pri kakovostni in varni obravnavi pacienta v operacijski dvorani, enotah intenzivnega zdravljenja, v urgentnih enotah in na področju zdravljenja bolečine. Predsedniki evropskih združenj za anesteziologijo so se 13. junija 2010 v Helsinkih sestali na letnem sestanku Evropskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino (ESAIC) in soglasno sprejeli stališča Helsinške deklaracije o varnosti pacientov v anesteziologiji. Slovenski predstavnici v »European Board of Anaesthesiology« (EBA), prof. dr. Vesna Paver Eržen, dr. med. in prof. dr. Vesna Novak Jankovič, dr. med. sva bili sopodpisnici omenjene deklaracije (4).

Glavne točke sporazuma so:

- Pacienti imajo pravico pričakovati, da bodo med zdravstveno oskrbo varni in zaščiteni pred poškodbo, anesteziologija pa ima ključno vlogo pri izboljševanju pacientove varnosti v perioperativnem obdobju. Zato v celoti podpiramo mednarodne standarde za varno anestezijsko prakso, ki jih je sprejela Svetovna zveza združenj za anesteziologijo (WFSA-World Federation of Societies of Anesthesiologists).
- Pacienti imajo pomembno vlogo pri zagotavljanju varnosti svoje oskrbe; o tem jih je treba poučiti in jim omogočiti, da s povratnimi informacijami prispevajo k nadaljnjemu izboljšanju procesa za druge.
- Plačniki zdravstvenega varstva imajo pravico pričakovati, da se bo perioperativna anestezijska oskrba izvajala varno, in v ta namen morajo tudi zagotoviti potrebne vire.
- Izobraževanje je ključnega pomena za izboljšanje varnosti pacientov; zato v celoti podpiramo razvoj, širjenje in izvajanje usposabljanja za varnost pacientov.
- Človeški dejavniki pomembno vplivajo na pacientovo varnost; zato bomo sodelovali s kirurgi, medicinskimi sestrami in drugim kliničnim osebjem, da pacientom zagotovimo varno oskrbo.
- Naši sodelavci v industriji imajo pomembno vlogo pri razvoju, izdelavi in dobavi varnih zdravil in opreme za oskrbo naših pacientov.

- Anesteziologija je ključna veja medicine, ki vodi razvoj na področju varnosti pacientov. Z doseženim stanjem ne moremo biti zadovoljni, saj vemo, da so potrebne še številne izboljšave, ki jih lahko opravimo s pomočjo raziskav in inovacij.
- Nobena etična, pravna ali regulativna zahteva ne more omejiti ali odpraviti zaščit za varno oskrbo pacientov, ki so zapisane v tej deklaraciji.

Glavne zahteve sporazuma so:

1. Vse ustanove (v Evropi), ki pacientom nudijo perioperativno anestezijsko oskrbo, morajo spoštovati minimalne standarde, ki jih priporoča EBA za nadzor pacientov v operacijskih dvoranah in enotah pooperativnega okrevanja.
2. Vse take ustanove morajo imeti protokole ter ustrezno opremo in prostore za izvajanje potrebnih dejavnosti in obvladovanje običajnih zapletov:
   - preverjanje opreme in zdravil
   - predoperativna ocena in priprava pacienta
   - označevanje brizg
   - postopke in opremo za primer težavne/neuspele intubacije
   - postopke in opremo za primer maligne hipertermije
   - postopke in opremo za primer anafilakse
   - postopke in opremo za primer toksičnosti lokalnih anestetikov
   - postopke in opremo za primer masivne krvavitve
   - postopke za obvladovanje okužb
   - sistem pooperativne oskrbe, vključno z lajšanjem bolečin.
3. Vse ustanove, ki pacientom nudijo sedacijo, morajo spoštovati standarde za varno prakso na tem področju.
4. Vse ustanove morajo podpirati pobudo Svetovne zdravstvene organizacije za varno kirurgijo (»Safe Surgery Saves Lives«; »Varna kirurgija rešuje življenja«).
5. Vsi anesteziološki oddelki v Evropi morajo biti sposobni pripraviti letno poročilo o sprejetih ukrepih in doseženih rezultatih na področju izboljševanja varnosti pacientov.
6. Vse ustanove, ki pacientom nudijo anestezijsko oskrbo, morajo zbirati potrebne podatke, da lahko pripravijo letno poročilo o obolevnosti in umrljivosti pacientov.
7. Vse ustanove, ki izvajajo anestezijsko oskrbo pacientov, morajo prispevati podatke v priznane nacionalne in druge pomembne baze, ki omogočajo preverjanje varne prakse in poročanje o nevarnih dogodkih. V ta namen je treba zagotoviti potrebne vire.

Na KOAIT smo zavezani Helsinški deklaraciji .

V letu 2010 se je Kirurška klinika UKC Ljubljana na pobudo KOAIT pridružila kampanji Svetovne zdravstvene organizacije »Varna kirurgija rešuje življenja« in začela s pilotnim uvajanjem kirurškega varnostnega kontrolnega seznama. Danes je le ta uveden in uporabljen v vseh operacijskih dvoranah v UKC Ljubljana, kar nedvomno povečuje varnost pacientov.

Varnosti pa ni možno zagotavljati brez kulture varnosti. To je kulture, pri kateri je uveljavljen nekaznovalni pristop pri obravnavi odklonov, ki zagotavlja nenehno izboljševanje procesov. Izboljševanje kulture varnosti je dolgoročen, sistematičen in nenehen proces, ki je bistvena sestavina preprečevanja napak in izboljševanja kakovosti zdravstvene obravnave.

Strokovnemu svetu UKCL smo predstavili poziv Evropskega reanimacijskega sveta (European Resuscitation Council – ERC), EBA in ESAIC po uvedbi enotne znotraj bolnišnične številke za reanimacijo. Strokovni svet UKCL je sprejel sklep o zamenjavi klicne številke za reanimacijo, in sicer poenotenje klicne številke z evropsko številko za reanimacijo 22-22, ki je bila v UKCL uvedena 30. 10. 2017.

Da bi zagotovili načela Helsinške deklaracije, smo na KOAIT izdali zbornik Standardnih operativnih postopkov (SOP-ov) leta 2009, drugo dopolnjeno izdajo leta 2015 in tretjo dopolnjeno izdajo leta 2019 (5). Prav tako smo leta 2016 kot evropski center za učenje anesteziologov že tretjič pridobili ESAIC certifikat, ki velja do leta 2021 in se obnavlja na 5 let.

V letu 2019 smo ESRA (European Society of regional anaesthesia) zaprosili za akreditacijo, po kateri je KOAIT pridobil certifikat kot »ESRA Approved Training Institutions« (učni center priznan s strani Evropskega združenja za področno anestezijo).

Naša anesteziologinja, prim. mag. Adela Stecher, dr. med., je bila kot članica EBA soavtorica objave EBA priporočil za varno medicinsko prakso (6). Sodelovali smo tudi pri objavi evropskih smernic za varno sedacijo in analgezijo pri različnih medicinskih posegih (7). Izvedli smo prenovo specializacije iz anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine, v katero smo uvedli izobraževanje v medicinskih simulacijskih centrih (8).

STANDARDI

Razširjen strokovni kolegij za anesteziologijo, reanimatologijo in perioperativno intenzivno medicino (RSK ARPIM) je leta 2017 v sestavi prim. mag. Dušan Vlahović dr.med., prof.dr.Mirt Kamenik dr. med., izr. prof. dr.Dušan Mekiš dr. med., Tea Priman dr.med., dr. Minca Voje dr.med. in prof.dr.Vesna Novak Jankovič dr.med. na zahtevo MZ izdelal Strokovne kadrovske in organizacijske standarde za izvajanje anesteziološke dejavnosti.

Anesteziologija je medicinska specialnost, ki se ukvarja z zagotavljanjem anestezije, nadzorom in zdravljenjem bolnikov v perioperativnem obdobju, intenzivnim zdravljenjem, urgentno oskrbo bolnikov in poškodovancev, oživljanjem, terapijo bolečine in respiratorno fizioterapijo.

Namen strokovnih in organizacijskih standardov je poenotenje in vzdrževanje visoke ravni varne in strokovne anesteziološke oskrbe bolnika. Doseganje teh standardov, z vzpostavitvijo primerne organizacijske strukture, skozi zagotavljanje ustreznih kadrovskih in materialnih virov, skozi programe nadzora kakovosti, izobraževanje ter raziskovalno delo in nenazadnje z razvojem različnih oblik sodelovanja z drugimi strokami je zagotovilo za učinkovito in varno zdravljenje in oskrbo bolnikov in poškodovancev.

Standard je po definiciji Slovenskega inštituta za standardizacijo dokument, ki nastane s konsenzom in ga odobri priznani organ in ki določa pravila, smernice ali značilnosti za dejavnosti ali njihove rezultate ter je namenjen za splošno in večkratno uporabo in usmerjen v doseganje optimalne stopnje urejenosti na danem področju.

Anesteziologija je kompleksna specialnost, ki bolnikom in poškodovancem lahko ponudi širok nabor znanja in sposobnosti ter zagotovi učinkovito in varno oskrbo. Bolnišnično zdravstveno varstvo je v Sloveniji organizirano pretežno okoli dveh univerzitetnih kliničnih centrov in regionalnih splošnih bolnišnic. Vse te bolnišnice morajo, ne glede na velikost, zagotoviti naslednje dejavnosti:

- predoperativno oceno in pripravo bolnika na diagnostično-terapevtski ali operativni poseg,
- anesteziološko dejavnost,
- sedacijo za diagnostične ali terapevtske posege,
- pooperativni nadzor in zdravljenje bolnikov v prebujevalnici,
- lajšanje akutne pooperativne bolečine,
- perioperativno intenzivno terapijo,
- reanimacijsko dejavnost v urgentnih centrih in na bolniških oddelkih,
- dejavnost preprečevanja srčnega zastoja in zgodnjega odkrivanja življenjsko ogrožajočih zapletov,
- lajšanje kronične bolečine,
- respiratorno fizioterapijo,
- izobraževanje in
- raziskovalno delo.

Anesteziološki oddelek, katerega obvezni sestavni del je intenzivna terapija operativnih strok, mora biti samostojen in enakovreden drugim samostojnim oddelkom (internem, kirurškem, pediatričnem..). Le na takšen način je možno zagotoviti primeren razvoj anesteziološke dejavnosti in zagotavljati varno in učinkovito oskrbo 24 ur na dan, sedem dni v tednu. Osebje, ki je potrebno za izvajanje zgoraj opisanih dejavnosti (zdravniki, diplomirane medicinske sestre, medicinske sestre, bolničarji, administrativno in drugo ne-klinično osebje) mora biti del anesteziološkega oddelka.

Anesteziološki oddelek je v majhnih bolnišnicah lahko brez podrejenih organizacijskih enot. V večini večjih bolnišnic je potrebno posamezne dejavnosti organizirati v posebnih podrejenih organizacijskih enotah. Osnovne podrejene enote so:

- enota za anesteziologijo,
- enota za intenzivno terapijo,
- enota za zdravljenje bolečine,
- enoto za urgentno dejavnost in
- enota za respiratorno dejavnost.

Anesteziološki oddelek vodi specialist anesteziolog z vsaj desetimi leti specialističnega staža. Predstojnik anesteziološkega oddelka mora biti del ožjega strokovnega vodstva bolnišnice, skupaj s predstojniki kirurškega in internega oddelka.

Enota za anesteziologijo je sestavljena iz delovišč v operacijskih prostorih, delovišč v diagnostičnih prostorih in drugih prostorih, ki so opremljeni z opremo potrebno za izvajanje anestezije, ambulant za predoperativno oceno in pripravo bolnika na diagnostično-terapevtski ali operativni poseg ter prebujevalnice (enoto za poanestezijsko okrevanje).

Nosilec dejavnosti na delovišču v operacijskem in/ali diagnostičnem prostoru je specialist anesteziolog. V timu anesteziologa sodeluje tudi anestezijska medicinska sestra. Na anesteziooloških oddelkih, kjer poteka usposabljanje specializantov anesteziologov je del tima tudi specializant anesteziolog.

Enota za intenzivno zdravljenje je namenjena zdravljenju kritično bolnih kirurških bolnikov in poškodovancev. Kirurški bolnik in poškodovanec sodita v specifično skupino bolnikov, pri njihovem intenzivnem zdravljenju so potrebna znanja in izkušnje, ki jih je izven specializacije iz anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine težko pridobiti. Zato mora biti oddelek za intenzivno zdravljenje teh bolnikov, organiziran v okviru anesteziološkega oddelka in ga mora voditi specialist anesteziolog ali specialist intenzivne medicine s temeljno specializacijo iz anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine. Kirurški bolnik ali poškodovanec je v oskrbi anesteziologa od sprejema dalje. S tem se zagotavlja kontinuiteto zdravljenja kirurškega bolnika in poškodovanca, ob enem pa tudi kontinuiteto sodelovanja s kirurškimi oddelki.

Enoto vodi specialist anesteziologije in perioperativne intenzivne medicine z vsaj 10 leti izkušenj kot specialist anesteziolog. Enota ima tudi glavno medicinsko sestro. V enoti delajo specialisti anesteziologije in perioperativne medicine in specialisti anesteziologije in perioperativne medicine s subspecializacijo iz intenzivne medicine, ter diplomirane medicinske sestre.

V letu 2017 je Ministrstvo za zdravje zaprosilo RSK za ARPIM, da obravnavamo dokument »Strategija razvoja intenzivne medicine v Republiki Sloveniji«. V obravnavo strategije smo vključili vse anesteziološke oddelke slovenskih bolnišnic in iz njihovih odgovorov je bilo jasno, da je slovenska anesteziološka stroka enotnega mnenja. Kirurški bolnik in poškodovanec sta specifična in pri njunem intenzivnem zdravljenju so potrebna znanja in izkušnje, ki jih je izven specializacije anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine težko pridobiti.

V novem programu naše specializacije, sprejetem januarja 2017 s strani Ministrstva za zdravje, Zdravniške zbornice Slovenije in Slovenskega zdravniškega društva, je bilo sklenjeno, da kroženje specializantov anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine v enotah intenzivne terapije traja 2 leti (23,5 mesecev) in to je edina specializacija s tako dolžino trajanja. Potrebna znanja za oskrbo kirurških bolnikov in poškodovancev lahko specializanti pridobijo v operacijskih in reanimacijskih prostorih ter v enotah perioperativne intenzivne medicine. Zato menimo, da ima specialist anesteziolog potrebno znanje, da lahko zagotavlja kakovostno in strokovno pravilno oskrbo kirurškega bolnika in poškodovanca.

Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo mora biti sestavni del anesteziološkega oddelka.

Stališče našega RSK temelji na stališčih evropskih združenj European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC - ki je svojemu imenu v letu 2020 tudi dodalo besedi »intensive care«) in EBA UEMS, ki zagovarjata, da je intenzivna medicina integralni in neločljiv del anesteziološke stroke (6).

Zaradi vsega navedenega RSK ARIPM trdno zastopa stališča , da so oddelki perioperativne intenzivne medicine neločljivi del anesteziooloških oddelkov in morajo biti vodeni s strani specialista anesteziologa.

Tudi člani RSK za intenzivno medicino so sprejeli naše predloge v izdelavi skupnega dokumenta »Strategija razvoja intenzivne medicine v Republiki Sloveniji«.

V dokumentu »Strategija razvoja intenzivne medicine v Republiki Sloveniji«, je RSK ARPIM predlagal naslednjo spremembo besedila :

- točka 3.3.9 – Vodja Oddelka za intenzivno medicino (OIM) je specialist intenzivne medicine (IM) ali (na oddelku perioperativne medicine) specialist anesteziologije, reanimatologije in perioperativne medicine, priporočeno s specializacijo iz IM.
- točka 3.3.10 – Vsaj 70 % je specialistov IM ali (na oddelku perioperativne intenzivne medicine) specialistov anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine, priporočeno s specializacijo iz IM.

Naši predlogi za spremembo besedila v dokumentu »Strategija razvoja intenzivne medicine v Republiki Sloveniji« so bili sprejeti s strani RSK za intenzivno medicino in s strani Zdravstvenega sveta, sedaj mora MZ poskrbeti za njeno uveljavitev.

ZAKLJUČEK

Da bi zagotovili varnost pacientov, se naši zdravniki in medicinske sestre kontinuirano izobražujejo.

Delavci naše stroke smo enotno zavezani našemu poslanstvu, da zagotovimo kakovost in varnost naših pacientov. To lahko zagotavljamo z izdelavo in sprejetjem strokovnih standardov.

LITERATURA / REFERENCES

1. Makary MA, Daniel M. Medical error – the third leading cause of death in the US. BMJ 2016; 253:i2139.

2. Stecher A, Oven V,Kostadinov I. Dobra klinična praksa-odraz varnosti in kakovosti. Acta Anaesthesiologica Emonica, 2019;2(1):75-9.

3. Novak Jankovič V, Buček Hajdarevič I. Strategija varnosti pacientov na Kliničnem oddelku za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok. Acta Anaesthesiologica Emonica, 2019;2(1):72-4.

4. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF. The Helsinki declaration on patient safety in anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2010;27;592–7.

5. Novak Jankovič V, Stecher A. Standardni operativni postopki. 3. dopolnjena izdaja.Ljubljana: Klinič oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center ,2019. (Acta Anaesthesiologica Emonica . Supplementum;1).

6. Whitaker D, Brattebo G, Stecher A, et al. The European Board of Anaesthesiology recommendations for safe medication practice : first update. Eur J Anaesthesiol, 2016;33(8):1–4.

7. Hinkelbein J, Lampreti M, Novak-Jankovic V, et al. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. Eur J Anaesthesiol, 2018;35(1):6–24.

8. https://www.zdravniskazbornica.si/docs/default-source/specialiacije/testna-mapa/anesteziologija-reanimatologija-in-perioperativna-intenzivna-medicina



40

UPORABNOST (NT-)BNP ZA NAPOVEDOVANJE PERIOPERATIVNIH ZAPLETOV

(NT-)BNP AS A PREDICTOR OF PERIOPERATIVE COMPLICATIONS

AVTOR:

Blaž Peček

Splošna bolnišnica Izola, Izola, Slovenija

E-Mail: blaz.pecek@sb-izola.si

KLJUČNE BESEDE:
perioperativni zapleti; natriuretični peptidi; anestezija

KRATEK POVZETEK:
Predoperativna koncentracija (NT-)BNP je močan napovedni kazalec perioperativnih kardiovaskularnih zapletov za nesrčne operacije. Predstavlja nov učinkovit predoperativni presejalni test.

IZVLEČEK
Natriuretični peptidi so pomembni kazalci napredovanja srčnega popuščanja v splošni populaciji. V zadnjem času študije dokazujejo, da je povišana predoperativna koncentracija (NTpro-)BNP- ja pomemben kazalec povečanega tveganja za perioperativne zaplete pri nesrčnih operacijah. Zaradi lahke dostopnosti preiskave bi lahko postal pomemben in široko uporaben dodaten presajalni test za morebitne srčnožilne zaplete.

KEYWORDS:
perioperative complications; natriuretic peptides; anaesthesia

SHORT SUMMARY:
Preoperative (NT-)BNP concentration is a strong predictor of perioperative cardiovascular complications for noncardiac surgery. As such it could be used as a novel preoperative screening tool.

ABSTRACT
Natriuretic peptides are well established markers of heart failure in general population. Recent studies have confirmed that elevated preoperative concentration of BNP an NTpro-BNP is associated with a higher risk of perioperative cardiac complications in noncardiac surgeries. Because it is a low cost assay it could be utilised as an additional wide spread screening tool for cardiovascular complications.

UVOD
Natriuretični peptidi, predvsem B-tip natriuretični peptid (BNP) in njegov neaktivni ostanek osnovnega pro peptida NTpro-BNP, sta pomembna kazalca napredovanja bolezni pri bolnikih s popuščanjem srca (1). Nedavne študije dokazujejo, da sta povišani koncentraciji BNP in NTpro-BNP tudi pomemben neodvisen dejavnik tveganja za perioperativne srčno-žilne zaplete. (2-4,8).

NATRIURETIČNI PEPTIDI
Poznamo glavne tri vrste natriuretični peptidov. To so Atrijski natriuretični peptid (ANP), B-tip natriuretični peptid (BNP) in C-tip natriuretični peptid. Vsi imajo skupno nalogo, da ščitijo srčno-žilni sistem pred volumsko obremenitvijo.

Ob volumski obremenitvi ali povečanem krvnem tlaku se pod vplivom povečanega stresa v steni miokarda začne sinteza peptida pre-proBNP. V nadaljevanju se peptid cepi naprej v proBNP in nato v biološko aktiven BNP in njegov biološko neaktiven peptidni ostanek NTpro-BNP. Učinek BNP-ja se kaže z relaksacijo miokarda,

zaviranjem vazokonstrikcije, zaviranjem zadrževanja natrija in nasprotovanjem antidiuretičnega učinka aktivirane renin-angiotenzin-aldosteronske osi (5).

Klinično sta BNP in NTpro-BNP enako uporabna, vendar njuni koncentraciji nista zamenljivi. Obe vrednosti pa ustrezno korelirata z napredovanjem srčnega popuščanja (5). Razpolovni čas BNP je približno 20 min, medtem, ko je razpolovni čas NTpro-BNP 1-2h, kar privede do višje koncentracije v primerjavi z BNP-jem in to kljub temu, da se izločata v razmerju 1:1. Na koncentracijo obeh peptidov v krvi vpliva ledvična funkcija, vpliv delovanja ledvic pa je bolj prisoten pri NTpro-BNP. Vsi natriuretični peptidi se inaktivirajo s pomočjo endopeptidaze. Pomembno je vedeti, da zdravilna učinkovina sakubitrilat, ki se nahaja kot sakubitril v preparatu Entresto, zavira endopeptidazo, ki razgrajuje natiuretične peptide. Uporaba omenjenega preparata pomembno vpliva na koncentracijo natriuretičnih peptidov v krvi in oteži interpretacijo visokih vrednosti. Vzroki povišanih vrednosti natriuretičnega peptida so poleg srčnega popuščanja lahko tudi: disfunkcija levega prekata, starost, ledvična odpoved, akutni koronarni sindrom, pljučne bolezni, pljučna embolija, sepsa, ciroza, hipertiroidizem, atrijska fibrilacija, debelost, pljučni edem, akutna mitralna regurgitacija, mitralna stenoza, debelost, srčna tamponada in konstrikcija perikarda (6). Povišane koncentracije natriuretičnega peptida zaznamo tudi v krvi bolnikov s prirojeno srčno hibo (7).

UPORABA ZA PEDOPERATIVNO OCENO

Študije so pokazale uporabnost merjenja koncentracije BNP oz. NTpro-BNP v smislu napovedovanja možnih perioperativnih srčnih zapletov (2-4). Obsežnejša meta analiza, ki jo je opravil Rodseth et al, ki je analizirala skupno 850 bolnikov za nesrčno operacijo, je pokazala natančnejše odkrivanje rizičnih bolnikov za pojavnost pomembnega srčno-žilnega zapleta v perioperativnem obdobju (8). Ob reklasifikaciji glede na prvotno oceno po RCRI ob upoštevanju vrednosti koncentracije natriuretični peptidov je bilo bistveno več bolnikov razvrščenih v tako imenovano skupino z nizkim tveganjem (stopnja prerazporeditve 58%). Posledično je bila pojavnost večjih perioperativnih srčnih zapletov pri bolniki, ki so bili razvrščeni v bolj rizične skupine po reklasifikaciji, pomembno višja.

Zaradi cilja po maksimalni senzitivnosti v skupinah z nižjimi tveganjem in cilja po maksimalni specifičnosti v visoko rizičnih skupinah, je predlagana klasifikacija bolnikov glede na izmerjeno koncentracijo BNP namesto ene kritične vrednosti predoperativnega BNP, ki bi bila označena kot kritična. Bolniki z predoperativno vrednostjo BNP pod 30 pg/ml izgubijo en razred po RCRI. Bolniki, ki imajo predoperativno vrednost BNP nad 116 pg/ml pa pridobijo en razred po RCRI (8). Po pregledanih podatkih bi bolnike, ki imajo vrednost BNP pod 100 pg/ml oz. NTpro-BNP pod 300 pg/ml, lahko razvrstili v skupino s pomembno nižjim tveganjem za perioperativne srčno-žilne zaplete (2-4,8).

ZAKLJUČEK

Perioperativna ocena tveganja za zaplete ostaja eden izmed najpomembnejših delov varne obravnave bolnikov, ki za svoj poseg potrebujejo anestezijo. Prihodnost predoperativne ocene bolnika je predvsem uporaba objektivnih kriterijev. Uporaba koncentracije natriuretičnih peptidov pri ocenjevanju možnega tveganja za perioperativne srčno-žilne zaplete nam dodatno osvetli dejansko stanje bolnika in pripomore k objektivnejši predoperativni oceni.

LITERATURA / REFERENCES

1. Gandhi PU, Pinney S. Management of chronic heart failure: biomarkers, monitors, and disease management programs. Ann Glob Health. 2014 Jan-Feb;80(1):46-54. doi: 10.1016/j.aogh.2013.12.005.

2. Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2014 Jan 21;63(2):170-80. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1630.

3. Matellon C, Giaccalone M, Bove T, Bignami E. The Possible Use of Preoperative Natriuretic Peptides for Discriminating Low Versus Moderate-High Surgical Risk Patient. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 Dec;22(4):395-402.

4. Yang JH, Choi JH, Ki YW, Kim DI, Kim DK, Park JR, et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is predictive of perioperative cardiac events in patients undergoing vascular surgery. Korean J Intern Med. 2012 Sep;27(3):301-10. doi: 10.3904/kjim.2012.27.3.301.

5. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2007 Dec 18;50(25):2357-68. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.021. PMID: 18154959.

6. Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. Rev Cardiovasc Med. 2002;3 Suppl 4: S10-7.

7. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. J Am Coll Cardiol. 2012 Nov 20;60(21):2140-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.092

8. Rodseth RN, Lurati Buse GA, Bolliger D, Burkhart CS, Cuthbertson BH, Gibson SC, et al. The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events: an individual patient data meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011 Jul 26;58(5):522-9.



41

KAKŠNO JE MESTO KOLOIDNIH RAZTOPIN V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU?

SHOULD WE STILL USE COLLOIDS AND WHEN?

AVTOR:

Boris Ban

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno medicino operativnih strok in terapijo bolečin, Splošna bolnišnica Celje, Celje, Slovenija

E-Mail: boris.ban@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
živčno mišični blok; mišični relaksanti; *živčno mišični nadzor*; splošna anestezija; pooperativni zaostal živčno mišični blok

IZVLEČEK
Infuzijske raztopine razdelimo na kristaloide in koloide. Kristaloidi vsebujejo različne vodotopne elektrolite, koloidi vsebujejo velike molekule raztopljene v nosilni raztopini. Te velike molekule zvišajo znotrajžilni onkotski tlak, zato se predpostavlja, da so tovrstne raztopine bolj učinkovite pri nadomeščanju znotrajžilnega volumna. Glede na kemijsko zgradbo obstajajo koloidi na osnovi dekstrana, želatine, hidroksietil škroba (HES) in albumin. Perioperativno infundiranje tekočin lahko razdelimo na dva dela: vzdrževalno in terapevtsko. Vzdrževalna infuzija zajema kritje fizioloških potreb in nadomeščanja predoperativnega primanjkljaja, predvsem zaradi teščosti. Terapevtsko infundiranje pomeni zdravljenje hipovolemije ali drugega velikega primanjkljaja tekočine. Vzdrževalne tekočine so vedno kristaloidi, kar pa ni nujno za terapevtsko infundiranje. V zadnjih letih je bilo opravljenih nekaj študij, ki so pokazale povišano tveganje za ledvično okvaro in povišano smrtnost pri kritično bolnih, ki so prejeli velike količine raztopin s HESom. Zaradi tega je Evropska agencija za zdravila leta 2013 in 2018 v Evropski uniji močno omejila dostopnost raztopin, ki vsebujejo HES, prav tako se je razširil nabor kontraindikacij, neglede na to ali gre za kirurškega ali kritično bolnega bolnika. Patofizioloških sprememb pri kritično bolnih pa se ne more enostavno prezrcaliti na kirurške bolnike. Opravljenih je bilo več študij o učinkovitosti in varnosti koloidnih raztopin, ki so pokazale da so z upoštevanjem določenih omejitev te raztopine varne. Potrebno se je zavedati, da so bile omejitve postavljene le za raztopine, ki vsebujejo HES. Koloidi so še vedno omenjeni v številnih smernicah za zdravljenje akutne hipovolemije. Na osnovi zadnjih dognanj se predvideva, da perioperativno zdravljenje z manjšimi količinami koloidnih raztopin ne predstavlja tveganja za bolnika. Indicirani so predvsem pri bolnikih, ki ne prenesejo velikih količin kristaloidov in pri nadomeščanju volumna po akutni krvavitvi. Velika vloga koloidov pa se nakazuje tudi v protokolih ciljno usmerjenega zdravljenja, kjer se pomembno zmanjšujejo pooperativni zapleti.

KEYWORDS:
neuromuscular block; muscle relaxants; neuromuscular monitoring; general anesthesia; postoperative residual neuromuscular block

ABSTRACT
Fluids for intravenous infusion can be divided into crystalloids and colloids. Crystalloid solutions contain various water-soluble electrolytes, whereas colloid solutions contain various large molecules dispersed in carrying solution. These molecules increase intravascular oncotic pressure and therefore are colloids more effective in mean of intravascular volume repletion. Regarding chemical structure colloids are based on dextran, gelatine, hydroxyethyl starch (HES) and albumin. Perioperative infusion can be divided into maintenance and therapy. Maintenance infusion replaces ongoing fluid losses due to physiological needs and preexistent deficit, mainly due to preoperative fasting. Therapeutic infusion means treatment of hypovolemia or other significant fluid deficit. Maintenance fluids are always crystalloids whereas therapeutic infusions can be other types of fluid. Several studies had been made in past years that had shown increased risk for renal failure and death in critical ill patients who had received large amounts of fluid with HES. European medicine agency has therefore limited availability of infusion fluids containing HES in 2013 and 2018, also the list of contraindications was amended. On the other hand, pathophysiological characteristics of critical ill patients cannot be simply extrapolated on surgical patients. There were several studies regarding safety and efficiency of colloid solutions. It was shown that these solutions are safe if certain precautions

are met. It is important to acknowledge that the limitations were set only for HES containing solutions. Colloids are still mentioned in several guidelines for treatment of acute hypovolemia. Based on current evidence it can be presumed that perioperative therapy with small volumes of colloid solutions does not present risk for the surgical patient. Colloids are mostly indicated in patients who can not tolerate large amounts of crystalloids and in repletion of volume after acute bleeding. Major role of colloids is expected in protocols for goal directed therapy.

UVOD

Intravensko infundiranje tekočin je eden najpogostejših posegov v medicini. Kirurški bolniki niso izjema, velika večina jih v perioperativnem obdobju prejme intravensko infuzijo. Razloge za perioperativno infundiranje tekočin lahko razdelimo na dva dela: vzdrževanje normovolemije in terapija hipovolemije. Vzdrževalna infuzija se daje z namenom kritja rednih izgub tekočine, ki nastanejo zaradi normalnih fizioloških procesov. Večinoma se k vzdrževalni infuziji prišteva tudi nadomeščanje predoperativnega primanjkljaja. Le-ta nastane predvsem zaradi teščosti in postopkov priprave bolnika, ki lahko vodijo v izgubo tekočin in elektrolitov. Terapevtsko infundiranje pomeni zdravljenje hipovolemije ali drugega velikega primanjkljaja tekočine. Glavni vzroki za večje pomanjkanje tekočine so pred- ali medoperativna krvavitev, dehidracija, sepsa in SIRS. ([1,2])

Infuzijske raztopine se glede na sestavo delijo na kristaloide in koloide. Kristaloidne raztopine vsebujejo različne vodotopne elektrolite. Najbolj osnovna raztopina je 0,9% NaCl, obstajajo pa še številni pripravki, ki se med seboj razlikujejo po elektrolitski sestavi. Kmalu po intravenski infuziji te tekočine v velikem deležu difundirajo v intersticij, zato je učinek povečanja znotrajžilnega volumna kratkotrajen, približno 20 do 100 minut. Koloidne raztopine vsebujejo velike molekule, raztopljene v nosilni kristaloidni raztopini. Zaradi teh molekul zvečajo znotrajžilni onkotski tlak in so tako bolj učinkovite pri nadomeščanju znotrajžilnega volumna. ([1,3,4])

Glede vrste tekočin za vzdrževalno zdravljenje so mnenja poenotena, potrebne so kristaloidne raztopine. Izbor pripravka je odvisen predvsem od stanja bolnika, želimo pa uporabiti tekočino, ki je čimbolj podobna plazmi. Terapevtsko infundiranje se lahko izvaja tako s kristaloidi kot koloidi, seveda pa ne smemo pozabiti na transfuzijo. Izbor tekočine za terapevtsko infundiranje je odvisen od stanja bolnika in željenega učinka. Seveda idealna infuzijska raztopina, ki bi ustrezala vsem skupinam bolnikov in vsem patološkim stanjem, še ne obstaja. ([1])

VRSTE KOLOIDOV

Kot že omenjeno, koloidne raztopine vsebujejo velike molekule, raztopljene v nosilni kristaloidni raztopini. Te velike molekule ne morejo prehajati kapilarne stene in so podvržene počasnemu metabolizmu, nekatere se niti ne metabolizirajo. Zaradi svojih kemijskih značilnosti povečajo znotrajžilni onkotski tlak in posledično se željen učinek nadomeščanja volumna doseže z manjšimi infundiranimi volumni, kot s kristaloidi. Prav tako v primerjavi s kristaloidi povzročajo manj tkivnega edema. Potrebno pa je upoštevati, da pri bolnikih z okvaro endotelnega glikokaliksa (npr. sepsa) te prednosti niso vedno izražene. Trajanje volumskega učinka koloidov je več ur. ([1,3–5])

S kemijskega vidika so velike molekule v koloidih različnega porekla. Trenutno so na tržišču preparati na osnovi dekstrana, želatine, hidroksietilnega škroba in albuminov. Razen zgradbe je med njimi razlika v metabolizmu, razpolovni dobi in potencialu za stranske učinke.

Albumin je glavni naravni koloid v plazmi ljudi in predstavlja 50 – 60% plazemskih proteinov. Koncentrat se pridobiva iz plazme krvodajalcev. Uporablja se predvsem v intenzivni medicini, zdravljenju opeklin in pri

transplantaciji jeter. Rutinsko dajanje med operativnimi posegi je redko. Glavni stranski učinki so možnost povečanja tkivnega edema pri poškodovanem endotelnem glikokaliksu in anafilaktične reakcije, prav tako je omejujoč dejavnik cena. ([6,7])

Dekstran je glukozni polisaharid. Poleg volumskega učinka zmanjša viskoznost krvi in zmanjša agregacijo trombocitov. Molekule ostanejo v cirkulaciji še več dni, metabolizem je minimalen, večinoma se izločajo skozi ledvice. Klinični učinek traja 6 – 12 ur. Registriran je za uporabo v kardiovaskularni kirurgiji. Glavni stranski učinki so hipervolemija, anafilaksa, akutna ledvična okvara in krvavitve. ([6,8])

Želatine so pridobljene iz živalskega kolagena, na tržišču je sukcinilirana želatina v različnih nosilnih raztopinah. Volumski učinek traja nekaj ur, kar je manj kot pri ostalih koloidih. Izločajo se večinoma skozi ledvice, metabolizirajo se v 1%. Glavni stranski učinki so anafilaksija in negativen vpliv na koagulacijo. Anafilaktične reakcije so bile opisane tudi več kot uro po aplikaciji. Imajo le malo vpliva na ledvično funkcijo. ([6,9])

Hidroksietil škrob (HES) je polimer škroba, pridobljen iz koruze ali krompirja. Za večjo kemijsko stabilnost so na nekaterih atomih glukoze v škrobu hidroksilne skupine zamenjane s hidroksietilnimi skupinami. Označujejo se s tremi številkami, npr. 6% 130/0,4. Prva številka predstavlja koncentracijo, druga povprečno molekularno maso v kDa, tretja molarno substitucijo. Manj omenjana značilnost je tudi razmerje C2/C6, ki pomeni mesto, kjer se na molekuli glukoze zgodi zamenjava za hidroksietilno skupino. HES se metabolizira z amilazo, manjše molekule se izločajo skozi ledvice. Trajanje volumskega učinka je 4 – 6 ur. Glavni stranski učinki so motnje koagulacije, anafilaktične reakcije, okvara ledvic in akumulacija v tkivih. ([6,10])

Študije na kritično bolnih bolnikih so pokazale večje tveganje za ledvično okvaro pri uporabi HESa, v največji meri sta to dokazali študiji CHEST in 6S, ki sta skupno zajemali skoraj 8000 bolnikov. Posledično je Evropska agencija za zdravila (EMA) 2013 izdala omejitev uporabe HES pri bolnikih s sepso in bolnikih z obstoječo ledvično okvaro. Ker se omejitev ni dovolj upoštevala in so bili bolniki še vedno izpostavljeni potencialnim škodljivim učinkom HES, se je leta 2018 v Evropski uniji (EU) dostopnost tovrstnih infuzijskih raztopin dodatno omejila. Skupina za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) je odločila, da raztopine s HES sicer ostanejo na tržišču EU, vendar je dostop možen le akreditiranim ustanovam, kjer so zaposleni zdravniki opravili dodatno izobraževanje o varni uporabi teh raztopin. Prav tako so raztopine kontraindicirane pri bolnikih s sepso, okvaro ledvic, opeklinami, intrakranialnimi krvavitvami, kongestivnim srčnim popuščanjem, pri kritično bolnih in pri bolnikih po transplantaciji organov. Maksimalna doza je bila znižana na 30 ml/kg. ([11–13])

Maja 2022 je Evropska Komisija sprejela sklep o začasnem odvzemu dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo HES. Sklep dopušča možnost 18-mesečnega odloga odvzema dovoljenj, za kar se je Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke tudi odločila. ([14,15])

TRENUTNO STANJE IN PRIPOROČILA

Zdravljenje perioperativne hipovolemije je kompleksno področje. Zmanjšan intravaskularni volumen se kaže s hemodinamsko nestabilnostjo, ki jo povzroči zmanjšan minutni volumen srca. Prav tako je prisoten primanjkljaj intersticijske tekočine, kar dodatno kvari mikrocirkulacijo in tkivno oksigenacijo. Cilj zdravljenja je vzpostavitev normovolemije, zagotovitev zadostnega minutnega volumna srca in vzdrževanje oksiformne kapacitete krvi. ([16,17])

Za področje zdravljenja perioperativne hipovolemije obstaja več smernic, prav tako so bile opravljene ali še potekajo dodatne študije o varnosti različnih infuzijskih raztopin. Resna komplikacija infuzije kristaloidov je namreč pojav tkivnega edema. Le-ta lahko vodi v slabše celjenje ran, nastanek pljučnega edema in druge pooperativne pljučne komplikacije. Bolj natančno so bile posledice raziskovane predvsem pri abdominalnih operacijah, kjer je bilo ugotovljeno, da tkivni edem vodi do kasnejše vzpostavitve peristaltike in poveča tveganje dehiscence anastomoz. ([3,18]) Perioperativna ciljno usmerjena (»goal directed«) terapija, kjer se tekočine in vazoaktivna zdravila dozirajo glede na meritve številnih pokazateljev delovanja kardiovaskulatornega sistema, dokazano vodi v boljše izide kirurškega zdravljenja in manj prej naštetih komplikacij. ([19,20]) Največ podatkov iz študij in tudi metaanaliz na temo perioperativne ciljno usmerjene infuzijske terapije je na voljo za področje velikih abdominalnih operacij. Glede izbora tekočin je več študij pokazalo koristi koloidov. ([4,18,21])

Lewis s sodelavci je leta 2018 za organizacijo Cochrane naredil metaanalizo študij na temo uporabe koloidov v primerjavi s kristaloidi za tekočinsko reanimacijo kritično bolnih. Vključenih je bilo 69 študij, ki so skupaj zajemale 30.200 kritično bolnih bolnikov. Ugotovili so, da v primerjavi s kristaloidi uporaba koloidov ne vodi v povišano smrtnost. HES verjetno nekoliko poveča potrebo po transfuziji in nadomestnem ledvičnem zdravljenju. ([22])

Joosten je na 160 bolnikih, ki so imeli velike abdominalne posege, dokazal, da ciljno usmerjeno zdravljenje s koloidi vodi v boljše kratkoročne rezultate, kot ciljno usmerjeno zdravljenje s kristaloidi; predvsem je bilo opisovanih manj dehiscenc anastomoz. Kasnejša študija istih bolnikov je preverjala ledvično funkcijo eno leto po posegu in ni našla razlik med bolniki, ki so prejeli kristaloide ali koloide. ([21,23])

Kammerer s sodelavci je 2017 preučeval varnost medoperativnega dajanja HES 130 ali 5% albumina pri 100 bolnikih s cistektomijo. Kljub temu, da je skoraj 40% bolnikov imelo predoperativno okvarjeno ledvično funkcijo, po 90 dneh ni bilo razlike med skupinama v glomerulni filtraciji, prav tako ni noben bolnik po 90 dneh utrpel ledvične odpovedi. Po RIFLE kriterijih je v skupini, ki je prejela albumin, 4,8% bolnikov zadostilo stopnji »injury«, medtem ko v skupini, ki je prejela HES, takih okvar ni bilo. ([24])

Dvojno slepa študija FLASH je potekala na 775 bolnikih, ki so imeli velik abdominalni poseg. Vsi bolniki so pred posegom imeli tveganje za ledvično okvaro, prav tako je sam velik operativni poseg predstavljal tveganje za zaplete. Ena skupina bolnikov je dobivala infuzije 0,9% NACl, druga HES 130, tekočina se je dajala z namenom optimizacije utripnega volumna. V skupini s HES so bolniki potrebovali manj tekočin in manj vazopresorjev. Glede smrtnosti, ledvične okvare ali resnih pooperativnih zapletov ni bilo razlik med skupinama. ([25])

Evropsko združenje za anesteziologijo (EJA) je 2017 izdalo posodobljene smernice za zdravljenje hude perioperativne krvavitve. V njih priporočajo nadomeščanje izgube zunajcelične tekočine s kristaloidi. Navajajo, da v primerjavi s kristaloidi hemodinamska stabilizacija s koloidi povzroča manj tkivnega edema ter da lahko infuzija koloidov pri bolnikih s hudo krvavitvijo poslabša koagulopatijo. ([17])

Nemško združenje za anesteziologijo in intenzivno terapijo (DGAI) v svojih smernicah navaja, da perioperativna uporaba koloidov ni povezana s perioperativno okvaro ledvic. V zdravljenju akutne perioperativne hipovolemije se lahko poleg kristaloidov za nadomeščanje volumna uporabijo tudi koloidi (6% HES 130 in želatina). Za optimizacijo hemodinamskih parametrov se lahko pred subarahnoidno anestezijo uporabijo koloidne raztopine. ([16])

ZAKLJUČEK

Perioperativno infundiranje tekočin je kompleksno področje. Koloidi imajo lahko resnejše stranske učinke kot kristaloidi in nimajo jasne prednosti glede preživetja bolnikov, prav tako so dražji. Študije, ki so dokazale škodljivost koloidov, so sicer bile kakovostne, vendar so bile izvedene na kritično bolnih bolnikih, prav tako so bolniki prejeli velike količine koloidov, več od trenutnih omejitev. Patofizioloških razmer teh bolnikov ne moremo enostavno prezrcaliti na kirurške krvaveče bolnike.

Administrativne omejitve uporabe so bile postavljene le za raztopine, ki vsebujejo HES in ne vse koloide. Tudi znotraj omejitev Evropske agencije za zdravila se dovoljuje uporaba HES-a za nadomeščanje volumna po akutni krvavitvi, kjer zdravljenje s kristaloidi ni dovolj učinkovito. V zadnjem času je bilo opravljenih veliko študij, ki so ugotavljale varnost koloidnih raztopin. Glede na dognanja se predvideva, da intraoperativno zdravljenje z manjšimi količinami koloidnih raztopin ne predstavlja tveganja za bolnike. Uporaba je smiselna predvsem pri bolnikih, ki ne prenesejo velikih količin kristaloidov zaradi nevarnosti preobremenitve oziroma predvsem v protokolih ciljno usmerjenega tekočinskega zdravljenja s sprotnim merjenjem hemodinamskih spremenljivk. Vsekakor pa se je potrebno zavedati kontraindikacij za uporabo koloidnih raztopin ter njihovih stranskih učinkov, ki se lahko pojavijo tudi z zakasnitvijo.

LITERATURA / REFERENCES

1. MacDonald, N. & Pearse, R. M. Are we close to the ideal intravenous fluid? in British Journal of Anaesthesia vol. 119 i63–i71 (Oxford University Press, 2017).

2. Chappell, D., van der Linden, P., Ripollés-Melchor, J. & James, M. F. M. Safety and efficacy of tetrastarches in surgery and trauma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. British Journal of Anaesthesia vol. 127 556–568 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.06.040 (2021).

3. Heming, N., Moine, P., Coscas, R. & Annane, D. Perioperative fluid management for major elective surgery. British Journal of Surgery vol. 107 e56–e62 Preprint at https://doi.org/10.1002/bjs.11457 (2020).

4. László, I. et al. Effects of goal-directed crystalloid vs. colloid fluid therapy on microcirculation during free flap surgery: A randomised clinical trial. European Journal of Anaesthesiology 36, 592–604 (2019).

5. Ramesh, G. H., Uma, J. C. & Farhath, S. Fluid resuscitation in trauma: What are the best strategies and fluids? International Journal of Emergency Medicine vol. 12 Preprint at https://doi.org/10.1186/s12245-019-0253-8 (2019).

6. Mitra, S. & Khandelwal, P. Are All Colloids Same? How to Select the Right Colloid? Indian Journal of Anaesthesia vol. 53.

7. Octapharma. Albunorm 200 g/l raztopina za infundiranje. Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

8. Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu. Soludeks® 100 mg/ml raztopina za infundiranje. Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

9. B. Braun Melsungen AG. Gelaspan 40 mg/ml raztopina za infundiranje. Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

10. Fresenius Kabi. Volulyte 60 mg/ml. Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

11. EMA. Medicines to remain on the market provided that training, controlled access and warnings on the packaging are implemented.

12. Myburgh, J. A. et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. New England Journal of Medicine 367, 1901–1911 (2012).

13. Perner, A. et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. New England Journal of Medicine 367, 124–134 (2012).

14. Izvedbeni sklep Komisije o dovoljenjih za promet z zdravili za uporabo v humani medicini, ki vsebujejo zdravilno učinkovino »hidroksietilni škrob (HES), raztopine za infundiranje«, po oceni študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet v skladu s členom 107p Direktive 2001/83/ ES Evropskega parlamenta in Sveta. (2022) https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180717141702/dec_141702_sl.pdf

15. Hidroksietilškrob (HES): odločitev Evropske Komisije o začasnem odvzemu dovoljenj za promet raztopinam za infundiranje, ki vsebujejo HES, in možnost uporabe nadaljnjih 18 mesecev. (2022) https://www.jazmp.si/2022/06/24/odlocitev-evropske-komisije-o-zacasnem-odvzemu-dovoljenj-za-promet-raztopinam-za-infundiranje-ki-vsebujejo-hidroksietilskrob-hes-in-moznost-uporabe-nadaljnjih-18-mesecev/

16. Marx G. et al. S3 Leitlinie Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-020.html (2020).

17. Kozek-Langenecker, S. A. et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. European Journal of Anaesthesiology vol. 34 332–395 Preprint at https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630 (2017).

18. Joosten, A. et al. Hydroxyethyl starch for perioperative goal-directed fluid therapy in 2020: A narrative review. BMC Anesthesiology vol. 20 Preprint at https://doi.org/10.1186/s12871-020-01128-1 (2020).

19. Giglio, M. T., Marucci, M., Testini, M. & Brienza, N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Anaesthesia vol. 103 637–646 Preprint at https://doi.org/10.1093/bja/aep279 (2009).

20. Rollins, K. E. & Lobo, D. N. Intraoperative goal-directed fluid therapy in elective major abdominal surgery : A meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of Surgery 263, 465–476 (2016).

21. Joosten, A. et al. Crystalloid versus Colloid for Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy Using a Closed-loop System: A Randomized, Double-blinded, Controlled Trial in Major Abdominal Surgery. Anesthesiology 128, 55–66 (2018).

22. Lewis, S. R. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database of Systematic Reviews vol. 2018 Preprint at https://doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub7 (2018).

23. Joosten, A. et al. Long-term Impact of Crystalloid versus Colloid Solutions on Renal Function and Disability-free Survival after Major Abdominal Surgery. Anesthesiology 130, 227–236 (2019).

24. Kammerer, T. et al. No Differences in Renal Function between Balanced 6% Hydroxyethyl Starch (130/0.4) and 5% Albumin for Volume Replacement Therapy in Patients Undergoing Cystectomy: A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology 128, 67–78 (2018).

25. Futier, E. et al. Effect of Hydroxyethyl Starch vs Saline for Volume Replacement Therapy on Death or Postoperative Complications among High-Risk Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: The FLASH Randomized Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association 323, 225–236 (2020).



42

ŽIVČNO-MIŠIČNA BLOKADA: STATE-OF-THE-ART

NEUROMUSCULAR BLOCK: STATE-OF-THE-ART

AVTOR:

Dušan Mekiš

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

E-Mail: dmekis.dm@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
živčno mišični blok; mišični relaksanti; *živčno mišični nadzor*; splošna anestezija; pooperativni zaostal živčno mišični blok

IZVLEČEK
Od leta 1942 se v klinični medicini mišični relaksanti uporabljajo na področju anesteziologije, reanimatologije in intenzivne medicine. Farmakologi in anesteziologi so v iskanju idealnega mišičnega relaksanta v klinično uporabo vpeljali številne mišične relaksante, ki se med seboj razlikujejo v farmakokinetiki in farmakodinamiki. Na podlagi pregleda svetovne literature so v prispevku predstavljene smernice za klinično uporabo mišičnih relaksantov. Uporaba mišičnih relaksantov je priporočena za izboljšanje težavnega predihavanja z obrazno masko, za olajšavo vstavitve dihalne cevke, za optimizacijo pogojev za izvedbo operacije, za izboljšanje parametrov umetnega predihavanja, za zmanjšanje porabe kisika, za preprečevanje drgetanja med terapevtsko hipotermijo in za preprečevanje porasta znotraj-lobanjskega pritiska zaradi kašljanja ali napenjanja med mehaničnim predihavanjem. Uporaba živčno mišičnega nadzora je zelo priporočena, saj omogoča natančno vodenje globine živčno mišičnega bloka med zdravljenjem z mišičnim relaksanti ter uspešno prekinitev živčno mišičnega bloka. Pri vseh bolnikih, ki so zdravljeni z mišičnimi relaksanti, mora biti živčno mišični blok nadzorovan s kvantitativno metodo živčno-mišičnega nadzora. Na podlagi rezultatov meritev je potrebno odmerjati potreben odmerek mišičnega relaksanta in ob prekinitvi bloka odmeriti ustrezen odmerek antagonista (sugamadeksa ali neostigmina) za doseganja razmerja TOF (ang. train of four) stimulacije ≥ 0,9 pred odstranitvijo dihalne cevke.

KEYWORDS:
neuromuscular block; muscle relaxants; neuromuscular monitoring; general anesthesia; postoperative residual neuromuscular block

ABSTRACT
Since 1942, muscle relaxants have been used in clinical medicine in the fields of anesthesiology, resuscitation, and intensive care. In search of the ideal muscle relaxant, pharmacologists and anesthesiologists have introduced a number of muscle relaxants into clinical use, which differ in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Based on a review of the literature, this paper represents guidelines for the clinical use of muscle relaxants. The clinical use of the muscle relaxants is recommended to improve difficult facemask ventilation, to facilitate the orotracheal intubation, to optimize the surgical conditions, to improve the mechanical ventilation parameters, to reduce the oxygen consumption, to prevent shivering during the therapeutic hypothermia and to prevent increase of the intracranial pressure due to coughing or straining during mechanical ventilation in patients with severe head trauma. The use of the quantitative neuromuscular monitoring is highly recommended, as it allows precise management of the depth of the neuromuscular blockade during treatment with the muscle relaxants and the successful termination of the neuromuscular block. In all patients who are treated with muscle relaxants, neuromuscular blockade should be monitored by quantitative neuromuscular monitoring. Based on the measurement results, the required dose of muscle relaxant should be applied and also the appropriate dose of sugammadex or neostigmine should applied out to reverse neuromuscular blockade and to achieve a train-of-four ratio ≥ 0.9 prior to removal of the tracheal tube.

UVOD

Mišični relaksanti (MR) so kvartarne amonijeve spojine, ki blokirajo prevajanje akcijskega potenciala preko motorične ploščice, kar povzroči paralizo prečno progastih mišic. Kurare je bil prvi MR uveden v klinično uporabo leta 1942 (1). Farmakologi in anesteziologi so v iskanju idealnega MR v klinično uporabo vpeljali številne MR, ki se med seboj razlikujejo v farmakokinetiki in farmakodinamiki (2).

KLINIČNA UPORABA MR

V klinični medicini se MR uporabljajo na področju anesteziologije, reanimatologije in intenzivne medicine. Združenje za intenzivno medicino (angl. Society of Critical Care Medicine) in Francosko anesteziološko združenje (fr. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) sta po pregledu strokovne literature prenovili smernice za uporabo MR (3, 4):

- **Olajšanje predihavanja z obrazno masko:** pri težavnem predihavanju z obrazno masko se priporoča uporabo MR za izboljšanje predihavanja bolnika (4).

- **Olajšanje vstavitve supraglotičnega pripomočka za oskrbo dihalne poti:** rutinska uporaba MR za olajšanje vstavitve supraglotičnega pripomočka za oskrbo dihalne poti ni priporočena, potrebno pa je uporabiti ustrezne odmerke hipnotika in opijata. Kadar se oskrba dihalne poti s supraglotičnim pripomočkom zaplete s krčem mišic žrela in grla je priporočena uporaba leptosukcina v odmerku 1 mg/kg t.t. (telesna teža) in pri otrocih še atropin v odmerku 0,02 mg/kg t.t. (4).

- **Olajšanje vstavitve dihalne cevke:** uporaba MR s hitrim nastopom učinka, izboljša pogoje za vstavitev dihalne cevke in zmanjša tveganje za poškodbo zgornje dihalne poti, zato je njihova uporaba zelo priporočena (4, 5). O uporabi živčno mišičnega nadzora (ŽMN) pri vstavitvi dihalne cevke so mnenja deljena. V kolikor se uporabi ŽMN je potrebno, namesto mišice adductor pollicis izbrati mišici corrugator supercili ali orbicularis oculi, ki sta primerljivo občutljivi na MR kot mišice žrela in grla. V kliničnih pogojih vstavitve dihalne cevke je enostavneje izbrat primeren MR in pravilen odmerek (2-3 kratni 95% efektivni odmerek [ang. effective dose - ED_{95}] ter počakati povprečni čas do nastopa učinka MR (4).

- Pri bolnikih s povečano t.t., ki imajo indeks telesne mase (ITM) večji od 40 kg/m^2 se zelo priporoča uporaba sukcinilholina v odmerku 1 mg/kg dejanske t.t., kar omogoči dobre pogoje za vstavitev dihalne cevke (4). Bolniki z mišičnimi distrofijami in opečenci so rezistentni na delovanje nedepolarizirajočega MR, zato je nastop učinka počasnejši (6).

- **Olajšanje vstavitve dihalne cevke pri nujni vstavitvi dihalne cevke:** pri nujni vstavitvi dihalne cevke (angl. Rapid Sequence Induction and Intubation – RSII) je priporočena uporaba MR (4). Za RSII se lahko uporabita sukcinilholin ali rokuronij. Sukcinilholin ima hitrejši nastop učinka, ki traja v povprečju 8 do 12 minut z veliko individualno variabilnostjo ter z večimi resnimi stranskimi učinki (npr. aritmije, srčni zastoj, rabdomiolizo, hiperkaliemijo itd.) (7). Rokuronij ima počasnejši nastop učinka in srednje dolgo delujoč učinek, ki pa ga lahko z odmerkom sugamadeksa 16 mg/kg dejanske t.t. prekinemo v povprečju v 4,7 minutah (8, 9). Pri primerjavi pogojev za vstavitev dihalne cevke ob uporabi rokuronija v odmerku 4-kratnega ED_{95} (1,2 mg/kg t.t.) pa ni bilo več klinično pomembne prednosti sukcinilholina pri orotrahealni vstavitvi dihalne cevke, zato je uporaba rokuronija priporočena (4, 10-15).

- **Optimizacija pogojev za izvedbo operacije:** uporaba MR je zelo priporočena za doseganje globokega živčno mišičnega bloka (ŽMB), ki optimizira pogoje za izvedbo operacije, kar zmanjša tveganje za intra-operativne in pooperativne zaplete. (4, 16). Globok ŽMB omogoča tudi vzdrževanje intra-abdominalnega pritiska med 10 in 12 mm Hg, s čimer se omeji vpliv povečanega intra-abdominalnega pritiska na delovanje obtočil in dihal (17, 18). Globok ŽMB je zelo priporočen pri operacijah v trebušni votlini, pri operacijah vratu in grla ter pri robotski kirurgiji (4, 19).

- Pri bolnikih se priporočajo odmerki MR na idealno t.t,, ki se nato individualno prilagajajo bolniku na podlagi ŽMN. Pri bolniki z ledvičnimi in jetrnimi obolenji se priporoča uporaba benzilkinolonskih MR (4).

- Magnezij v odmerku 50 mg/kg t.t. pred uvodom v anestezijo zniža ED_{95} MR, zato se lahko za 20% zmanjša odmerek MR v uvodu v anestezijo in pri vzdrževanju globokega ŽMB. Ob uporabi magnezija za potenciranje ŽMB se priporoča ŽMN in antagonizacija bloka s sugamadeksom (20, 21).

- **Izboljšanje parametrov umetnega predihavanja in zmanjšanje porabe kisika:** uporaba MR je priporočena za izboljšanje parametrov umetnega predihavanja bolnikov z dihalno odpovedjo in ARDS (angl. acute respiratory distress syndrome) (22, 23). Priporoča se uporabo MR v odmerku na idealno t.t ter v obliki neprekinjene infuzije (3, 15).

- Zdravljenje z MR prepreči tveganje za neželeno odstranitev dihalne cevke, olajša obračanje bolnika v trebušno lego in predihavanje bolnika v trebušni legi. MR zmanjšajo dihalno delo in porabo kisika (3, 15).

- **Zdravljenje astmatičnega statusa:** rutinska uporaba MR za zdravljenje astmatičnega statusa ni priporočena, vsekakor pa je potrebno intenzivno zdravljenje prilagoditi bolnikovi klinični sliki (15).

- **Preprečevanje drgetanja:** priporočena je uporaba MR za preprečevanje drgetanja med terapevtsko hipotermijo po srčnem zastoju (15).

- **Preprečevanje porasta znotraj-lobanjskega pritiska:** MR pri bolnikih s hudo poškodbo možganov in povečanim znotraj lobanjskim pritiskom lahko preprečijo dodatni porast znotraj lobanjskega pritiska in povečanje možganskega edem zaradi kašljanja ali napenjanja med mehaničnim predihavanjem (15).

Rokuronij trenutno izpolnjuje največ kriterijev idealnega MR, zato je trenutno najpogosteje uporabljan MR v klinični medicini. Žal se rokuronijeve ugodne farmakokinetske lastnosti pri bolnikih starejših od 80 let spremenijo tako, da se podaljša čas nastopa učinka in iz srednje dolgo delujočega se spremeni v dolgo delujoči MR (24, 25).

NADZOR ŽIVČNO MIŠIČNEGA PRENOSA

Intraoperativna uporaba ŽMN je zelo priporočena, saj omogoča natančno vodenje globine ŽMB med operacijo ter uspešno prekinitev ŽMB in varno odstranitev dihalne cevke (4). Anesteziološko združenje Velike Britanije in Irske je v zadnjih smernicah leta 2021 ŽMN uvrstilo med obvezen del monitoriranja bolnika med splošno anestezijo, pri kateri so bili uporabljeni MR (26).

Priporočena je rutinska uporaba supranormalne stimulacije ulnarnega živca in kvantitativne meritve odgovora mišice adductor pollicis na TOF (ang. train of four) stimulacijo, pri katerih izmerimo razmerje med prvim (T_1) in četrtim (T_4) mišičnim odgovorom (razmerje T_1/T_4; angl. train of four ratio – TOFR) ter pri globokem bloku

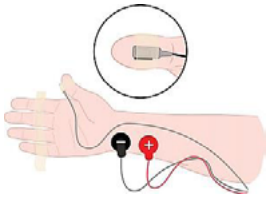
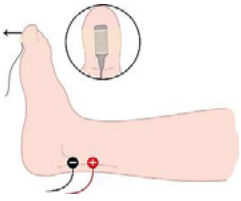
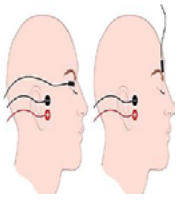
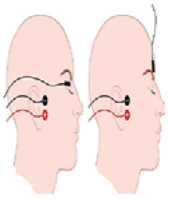
odgovor na PTC stimulacijo (angl. post tetanic count) (slika 1a; 27). Kvantitativne meritve mišičnega odgovora se lahko izpeljejo s pomočjo različnih fizikalnih principov, ki so (28-30): akceleromiografija (TOFscan Drager Technologies, TOF-Watch SX Organon, Stimpod™), mehanomiografija, kinemiografija, elektromiografija (TwichView™, GE-NMT, Tetragraph™), kompresomiografija (Tof.Cuff™), fonomiografija.

Trenutno so najbolj uporabljani monitorji za nadzor živčno mišičnega prenosa, ki temeljijo na akceleromiografiji, ki precenijo izmerjene vrednosti TOF, vendar sedaj prihajajo v klinično uporabo monitorji na temelju elektromiografije, ki jih odlikuje večja natančnost in zanesljivost (31, 32). Rezultati nadaljnjih raziskav in primerjav natančnosti monitorjev ŽMN bodo potrdili ali zavrnili njihovo klinično uporabnost.

Alternativni položaji elektrod in senzorjev za nadzor živčno mišičnega prenosa so:

- stimulacija ulnarnega živca (lat. nervus ulnaris) in kvantitativne meritve odgovora palčne pritezalke (lat. musculus adductor pollicis; slika 1a),
- stimulacija zadnjega tibialnega živca (lat. nervus tibialis posterior) in kvantitativne meritve odgovora kratke palčne upogibalke (lat. musculus flexor hallucis brevis; slika 1b),
- stimulacija obraznega živca (lat. nervus facialis) in kvantitativne meritve odgovora krožne očesne mišice (lat. musculus orbicularis oculi; slika 1c),
- stimulacija obraznega živca (lat. nervus facialis) in kvantitativne meritve odgovora mišice corrugator supercili (lat. musculus corrugator supercili; slika 1d).

Slika 1: Različni položaji elektrod in senzorjev za nadzor živčno mišičnega prenosa (28). ŽMN je še posebej priporočen pri bolnikih z živčno mišičnimi boleznimi. (4).

a.	b.	c.	d.
			
Stimulacija:	**Stimulacija:**	**Stimulacija:**	**Stimulacija:**
nervus ulnaris	nervus tibialis posterior	nervus facilais	nervus facilais
Motorični odgovor:	**Motorični odgovor:**	**Motorični odgovor:**	**Motorični odgovor:**
musculus adductor pollicis	musculus flexor hallucis brevis	musculus orbicularis oculi	musculus corrugator supercili

PREKINITEV ŽIVČNO MIŠIČNEGA BLOKA

Vsi klinični testi za ocenjevanje učinkovite prekinitve ŽMB imajo nizko senzitivnost (10 – 30%) in nizko pozitivno napovedno vrednost (< 50%), zato na njihovi osnovi ni mogoče izključiti zaostale ŽMB. Za učinkovito prekinitev ŽMB je potrebno kvantitativne meritve odgovora mišice na TOF stimulacijo izpeljati na mišici, ki

je zelo občutljiva na MR ter pri kateri se prenos preko motorične plošče zelo počasi normalizira. Priporoča se TOF stimulacija ulnarnega živca ter kvantitativne meritve odgovora mišice palčne pritezalke (lat. musculus adductor pollicis). Kriterij za dobro prekinitev bloka je TOFR > 0,9 (4). Za prekinitev ŽMB se lahko uporabita neostigmin ali sugamadeks.

Neostigmin

Pred uporabo neostigmina v odmerku 40 – 50 – 70 mcg/kg idealne t.t. se priporoča spontana povrnitev mišične aktivnost do izzvanih vseh 4 odgovorov na TOF stimulacijo (33). Do zadovoljive antagonizacije bloka z razmerjem TOF > 0,9 pride pri intravenski splošni anesteziji v povprečju po 5 minutah, medtem, ko je čas pri inhalacijski anesteziji v povprečju 10 minut, vendar je lahko pri posameznih bolnikih ta čas bistveno daljši, tudi do 30 minut (4, 34).

Sugamadeks

Odmerek sugamadeksa je potrebno prilagoditi idealni t.t. in globini ŽMB izmerjeni s kvantitativnimi meritvami:

- plitek blok (TOF = 4) – 1 mg/ kg t.t. sugamadeksa
- zmeren blok (TOF = 1 - 3) – 2 mg/ kg t.t. sugamadeksa
- globok blok (TOF = 0, PCT = ≥ 1) – 4 mg/ kg t.t. sugamadeksa
- zelo globok blok (TOF = 0, PCT = 0) – 16 mg/ kg t.t. sugamadeksa

Ustrezen odmerek sugamadeksa v 2–3 minutah hitro in popolno prekine tudi zelo globoko ŽMB ter zmanjša tveganje za zaostali ŽMB (35-40). Pred odstranitvijo dihalne cevke je potrebno učinek sugamadeksa preveriti s kvantitativnimi meritvami odgovora mišice na TOF stimulacijo. Uporaba sugamadeksa omogoča tudi hitrejši pretok bolnikov iz operacijske dvorane v enoto za pooperativno okrevanje in za tem na oddelek (41).

Sugamadeks se priporoča pri bolnikih z živčno mišičnimi boleznimi, s povečano t.t., z motnjami srčnega ritma in z boleznimi dihal (4, 42-44). Sugamadeks je v enakih odmerkih kot pri odraslih priporočen tudi pri otrocih starejših od dveh let, medtem ko ga je pri mlajših otrocih in dojenčkih potrebno uporabljata skrajno previdno, saj ni dovolj kliničnih podatkov o njegovem delovanju v tem starostnem obdobju (45).

Edini argument, ki pa ni strokovni temveč ekonomski, proti širši uporabi sugamadeksa, je njegova cena, kar pa ne more in ne sme prevladati nad varnostjo bolnika med anesteziološko oskrbo (46).

ZAPLETI UPORABE MR

Anafilaktična reakcija

MR so povzročitelji približno polovice vseh anafilaktičnih reakcij v perioperativnem obdobju z incidenco 5 – 10 na 100.000 bolnikov, vendar po poročanju francoskega centra za farmakovigilanco (fr. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) je samo za 42% reakcij dokazana anafilaktična reakcija s porastom triptaze in pozitivnim kožnim testom; 58% je bilo anafilaktoidnih reakcij (4). Med MR imata najvišjo incidenco anafilaktičnih reakcij leptosukcin s 7,5 reakcij na 100.000 bolnikov in rokuronij z 4,15 reakcij na 100.000 bolnikov, medtem ko se pri ostalih MR incidenca giblje med 0,17 in 0,36 reakcij na 100.000 bolnikov (4).

Zaostali živčno mišični blok

Dvanajst let po prvi klinični uporabi MR Beecher in Todd v svoji multicentrični raziskavi ugotavljata, da uporaba MR kar šestkrat poveča tveganje za smrt v perioperativnem obdobju (47).

Zaostali ŽMB z razmerjem TOF < 0,9 je najpogostejši zaplet uporabe MR z incidenco 40-64% (48) ali 2-89% (49). Posledice ŽMB so večja morbiditeta in mortaliteta v prvih štiriindvajsetih urah po operaciji, povečano tveganje za aspiracijo, povečano tveganje za respiratorne zaplete in pljučnice ter poznejši odpust iz enote za pooperativni nadzor (4).

Uporaba ŽMN in prekinitev bloka z neostigminom močno zmanjša tveganje za nastanek zaostalega ŽMB ter zniža incidenco na 3,3%, medtem ko uporaba ŽMN in prekinitev bloka z sugamadeksom v priporočenih odmerkih skoraj popolnoma izniči tveganje za nastanek zaostalega ŽMB (50).

Raval s sodelavci ugotavlja po pregledu 58 raziskav z 25.277 vključenimi bolniki povprečno vrednost incidence zaostalega ŽMB 30% z razponom 0-95%. Najnižja incidenca (0-16%) je bila ugotovljena pri bolnikih, ki so dobili sugamadeks za prekinitev ŽMB, višja (3,5-90,5%) je bila pri bolnikih, ki so dobili neostigmin, in najvišja (15-89%), pri bolnikih, ki niso dobili nobene učinkovine za prekinitev ŽMB (49).

Vendar rezultati raziskav ne podpirajo v celoti dejstev iz nemških smernic za uporabo MR (10). V retrospektivni POPULAR raziskavi Kirmeierjeve in sodelavcev, ki je zajela 22.803 bolnikov v 211 evropskih bolnišnicah ugotavljajo, da MR ne glede na vrsto in odmerek povečajo tveganje za pooperativne zaplete delovanja dihal iz 7,6% na 8,4% (51). Ker niti uporaba ŽMN, niti uporaba učinkovin za prekinitev ŽMB ne zmanjša povečanega tveganja za pooperativne zaplete delovanja dihal, raziskovalci priporočajo izogibanje uporabe MR pri manjših operativnih posegih in uporabo supraglotičnih pripomočkov za oskrbo dihalne poti (10). Na podlagi ponovne analize podatkov POPULAR raziskave Blobner in sodelavci priporočajo dvig meje TOFR izmerjenega na mišici palčne pritezalke (lat. musculus adductor pollicis) na > 0,95 pred odstranitvijo dihalne cevke (52).

Pri vseh bolnikih, ki so zdravljeni z MR, mora biti ŽMB med anestezijo nadzorovan s kvantitativno akceleromiografijo na mišici palčne pritezalke (lat. musculus adductor pollicis) ter na podlagi rezultatov meritev določen odmerek sugamadeksa, saj takšen pristop zmanjša incidenco zaostalega **ŽMB iz 32% na 1,6% (53). Poleg zaostalega ŽMB ima starost bolnika zelo močan vpliv na incidenco zapletov delovanja dihal v pooperativnem obdobju (54).**

Sindrom mišične slabosti po intenzivnem zdravljenju

Sindrom mišične slabosti po intenzivnem zdravljenju (angl. intensive care unit acquired weakness - ICUAW) zajema različne patofiziološke entitete: polineuropatija kritično bolnih (angl. critical illness polyneuropathy), miopatija kritično bolnih (angl. critical illness myopathy) in neuromiopatija kritično bolnih (angl. critical illness neuromyopathy). Vzroki za nastanek ICUAW so različni, eden izmed njih je tudi uporaba MR pri intenzivnem zdravljenju (15).

PRIHODNJI RAZVOJ MR

Razvoj novih MR poteka v smeri iskanja novega MR s farmakokinetičnim profilom sukcinilholina, brez stranskih učinkov in z možnostjo takojšnje prekinitve učinka. Predklinične raziskave potekajo na spojinah z imenom klorofumarati, kot so gantakurij, CW002 in CW011. Klorofumarati imajo želen farmakokinetičen profil, njihov delovanje pa se hitro prekine z L-cisteinom. Na področju antidotov raziskave potekajo z adamgamadeksom, ki inaktivira tako steroidne, kot tudi benzilizokinolonske MR (55).

ZAKLJUČEK

Pred začetkom zdravljenja bolnika z MR je potrebno zagotoviti ustrezen nivo sedacije in analgezije. Pri vseh bolnikih, ki so zdravljeni z MR, mora biti ŽMB nadzorovan s kvantitativnim nevromišičnim monitorjem ter na podlagi rezultatov meritev določiti potreben odmerek mišičnega relaksanta in ob prekinitvi bloka aplicirati ustrezen odmerek sugamadeksa ali neostigmina za doseganja TOFR ≥ 0,9 pred odstranitvijo dihalne cevke.

LITERATURA / REFERENCES

1. Griffith HR, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. Anesthesiology 1942, Vol. 3, 418–420.

2. Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer Neuromuscular Blocking Agents How do They Compare with Established Agents? Drugs. 2001; 61(7): 919-42.

3. Murray MJ, DeBlock HF, Erstad BL, Gray AW Jr, Jacobi J et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: 2016 update-executive summary. Am J Health Syst Pharm. 2017; 74(2): 76–8.

4. Plaud B, Baillard C, Bourgain JL, Bouroche G, Desplanque L et al. Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia. Anaesth Crit Care Pain Med. 2020; 39(1): 125-142.

5. Lundstrøm LH, Duez CHV, Nørskov AK, Rosenstock CV, Thomsen JL et al . Effects of avoidance or use of neuromuscular blocking agents on outcomes in tracheal intubation: a Cochrane systematic review. Br J Anaesth. 2018; 120(6): 1381-1393.

6. Mørk EL, Kristensen ML, Stokholm JB, Soderstrom CM,Madsen MV et al. Resistance towards nondepolarising muscle relaxants: prolonged onset time. A systematic review. Eur J Anaesthesiol. 2019; 36: 477–485.

7. Dhonneur G, Kirov K, Slavov V, Duvaldestin P. Effects of an intubating dose of succinylcholine and rocuronium on the larynx and diaphragm: an electromyographic study in humans. Anesthesiology. 1999; 90: 951–5.

8. Sørensen MK, Bretlau C, Gatke MR, Sørensen AM, Rasmussen LS. Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine: a randomized trial. Br J Anaesth. 2012; 108: 682–9.

9. Naguib M. Sugammadex: Another Milestone in Clinical Neuromuscular Pharmacology, Anesth & Analg. 2007; 104: 575-81.

10. Tran DTT, Newton EK, Mount VAH, Lee JS, Welles GA et al.. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 10.

11. Perša L, Kamenik M, Krčevski Škvarč N, Mekiš D. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence intubation in patients with bowel obstruction. Signa Vitae. 2019; 15; 52-58.

12. Guihard B , Chollet-Xémard C, Lakhnati P , Vivien B , Broche C et al. Effect of Rocuronium vs Succinylcholine on Endotracheal Intubation Success Rate Among Patients Undergoing Out-of-Hospital Rapid Sequence Intubation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019; 322: 2303-2312.

13. Yuan H, Zhang S, Yin L, Luo T, Zhang R et al. The safety of high-dose rocuronium bromide in general anesthesia for spinal surgery and its effects on muscle relaxation. Am J Transl Res. 2021;1 3: 8110-17.

14. Li G, Cheng L, Wang J. Comparison of Rocuronium with Succinylcholine for Rapid Sequence Induction Intubation in the Emergency Department: A Retrospective Study at a Single Center in China. Med Sci Monit. 2021; 14: e928462.

15. Renew JR, Ratzlaff R, Hernandez-Torres V, Brull SJ, Prielipp RC. Neuromuscular blockade management in the critically Ill patient. J Intensive Care. 2020; 24; 8: 37.

16. Kopman AF, Naguib M. Laparoscopic surgery and musclerelaxants: is deep block helpful? Anesth Analg. 2015; 120: 51-8.

17. Fuchs-Buder T, De Robertis E, Brunaud L. Neuromuscular block in laparoscopic surgery. Minerva Anestesiol. 2018; 84: 509-514.

18. Fuchs-Buder T, Schmartz D, Baumann C, Hilt L, Nomine-Criqui C, et al. Deep neuromuscular blockade improves surgical conditions during gastric bypass surgery for morbid obesity: A randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2019; 36: 486-493.

19. Sun Y, Wu Z, Wang Q, Chen R, Sun S et al. Sugammadex, the Guardian of Deep Muscle Relaxation During Conventional and Robot-Assisted Laparoscopic Surgery: A Narrative Review Drug Des Devel Ther. 2021; 15: 3893-3901.

20. Fuchs-Buder T, Czarnetzki C, Tassonyi E. Peri-operative administration of magnesium and its neuromuscular consequences. Eur J Anaesthesiol. 2021; 38: 333–334.

21. Han J, Jeon YT, Ryu JH, Koo CH, Nam SW et al. Effects of magnesium on the dose of rocuronium for deep neuromuscular blockade. A randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2021; 38: 432–437.

22. Chaves-Cardona H, Hernandez-Torres V, Kiley S, Renew J. Neuromuscular blockade management in patients with COVID-19. Korean J Anesthesiol. 2021; 74(4): 285-292.

23. Rubulotta, F, Soliman-Aboumarie H, Filbey K, Geldner G, Kuck K et al. Technologies to Optimize the Care of Severe COVID-19 Patients for Health Care Providers Challenged by Limited Resources, Anesth & Analg. 2020; 131: 351-364.

24. Schmartz D, Sghaier R, Bernard P, Fils JF, Fuchs-Buder T. Neuromuscular block in patients 80 years and older: a prospective, controlled study. BMC Anesthesiol. 2021; 21(1): 225.

25. Bjerring C, Vested M, Arleth T, Eriksen K, Albrechtsen C et al. Onset time and duration of action of rocuronium 0.6 mg/kg in patients above 80 years of age: A comparison with young adults. Acta Anaesthesiol Scand. 2020; 64(8): 1082-1088.

26. Klein AA, Meek T, Allcock E, Cook TM, Mincher N et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. Anaesthesia. 2021; 76(9): 1212-1223.

27. Naguib M, Brull SJ, Kopman AF et al. Consensus statement on perioperative use of neuromuscular monitoring. Anesthesia and Analgesia 2018; 127: 71–80.

28. Naguib M, Brull SJ, Johnson KB. Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring Anaesthesia. 2017; 72 Suppl 1: 16-37.

29. Murphy GS. Neuromuscular Monitoring in the Perioperative Period. Anesth Analg. 2018;126(2): 464-468.

30. Duțu M, Ivașcu R, Tudorache O, Morlova D, Stanca A et al. Neuromuscular monitoring: an update. Rom J Anaesth Intensive Care. 2018; 25(1): 55-60.

31. Lee W. latest trend in neuromuscular monitoring: return of the electromyography. Anesth Pain Med. 2021; 16(2): 133-137.

32. Bowdle A, Bussey L, Michaelsen K , Jelacic S, Nair B et al. A comparison of a prototype electromyograph vs. a mechanomyograph and an acceleromyograph for assessment of neuromuscular blockade. Anaesthesia. 2020; 75(2): 187-195.

33. Thilen SR, and Bhananker SM. Qualitative neuromuscular monitoring: How to optimize the use of a peripheral nerve stimulator to reduce the risk of residual neuromuscular blockade. Curr Anesthesiol Rep. 2016; 6: 164–169.

34. Kim KS, Cheong MA, Lee HJ, Lee JM. Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. Anesth Analg. 2004; 99: 1080-5.

35. Wang JF, Zhao ZZ, Jiang ZY, Liu HX, Deng XM. Influence of sugammadex versus neostigmine for neuromuscular block reversal on the incidence of postoperative pulmonary complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. Perioper Med (Lond). 2021; 10(1) :32.

36. Honing GHM, Martini CH, Bom A, van Velzen M, Niesters M. Safety of sugammadex for reversal of neuromuscular block. Expert Opin Drug Saf. 2019; 18(10): 883-891.

37. Carron M, Zarantonello F, Tellaroli P, Ori C. Efficacy and safety of sugammadex compared to neostigmine for reversal of neuromuscular blockade: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Anesthesia. 2016; 35: 1–12.

38. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 8(8): CD012763.

39. Togioka BM, Yanez D, Aziz MF, Higgins JR, Tekkali P et al. Randomised controlled trial of sugammadex or neostigmine for reversal of neuromuscular block on the incidence of pulmonary complications in older adults undergoing prolonged surgery. British Journal of Anaesthesia. 2020: 553e561.

40. Lee YJ, Oh AY, Koo BW, Han JW, Park JHet al. Postoperative residual neuromuscular blockade after reversal based on a qualitative peripheral nerve stimulator response: A randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2020; 37:196–202.

41. Carron M, Zarantonello F, Lazzarotto N, Tellaroli P, Ori C. Role of sugammadex in accelerating postoperative discharge: A meta-analysis. Journal of Clinical Anesthesia. 2017; 39: 38–44.

42. Tsukada S, Shimizu S, Fushimi K. Rocuronium reversed with sugammadex for thymectomy in myasthenia gravis A retrospective analysis of complications from Japan. Eur J Anaesthesiol. 2021; 38: 850–855.

43. Schieren M, Defosse J, Bohmer A, Wappler F. Gerbershagen Anaesthetic management of patients with myopathies. Eur J Anaesthesiol. 2017; 34: 641–649.

44. Požar Lukanović N, Dević D, Kandare R, Mekiš D, Novak Janković Vet al. Strokovno stališče Združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino o uporabi sugamadeksa. Zdrav Vestn. 2018; 87(5–6): 281–8.

45. Grigg E. Sugammadex and neuromuscular reversal: special focus on neonatal and infant populations. Curr Opin Anesthesiol. 2020; 33: 374–380.

46. Ashiru G, Carrington M. Sugammadex: routine use vs restrictive use. Br J Hosp Med. 2020; 81(6): 1-2.

47. Beecher HK, Todd DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthesias in ten institutions 1948-1952, inclusive. Ann Surg 1954; 140(1): 2-35.

48. Naguib M, Brull SJ, Johnson KB. Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. Anaesthesia. 2017; 72 (Suppl 1): 16–37.

49. Raval AD, Anupindi VR, Ferrufino CP, Arper DL, Bash LD et al. Epidemiology and outcomes of residual neuromuscular blockade: A systematic review of observational studies. J Clin Anesth. 2020; 66: 109962.

50. Unterbuchner C, Ehehalt K, Graf B. Algorithm-based preventive strategies for avoidance of residual neuromuscular blocks. Anaesthesist. 2019; 68(11): 744-54.

51. Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, Fagerlund MJ, Hoeft A et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. Lancet Respir Med. 2019; 7(2): 129-40.

52. Blobner M, Hunter JM, Meistelman C, Hoeft A, Hollmann, MW et al. Use of a train-of-four ratio of 0.95 versus 0.9 for tracheal extubation: an exploratory analysis of POPULAR data. Br J Anaesth. 2020; 124(1): 63-72.

53. Domenech G, Kampel MA, García Guzzo ME, Sánchez Novas D, Terrasa SA et al. Usefulness of intra-operative neuromuscular blockade monitoring and reversal agents for postoperative residual neuromuscular blockade: a retrospective observational study. BMC Anesthesiol. 2019;19(1): 143.

54. Thudium M, Kornilov E, Raczeck L, Boehm O. Pulmonary function decline in immediate postoperative period is not necessarily related to residual neuromuscular block. An observational study. Eur J Anaesthesiol. 2020; 37:1008–13.

55. Stauble CG, Blobner M. The future of neuromuscular blocking agents. Curr Opin Anesthesiol. 2020; 33: 490–498.



43

EFFECT OF MACHINE LEARNING GUIDED HEMODYNAMIC OPTIMIZATION ON INTRAOPERATIVE HYPOTENSION AND OUTCOMES IN MAJOR SURGERY

AUTHOR:

Jasminka Peršec

Clinical department for anesthesiology, reanimatology and intensive care medicine, University hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

Zagreb University School of dental medicine, Croatia

E-Mail: predstojnik.anest@kbd.hr

KEYWORDS:
intraoperative hypotension; hemodynamic monitoring; hypotension prediction index; thoracic surgery

SHORT SUMMARY:
One of the causes of increased perioperative morbidity and mortality is intraoperative hypotension. The »Hypotension Prediction Index« (HPI) is a novel hemodynamic monitoring tool that predicts episodes of hypotension before they occur.

ABSTRACT
There are 20 million major surgical procedures performed in Europe each year. It is estimated that 1-4% of these patients die and up to 15% have serious postoperative morbidity caused by adverse events that could have been prevented in more than one third of cases1. This represents a great opportunity to reduce surgical morbidity and mortality.

One of the causes of increased perioperative morbidity and mortality is intraoperative hypotension (IOH), considering its significant association with adverse events such as myocardial infarction, perioperative acute kidney injury and stroke2. IOH is surprisingly common and, depending on the definition, has an incidence range of 5 to 99%3.

Absolute threshold in defining IOH includes systolic blood pressure (SBP) less than 90 mmHg or mean arterial pressure (MAP) less than 65 mmHg, while a 20% reduction in baseline SBP or a 30% reduction in MAP represents the relative threshold. Most patients in noncardiac surgery experience at least one episode during which MAP decreases to <65 mmHg, and known causes are anesthetic drugs, preexisting comorbidities, and surgical manipulation4,5.

A recent randomized controlled trial reported that preventing intraoperative hypotension reduces the risk of postoperative organ dysfunction by about a quarter6. It is possible that the ability to recognize when a patient is likely to become hypotensive, as well as the pathophysiology of these events, may help the anesthesiologist act accordingly and hopefully improve patient outcomes.

The »Hypotension Prediction Index« (HPI) is a novel hemodynamic monitoring tool that predicts episodes of intraoperative hypotension before they occur. It has recently been shown that applying AcumenIQ (Edwards Lifesciences, Irvine, Ca, USA) HPI software algorithm on data obtained by invasive blood pressure monitoring sensor during noncardiac surgery enables earlier assessment of causes of impending hypotension and timely response to possible hemodynamic instability7.

HPI is based on machine learning analysis of database containing various arterial pressure trace waveforms extracted from previous monitored cases which preceded occurrence of hypotension (MAP < 65 mmHg) and it is presented as a non-dimensional number between 1-100 (%) which correlates with probability of occurrence of hypotension within minutes. When HPI > 90 is present, a secondary analysis screen with a systematic review of measured hemodynamic parameters related to preload, afterload and myocardial contractility is displayed and anesthesiologist uses measured data to optimize the patient's hemodynamics before hypotension occurs. Use of HPI compared to conventional arterial waveform analysis is linked to reduction of incidence and duration of hypotension when compared to arterial waveform analysis alone.8

According to analysis by Davies et al, HPI can predict intraoperative hypotension with high sensitivity and specificity (area under the receiver operating characteristic curve - AUROC 0.926 at 5 minutes, 0.895 at 10 minutes and 0.879 at 15 minutes before a hypotensive event)9. HPI has also shown its predictive ability in critically ill mechanically ventilated COVID-19 patients, with AUROC of 0.95 with median time from HPI > 90 to occurrence of hypotensive event of 3.93 minutes10, a time window that should give the attending physician enough time to act accordingly.

From a hemodynamic stability viewpoint, major thoracic surgery presents a challenge for the anesthesiologist due to preexisting comorbidities, patient positioning, one-lung ventilation and probable surgical manipulation of heart and major vessels.

Given the significant association between hypotension and postoperative complications and adverse outcomes, it seems likely that the damage can be mitigated by timely and appropriate intervention to reduce the occurrence and duration of intraoperative hypotension.

LITERATURA / REFERENCES

1. Dobson GP. Trauma of major surgery: A global problem that is not going away. International Journal of Surgery. 2020 Sep 1;81:47–54.

2. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. Anesthesiology. 2017 Jan 1;126(1):47–65.

3. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition: Literature Definitions Applied to a Retrospective Cohort Using Automated Data Collection. Anesthesiology. 2007 Aug 1;107(2):213–20.

4. Tritapepe L. Hypotension during surgery for high risk patients: cause or consequence of pathology? Minerva Anestesiol. 2013 Sep;79(9):978–90.

5. Cheung CC, Martyn A, Campbell N, Frost S, Gilbert K, Michota F, et al. Predictors of Intraoperative Hypotension and Bradycardia. The American Journal of Medicine. 2015 May 1;128(5):532–8.

6. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Oct 10;318(14):1346–57.

7. Wijnberge M, Geerts BF, Hol L, Lemmers N, Mulder MP, Berge P, et al. Effect of a Machine Learning–Derived Early Warning System for Intraoperative Hypotension vs Standard Care on Depth and Duration of Intraoperative Hypotension During Elective Noncardiac Surgery: The HYPE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1052–60.

8. Grundmann CD, Wischermann JM, Fassbender P, Bischoff P, Frey UH. Hemodynamic monitoring with Hypotension Prediction Index versus arterial waveform analysis alone and incidence of perioperative hypotension. Acta Anaesthesiol Scand. 2021 Nov;65(10):1404–12.

9. Davies SJ, Vistisen ST, Jian Z, Hatib F, Scheeren TWL. Ability of an Arterial Waveform Analysis-Derived Hypotension Prediction Index to Predict Future Hypotensive Events in Surgical Patients. Anesth Analg. 2020 Feb;130(2):352–9.

10. van der Ven WH, Terwindt LE, Risvanoglu N, Ie ELK, Wijnberge M, Veelo DP, et al. Performance of a machine-learning algorithm to predict hypotension in mechanically ventilated patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: a cohort study. J Clin Monit Comput. 2021


HR
ST-II
PVC 0
SpO2 99
Pulse 64

IZZIVI V PERIOPERATIVNI PREHRANI

CHALLENGES IN PERIOPERATIVE NUTRITION

AVTORJA:

Nada Rotovnik Kozjek[1,2] in Goran Jeglič[3]

[1]Oddelek za klinično prehrano, Onkološki Inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

[2]Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

[3]Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: nkozjek@onko-i.si

KLJUČNE BESEDE:
perioperativna prehrana; klinična prehrana; smernice, podhranjenost

KRATEK POVZETEK:
Pri velikih kirurških posegih sta dva od treh kirurških bolnikov podhranjena, zato je podhranjenost najpogosteje spregledan rizični dejavnik zapletov kiruškega zdravljenja. Znanja klinične prehrane so zato nujen del izobrazbe sodobnega anesteziloga.

IZVLEČEK
Vloga in pomembnost anesteziologa sta se v sodobni perioperativni medicini preoblikovali. Dandanes predstavlja enakovreden člen v integrirani multidisciplinarni obravnavi kirurškega bolnika od začetka do konca njegova zdravljenja, ki je osnovano na spoznanjih medicine podprte z dokazi. Cilj perioperativne medicine je optimizacija funkcionalnega in zdravstvenega stanja bolnika pred in med operativnim zdravljenjem, kar predstavlja enega izmed ključnih doprinosov k uspehu operativnega zdravljenja. Ker sta pri velikih operativnih posegih dva od treh kirurških bolnikov podhranjena in je perioperativna podhranjenost najpogosteje spregledan rizični dejavnik operativnega posega, so znanja klinične prehrane nujen del znanja sodobnega anesteziologa. V prispevku sta predstavljena pregled in sinteza sodobnih smernic in priporočil za perioperativno prehrano kirurških bolnikov.

KEYWORDS:
perioperative nutrition; clinical nutrition, guidelines; malnutrition

SHORT SUMMARY:
The evidence shows that two out of three surgical patients are malnourished and it represents the most frequently overlooked risk factor for surgery outcome. Therefore, the knowledge of clinical nutrition is a necessity for a modern anesthesiologist.

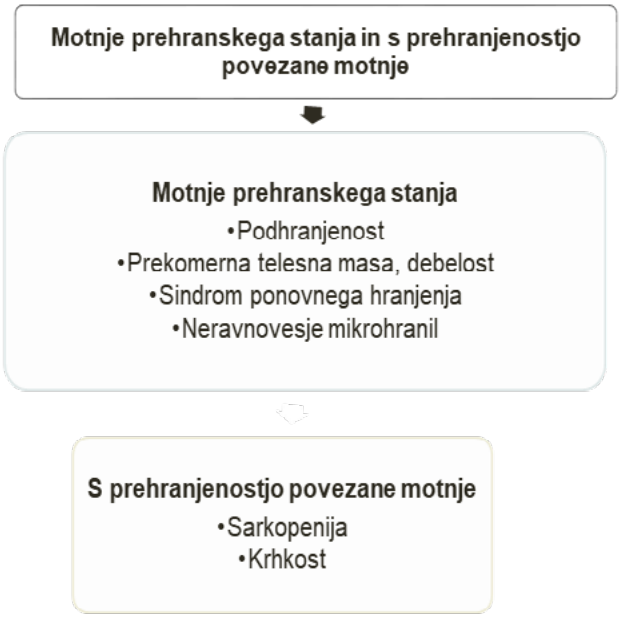
ABSTRACT
In modern perioperative medicine, the role and importance of the anesthesiologist are being redefined. The current role of an anestesiologist is fundamental to perioperative medicine as a coordinated, multidisciplinary care team model aimed at utilizing the best evidenced-based practice techniques. The goal of this model is to optimize patient health condition and functional capability before and during the surgery, which could significantly improve the rate of successful patient outcomes. Since the evidence shows that two out of three surgical patients are malnourished and that perioperative malnutrition is the most frequently overlooked risk factor for surgery, the knowledge of clinical nutrition is a necessity for a modern anesthesiologist. This article presents an overview and synthesis of modern guidelines and recommendations for perioperative nutrition of surgical patients.

UVOD
Prehransko stanje posameznika predstavlja ključno determinanto njegovega zdravja (1). To fiziološko izhodišče predstavlja strokovno osnovo za razumevanje pomena prehranskega stanja pred, med in po operativnem posegu. V preteklosti je bila namreč pri predoperativnem anesteziološkem pregledu večina pozornosti namenjena fiziološki (oceni delovanja srca, pljuč, jeter, oceni krvne slike itn.) in farmakološki (zdravila) optimizaciji kirurškega bolnika. Z razvojem stroke klinične prehrane in s prenosom teh znanj v perioperativno medicino pa

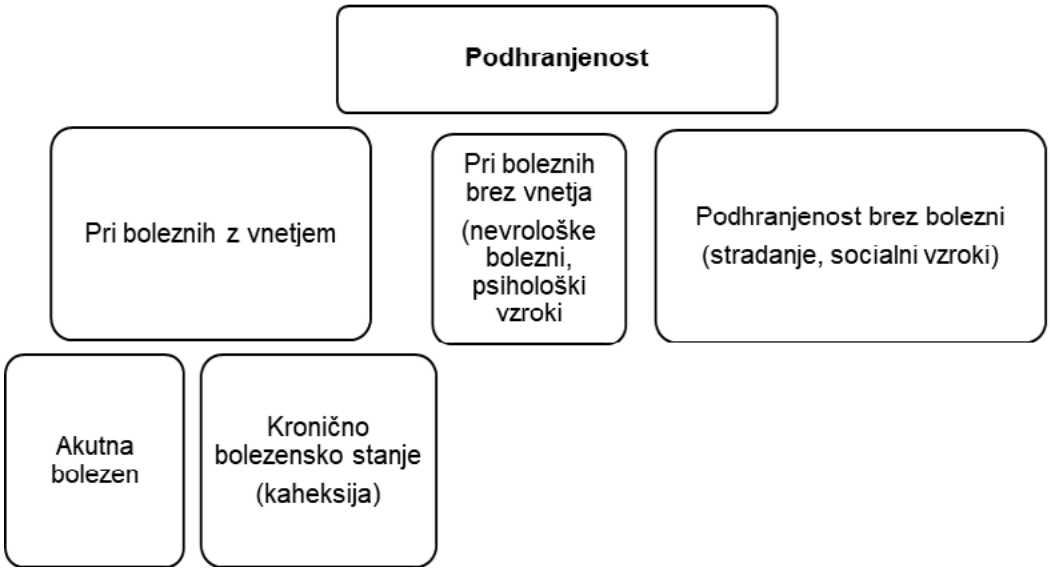
obravnava prehranskega in presnovnega stanja bolnika sodita med osnovne pristope k optimizaciji fiziološkega in zdravstvenega stanja bolnika (2). Strokovno področje klinične prehrane namreč osvetljujejo patofiziološke povezave med prehranskim in presnovnim stanjem ter fiziološkim delovanjem organizma ter tako predstavlja izhodišče za izboljšanje perioperativne prehranske podpore in terapije kirurških bolnikov (1,2).

Vpliv prehranskega stanja na delovanje organizma

Motnje prehranskega stanja (Slika 1), predvsem različne oblike podhranjenosti (Slika 2), povzročajo motnje v delovanju in strukturi večine organov in organskih sistemov v človeškem telesu (2). Kirurški bolniki imajo pogosto različne kronične bolezni in podhranjenost pri teh bolnikih pospešuje razvoj presnovnega stanja kaheksije (1). Za kahektično presnovo je značilna katabolna presnovna nastavitev, v ospredju je predvsem povečan katabolizem beljakovin in pospešena sinteza vnetnih proteinov. Ti procesi dodatno pripomorejo k presnovnemu stresu zaradi operativnega posega in tako predstavljajo negativni prognostični faktor operativnega izzida zdravljenja. K zapletom pri kirurških posegih in akutnih bolezenskih stanjih prispeva predvsem izguba puste mase. Zato predstavlja prepoznava prehranske ogroženosti, motenj prehranskega stanja in poznavanje terapevtskih ukrepov klinične prehrane nujno dodatno znanje v anesteziologiji. Zaradi podhranjenosti so namreč okvarjene imunske in kognitivne funkcije kirurškega bolnika, njegovo delovanje prebavil in skeletnih mišic ter celjenje ran (3,4,5). Srce in jetra lahko izgubijo tudi 30% njune običajne mase, zmanjšajo se tudi vranica, ledvici in trebušna slinavka. Visoko incidenco pljučnic pri podhranjenih kirurških bolnikih povzroča kombinacija oslabelosti mišic prsnega koša in imunska disfunkcija (6). Še posebej se negativni vpliv podhranjenosti in izgube puste telesne mase na perioperativni potek kirurškega zdravljenja izrazi pri stanju sarkopenične debelosti, ki je zelo pogosta pri starostnikih (7). Nedavna metaanaliza je prikazala da je pri pacientih z duktalnim karcinomom pankreasa, ki imajo sarkopenijo in sarkopenično debelost, preživetje bistveno slabše (HR 1.49, $p < 0.001$ and HR 2.01, $p < 0.001$) (8). Pri starejših kirurških bolnikih je poleg sarkopenije pogosto prisotna tudi krhkost, anoreksija zaradi staranja in prehranska krhkost (9,10,11). Zato je poznavanje prehranskega stanja starostnika ključen del njegove optimalne priprave na operativni poseg in vpliva na pooperativno zdravljenje (1, 2, 12).



Slika 1: Motnje prehranskega stanja.



Slika 2: Različne oblike podhranjenosti.

Vpliv motenj prehranskega stanja na izid operativnega zdravljenja

Klinična opažanja o negativnem vplivu motenj prehranskega stanja na perioperativne zaplete že dolgo potrjujejo znanstvene raziskave (13). Te nedvomno prikazujejo tudi, da je prehransko stanje posameznika pred in po operativnim posegom eden izmed ključnih dejavnikov preko katerega lahko učinkovito vplivamo na sam potek operativnega zdravljenja in na njegov izid (2).

Različne oblike podhranjenosti so najbolj proučevan in najbolj znan neodvisni napovedni dejavnik slabšega izhoda operativnega zdravljenja. Znano je, da ima podhranjen kirurški pacient višjo pooperativno umrljivost in obolevnost za različnimi bolezenskim stanji, dlje časa je hospitaliziran in pogosteje ponovno hospitaliziran (14). Zapleti kirurškega zdravljenja in daljši čas preživet v bolnišnicah pa ne zmanjšuje samo uspeha kirurškega zdravljenja in kvalitete življenja bolnikov temveč tudi močno povišajo stroške zdravstvene oskrbe tako v bolnišnicah, kot tudi kasneje, ko so bolniki doma (15,16).

Problem podhranjenosti vseh bolnikov, ne samo kirurških, je velik. Ameriški podatki kažejo, da je eden od treh hospitaliziranih bolnikov podhranjen (17,18). Največji je pri kirurških bolnikih z rakom in bolnikih, ki imajo večje operativne posege v trebuhu, med temi bolniki sta dva od treh pacientov podhranjena že preoperativno (19). Raziskav o vplivu motenj prehranskega stanja na izzid zdravljenja je v Sloveniji pri kirurških bolnikih malo, nedavna raziskava pri bolnikih na operativnem zdravljenju raka požiralnika je potrdila povezavo sarkopenije in miosteatoze s slabšim preživetjem teh bolnikov (20).

Sodobne kirurške smernice zato poudarjajo, da je podhranjenost tisti ključni napovedni predoperativni dejavnik tveganja, ki je povezan s slabšimi izzidi zdravljenja, na katerega lahko najbolj učinkovito vplivamo. Zato moramo bolnika ustrezno obravnavati na podlagi sodobnih strokovnih izhodišč klinične prehrane (21-23). Sistemsko uvajanje sodobnih strokovnih načel prioperativne prehrane torej predstavlja izziv sodobnega multidisciplinarnega področja perioperativne medicine, kjer ima pomembno vlogo tudi anesteziolog. Anesteziolog mora poznati strokovno področje klinične prehrane in biti sposoben prepoznati prehransko ogroženega kirurškega bolnika. Pri prehransko ogroženem bolniku je potrebno preko korakov diagnostičnega procesa prehranske obravnave opredeliti prehransko

stanje. Na ta način bo anesteziolog v perioperativno prehransko vodenje bolnika lahko uvedel strokovno osnovano prehransko podporo in terapijo ter pripomogel k izboljšanju uspeha kirurške terapije, preživetja in kvalitete življenja bolnikov ter zmanjšanju stroškov zdravstvene oskrbe. Zato je namen prispevka predstavitev trenutnih smernic in priporočil za perioperativno prehransko podporo in terapijo.

METODE

Za identifikacijo mednarodnih znanstvenih smernic in strokovnih priporočil za perioperativno prehrano kirurških bolnikov je bila uporabljena metoda iskanja v podatkovni bazi Pub med/Medline z uporabo ključne besede perioperativna prehrana (perioperative nutrition). Pri iskanju člankov so bili uporabljeni filtri »povzetek« (abstract), smernice za klinično prakso (practice guidelines), meta-analiza (meta analysis), sistematična pregledna analiza (systematic review), pregledni članek (review) in obdobje zadnjih 5 let (obdobje 2017 do 2022).

REZULTATI

Pri uporabi iskalnega kriterija perioperativna prehrana in dodatnem iskalnem filtru povzetek je bilo identificiranih 3541 člankov. Večina jih je bila objavljena v obdobju zadnjih 5 let (obdobje 2017 do 2022): 1661. Po dodatnih filtrih smernice in priporočila za klinično prakso je bilo identificiranih 27 člankov. Vse zadetke v zadnjih 5 letih smo dodatno identificirali tudi glede na uporabo iskalnih kriterijev: meta-analiza (meta analysis), sistematična analiza systematic review), pregledni članek (review) in v obdobju 2017 do 2022 identificirali 439 zadetkov. Po dodatni uporabi ključne besede podhranjenost (malnutrition), je bilo identificiramo 97 rezultatov. Po pregledu abstraktov smo identificirali 4 splošne mednarodne smernice za perioperativno prehrano kirurških bolnikov (21-24) in po drugem ključu dodatno 7 preglednih člankov v anesteziooloških revijah (25-32).

RAZPRAVA

Večina člankov na področju perioperativne prehrane je objavljena v zadnjih 5 letih. Veliko število objav odraža razvoj področja klinične prehrane in multidisciplinarnost perioperativne medicine, ki postaja posebno subspecialistično področje več kliničnih strok, predvsem kirurgije, anesteziologije in klinične prehrane (2, 3). Zadnja leta se razvija tudi strokovno spodročje »prehabilitacijske« medicine (2, 25,28). Namenjeno je optimiziciji fizioloških rezerv kirurškega bolnika preko rizičnih dejavnikov na katere lahko vplivamo pred kirurškim posegom ali drugim zdravljenjem . Prehabilitacija tako danes predstavlja že uveljavljen multimodalen pristop, ki dokazano izboljša izzid kirurškega zdravljenja in omogoča bolnikom čimbolj normalno vrnitev v vsakodnevno življenje. Med perioperativne dejavnike na katere lahko vplivamo sodijo predvsem prehrana, telesna dejavnost in psihološki dejavniki. Zato je v kirurških smernicah glavnih strokovnih združenj klinične prehrane, tako evropskega (ESPEN, ang. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) kot ameriškega (ASPEN, ang. American Society for Enteral and Parenteral Nutrition)) poudarjeno, da je potrebno pred operativnim posegom oceniti prehransko stanje kirurškega pacienta (2, 21-24). Podobno je tudi izhodišče za prehabilitalicijo in perioperativno prehrano bolnikov s strani anesteziološke stroke (25-32).

KIRURŠKE SMERNICE ZA KLINIČNO PREHRANO

ESPEN smernice in priporočila za klinično prehrano kirurških bolnikov ugotavljajo, da ima kirurški bolnik pogosto različne oblike podhranjenosti, sarkopenijo, kaheksijo, debelost in miosteatozo (2, 22, 23). Zato sta nujni prehranska ocena kirurškega bolnika in ustrezen prehranski ukrep pri kirurških bolnikih z motnjami prehranskega stanja že pred operativnim posegom. Na ta način se nadomesti energijski deficit in prepreči

dodatna izguba telesne mase. To omogoči optimizacijo prehranskega in presnovnega stanja ter funkcionalno zmogljivost pred kirurškim posegom. V perioperativni obravnavi kirurškega bolnika se je potrebno izogibati predvsem daljšim obdobjem nenadzorovanega stradanja. To je pomembno v preoperativnem obdobju in med potekom zdravljenja. Po operativnem posegu je potrebno čimprej vzpostaviti oralno hranjenje. V primeru, da je bolnik prehransko ogrožen, je potrebno takoj začeti s prehransko terapijo. Prav tako je potrebno nadzorovati dejavnike, ki vodijo v presnovno neravnovesje (npr. nadzor krvnega sladkorja, ukrepi za zmanjšanje inzulinske rezistence) in posledično povečajo katabolizem beljakovin. Omogočiti in spodbujati je potrebno zgodnjo mobilizacijo bolnikov, kar spodbuja sintezo beljakovin in funkcijo mišic. Ključni element uspeha perioperativnih prehranskih ukrepov je njihova integracija v splošno obravnavo kirurških bolnikov. To je še posebej poudarjeno pri kirurškem konceptu pospešenega okrevanja ERAS (ang. Enhaced Recovery After Surgery) v katerem predstavljajo ukrepi klinične prehrane enega izmed ključnih elementov multimodalnega pristopa (21,24).

V smernicah je tako med praktičnimi kliničnimi navodili posebej poudarjeno preoperativno presejanje na prehransko ogroženost z ustreznim presejalnim orodjem. Priporočena je uporaba NRS 2002 presejanega orodja, ki ga uporabljamo tudi v Sloveniji. Pri bolnikih, ki so prehransko ogroženi je potrebno opredeliti prehransko stanje s procesom prehranske obravnave. Za podhranjene bolnike se priporoča, da se odloži operativni kirurški poseg za 7-14 dni in se jih na poseg ustrezno prehransko pripravi. Kadar prehranska terapija zaradi nezadostnega oralnega vnosa hrane doma ni možna, se priporoča sprejem v bolnico zaradi uvedbe dopolnilne parenteralne prehrane. Prav tako smernice poudarjajo, da je predoperativno stradanje od polnoči naprej nepotrebno. Bolniki, ki nimajo povečanega tveganja za aspiracijo, lahko uživajo trdo hrano do 6 ur pred operativnim posegom in pijejo sladke pijače do 2 uri pred operativnim posegom. Bolniki naj bi zvečer pred operacijo popili 800 ml ogljikohidratnega napitka in 2 uri pred operativnim posegom 400 ml. Izogibanje preoperativnega stradanja in pitje ogljikohidratnega napitka je prav tako eden izmed ključnih elementov ERAS kirurških programov. Izogibanje predoperativnemu stradanju in pitje ogljikohidratnega napitka zmanjša stopnjo stresne presnove, rezistenco na inzulin in razgradnjo beljakovin.

Naslednja skupina priporočil je namenjena čimprejšnji vzpostavitvi normalnega delovanja prebavil. Po operativnem posegu naj bolniki čimprej, že v nekaj urah, začnejo z normalnim vnosom trde hrane in/ali oralnih prehranskih dopolnil. Vnos hrane je seveda potrebno prilagoditi individualni toleranci posameznika in tipu operativnega posega. Ker so starostniki pogosto prehransko krhki, je pri njih potrebna posebna pozornost.

Prehransko stanje kirurških bolnikov je potrebno spremljati tudi po operativnem posegu. Pri podhranjenih kirurških bolnikih je potrebno pričeti s parenteralno prehransko terapijo takoj po operativnem posegu. Pri kirurških bolnikih, ki pred kirurškim posegom niso prehransko ogroženi, pa takrat, ko predvidevamo, da 5 dni po operativnem posegu ne bodo sposobni jesti ali pa je njihov oralni prehranski vnos v prvih 7 dneh manj kot 50% njihovih energijskih in/ali hranilnih potreb.

Smernice za klinično prehrano kirurških bolnikov vsebujejo tudi priporočila za perioperativno uporabo različnih oblik oralnih prehranskih dopolnil in farmakonutricije ter opredeljujejo načine in poti vnosa medicinske prehrane pri različnih operativnih posegih.

Perioperativna prehrana in anestezija

Številna anesteziološka združenja so že pred leti sprejela priporočila, ki odsvetujejo predoperativno stradanje in svetujejo uporabo ogljikohidratnih napitkov pred operativnimi posegi. Prav tako so v klinični uporabi anesteziološke smernice za posamezne vrste operativnih posegov (30-32).

V zadnjih letih pa so anesteziologi skupaj s kirurgi vedno bolj aktivni pri uveljavljanju koncepta prehabilitacije, kot dela priprave bolnika na operativni poseg (27, 30). Zato mora biti anesteziolog v klinični praksi vključen v pripravo kirurških bolnikov takoj, ko bolnik postane kandidat za operativni poseg. Perioperativne prehranske intervencije spadajo med dejavnike, ki vplivajo na zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti pri kirurških bolnikih in so ključne za preoperativno optimizacijo fiziološkega stanja kirurškega bolnika. Zato je za anestezиološko pripravo pomembna tudi prepoznava različnih motenj prehranskega stanja (3, 4, 5, 29). Med prehranska stanja, ki jih mora, poleg podhranjenosti in debelosti, anesteziolog prepoznati, sta tudi sarkopenija in sarkopenična debelost (Tabela 1, 2). Na ti dve stanji posumimo pri starostnikih in različnih skupinah kroničnih bolnikov. Sarkopenija predstavlja izgubo funkcije in količine skeletne mišične mase. Ker mišična masa predstavlja večino puste mase v telesu, omogoča oceno prehranskega stanja posameznika (9). Sarkopenična debelost predstavlja specifično klinično in presnovno stanje, za katerega sta značilna patogenetska mehanizma kopičenja maščobne mase ter hkratna izguba mišične mase in funkcije (7). To stanje se klinično negativno odraža v odnosu med presnovnimi posledicami debelosti in sarkopenije ter sinergistično zvišuje tveganje za razvoj presnovnih motenj in funkcionalne prizadetosti v večji meri kot posamezno bolezensko stanje. Ker kopičenje maščobne mase vpliva na zmanjšanje mišične mase in zmanjšanje mišične mase prispeva k zvišanju mase in presnovnega vpliva maščevja, so pri teh bolnikih še posebej izraženi negativni učinki predoperativne izgube telesne mase in nepotrebnega perioperativnega stradanja. Zato so bolniki s sarkopenijo in sarkopenično debelostjo prehransko ogroženi in je tudi za njih smiselna predoperativna prehranska priprava v kombinaciji z uporovno telesno vadbo.

Tabela 1: Diagnostični kriteriji sarkopenije. ASM – (ang. appendicular lean mass), FFMI - indeks nemaščobne mase (angl. Fat Free Mass Index).

Sarkopenija

1. Majhna mišična moč*

2. Nizka mišična masa in/ali kakovost mišic**

3. Nizka telesna zmogljivost (funkcija)***

Verjetnost sarkopenije ugotavljamo s kriterijem 1.

Diagnozo sarkopenije potrdimo s kriterijem 1 in 2.

Kadar so izpolnjeni kriteriji 1, 2, in 3, je prisotna **huda sarkopenija.**

***moč stiska roke: moški <27 kg, ženske <16 kg, vstajanje s stola <5 dvigov v 15 sek

**nizka mišična masa:

1. denzitometrični kriterij= ALM/višina^2, moški <7,0 kg/m^2, ženske <5,5 kg/m^2

2. bioimpendančna kriterija, FFMI moški <17, ženske <15; kakovost mišic: nizek fazni kot (<4)

***test hoje v 4 minutah

Tabela 2: Dejavniki in klinična stanja, ki nakazujejo povečano tveganje za sarkopenično debelost (NASH – nealkoholni steatohepatitis).

Dejavniki Starost > 70 let	Klinična stanja
Kronične bolezni in odpovedi organov ali organskih sistemov	Kronično srčno popuščanje Kronične ledvične bolezni Kronična prizadetost ali odpoved prebavil Kronične bolezni jeter (NASH, ciroza) Kronične bolezni dihal Kronične nevrološke in nevrodegenerativne bolezni Kronični kognitivni upad (demence), Depresija Transplantacija organov Endokrine bolezni (metabolni sindrom, sladkorna bolezen, bolezenska stanja s povišanim kortizolom, hipogonadizem, terapija z kortikosteroidi) Osteoartitis Nekatere oblike raka (rak dojke, rak prostate)
Nedavna akutna bolezenska stanja	Bolezenska stanja, ki zahtevajo hospitalizacijo (zdravljenje v intenzivni enoti, večji operativni posegi in poškodbe) Daljša imobilizacija ali zmanjšana pokretnost
Pretekli problemi s prehranjevanjem	Nedavna anamneza zmanjšanega vnosa hrane (npr. <50 % v >2 tednih) Nedavna izguba telesne mase (hotena, hitra, diete) Sindrom ciklične izgube in pridobivanja telesne mase Nedavni hiter porast telesne mase Dolgotrajne rekstriktivne diete Bariatrični operativni posegi
Anamneza	Pogosti padci Šibkost, izčrpanost, hitra utrudljivost Pacient opazi napredovanje zmanjšanja gibalne zmogljivosti

Prav zato je v zdravstvenih sistemih, kjer je prehabilitacijska medicina še v povojih, pomembno, da je anesteziolog vključen tudi v prehransko obravnavo kirurškega bolnika. Znanja klinične prehrane mu omogočajo dodatno vlogo v perioperativni medicini in aktivni pristop k izboljšanju izzida operativnega posega (25, 26, 33). Sodobna perioperativna medicina je namreč opredeljena kot klinična praksa za katero je značilna »integrirana, multisciplinarna medicinska oskrba, pri kateri je v v ospredju pacient od začetka nameravanega operativnega posega, do njegovega popolnega okrevanja« (34).

ZAKLJUČEK

Vloga anesteziologa v sodobni perioperativni medicini se je spremenila. Veliki operativni posegi in akutna perioperativna bolezenska stanja povzročajo sistemski vnetni odziv, ki ga spremlja razgradnja beljakovin in izguba puste mase. Zato prehransko stanje kirurškega bolnika spada med pomembne napovedne dejavnike uspeha oprerativnega posega in predstavlja pomemben element perioperativne medicine. Ker lahko s prepoznavo prehranskega stanja bolnika in ustreznimi perioperativnimi prehranskimi intervencijami ključno vplivamo na zmanjšanje zapletov in smrtnosti pri kirurškem zdravljenju, predstavlja znanje klinične prehrane sestavni del strokovnih znanj anesteziologa. Poznavanje prehranskega in presnovnega stanje kirurškega bolnika predstavlja osnovo za optimizacijo njegove predoperativne fiziološke zmogljivosti in medikamentozne terapije. Hkrati predstavlja tudi izhodišče za izboljšanje perioperativne prehranske podpore in terapije kirurških bolnikov ter izhoda njihovega zdravljenja.

LITERATURA / REFERENCES

1. Cederholm T, Barazzoni R. Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff S, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2018; 36: 49–64.

2. Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, Barazzoni R, Deutz NEP, Dhatariya K, et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. Clin Nutr. 2020;39(11):3211-3227. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.038.

3. Van Der Hulst R R, Von Meyenfeldt M F, Van Kreel B K. Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. Nutrition 1998; 14: 1–6

4. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro S G. Effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Resp Dis 1988; 137: 1075–1082

5. Hill G L, Haydock D A. Impaired wound healing in surgical patients with varying degrees of malnutrition. J Parenter Enteral Nutr 1989; 10: 550–554

6. Chandra R K, Kumary S. Effects of nutrition on the immune system. Nutrition 1994; 207–210

7. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, Bauer JM, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland). 2022 Apr;41(4):990-1000. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.11.014.

8. Mintziras I, Miligkos M, Wachter S, Manoharan J, Maurer E, Bartsch DK.Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2018; 59: 19-26.

9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019;48:16–31.

10. Morley JE, Silver AJ. Anorexia in the elderly. Neurobiol Aging 1988;9:9–16

11. Shlisky J, Bloom DE, Beaudreault AR, Tucker KL, Keller HH, Freund-Levi Y, et al. Nutritional Considerations for Healthy Aging and Reduction in Age-Related Chronic Disease. Adv Nutr 2017;8:17–26.

12. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin Nutr 2019; 38:10–47.).

13. Correia MI & Waitzberg DL The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clin Nutr 2003; 22: 235–239 3.

14. Vaid S, Bell T, Grim R, Ahuja V. Predicting risk of death in general surgery patients on the basis of preoperative variables using American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program data. Perm J. 2012l;16(4):10-7.4

15. Weiss AJ (Truven Health Analytics), F. K. T. H. A., Barrett ML (M.L. Barrett, Inc.), Elixhauser A (AHRQ), Steiner CA (AHRQ), Guenter P (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition), Brown MH (Baxter International, Inc.). Characteristics of Hospital Stays Involving Malnutrition, 2013. HCUP Statistical Brief #210 Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD: (September 2016.)

16. Guest JF, Panca M, Baeyens JP, de Man F, Ljungqvist O, Pichard C, et al. Health economic impact of managing patients following a community-based diagnosis of malnutrition in the UK. Clin Nutr 2011; 30: 422-429

17. Williams JD, Wischmeyer PE. Assessment of perioperative nutrition practices and Surg, doi:10.1016/j.amjsurg.2016.10.008 (2016).

18. Awad S, Lobo DN. What's new in perioperative nutritional support? Curr Opin Anaesthesiol 2011; 24: 339–348.

19. Drover JW et al. Nutrition therapy for the critically ill surgical patient: we need to do better! JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition 2010; 34, 644–652.

20. Srpcic M, Jordan T, Popuri K, Sok M. Sarcopenia and myosteatosis at presentation adversely affect survival after esophagectomy for esophageal cancer. Radiol Oncol. 2020 Mar 27;54(2):237-246.

21. Wischmeyer PE et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway. Anesth Analg 126, 1883–1895. doi:10.1213/ANE.0000000000002743 (2018). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et. al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017;36(3):623-650.

23. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S,et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2021; 40(7): 4745-4761. doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.031.

24. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. World J Surg. 2019; 43(3):659-695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y.

25. Whittle J, Wischmeyer PE, Grocott MPW, Miller TE Surgical Prehabilitation: Nutrition and Exercise. Anesthesiol Clin. 2018 Dec;36(4):567-580.

26. Gillis C, Carli F. Promoting Perioperative Metabolic and Nutritional Care. Anesthesiology 123, 1455–1472.

27. Williams DGA, Molinger J, Wischmeyer PE. The malnourished surgery patient: a silent epidemic in perioperative outcomes? Curr Opin Anaesthesiol. 2019 Jun;32(3):405-411.

28. West MA, Jack S, Grocott MPW. Prehabilitation before surgery: Is it for all patients? Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2021 Dec;35(4):507-516.

29. Boet S, Etherington C, Nicola D, Beck A, Bragg S, Carrigan ID, et al. Anesthesia interventions that alter perioperative mortality: a scoping review. Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group (PACT). Syst Rev. 2018 Nov 30;7(1):218. doi:

30. Lopez-Delgado JC, Muñoz-Del Rio G, Flordelís-Lasierra JL, Putzu A. Nutrition in Adult Cardiac Surgery: Preoperative Evaluation, Management in the Postoperative Period, and Clinical Implications for Outcomes. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019 Nov;33(11):3143-3162.

31. Riley CL. Anesthesia and Enhanced Recovery After Surgery in Bariatric Surgery. Anesthesiol Clin. 2022 Mar;40(1):119-142.

32. Yoon U, Topper J, Goldhammer J. Preoperative Evaluation and Anesthetic Management of Patients With Liver Cirrhosis Undergoing Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2022 May;36(5):1429-1448.

33. Aronson S, Westover J, Guinn N, Setji T, Wischmeyer P, Gulur P et al. A Perioperative Medicine Model for Population Health: An Integrated Approach for an Evolving Clinical Science. Anesth Analg 2018;126: 682–690

34. Grocott MP, Mythen MG. Perioperative medicine: the value proposition for anesthesia? A UK perspective on delivering value from anesthesiology. Anesthesiol Clin. 2015;33:617–628.



45

CELOSTNA REHABILITACIJA PO OPERACIJI RAKA DOJK

HOLISTIC REHABILITATION FOLLOWING BREAST SURGERY

AVTORJI:

Branka Stražišar, Nikola Bešić, Zlatka Mavrič, Anamarija Mozetič, Marija Malič, Aleš Krajnc, Petra Šanc, Ana Pekle Golež, Matej Arnuš, Ajša Ana Repar Artač, Tanja Bohinc, Mojca Gašperin in Iztok Potočnik

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti, Oddelek za anestezijo in perioperativno intenzivno terapijo, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: bstrazisar@onko-i.si

KLJUČNE BESEDE:
rak dojk; celostna rehabilitacija; kvaliteta življenja

KRATEK POVZETEK:
Celostna rehabilitacija zajema medicinsko, psihološko, socialno in poklicno rehabilitacijo ter poteka od postavitve diagnoze raka do vračanja bolnikov na delovno mesto oziroma v vsakdanje življenje. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana poteka pilotna raziskava pri bolnicah z rakom dojke z namenom ugotoviti, ali je kvaliteta življenja boljša in delovna odsotnost manjša, po izvedeni celostni rehabilitaciji. Preliminarni rezultati so vzpodbudni, kažejo na boljšo kvaliteto življenja in upamo, da bo tudi delovna odsotnost krajša.

IZVLEČEK
Celostna rehabilitacija vključuje aktivne postopke, s katerimi onkološkim bolnikom omogočimo najboljše telesno, duševno in socialno delovanje od diagnoze dalje. Predpostavljamo, da individualno usmerjena pomoč pri neželenih učinkih zdravljenja pripomore k boljšemu počutju in večji kvaliteti življenja po končanem onkološkem zdravljenju. Predpostavljamo, da je po individualni intervenciji tudi izostanek z delovnega mesta krajši. Na Onkološkem inštitutu izvajamo pilotno raziskavo pri bolnicah z rakom dojk o vplivu celostne rehabilitacije na kvaliteto življenja in na odsotnost z delovnega mesta. Z raziskavo smo pričeli decembra 2019, končali jo bomo konec leta 2022. Vključili smo bolnice s potrjeno diagnozo raka dojke, starost je bila med 25-65 let. Vključili smo 600 bolnic, 300 v kontrolno skupino in 300 v interventno skupino. Raziskava poteka po klinični poti, ki zajema 15 tematskih sklopov. Bolnice izpolnijo anketo pri koordinatorki celostne rehabilitacije trikrat. Prvič ob potrjeni diagnozi, ko bolnica podpiše pristanek k prostovoljnemu sodelovanju. Drugič po pol leta zdravljenja in še tretjič po letu dni zdravljenja. Vsakič bolnica izpolni tri vprašalnike o kvaliteti življenja: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30, Breast 23, National Comprehensive Cancer Network (EORTC QLQ - C30, - B23 in NCCN). Dokumentacijo bolnic iz interventne skupine smo po vsakem anketiranju pregledali na konziliju za celostno onkološko rehabilitacijo. Bolnice iz interventne skupine smo glede na težave, ki jih je bolnica imela, napotili na obravnavo h kliničnemu psihologu, v prehransko službo, k fiziatru na fizikalno rehabilitacijo, h ginekologu, algologu, na akupunkturo, k družinskemu zdravniku, v Center za krepitev zdravja in/ali na poklicno rehabilitacijo. Preliminarni rezultati kažejo, da je v intervencijski skupini kvaliteta življenja boljša kot v kontrolni skupini na področju anksioznosti, kognitivnih motenj, utrudljivosti, težav v spolnosti, bolečin v rami, gibljivosti rame, večje fizične aktivnosti, zdrave prehrane in prenehanju kajenja. Individualna intervencija pri bolnicah z rakom dojk po končanem onkološkem zdravljenju je uspešna metoda za izboljšanje kvalitete življenja in upamo, da bo tudi odsotnost z delovnega mesta krajša.

KEYWORDS:
breast cancer; comprehensive rehabilitation; quality of life

SHORT SUMMARY:
Comprehensive rehabilitation includes medical, psychological, social and vocational rehabilitation and takes place from the diagnosis of cancer to the return of patients to work or everyday life. A pilot study of breast cancer patients is being conducted at the Oncology Institute in order to determine whether the quality of life is better and the absence from work is reduced after comprehensive rehabilitation. Preliminary results are encouraging, show a better quality of life and we hope that the absence will be shorter.

ABSTRACT

Integrated rehabilitation includes active procedures to enable oncology patients to perform best physically, mentally and socially performance since diagnosis. We assume that individually targeted help with the side effects of treatment contributes to better well-being and a better quality of life after oncology treatment. We assume that after an individual intervention, the absence from work is also shorter. At the Oncology Institute, we are conducting a pilot study in patients with breast cancer on the impact of comprehensive rehabilitation on quality of life and absenteeism. We started the research in December 2019, we will finish it at the end of 2022. We included patients with a confirmed diagnosis of breast cancer, the age was between 25-65 years. We included 600 patients, 300 in the control group and 300 in the intervention group. The research is conducted in a clinical way, which included 15 thematic sections. Patients complete the survey three times after an interview with a coordinator of integrated rehabilitation. . The first time a patient completed the survey when a diagnosis was confirmed and after an inform consent was obtained. The second time after half a year of treatment and the third time after a year of treatment. Each time the patient completes three quality of life questionnaires (EORTC QLQ - C30, B23 and NCCN). After each survey, the documentation of all patients from the intervention group was reviewed at the multidisciplinary team for integrated oncological rehabilitation. Depending on the patient's problems, the patients from the intervention group were referred for treatment to a clinical psychologist, nutrition service, physiatrist for physical rehabilitation, gynecologist, analgesic, acupuncturist, family doctor, Center for Health Promotion and / or to vocational rehabilitation. Preliminary results show that the quality of life is better in the intervention group. Individual intervention in patients with breast cancer after oncology treatment is a successful method to improve the quality of life and we hope that the absence from work will be short.

UVOD

Po podatkih NIJZ (Nacionalni inštitut za javno zdravje) pri nas za rakom dojk, ki je pri ženskah najpogostejši, a tudi dobro ozdravljiv, letno zboli več kot 1300 žensk in več kot deset moških, nekaj manj kot 400 žensk in nekaj moških pa umre. Vse daljše je tudi petletno preživetje bolnic z rakom dojk - kar 87-odstotno, zaradi česar postaja vprašanje kakovosti življenja po zaključnem zdravljenju še bolj pomembno (1).

Celostna rehabilitacija vključuje aktivne postopke, s katerimi onkološkim bolnikom omogočimo najboljše telesno, duševno in socialno delovanje od diagnoze dalje. Celostna rehabilitacija zajema medicinsko, psihološko, socialno in poklicno rehabilitacijo ter poteka od postavitve diagnoze raka do vračanja bolnikov na delovno mesto oziroma v vsakdanje življenje. Onkološki inštitut je nosilec pilotne raziskave o celostni rehabilitaciji onkoloških bolnikov (O= onkološka REH = rehabilitacija), ki jo v Sloveniji poskusno uvajamo med leti 2019 in 2022 in sicer za zagotavljanje kvalitetnejšega življenja bolnic z rakom dojk. Naslov raziskave je: Pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke 2019-2022, šifra projekta je: V3-1906. Nosilna raziskovalna organizacija je Onkološki inštitut Ljubljana, sodelujoča raziskovalna organizacija je Univerzitetni klinični center Ljubljana. Pri izvajanju projekta sodeluje še Univerzitetni Rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Fakulteta za šport Univerze v Ljubljani, Zdravstveni dom Ljubljana in Zdravstveni dom Vrhnika. Raziskavo financira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS) in Ministrstvo za zdravje RS. Vodja projekta je prof. dr. Nikola Bešić. Raziskavo o celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojk OREH izvajamo na osnovi:

- smernic za celostno rehabilitacijo bolnic z rakom dojk (2),
- klinične poti za celostno rehabilitacijo bolnic z rakom dojk (3).

Smernice vključujejo ukrepe za izvajanje celostne rehabilitacije pri bolnicah z rakom dojk. Vključujejo tudi dva vprašalnika, ob vključitvi v raziskavo in po zdravljenju. Smernice so razdeljene v tematske sklope:

1. anksioznost, depresivnost in duševna stiska;
2. kognitivne motnje;
3. utrudljivost;
4. nespečnost;
5. funkcionalnost;
6. brazgotina;
7. okvara srca zaradi onkološkega zdravljenja;
8. simptomi, povezani s pomanjkanjem ženskih spolnih hormonov;
9. spolnost;
10. zdrav življenski slog;
11. bolečina;
12. alopecija
13. poklicna rehabilitacija.

Klinična pot za celostno rehabilitacijo bolnic z rakom dojk opredeljuje pot bolnice s postavljeno diagnozo raka dojk po predlagani mreži celostne rehabilitacije. Zajema 15 tematskih sklopov:

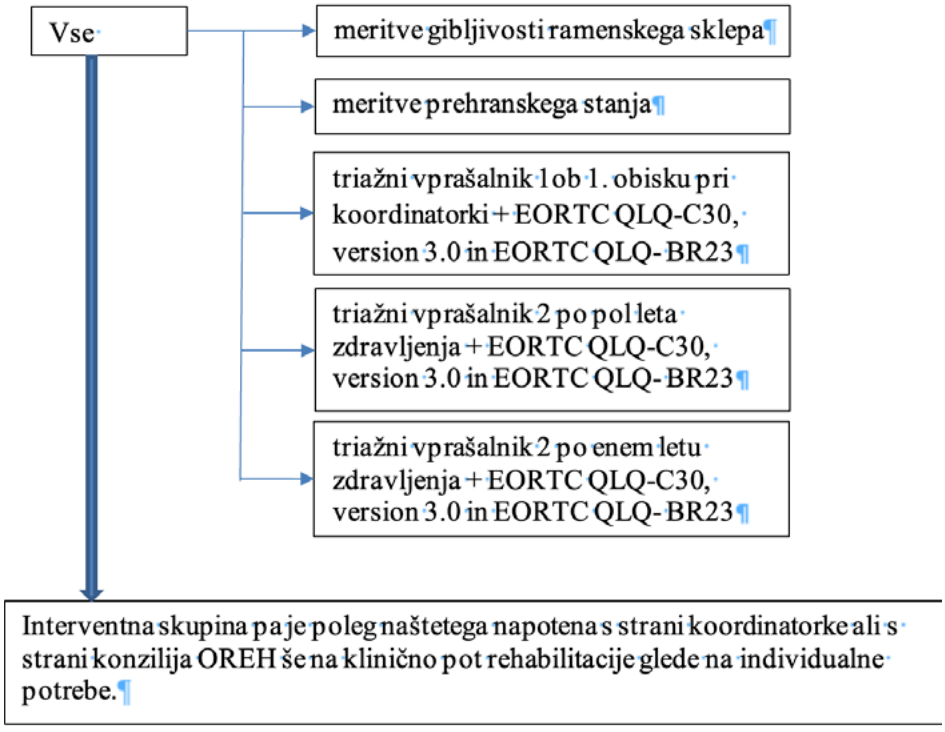
1. depresija, anksioznost;
2. kongitivne funkcije, utrudljivost, nespečnost;
3. limfedem;
4. težave z ramenskih sklepom;
5. brazgotina;
6. okvara srca;
7. pomanjkanje ženskih hormonov;
8. suha nožnica;
9. bolečine v mišicah in sklepih;
10. spolnost;
11. zdrav življenjski slog;
12. prehrana;
13. bolečina;
14. alopecija;
15. poklicna rehabilitacija.

Ta klinična pot vključuje 3 vprašalnike: triažni vprašalnik NCCN1 ob postavitvi diagnoze, triažni vprašalnik NCCN 2 po pol leta in po letu dni zdravljenja in vprašalnik o kvaliteti življenja. Vprašalnik o kvaliteti življenja je EORTC QLQ-C30, version 3.0 in EORTC QLQ- BR23. Skupaj zajemata 53 vprašanj. Priloženi so v prilogah (priloga 1, 2 in 3).

Namen raziskave je ugotoviti, ali ima intervencijska skupina, pri kateri izvajamo celostno rehabilitacijo, po končanem zdravljenju boljšo kvaliteto življenja in ali je odsotnost z delovnega mesta krajša kot pri kontrolni skupini. Željena odsotnost je krajša od 170 delovnih dni.

MATERIAL IN METODE

V raziskavo so bile vključene ženske med 25. in 65. letom starosti, ki jim je bila postavljena diagnoza raka dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana med decembrom 2019 in oktobrom 2021. Bolnicam, ki so izpolnjevale kriterije, smo predstavili raziskavo in jih vprašali, če želijo sodelovati. Po prostovoljnem pristanku smo jih vključili v raziskavo. Bolnice so v okviru pilotne raziskave razdeljene na interventno skupino (stalno bivališče bolnice je v območni enoti ZZZS Ljubljana ali Kranj) in kontrolno skupino (stalno bivališče bolnice je v eni od območnih enot ZZZS). Raziskavo smo začeli s kontrolno skupino, načrtovano je bilo, da po vključitvi vseh bolnic v kontrolno skupino začnemo z vključevanjem v interventno skupino. Ker pa nas je omejitev s časom, ki nam jo nalaga državni projekt, prehitela, smo začeli z vključevanjem v interventno skupino 5 mesecev prej. Bolnice so ob obisku pri koordinatorki celostne rehabilitacije izpolnile triažni vprašalnik za ugotavljanje težav in standardizirani vprašalnik o kvaliteti življenja. Koordinatorka celostne rehabilitacije je v podporo in pomoč bolnicam. Vse bolnice ob vključitvi v raziskavo napoti na fizioterapijo na meritve gibljivosti ramenskega sklepa in na meritve prehranskega stanja h kliničnemu dietetiku. Kontrolna skupina bolnic je imela standardno obravnavo, ob tem pa je imela tudi razgovor pri koordinatorki, meritve gibljivosti ramenskega sklepa in meritev prehranskega stanja. Bolnice iz interventne skupine bolnic pa je že koordinatorka glede na odgovore v triažnem vprašalniku, ki so nakazovali večje psihološke težave, napotila na triažni razgovor na oddelek za psihoonkologijo. Bolnicam iz interventne skupine je koordinatorka svetovala, kako nefarmakološko reševati težave. Vsak drugi in četrti četrtek v mesecu poteka konzilij OREH, kjer najprej koordinatorka predstavi bolnico, njene posebnosti in težave, podatke o bolezni bolnice nato predstavi še onkolog. Konzilij se skupaj odloči za napotitev bolnice, glede na njene individualne potrebe, ki so razvidne iz odgovorov na ankete, na svetovanje in rehabilitacijo znotraj mreže celostne rehabilitacije. Tako so bolnice zaradi težav z ramenskim sklepom ali limfedemom lahko napotene na fizioterapijo na Onkološkem inštitutu ali na obravnavo na Inštitut za medicinsko rehabilitacijo UKC Ljubljana. Vse bolnice, ki so v delovnem razmerju, napotimo na pregled v triažno ambulanto za poklicno rehabilitacijo na Univerzitetni rehabilitacijski inštitut (URI) Soča. Pogosto bolnice napotimo k družinskemu zdravniku s prošnjo za napotitev v Center za krepitev zdravja na svetovanje in na delavnice o zdravem načinu življenja, ki ga izvaja Nacionalni inštitut za varovanje zdravja. Večino bolnic povabimo na telovadbo, ki jo vodijo na Fakulteti za šport Univerze v Ljubljani dvakrat tedensko preko aplikacije ZOOM študenti kineziologije. Bolnice z nočnim potenjem povabimo na jogo ali na akupunkturo, tiste z bolečinami pa v protibolečinsko ambulanto. Bolnice z ginekološkimi težavami napotimo k ginekologu v ambulanto za motnje spolnosti, pri psihičnih težavah napotimo bolnice k psihiatru (Slika 1).



Slika 1: Potek raziskave.

EORTC QLQ-C30: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

EORTC QLQ-BR23 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer Module

Anesteziologi sodelujemo v programu OREH v protibolečinski ambulanti. V protibolečinsko ambulanto so napotene bolnice z bolečino, ki je po VAS (vizualna analogna skala) lestvici večja kot 3 in pa bolnice, ki imajo vročinske oblive in jih niso uspele zmanjšati z jogo ter z ostalimi alternativnimi načini pomoči. Pri bolnicah z bolečino, ki so k nam napotene in se strinjajo z obravnavo, opravimo pregled in predlagamo zdravljenje.

Bolečino najprej ocenimo glede na jakost, vzrok, časovni potek (4). Upoštevamo priporočila National Comprehensive Cancer Network-a (NCCN) 2019 (5). Bolečino obravnavamo celostno. Preverimo prisotnost periferne nevropatije, povzročene s citostatiki. Opiramo se na vprašalnik o nevropatski bolečini (6). Pri periferni nevropatiji je dokazano zdravilo duloksetin (7). Vedno iščemo vzroke za nastanek bolečine. Razen citostatikov so vzroki lahko posledica tumorja dojke, razširjenosti bolezni, lahko gre za posledice zdravljenja z operacijo, obsevanjem, biološkimi in tarčnimi zdravili ali za posledice hormonske terapije. Možno je, da je bolečina posledica pridruženih bolezni. Glede na vzroke in simptome določimo mehanizem bolečine. Določimo trajanje bolečine in jo glede na čas opredelimo kot akutno, kronično ali prebijajočo (8). Pri zdravljenju bolečine upoštevamo oceno jakosti bolečine, oceno vpliva bolečine na bolnikove aktivnosti, na psihično stanje, na potrebe bolnika in na potrebe njegove družine. Pristop k zdravljenju bolečine je multimodalen. Običajno izberemo farmakološko zdravljenje, vedno svetujemo tudi nefarmakološke načine zdravljenja kot so fizioterapija, kinezioterapija, telesna vadba za dvig mišične moči, uporaba pripomočkov za hojo, ortoze, delovna terapija, uporaba TENS-a, psihosocialna podpora, vedenjsko-kognitivna terapija, akupunktura. Kadar je bolečina zelo močna, se odločamo za invazivne postopke kot so blokade živčnih korenin ali periferne živčne blokade (9).

Anesteziologi pomagamo bolnicam še pri težavah z vročinskimi oblivi. Bolnic z vročinskimi oblivi pa je zelo veliko. Kljub prednostni listi in našemu trudu z nadurnim delom ne uspemo narediti vseh, ki akupunkturo potrebujejo ali si jo želijo. Akupunkture izvajamo 10 - krat po pol ure. Vedno pred začetkom pregledamo dokumentacijo in opravimo klinični pregled. Bolnice so po končani akupunkturi večinoma zadovoljne. Akupunkture na Onkološkem inštitutu izvajamo že več kot 30 let in iz izkušenj vemo, da se simptomi po pol leta ponovijo. Naše kapacitete žal niso dovolj velike, da bi naredili terapijo pri vseh. Ponovimo jo po dogovoru lahko trikrat. V OREH-u je ne ponavljamo, ker se vedno pojavljajo nove bolnice in želimo vsem pomagati. Zato bo rezultate težko ocenjevati. Znano je, da joga zmanjšuje pojav vročinskih oblivov (10).

Jogo bolnicam z oblivi svetuje že koordinatorka. Preko zooma lahko bolnice 1-krat na teden izvajajo jogo pod vodstvom učiteljice joge. Priporočamo jo vsem, preden jih napotimo na akupunkturo.

V okviru raziskave OREH potekajo tudi izobraževanja, ki so namenjena medicinskemu osebju, ki sodeluje pri projektu.

Prva bolnica je bila vključena v raziskavo OREH 24.12.2019. Začeli smo s kontrolno skupino, vključili smo 300 bolnic. Raziskavo smo nadaljevali z interventno skupino, prva bolnica je bila vključena 21.9.2020. Zadnjo bolnico smo vključili v raziskavo 29.11.2021. V interventno skupino smo vključili 300 bolnic. 17 bolnic smo označili kot kandidatke, ker ali niso želele sodelovati ali niso dovolj dobro znale slovensko oz. so iz drugega razloga prenehale sodelovati v raziskavi. Nekaj bolnic je žal že umrlo.

Podatke o raziskavi vnašamo v poseben računalniški program REDCap (Research Electronic Data Capture – varna spletna aplikacija za izdelavo in upravljanje spletnih anket in baz podatkov).Veliko pomoč pri urejanju podatkov nam nudi dr. Tina Žagar z Registra raka Republike Slovenije. Rezultati raziskave bodo zbrani do konca leta 2022, spremljali bomo kakovost življenja bolnic in trajanje bolniške odsotnosti. Končno statistično analizo bodo naredili na oddelku za epidemiologijo raka. Za statistično značilno razliko med interventno in kontrolno skupino bomo šteli, kadar bo $p < 0,05$. Rezultati raziskave OREH nam bodo v pomoč pri vzpostavitvi celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov v celotni Sloveniji.

REZULTATI

Končni rezultati bodo vidni, ko bomo raziskavo zaključili. To bo konec leta 2022. Vodja raziskave, prof. dr. Bešić, je februarja 2022 naredil analizo raziskave in prikazal preliminarne rezultate. V statistično analizo je vključil 300 bolnic iz kontrolne skupine in 296 bolnic iz interventne skupine pred začetkom zdravljenja, čez pol leta (296 in 214 bolnic) in po letu dni zdravljenja (268 in 75). Raziskava z interventno skupino še traja, tako da je bolnic po pol leta in po letu dni manj, kar je pri izračunih upošteval. Rezultati so zelo vzpodbudni, v interventni skupini je manj neželenih simptomov, ki jih ocenjujemo po klinični poti (Tabela 1).

Tabela 1: Prikaz preliminarnih rezultatov raziskave OREH- do februarja 2022.

Neželeni simptom	Ob začetku Kontrolna: interventna	Po pol leta Kontrolna: interventna	Po letu zdravljenja Kontrolna: interventna
anksioznost	p=0,55	**p=0,008**	**p=0,005**
depresija	p=0,66	p=0,12	p=0,13
kognitivne motnje	p=0,30	**p=0,002**	**p=0,032**
nespečnost	p=0,96	p=0,22	p=0,21
utrudljivost	p=0,13	p=0,38	**p=0,004**
ginekološke težave	p=0,78	p=0,31	p=0,06
težave v spolnosti	p=0,41	**p=0,001**	p=0,09
vročinski oblivi ali nočno potenje	p=0,20	p=0,09	p=0,23
ocena gibljivosti ramenskega sklepa	p=0,99	**p=0,04**	p=0,16
boleča rama	p=0,14	**p=0,001**	p=0,58
limfedem	p=0,08	p=0,72	p=0,20
minute vadbe na teden	p=0,24	p=0,65	p=0,056
prehrana	p=0,90	p=0,07	**p=0,034**
kajenje	p=0,18	p=0,17	**p=0,03**
uživanje alkohola	**p=0,05**	p=0,27	p=0,20
uživanje prehranskih dopolnil	p=0,64	p=0,07	p=0,16
namen vrniti se na delo	p=0,07	p=0,17	p=0,10

Prikazane so razlike med kontrolno in testno skupino po stopnji značilnosti p. Za statistično značilno smo šteli vrednost $p < 0,05$, te vrednosti so odebeljene.

Anesteziološki del rezultatov

Do februarja 2022 smo opravili 34 obravnav pri bolnicah z bolečino v intervencijski skupini (Tabela 2). Vse, ki so k nam napotene zaradi bolečine, obravnavamo hitro. Glede na jakost bolečine bolnice naročamo na kontrolne preglede.

Tabela 2: Pogostnost in jakost bolečine pri bolnicah ob vključitvi, po pol leta in po letu zdravljenja (februar 2022)

Kontrolna skupina					Intervencijska skupina			
	Število bolnic z bolečino	Število bolnic brez bolečine	Povprečni VAS	Mediana (VAS)	Število bolnic z bolečino	Število bolnic brez bolečine	Povprečni VAS	Mediana (VAS)
1. obisk na začetku	96 32%	200	2,8	2	100 34,7%	196	3,9	3
2. obisk po pol leta	164 55,6%	131	4,7	5	95 44,6%	117	4,2	4
3. obisk po letu dni	154 57,7%	113	5,0	5	38 51%	37	3,9	4

Do februarja 2022 smo opravili 34 terapij z akupunkturo pri intervencijski skupini.

RAZPRAVA

Raziskava je namenjena izboljšanju kvalitete življenja pri bolnicah po zaključenem zdravljenju raka dojk in zmanjševanju bolniškega staleža. Preliminarni rezultati kažejo, da so cilji dosegljivi. Težave v interventni skupini so skoraj v vseh tematskih sklopih manjše, v mnogih sklopih se je izkazala statistično značilna razlika. Statistično značilno je manj anksioznosti in kognitivnih motenj po pol leta in po letu dni od začetka zdravljenja. Po pol leta je statistično značilno manj težav v spolnosti, večja je gibljivost ramenskega sklepa, manjša je bolečina v rami. Po letu dni je statistično značilno manjša utrudljivost, manj je kajenja in manjša je uporaba neustreznih prehranskih dopolnil. Tudi druge težave so večinoma manjše, ne dosegajo pa statistične značilnosti.

Pogostnost bolečine je pri interventni skupini glede na kontrolno v odstotkih nekoliko manjša, enako velja za jakost. O statistični značilnosti še ne moremo podati mnenja, ker je število obravnav še premajhno.

Vročinski oblivi kažejo po pol leta manjšo pojavnost, ne dosegajo pa statistične značilnosti. Vročinski oblivi so posledica odtegnitve estrogenov. Bolnice, ki imajo hormonsko odvisnega raka dojke, morajo po smernicah prejemati hormonsko zdravljenje 5-10 let po zdravljenju raka. Zaviranje hormonov dokazano povečuje preživetje, hormonsko nadomestno zdravljenje je strogo kontraindicirano. Zdravila za hormonsko terapijo vključujejo antagoniste estrogena tamoksifen, aromatazne inhibitorje in agoniste luteinizirajoče hormone sproščujočega hormona (LHRH), kot je goserelin. Mehanizem vročinskih oblivov je motnja v termostatu v hipotalamusu. Znižana raven estrogena povzroči padec serotonina, β endorfinov, poviša pa se sproščanje noradrenalina. Te spremembe zmotijo termostat v hipotalamusu. Hipotalamus zazna, da je telo pregreto. Zvišan termostat v hipotalamusu sproži povečanje srčnega utripa in razširi krvne žile, posledica česar sta rdečica in potenje (11). Akupunktura lahko vpliva na center za termoregulacijo preko vpliva na izločanje serotonina, β endorfinov in preko zaviranja aktivnosti noradrenalina (12). Vročinski oblivi veljajo za najbolj moteč neželeni

učinek zdravljenja z antagonisti estrogena. V raziskavi, ki je preučevala razširjenost simptomov menopavze pri ženskah z rakom dojke, je 58% žensk, ki so jemale tamoksifen, poročalo o vročinskih oblivih kot neželenem učinku, 52 % pa o nočnem potenju (13). Raziskave o učinkovitosti tradicionalne kitajske akupunkture kažejo, da se vročinski oblivi po končanem zdravljenju z akupunkturo zmanjšajo, po treh mesecih pa se ugodni učinki izgubljajo (14) (15) (16) (17). Primerjava klasične kitajske akupunkture proti lažni (placebo) akupunkturi je pokazala dolgoročnejše učinke pri kitajski tradicionalni akupunkturi. Statistična značilnost se s časom zmanjšuje, po treh mesecih je bila še dokazana, po dveh letih pa ne več. Pri lažni akupunkturi ugodni učinki prej ponehajo in jih že po treh mesecih niso uspeli dokazati (18). Glede na izsledke raziskav o dolgoročni učinkovitosti akupunkture je težko pričakovati, da bo analiza končnih rezultatov v raziskavi OREH pokazala statistično značilno manj vročinskih oblivov. Menimo, da z akupunkturo izboljšujemo splošno počutje in voljo do življenja in dela. Rezultati se kažejo v končnih ciljih raziskave, ki so povečanje kvalitete življenja in hitrejša vrnitev na delovno mesto.

Pomanjkljivost raziskave je, da ni randomizirana. Organizacijsko je projekt zahteven. Pričakujemo, da se bodo razlike pokazale kljub zaporednemu načinu vključevanja. Namen je, da bi projekt v primeru dobrih rezultatov, nadaljevali kot redno klinično prakso za vse bolnice z rakom dojk. To se že začenja, vendar za izvedbo potrebujemo veliko več kadra. Projekt celostne rehabilitacije volontersko poteka tudi pri otroških rakih, pripravljamo ga tudi na področju raka debelega črevesa in danke. Cilj je, da bi bila rehabilitacija po končanem zdravljenju raka dostopna vsem bolnikom.

ZAKLJUČEK

Celostna rehabilitacija po zaključenem zdravljenju raka dojke pomeni boljšo kvaliteto življenja bolnic z rakom dojke, tako kažejo preliminarni rezultati. Pričakujemo, da tudi skrajšuje bolniško odsotnost.

LITERATURA / REFERENCES

1. NIJZ. Z znanjem do boljšega zdravja. [Online].; 2021 [cited 2022 2. 12. Available from: https://www.nijz.si/sl/roznati-oktober-ozavescanje-o-raku-dojk.

2. Bešić N, Borštnar S, Kovačec Hermann T, Homar V, Kos N, Kurir M, et al. Smernice za celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom dojk. [Online].; 2017 [cited 2022 2. 11. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Smernice_za_celostno_rehabilitacijo_bolnikov_z_rakom_dojk_2019.pdf.

3. Bešić N, Borštnar S, Homar V, Mlakar Mastnak D, Mavrič Z, Mozetič A, et al. Klnične poti. [Online].; 2021 [cited 2022 2. 13. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_celostne_rehabilitacije_bolnikov_z_rakom_dojk_2021.pdf.

4. Cleeland S. C. The Brief Pain Inventory. [Online].; 2009 [cited 2022 2. 13. Available from: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf.

5. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. [Online].; 2019 [cited 2022 2. 13. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419.

6. ENDODIAB. Vprašalnik DN4. [Online].; 2019 [cited 2022 2. 12. Available from: https://endodiab.si/wp-content/uploads/2019/07/Obrazec-za-diabeti%C4%8Dno-nevropatijo.pdf.

7. Lavoie Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013; 309(13): p. 1359-1367.

8. Bao T, Seidman A, Li Q, Seluzick C, Blinder V, Meghani H. S, et al. Living with chronic pain: perceptions of breast cancer survivors. Breast cancer research and treatment. 2018; 169(1): p. 133-140.

9. Lahajnar-Čavlovič S, Krčevski-Škvarč N, Stepanovič A, Tavčar P. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. 3rd ed. Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine Maribor; 2015.

10. Avis NE, Legault C, Russel G, Weaver K, Danhauer SC. A Pilot Study of Integral Yoga for Menopausal Hot Flashes. Menopause. 2014; 21(8): p. 846-854.

11. Freedman RR, Subramanian M. Effects of symptomatic status and the menstrual cycle on hot flash-related thermoregulatory parameters. Menopause. 2005; 12(2): p. 156-159.

12. Spetz Holm ACE, Frisk J, Hammar ML. Acupuncture as treatment of hot flashes and the possible role of calcitonin gene-related peptide. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012; 2012: p. 1-10.

13. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, Ball RM, Pegg J, Pocock JR, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2010; 28(4): p. 634-640.

14. Hervik J, Mjåland O. Acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients, a randomized, controlled trial. Breast cancer research and treatment. 2009; 116(2): p. 311-316.

15. Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms decrease in women with breast cancer randomized to treatment with applied relaxation or electro-acupuncture: a preliminary study. Climacteric. 2005; 8(3): p. 243-250.

16. Deng G, Vickers AJ, Yeung KS, D'Andrea GM, Xiao H, Heerdt AS, et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. Journal of Clinical Oncology. 2007; 35(25): p. 5584-5590.

17. Bokmand S, Flyger H. Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double blinded, randomized study. The Breast. 2013; 22(3): p. 320-323.

18. Hervik J, Mjåland O. Long term follow up of breast cancer patients treated with acupuncture for hot flashes. Springerplus. 2014; 3(1): p. 1-6.

Priloga 1: EORTC QLQ - C30, - BR 23

Confidential

EORTC takoj

ID

_____
((se določi avtomatično))

Oseba: [popis], [ime] [priimek]
[skupina] skupina

Izpolnjena vprašalnika EORTC C30 in C23 ob vključitvi v pilot OREH

Datum izpolnjevanja vprašalnika

_____
(DD-MM-YYYY)

EORTC QLQ C30, vprašanja 1 do 28

	1-Ne	2-Malo	3-Precej	4-Zelo
1. Težave pri opravljanju napornejših telesnih del?	○	○	○	○
2. Težave, če greste na daljši sprehod?	○	○	○	○
3. Težave, če greste na krajši sprehod ven iz stavbe?	○	○	○	○
4. Večino dneva preležati v postelji ali presedeti v naslanjaču?	○	○	○	○
5. Potrebna pomoč drugih pri hranjenju, oblačenju, umivanju ...?	○	○	○	○
6. Omejeni pri opravljanju službe ali vsakodnevnih hišnih?	○	○	○	○
7. Omejeni pri hobijih ali drugih prostočasnih?	○	○	○	○
8. Vam je zmanjkovalo zraka?	○	○	○	○
9. Ste čutili bolečine?	○	○	○	○
10. Ste potrebovali počitek?	○	○	○	○
11. Ste imeli težave s spanjem?	○	○	○	○
12. Ste se počutili slabotno?	○	○	○	○
13. Ste bili brez apetita?	○	○	○	○
14. Vam je bilo slabo?	○	○	○	○
15. Ste bruhali?	○	○	○	○
16. Ste bili zaprti?	○	○	○	○
17. Ste imeli drisko?	○	○	○	○
18. Ste bili utrujeni?	○	○	○	○

19. So vas bolečine ovirale pri vaših dnevnih dejavnostih?	○	○	○	○
20. Ste imeli težave s koncentracijo?	○	○	○	○
21. Ste bili napeti?	○	○	○	○
22. Ste bili zaskrbljeni?	○	○	○	○
23. Ste bili razdražljivi?	○	○	○	○
24. Ste bili depresivni?	○	○	○	○
25. Ste imeli težave s spominom?	○	○	○	○
26. Je bilo vaše družinsko življenje moteno?	○	○	○	○
27. Ali je kaj oviralo vaše družabno življenje?	○	○	○	○
28. So vam povzročili finančne težave?	○	○	○	○

EORTC QLQ C30, vprašanja 29 do 30							
	1-Zelo slabo	2-	3-	4-Srednje	5-	6-	7-Odlično
29. Kako bi na splošno ocenili svoje zdravstveno stanje?	○	○	○	○	○	○	○
30. Kako bi na splošno ocenili kakovost svojega življenja?	○	○	○	○	○	○	○

EORTC QLQ BR23, vprašanja 31 do 53

	1-Ne	2-Malo	3-Precej	4-Zelo
31. Ste imeli suha usta?	○	○	○	○
32. Sta hrana in pijača imeli drugačen okus kot ponavadi?	○	○	○	○
33. So bile vaše oči boleče, vnete oz. so se vam solzile?	○	○	○	○
34. So vam kaj izpadali lasje?	○	○	○	○
35. Vas je izpadanje las vznemirilo?	○	○	○	○
36. Ste se počutili, kot da ste bolni ali da vam ni dobro?	○	○	○	○
37. Ste imeli navale vročine?	○	○	○	○
38. Ste imeli glavobole?	○	○	○	○
39. Ste se počutili telesno manj privlačni?	○	○	○	○
40. Ste se počutili manj ženstveno?	○	○	○	○
41. Ste težko prenesli pogled na svoje golo telo?	○	○	○	○
42. Ste bili nezadovoljni s svojim telesom?	○	○	○	○
43. Ste bili zaskrbljeni za svoje zdravje v prihodnosti?	○	○	○	○
44. V kolikšni meri vas je zanimala spolnost?	○	○	○	○
45. V kolikšni meri ste bili spolno dejavni?	○	○	○	○
46. Kako prijetna vam je bila spolnost?	○	○	○	○
47. Ste imeli kakšne bolečine v roki ali rami?	○	○	○	○
48. Ste imeli zateklo roko?	○	○	○	○
49. Ste težko dvignili roko ali jo premikali vstran?	○	○	○	○
50. Ste imeli kakšne bolečine v področju prizadete dojke?	○	○	○	○
51. Je bilo področje prizadete dojke oteklo?	○	○	○	○
52. Je bilo področje prizadete dojke bolj občutljivo?	○	○	○	○

53. Ste imeli probleme s kožo v področju prizadete dojke?	○	○	○	○

Komentar

Priloga 2: **Triažni vprašalnik 1**

Confidential

Triazni vprasalnik 1

ID	_____ ((se določi avtomatično))
Oseba: [popis], [ime] [priimek] [skupina] skupina **Samoocena ob vključitvi v študijo**	
Datum izpolnjevanja vprašalnika 1	_____ (DD-MM-YYYY)
Klinična pot za psihoonkologijo	
1. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih spoprijemali depresivnostjo, brezupom, žalostjo, občutki, da ste na dnu?	_____
2. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih spoprijemali občutji nervoznosti, nemira, s tem, da ne morete ustaviti ali kontrolirati skrbi?	_____
3. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih soočali s težavami s koncentracijo, pomnenjem, upočasnjenostjo v razmišljanju?	_____
4. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih spoprijemali s konstantno utrudljivostjo, kljub dobremu nočnemu spancu?	_____
5. V kolikšni meri utrudljivost moti vaše običajne aktivnosti?	_____
6. V kolikšni meri ste se zadnjih 14 dnevih soočali s težavami, da zvečer zaspite ali se zjutraj prezgodaj zbujate?	_____
Napotitev na Psihoonkologijo - DEPRESIVNOST, ANKSIOZNOST, NESPEČNOST: Vrednost "0" pomeni NE. Vrednost "1" pomeni DA, kadar je izpoljena vsaj ena izmed: samoocena na vprašanje 1 je >= 4 ali samoocena na vprašanje 2 je >= 4 ali samoocena na vprašanje 6 je >= 4	_____

Napotitev na Psihoonkologijo - UTRUDLJIVOST: Vrednost "0" pomeni NE. Vrednost "1" pomeni DA, kadar je izpoljena vsaj ena izmed: samoocena na vprašanje 4 je >= 4 ali samoocena na vprašanje 5 je >= 4	_____
Napotitev na Psihoonkologijo - KOGNITIVNE MOTNJE: Vrednost "0" pomeni NE. Vrednost "1" pomeni DA, kadar je izpoljeno: samoocena na vprašanje 3 je >= 7	_____

Klinična pot za spolnost	
7. Ali imate kratko sapo ali bolečino v prsih po dnevnih aktivnostih ali ob naporu?	◯ Da ◯ Ne
8. Ali imate kratko sapo, ko ležite v postelji, se ponoči zbujate, ker potrebujete zrak, vam otekata nogi?	◯ Da ◯ Ne
9. Ste imeli težave z vročinskimi vali/nočnim potenjem?	◯ Da ◯ Ne
10. Ali opažate težave, kot so suha nožnica, uhajanje urina ali bolečine pri spolnih odnosih?	◯ Da ◯ Ne
Napotitev na Ginekološko ambulanto OIL - SUHA NOŽNICA: Vrednost "0" pomeni NE. Vrednost "1" pomeni DA, kadar je : samoocena na vprašanje 10 je DA	_____
11. Imate zaradi bolezni raka dojk skrbi ali težave glede vaše spolne funkcije, spolne aktivnosti, spolnega življenja?	◯ Da ◯ Ne
12. Vam te skrbi povzročajo stisko?	_____
13. Koliko minut se v običajnem tednu ukvarjate s telesno dejavnostjo, da se segrejete, pospešeno dihate ali se znojite?	_____ (min/teden)

Prehrana in razvade	
14. Ali kadite oziroma ste izpostavljeni cigaretnemu dimu?	◯ Da ◯ Ne
14. Če je odgovor DA, koliko cigaret pokadite na dan?	◯ Pasivni kadilec ◯ 0-10/dan ◯ 11-20/dan ◯ >20/dan
15. Ali uživate alkohol?	◯ Da ◯ Ne
15. Če je odgovor DA, koliko enot alkohola popijete na teden?	◯ Zgolj občasno ◯ 1-7 enot/teden ◯ Več od 7 enot/teden
16. Telesna masa (kg)	_____
17. Telesna višina (cm)	_____
ITM:	_____
18. Ali ste v zadnjih 3-6 mesecih izgubili telesno maso?	◯ Da ◯ Ne
19. Ali imate zmanjšan apetit oziroma v zadnjem tednu zaužijete manj hrane kot običajno?	◯ Da ◯ Ne
20. Kakšen je vaš način prehranjevanja?	◯ Uživam mešano prehrano ◯ Sem vegetarijanka in ne uživam živil živalskega izvora ◯ Sem vegetarijanka in uživam tudi beljakovine živalskega izvora ◯ Imam drugačen način prehranjevanja ◯ Uživam dieto, ki ni predpisana s strani zdravnika
21. Ali vas skrbi vaša telesna masa?	◯ Da ◯ Ne
22. Ali jemljete prehranske dopolnila kot so vitamini ali drugi prehranski dodatki, ki jih ni predpisal zdravnik?	◯ Da ◯ Ne
Prehransko presejanje NRS 2002 ob vključitvi: Vrednost "0" pomeni NEGATIVNO. Vrednost "1" pomeni POZITIVNO, kadar je izpoljena vsaj ena izmed: ITM < 20,5 ali izguba telesne mase v zadnjih 3 mesecih ali zmanjšan vnos hrane v zadnjem tednu	_____

23. Ali imate kakršnokoli bolečino?	◯ Da ◯ Ne
24. Kako bi ocenili vašo bolečino v zadnjem mesecu?	_____
25. Ali se želite vrniti na delovno mesto?	◯ Da ◯ Ne
Komentar	_____

Priloga 3: **Triažni vprašalnik 2**

Confidential

Triazni vprasalnik 2 (po6m)

ID	_____ ((se določi avtomatično))
Oseba: [popis], [ime] [priimek] **[skupina] skupina** **Samoocena po 6 mesecih**	
Razlog, da ženska ni odgovorila na drugi vprašalnik (ŠIFRANT NI DOKONČEN)	◯ Na njeno željo ni želela odgovoriti na vprašalnik ◯ Ni sodelovala v rehabilitacijskem programu ◯ Umrla je pred koncem pilota ◯ Njeno zdravstveno stanje je preslabo ◯ Drugo
Razlog, da ženska ni odgovorila na drugi vprašalnik (opis)	_____
Datum izpolnjevanja vprašalnika 2	_____ (DD-MM-YYYY)
1. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih spoprijemali depresivnostjo, brezupom, žalostjo, občutki, da ste na dnu?	_____
2. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih spoprijemali občutji nervoznosti, nemira, s tem, da ne morete ustaviti ali kontrolirati skrbi?	_____
3. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih soočali s težavami s koncentracijo, pomnenjem, upočasnjenostjo v razmišljanju?	_____
4. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih spoprijemali s konstantno utrudljivostjo, kljub dobremu nočnemu spancu?	_____
5. V kolikšni meri utrudljivost moti vaše običajne aktivnosti?	_____
6. V kolikšni meri ste se zadnjih 14 dnevih soočali s težavami, da zvečer zaspite ali se zjutraj prezgodaj zbujate?	_____
7. Ali imate občutek napete, mravljinčaste ali težke roke?	◯ Da ◯ Ne
8. Imate oteklino zgornjega uda?	◯ Da ◯ Ne

9. Imate težave z ramenskim sklepom - omejena gibljivost, bolečine?	◯ Da ◯ Ne
10. Ali imate občutek, da vas brazgotine "zategujejo, vlečejo"?	◯ Da ◯ Ne
11. So brazgotine trde, neelastične ali boleče?	◯ Da ◯ Ne
Napotitev v UKC LJ - BRAZGOTINA in/ali RAMA: Vrednost "0" pomeni NE. Vrednost "1" pomeni DA, kadar je : samoocena na vsaj eno vprašanje od 7 do 11 označeno z DA	_____
12. Ste prejemali kemoterapijo?	◯ Da ◯ Ne
13. Ali imate kratko sapo ali bolečino v prsih po dnevnih aktivnostih ali ob naporu?	◯ Da ◯ Ne
14. Ali imate kratko sapo, ko ležite v postelji, se ponoči zbujate, ker potrebujete zrak, vam otekata nogi?	◯ Da ◯ Ne
15. Ste imeli težave z vročinskimi vali/nočnim potenjem?	◯ Da ◯ Ne
16. Ali opažate težave, kot so suha nožnica, uhajanje urina ali bolečine pri spolnih odnosih?	◯ Da ◯ Ne
17. Imate zaradi bolezni raka dojk skrbi ali težave glede vaše spolne funkcije, spolne aktivnosti, spolnega življenja?	◯ Da ◯ Ne
18. Vam te skrbi povzročajo stisko?	_____
19. Koliko minut se v običajnem tednu ukvarjate s telesno dejavnostjo, da se segrejete, pospešeno dihate ali se znojite?	_____ (min/teden)
20. Ali imate pri telesni aktivnosti težave?	◯ Da ◯ Ne
20. Opis težav pri telesni aktivnosti.	_____

Prehrana in razvade	
21. Ali kadite oziroma ste izpostavljeni cigaretnemu dimu?	◯ Da ◯ Ne
21. Če je odgovor DA, koliko cigaret pokadite na dan?	◯ Pasivni kadilec ◯ 0-10/dan ◯ 11-20/dan ◯ >20/dan
22. Ali uživate alkohol?	◯ Da ◯ Ne
22. Če je odgovor DA, koliko enot alkohola popijete na teden?	◯ Zgolj občasno ◯ 1-7 enot/teden ◯ Več od 7 enot/teden
23. Telesna masa (kg)	_____
24. Telesna višina (cm)	_____
BMI	_____
25. Ali ste v zadnjih 3-6 mesecih izgubili telesno maso?	◯ Da ◯ Ne
26. Ali imate zmanjšan apetit oziroma v zadnjem tednu zaužijete manj hrane kot običajno?	◯ Da ◯ Ne
27. Kakšen je vaš način prehranjevanja?	◯ Uživam mešano prehrano ◯ Sem vegetarijanka in ne uživam živil živalskega izvora ◯ Sem vegetarijanka in uživam tudi beljakovine živalskega izvora ◯ Imam drugačen način prehranjevanja ◯ Uživam dieto, ki ni predpisana s strani zdravnika
28. Ali vas skrbi vaša telesna masa?	◯ Da ◯ Ne
29. Ali jemljete prehranske dopolnila kot so vitamini ali drugi prehranski dodatki, ki jih ni predpisal zdravnik?	◯ Da ◯ Ne
Prehransko presejanje NRS 2002 po 6 mesecih: Vrednost "0" pomeni NEGATIVNO. Vrednost "1" pomeni POZITIVNO, kadar je izpoljena vsaj ena izmed: ITM < 20,5 ali izguba telesne mase v zadnjih 3 mesecih ali zmanjšan vnos hrane v zadnjem tednu	_____

30. Ali imate kakršnokoli bolečino?	◯ Da ◯ Ne
31. Kako bi ocenili vašo bolečino v zadnjem mesecu?	_____
32. Ali vam izpadajo oziroma so vam izpadli lasje?	◯ Da ◯ Ne
33. Ali ste v istem delovnem razmerju, kot ob postavitvi diagnoze raka dojke?	◯ Da ◯ Ne
34. Ali se želite vrniti na delovno mesto?	◯ Da ◯ Ne
35. Ali pričakujete da boste imeli v primeru vrnitve na delovno mesto težave?	◯ Da ◯ Ne
36. Ali želite strokovno pomoč pri vračanju v delovni proces (poklicna rehabilitacija)?	◯ Da ◯ Ne
Komentar	_____



46

POMEN ANESTEZIOLOŠKIH VEŠČIN V OBRAVNAVI BOLNIKA S PALIATIVNO BOLEZNIJO

THE IMPORTANCE OF ANESTHESIOLOGIST SKILLS IN CARE OF PATIENT WITH PALLIATIVE DISEASE

AVTORICA:

Mateja Lopuh

Splošna bolnišnica Jesenice, Jesenice, Slovenija

Center za interdisciplinarno zdravljenje bolečine in paliativno oskrbo

Mobilna paliativna enota

E-Mail: mateja.lopuh@gmail.com

KLJUČNE BESEDE:
paliativna oskrba; anesteziolog; spretnosti; veščine; oskrba ob koncu življenja

KRATEK POVZETEK:
Anesteziogi se soočajo z vedno večjim številom bolnikov, ki potrebujejo kirurški poseg, vendar je njihovo zdravstveno stanje slabo in izid operacije dvomljiv. Dobro znanje o vodenju bolečine in obvladovanju motečih simptomov napredovale bolezni, dopolnjeno z veščinami paliativnega odločanja, omogoča anesteziologu celovito spremljanje bolnika v celotnem poteku njegove bolezni in v vseh kliničnih okoljih.

IZVLEČEK
Paliativna oskrba je oskrba, ki je prilagojena bolniku in njegovim potrebam v poteku paliativne bolezni. Vključuje tudi skrb za bolnikove svojce. Pri nekaterih bolnikih so simptomi napredovale bolezni zelo izraziti v celotnem poteku bolezni in potrebujejo številne intervencije, včasih tudi invazivne posege. Anesteziologi imajo znanje in spretnosti za lajšanje motečih simptomov z močnimi analgetiki, ki lahko vplivajo tudi na kognicijo bolnika. Njihova vloga v paliativnem timu je izjemno pomembna, saj lahko izvajajo invazivne posege tudi ob bolnikovi postelji. V intenzivni enoti se tako intenzivisti kot anesteziologi soočajo s sprejemanjem zahtevnih odločitev o nadaljevanju oz. opuščanju intenzivnega zdravljenja, kadar to ne zagotavlja več klinično sprejemljivih ciljev in je vprašljiva kvaliteta življenja po zaključenem zdravljenju. Zdravniki morajo pri svojem delu upoštevati načela paliativnega dela, da bi lahko bolj celostno naslovili bolnikove potrebe in presegli način delovanja, ki je omejen samo na preživetje.

KEYWORDS:
palliative care; anesthesiology; skills; end of life care

SHORT SUMMARY:
Anesthesiologists are facing an increased number of patients whose performance status is poor at the time of the anticipated surgery and the expected outcomes often do not fulfill patients' wishes. Unique skills in pain management and other symptoms, combined with palliative care knowledge empower the anestesiologists to care for patients along the trajectory of their disease.

ABSTRACT
Palliative care is a person-centred approach focused on total care of the patient with palliative disease and their relatives. Some of those patients may experience severe symptoms along the disease trajectory that need immediate actions, some also invasive procedures to alleviate them. Anesthesiologists pose the knowledge and skills needed for application of potent analgesics and consciousness altering pharmacology. Their role in palliative care team may be indispensable also because of the ability to perform invasive procedures at bed-side of the patient. In the intensive care unit challenging clinical situations require palliative care skilled physicians to be able to take decisions about treatment that include patient's autonomy and respect their dignity. With this comes the obligation and opportunity for anesthesiologists to attend to these patients` needs in a more fully featured way than simply ensuring their immediate survival in the operating room.

INTRODUCTION

Palliative care is patient and family - centered care with the aim to optimize quality of life by anticipating, preventing and treating suffering, providing a comprehensive management of patients, facing incurable disease, regardless of age, diagnosis or prognosis. It includes total control of symptoms, assesses the capacity to communicate and share-decision making while reducing the burden for the caregivers (1).

Anesthesiologists and intensivists are challenged with clinical situations where principles and practice of palliative care need to be applied (2). The anesthesiologist's job covers different tasks: perioperative risk assessment, intraoperative and postoperative management of patients, pain management of hospitalized and out-patients, intensive care and emergency medicine. More and more often critically ill patients are admitted to intensive care units to whom intensive treatment would not be curative and palliative measures need to be considered. Since the concept of palliative care has evolved in time, it is not just the end-of -life care that should be provided. Burden of symptoms, that affect the quality of life has moved back in the trajectory of disease. Even the patients with full-code status may need pallliation of suffering in its broader significance. In the emergency units, anesthesiologists may resort to palliative care measures for patients who would not be admitted to intensive care units. The greatest impact of anesthesiologists is in the pain management of pre- and post-surgical patients and oupatients for cancer and noncancer related pain (2,3).

Anesthesiologists can contribute to palliative care teams with the knowledge aquired during their primary specialty but on the other hand they need the palliative care skills and knowledge to be able to support the paliative patients during their daily routine.

This narrative paper describes the integration of palliative care principles in anesthesiology clinical practice and contribution of anesthesiologists‘ skills to the work of palliative care teams. End-of-life decisions in the intensive care units are addressed specifically (2,4).

ANESTHESIOLOGIST AS A MEMBER OF PALLIATIVE CARE TEAM

The role of anesthesiology has been evolving through the history of its speciality. It is often discussed that the modern day palliative care found its way into contemporary medicine when anesthesiologist John Bonica published his book The Management of Pain. With this book he declared * a war on pain*. The teaching of pain management skills, both invasive and noninvasive have been part of formal training, unique to anesthesiology, ever since. It is now widely adopted that pain extends beyond the physical component and that one should use the concept of total pain to be able to manage it well (5).

Despite their expertise in pain management there are just few data available about the extent to which hospital-based palliative care teams work alongside their anesthesiology colleagues. It is not known also how often anesthesiologists are included in relief of respiratory-related distress, palliative sedation consultation and invasive procedures, such as paracentesis and thoracocentesis (5,6).

While the past decades have demonstrated an increasing recognition of the role of palliative care in surgical patients, the overall adoption of palliative care has been slow. On the other hand the use of palliative surgery has been common, estimated to occur in 12-21% of all surgical procedures in cancer patients (8).

The new concept of perioperative surgical home model, introduced by Cobert, will include also patients with palliative disease and there the role of anesthesiologists is more apparent (8).

Unique attributes of anesthesiology specialty to meet the needs of patients with palliative disease – to manage distressing or refractory symptoms (6,7):

- interpersonal experience in serving critically ill,
- knowledge of and comfort level with potent analgesic, sedative and consciousness-altering drugs,
- experience in titrating multiple drugs to achieve optimal effects.

Anesthesiologists are involved in surgical patients' assessment preoperatively, intraoperatively and postoperatively (Table 1) (8,9).

Table 1: Anesthesiology field of expertise.

Setting	Task	Tools/skills
Preoperative visit	Risk assessment	Revised cardiac risk index American geriatrics society frailty index Postoperative respiratory distress calculator
	Assessment of patient's status and functional capabilities in order to increase the odds of successful surgery	Medical status Symptom control Comorbities
	Discussing goals of care and long term perioperative expectations	Code status Non beneficial surgeries
Intraoperative management	Minimize stress Optimize physiology Facilitate smooth transition to recovery unit, hospital room or discharge home	

Postoperative care	Multimodal pain management	Shared decision making
	Delirium prevention	Multidisciplinary communication
	Nausea management	Patient centered care
	Enhanced recovery after surgery protocol	

The preoperative clinic visit should serve as unique opportunity to discuss goals of care and long-term perioperative expectations. The decision about code status in the setting of elective surgery is of outmost importance. Regardless of the code status, there exists a gap in communication and advance care planning that may lead to nonbeneficial surgeries and may contribute to high amount of surgeries in the final weeks of life of elderly patients. Anesthesiologist should trigger palliative consult when it is needed, especially when life expectancy is short and frailty index very high (8,9,10).

The discussion of motivations, expectations of oucomes and morbidity are incorporated in the preoperative visit and should provide useful information for postoperative care (10).

Anesthesiologists can address palliative concers in nonsurgical setting as well. The most pertinent skills are use of multimodal analgesia and therapies to relieve acute and chronic pain and intractable nausea and vomiting. More controversial uses of anesthesia have also been described for palliative purposes such as total palliative sedation for existential suffering and intractable pain (8).

The potential of anesthesiologists is underused in palliative care setting. A Scottish study demonstrated that out of 8-20% of cancer patients who have indications for treatment by anesthesiologity pain specialists, only few patients are referred to specialty pain consultation (11).

INTEGRATION OF PALLIATIVE CARE IN ANESTHESIOLOGY CLINICAL PRACTICE

Intensive care unit (ICU)

In the latest years, admission to ICU in the last month of life has increased to 30%. The mortality rate despite the development of new technologies and better care remained high, ranging from 20-35%. The goals of care should therefore be regularly discussed. When the organ dysfunction of critically ill patient does not respond to treatment or when the need for life support becomes unproportional to the expected prognosis, ICU physicians should prove accetable death (12,13).

Moreover, patients in the ICU list several unpleasant symptoms, which remain poorly controlled: pain, thirst, anxiety, sleep disturbances and dyspnea (14).

Patients‘ families may experience psychological and psychical distress, including depression, fear, anxiety, fatigue, anorexia and early posttraumatic stress symptoms. Persistence of such symptoms after ICU stay can result in post ICU syndrome family (15, 16).

Not just the patients and their families, also ICU physicians are at risk of emotional and psychological distress.

Integration of palliative care in the ICU improves quality of life, caregiver burden and burn-out of palliative care physicians.

Two main models to provide palliative care in the ICU are suggested. One is consultative model. It is based on the presence of palliative care specialists who are consulted by intensivists when the patient meets a trigger for initiation of palliative care. This model requires a large number of specialists involved. Due to their inavailability and inability to cover all the needs, introduction of palliative care consult may be hindered (17,18)

The second model is integrative model. Intensivists and the whole ICU team take responsibility for primary palliative care needs of the patients and the family (19).

Most probably a mixed model would suit all situations best. Intensivists would manage daily primary palliative care needs and consult palliative care specialists about most difficult cases. Either way ICU clinicians need knowledge, skills and systems to support their role in palliative care (19).

END-OF-LIFE DECISION-MAKING

The core part of intensive care medicine is to treat life-threatening conditions. Life- prolongation and palliation can be seen as differents aspects of care but they follow the same goals. They both tend to alleviate the symptoms and discuss goals of care in relation to the patient‘s prognosis and preferences. When the treatment becomes futile, one should be ready to decide upon withdrawal or withholding of life-sustaining therapies. End-of-life protocols seem to be effective in achieving adequate patient comfort in ICU and helping physicians to overcome the stressful events. Dying without distressing signs is practically possible and ethically feasible (20).

ICU physicians should be competent in all aspects of terminal care, including the practical and ethical aspects of withdrawing or withholding different modalities of life sustaining treatments and the use of pharmacological and non-pharmacological approaches to limit the suffereing of the dying patient. It is widely recommended to get specific dedicated training in palliative care principles in order to achieve these goals (21).

CONCLUSION

Anesthesiologists have been involved in the care of patients with palliative diseases since the beginning of modern palliative medicine. With their skills they cover many fields of palliative care, such as pain management, use of sedatives and treatment of critically ill patients. They are involved in end-of-life decision making process. Since the increase in rate of palliative surgery, anesthesiologists need palliative skills in order to properly address the needs of palliative surgical patients in the perioperative settings. Awareness of this patient group needs to heightened. When needed, palliative care specialists should be involved timely for continuing good symptom control, also after a discharge from the hospital.

LITERATURA / REFERENCES

1. Mercadante S, Gregoretti C, Cortegiani A. Palliative care in intensive care units: why, where, what, who, when, how. BMC Anesthesiology, 2018;18:106- 111.

2. Catalisano G, Ippolito M, Marino C, Giarratanao A, Cortegiani. Palliative Care Principles and anesthesiology clinical practice: current perspective. J Multidisciplinary Healthcare, 2021;14:2719-2730.

3. Mathews KS, Nelson JE. Palliative care in the ICU of 2050:past is prologue. Intensive Care Med, 2017;43(12):1850-1852.

4. Edwards JD, Voigt Lp, Nelson JE. Ten key points about ICU palliative care. Intensive care Med, 2017;43(1):83-85.

5. Fine PG, Davis MS, Muir JC, Byas-Smith M. Anesthesiology and palliative care:past, present and future, 2018;127(1):12-14.

6. Fine PG. The evolving and important role of anesthesiology in palliative care. Anesth ANalg, 2005;100(1):183-8.

7. Kettler D, Nauck F. Palliative care and involvement of anesthesiology. Curr Opin Anaesthesiol, 2010;23(2):173-6.

8. Cobert J, Hauck J, Flanagan E, Knudsed N, Galanos A. Anesthesia - guided palliative care in the perioperative surgical home model. Anesth Analg, 2018;127(1):284- 288.

9. Burkle CN, Swetz KM, Armstrong MH, Keegan MT. Patient and doctors attitude and beliefs concerning perioperative do not rescusitate orders:anesthesiologists`growing compliance with patient autonomy and self-determination guidelines. BMC Anesthesiol, 2013;13:2-8.

10. Cooper Z, Courtwright A, Karlage A, Gawande A, Block S. Pitfalls in communication that lead to nonbeneficial emergency surgery in elderly patients with serious illness:description of the problems and elements of solution. Ann Surg, 2014:260;949-957.

11. Linklater GT, Leng ME, Tierman EJ. Pain management services in palliative care: a national survey. Palliat Med, 2002;16:435-9.

12. Angus DC, Truog RD. Towards better ICU use at the of life.JAMA, 2016;315:255-6.

13. Ho A, Tsai DF-C. Making good death more accessible:end-of-life care in the intensive care unit. Intensive Care Med, 2016;42:1258-60.

14. Cook D, Rocker G. Dying with dignity in the intensive care unit. N Engl J Med, 2014;370:2506-14.

15. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH, Gropper MA, Neuhasu J, Paul SM, MIaskowski C. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. Crit Care Med, 2010;38:2155-60.

16. Davidson JE, Jones C, Bienvenu OJ. Family response to critical illness:postintensive care syndrome family. Crit Care Med, 2012;40:618-24.

17. Wysham NG, Hochman MJ, Wolf SP, Cox CE, Kamal AH. Performance of consultative palliative care model in achieving quality metrics in the ICU. J Pain Sympt Manage, 2016;52:873-877.

18. Hamdan Alshehri H, Olausson S, Ohlen J, Wolf A. Factors influencing the integration of palliative approach in intensive care units: a systematic mixed-methods review. BMC Palliative Care, 2020;19(1):1-8.

19. Wysham NG, Hua M, Hough Cl. Improving ICU- based palliative care delivery. Crit Care Med, 2017;45(4):e372-e378.

20. Aslakson R, Cheng J, Vollenweider D, Galusca D, Smith TJ, Pronovost PJ. Evidence - based palliative care in the intensive care unit: a systemic review of interventions. J Palliat Med, 2014:17;219-35.

21. Connolly C, Miskolci O, Phelan D, Buggy DJ. End-of-life in the ICU: moving from withdrawal of care to a palliative care patient-centred approach. Br J Anaesth, 2016;117:143-5.

22. Lassen C, Aberle S, Lindberg N, Bundscherer A, Klier TW, Graf BM, Wiese C. Palliative patients under anaesthesiological care:a single-centre retrospective study on incidence, demographics and oucome. BMC Anesthesiology, 2015;15:164-171.



47

DEKSMEDETOMIDIN: NOVI NAČINI UPORABE

DEXMEDETOMIDINE: THE NEW WAYS OF USE

AVTORJA:

Iztok Potočnik[1,2] in Andrej Hostnik[3]

[1]Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti, Oddelek za anestezijo in perioperativno intenzivno terapijo, Ljubljana, Slovenija

[2]Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

[3]Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

E-Mail: ipotocnik@onko-i.si

KLJUČNE BESEDE:
sedacija, delirij; paliativna oskrba; umirajoči bolnik

IZVLEČEK
Deksmedetomidin je učinkovina, ki jo anesteziolog lahko uporablja pri anesteziji ali sedaciji ob ohranjeni zavesti. Gre za zelo potenten adrenergični α2-agonist, s hitrim delovanjem. Največji učinek doseže v 30 min do 1 ure po začetku dajanja v odvisnosti od poti aplikacije. Presnavlja se v jetrih in izloča z urinom kot glukuronid. Zaradi alfa2-adrenergičnega delovanja in posledično analgetično-sedativnega učinka se ga pogosto uporablja pri varčevanju z opioidi (tudi pri »opioid free anaesthesii« (OFA)) in ojača analgezijo. Uporablja se lahko tudi za zdravljenje delirija na oddelku za intenzivno zdravljenje z učinkom, ki je primerljiv antipsihotikom in benzodiazepinom. Na Očesni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (OČKL UKC LJ) se ga uporablja za sedacijo bolnikov pri znotrajočesnih operacijah. Izkazal se je za odlično alternativo ostalim sedativom in analgetikom, kot sta midazolam in remifentanil. Namen prispevka je pregledati farmakologijo deksmedetomidina ter prikazati njegovo potencialno uporabo pri paliativni oskrbi, zlasti v zvezi z obvladovanjem delirija. To področje uporabe je še precej neraziskano, odpira pa novo polje njegove uporabe. Na Onkološkem inštitutu (OI) Ljubljana smo ga uspešno uporabili pri več paliativnih bolnikih z delirijem, ko so odpovedali vsi ostali načini sedacije. Na OI smo vključeni v paliativno obravnavo bolnikov tudi anesteziologi, predvsem pri obravnavi bolečine, pa tudi pri sedaciji in zdravljenju delirija. Glede na ugoden farmakodinamični učinek deksmedetomidina, bi ga lahko uporabili bolj pogosto in se pričeli posluževati novih, alternativnih in manj zapletenih poti vnosa, kot je npr. intranazalni vnos.

KEYWORDS:
sedation; delirium; palliative care; dying patient

ABSTRACT
Dexmedetomidine is an excellent medication that can be used by an anesthesiologist as an adjunct to anesthesia or as a sole sedative for procedural sedation. It is a very potent α2-adrenergic agonist, with fast onset of action and peak effect in 30 minutes to 1 hour after application, depending on the route of administration. It is metabolized in the liver and excreted in the urine as glucuronide. It has opioid-sparing, analgesic properties (also useful in opioid free anesthesia (OFA)). Clinical trials show its effectiveness in treating delirium in the intensive care unit with an effect comparable to antipsychotics and benzodiazepines. It has been also used at the Eye Clinic at the University Medical Centre Ljubljana (OČKL UKC LJ) for sedation of patients during intraocular procedures. It has been shown to be an excellent alternative to other sedatives and analgesics such as midazolam and remifentanil. The purpose of this article is to elucidate the pharmacology of dexmedetomidine and to examine its potential use in the palliative care population, particularly in management of delirium. This area of application is still quite unexplored and opens up a new field of its use. At the Oncology Institute (OI) Ljubljana, we have used it with benefit in several palliative patients with delirium, after all other methods have failed. At the OI, anesthesiologists are also involved in the palliative treatment of patients, especially in treatment of pain, but also in the sedation and treatment of delirium. Given the favorable pharmacodynamic effect, it could be used more frequently and new, alternative and less complex routes of administration may be used - e.g. intranasal application.

UVOD

Deksmedetomidin se že vrsto let uspešno uporablja kot dodatek anestetikom in analgetikom, pri sedaciji z ohranjeno zavestjo, za sedacijo v enoti intenzivne terapije in kot zdravilo za zmanjšanje delirija. Uporablja se pretežno v obliki infuzije, ker lahko pri prehitrem intravenskem bolusu povzroči bradikardijo in cirkulatorno nestabilnost. Z intravensko infuzijo dosežemo željeni učinek šele po eni uri, kar je za večino operativnih posegov prepozno. Druge poti vnosa še niso proučene. Do sedaj so bili objavljeni le posamezni prikazi primerov z večinoma ugodnim kliničnim učinkom brez zapletov. Uporablja se lahko intramuskularno ali intranazalno, pri čemer je učinek hiter, stranskih hemodinamskih učinkov pa malo. Na OČKL UKC LJ je bila narejena študija, pri kateri je bila dokazana njegova prednost pred dotlej uporabljano tehniko z intravenskim remifentanilom (1).

Deksmedetomidin se je začel uporabljati v zadnjem času tudi v paliativni medicini. Ugotovili so, da so zapleti pri njegovi uporabi redkejši kot pri ostalih doslej uporabljanih učinkovinah, kot so: benzodiazepini in antipsihotiki. Namen sedacije pri paliativnem bolniku v pozni paliativni fazi je zmanjšanje zaskrbljenosti, tesnobe in vznemirjenosti (2, 3).

Cilj sedacije paliativnega pacienta je plitva sedacija (po Richmondski agitacijski sedacijski lestvici RASS 0 do -2) (Slika 1). Na ta način se lahko bolnik in svojci dostojno poslovijo. Globoka sedacija ali anestezija, ki se jo redko poslužujemo, pa onemogoča kontakt in komunikacijo z bolnikom (2).

Pri paliativnih pacientih je pogosto prisoten delirij. Tveganja za delirij so sledeča: uporaba benzodiazepinov, visoka starost, internistične bolezni, sepsa, predhodna koma, urgentne operacije in visoka ocena po »Acute Physiology and Chronic Health Evaluation« (APACHE) lestvici. Delirij lahko zmanjšamo in ga tudi zdravimo z ustreznimi farmakološkimi ukrepi. Učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje delirija so različni antipsihotiki, ki jih pa večinoma nimamo (razen haloperidola) v parenteralni obliki. Prav zato ima dexmedetomidin pri zdravljenju delirija svoje mesto (3) in se zato že vrsto let uporablja v enotah za intenzivno zdravljenje (4).

Deksemdetomidin ima svoje mesto tudi kot analgetik, kot del multimodalnega pristopa. Če ga dodamo opioidom, zmanjša njihovo porabo in neugodne učinke. To izboljša bolnikovo kognitivno funkcijo in zmanjša neželene stranske učinke opioidov (zaprtje, omotica, slabost, bruhanje) (5).

Za dexmedetomidine se lahko odloči in ga samostojno aplicira anesteziolog ali paliativni zdravnik z ustreznim znanjem. Paliativni zdravniki drugih strok se po potrebi posvetujejo z anesteziologom.

KLINIČNA UPORABA DEKSMEDETOMIDINA

Indikacije za uporabo deksmedetomidina so: nemiren, anksiozen, deliranten bolnik, bolnik z motnjami spanja ali bolečino. Uporabimo ga lahko tudi na paliativnem oddelku, če so vse ostale oblike zdravljenja naštetih stanj izčrpane (6, 7).

Namen uporabe deksmedetomidina so plitva sedacija, terapija delirija in kot dodatek pri multimodalni obravnavi bolečine (7). Zaenkrat ga še ne uporabljamo v mešanicah za podkožno infuzijo s pomočjo elastomernih črpalk, ki se pri karcinomskih paliativnih bolnikih pogosto uporablja za dajanje drugih zdravil.

UPORABA DEKSMEDETOMIDINA ZA SEDACIJO OB OHRANJENI ZAVESTI

Potrebno je jasno definirati cilje sedacije in jih redno prilagajati glede na obstoječo klinično situacijo. Med sedacijo ves čas nadzorujemo aktualno globino sedacije in jo primerjamo z načrtovano. Pri tem uporabljamo standardizirano RASS (Slika 1).

Pri paliativnem bolniku največkrat želimo plitvo sedacijo po RASS od 0 do -2, kar najbolje dosežemo z dexmedetomidinom. Pri globlji sedaciji ali neučinkoviti sedaciji z dexmedetomidinom uporabimo druge učinkovine.

Največkrat je zaželeno stanje miren, zbujen in sodelujoč bolnik. Pomembno je, da lahko komunicira s svojci in zdravstvenim osebjem. Med izvajanjem sedacije RASS ocenjujemo prvi dve uri, oz. dokler ne dosežemo željene stopnje sedacije na 15 min, nato na 3 ure (8).

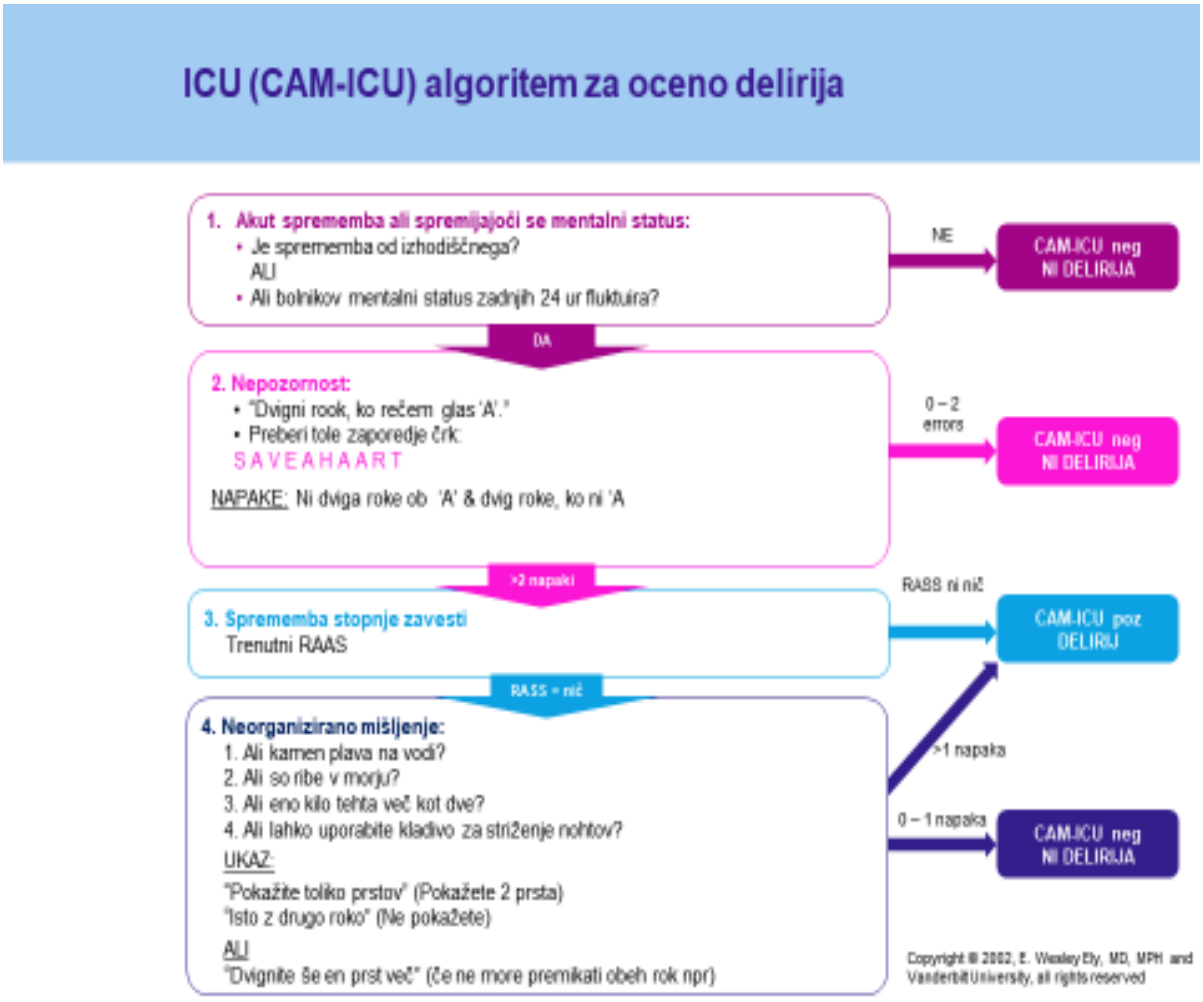
Slika 1: Richmondska lestvica (RASS).

+ 4	**Agresija**	Zelo agresiven, nasilen; neposredna nevarnost za osebje
+ 3	**Huda agitacija**	Agresiven, puli si katetre, cevke, agresivno naravnan proti osebju
+ 2	**Agitacija**	Pogosti nehoteni gibi, borba z ventilatorjem
+ 1	**Nemir**	Anksiozen, nemiren, ni pa agresiven
0	**Pri zavesti, miren**	
– 1	**Zaspan**	Ni popolnoma odziven, se občasno zbuja Odpira oči, ima očesni kontakt, reagira na klic ≥10 sec)
– 2	**Blaga sedacija**	Kratkotrajna budnost, reagira na klic, očesni kontakt <10 sec
– 3	**Zmerna sedacija**	Gibanje ali odpiranje oči na klic, ni očesnega kontakta
– 4	**Globoka sedacija**	Ni odziva na klic, odpre oči na fizični dražljaj
– 5	**Nezavesten**	Ni odziva ne na klic, ne na fizično stimulacijo

UPORABA DEXMEDETOMIDINA PRI PALIATIVNI OSKRBI

Pri bolnikih, pri katerih pričakujemo delirij (intenzivna terapija, enota za paliativno oskrbo), je priporočeno redno testiranje (1x/turnus) za odkrivanje delirija. Zelo pogosto so spregledani predvsem hipoaktivni deliriji, ko je bolnik sicer miren, v sebi pa zelo trpi. Za prepoznavo le-tega se priporoča enostavni točkovnik »Confusion Assesment Method for the Intensive Care Unite« (CAM-ICU) (Slika 2), ki je enostaven in uporaben za hitro oceno delirija tudi izven enote za intenzivno zdravljenje (9, 10).

Ko delirij prepoznamo, je potreben takoj pričeti z zdravljenjem. Poleg ostalih uveljavljenih zdravil (haloperidola, risperidona, kventiapina in olanzapina) se v zadnjem času priporoča uporaba dexmedetomidina, ker ima v primerjavi s prej naštetimi manj neželenih učinkov in se nahaja v intravenski obliki. Kontraindikacije za uporabo deksmedetomidina so redke: hipersenzitivnost, alergija, napredovali srčni blok 2. ali 3. stopnje, nekontrolirana hipotenzija in akutna cerebrovaskularna simptomatika (6).



Slika 2: Confusion Assesment Method for the Intensive Care Unite (CAM-ICU).

V paliativni medicini so vse kontraindikacije (razen hipersenzitivnosti) relativne. Pred uporabo moramo narediti laboratorijsko preiskavo jetrnih testov in posneti EKG.

Začnemo z nizkim odmerkom 0,2 mcg/kg/h, ki ga postopno zvišujemo po 0,2 mcg/kg/h na 15 min do željenega učinka. Odmerek je potrebno ustrezno zmanjšati pri jetrni odpovedi. Učinek nastopi po 5-10 min, t1/2 je 1,8-3,1 ure. Daje se v kontinuirani infuziji. Uporabi se koncentracija 200 µg/50 ml. Pri titraciji odmerka se ravnamo po RASS lestvici, cilj je ocena – 1 do – 2. Ko se ta doseže, se lahko hitrost infuzije zmanjša. Maksimalni odmerek zdravila je 0,7µg/kg/h (zgornja meja za neintubiranega bolnika).

Intranazalna in ali intramuskularna uporaba se izvaja z odmerkom 1-2 mcg/kg. Za intranazalno aplikacijo uporabimo posebne intranazalne aplikatorje, ki omogočajo enakomerno razpršitev po nosni sluznici. Če bi bolnik zdravilo pogoltnil, učinka ni, ker se prej metabolizira v jetrih (metabolizem prvega prehoda skozi jetra) (11).

Neželeni učinki, ki jih pri intranazalnem dajanju lahko pričakujemo, so: bradikardija, hipotenzija in pri začetnem odmerku izguba refleksa dihalne poti. Pozorni moramo biti pri višjih odmerkih in pri souporabi zdravil, ki vplivajo na srčni ritem ter povzročajo bradikardijo (antidepresivi, antipsihotiki, metoklopramid, neostgmin).

Pri paliativni oskrbi umirajočega bolnika moramo nadzirati bolnikovo klinično stanje in ustrezno stopnjo sedacije ter prisotnost delirija, ni pa potreben stalen nadzor vitalnih funkcij.

ZAKLJUČEK

Paliativna oskrba postaja pomembno področje medicine, kjer smo vključeni tudi anesteziologi. S svojim znanjem in izkušnjamu lahko veliko doprinesemo k bolj učinkoviti obravnavi bolečine, sedacije in delirija z uvajanjem novih zdravil, kot je deksmedetomidin.

LITERATURA / REFERENCES

1. Potocnik I., Andjelkoić-Juvan L, Hostnik A, Markovič J. Remifentanil target-controlled infusion with intranasal dexmedetomidine for vitreoretinal procedures: a randomized controlled trial. Croat Med J 2021; 62:231-38.

2. Prommer E. Dexmedetomidine: Does it Have Potential in Palliative Medicine? American Journal of Hospice and Palliative Medicine 2010; 28(4) 276-283.

3. Thomas B, Lo W-SA, Nangati Z, Barclay G. Dexmedetomidine for hyperactive delirium at the end of life: An open-label single arm pilot study with dose escalation in adult patients admitted to an inpatient palliative care unit. Palliative Medicine. 2021;35(4):729–37.

4. Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting. Drugs. 2015;75:1119-30.

5. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. Clin Pharmacokinet. 2017;56:893-913.

6. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. Current Opinion in Critical Care. 2001;7(4):221–6.

7. Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: New insights. European Journal of Anaesthesiology. 2011;28(1):3–6.

8. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, Derni S, Fabbri L, Martini F, et al. Palliative sedation in end-of-life care and survival: A systematic review. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(12):1378–83.

9. Grassi L, Caraceni A, Mitchell A, Nanni M, Berardi M, Caruso R, et al. Management of delirium in palliative care: A Review. Current Psychiatry Reports. 2015;17(3).

10. Bush SH, Tierney S, Lawlor PG. Clinical assessment and management of delirium in the palliative care setting. Drugs. 2017;77(15):1623–43.

11. Mondardini MC, Amigoni A, Cortellazzi P, Di Palma A, Navarra C, Picardo SG, et al. Intranasal dexmedetomidine: update of current knowledge. Minerva Anestesiol. 2019;85:1334-45.



48

RAZBIJANJE MITOV IN DOGEM V (SLOVENSKI) PERIOPERATIVNI MEDICINI

BUSTING MYTHS AND DOGMAS IN (SLOVENIAN) PERIOPERATIVE MEDICINE

AVTOR:

Janez Kompan

Oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Slovenija

E-Mail: janez.kompan@protonmail.com

KLJUČNE BESEDE:
miti v medicini; dogme v medicini; razbijanje mitov

IZVLEČEK

Mit (v medicini) je napačno prepričanje ali znanje, ki je ovrženo z znanstvenimi dokazi. Izraz dogma pa opisuje načelo ali trditev, za katerega se verjame, da je resnično – brez da bi vanj podvomili ali ga preverjali. Čeprav med izrazoma obstaja subtilna razlika, se v medicinski literaturi pogosto uporabljata skupaj ali izmenjaje za opisovanje neustreznih ravnanj, prepričanj ali praks. Miti in dogme so torej nasprotje z dokazi podprte medicine in znanosti. V strokovni literaturi lahko najdemo veliko primerov t. i. razbijanja mitov (ang. mythbusting) in dogmalize (ang. dogmalysis), kjer avtorji skušajo znanstveno in argumentirano ovreči pogoste mite in dogme. Kljub temu pa je medicinska literatura skopa z informacijami glede fenomena mitov in dogem na splošno - kot so: razlogi za nastanek, razvoj in širjenj ter o njihovih učinkih na paciente in zdravstvo. Predpostavljamo, da so razlogi za nastanek in širjenje mitov in dogem večplastni. Nastanejo zaradi potrebe po gotovosti, ob poenostavitvah zapletenih in kompleksnih konceptov, zaradi neustreznih ali pomanjkljivih študij, zaradi počasnega sprejemanja novih spoznanj. Miti in dogme se pogosto širijo v ustnem izročilu znotraj posameznih skupin (npr. oddelek), prisotni pa so tudi medicinskih člankih in knjigah. Možne negativne posledice dogem in mitov so: negativen vpliv na izhod zdravljenja (npr. mit/dogma, ki promovira napačno in škodljivo terapijo); ekonomske in ekološki vplivi (npr. mit/dogma, ki zagovarja nepotrebno/neučinkovito, a neškodljivo terapijo). Miti in dogme imajo tudi potencial, da škodujejo ugledu medicine, še posebej če se širijo med zdravstvenim osebjem. Slovenska anesteziologija, kot vse ostale specializacije, ni imuna na pojav mitov in dogem. Možni primeri v anesteziologij so: uporaba Sellickovega manevra; trditve: »ledvičnemu bolnik damo fiziološko raztopino, ker ne vsebuje kalija«; »vsi bolniki v intenzivni enoti prejmejo inhibitor protonske črpalke«, »N_2O ni primeren za laparoskopske operacije«; »ob alergiji na penicilin ne damo cefazolina«. Na koncu se pojavlja vprašanje, kakšen bi naj bo pristop za razumevanje in odpravljanje tega pojava. Dobrodošle bi bile konkretne raziskave o razlogih za njihov nastanek ter širjenje. Koristna bi lahko bila sistematična razbijanja mitov – podprta s strani strokovnih združenj. Sam postopek razbijanja mitov, ima poleg primarnega namena – uničiti mit – tudi druge možne koristi: lahko poglobimo svoje znanje na dotičnem področju, razvijajmo kritično mišljenje, ponovimo osnove znanstvene metode in se naučimo kritično vrednotiti znanstveno literaturo itd. Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino bi lahko prevzelo pobudo na področju raziskav in odpravljanja mitov ter dogem.

KEYWORDS:
myths in medicine; dogmas in medicine; mythbusting

ABSTRACT

A myth (in medicine) is a false belief or knowledge disproved by scientific evidence. The term dogma describes a principle or tenet that is believed to be true - without being questioned or tested. Although there is a subtle difference between the two, they are often used interchangeably to describe inappropriate behaviors, beliefs, or practices. Myths and dogmas are therefore the antithesis of evidence-based medicine and science. In the medical literature, we can find many examples of so called mythbusting and dogmalysis, where the authors try to disprove common myths and dogmas. Despite this, the medical literature is sparse with information regarding the phenomenon of myths and dogmas in general, such as: the reasons for their origin, development and spread, and their effects on patients and healthcare. We assume that the reasons for the creation and spread of myths and dogmas are multifaceted. They arise because of the need for certainty, when simplifying complicated and complex concepts, because of inadequate or deficient studies, because of the slow acceptance of new knowledge. Myths and dogmas are often spread via oral tradition within individual groups (e.g. a department), and are also present in medial articles and books. The possible negative consequences of dogmas and myths are: negative influence on the treatment outcome (e.g. myth/dogma that promotes incorrect and harmful therapy); economic and ecological impacts (e.g. myth/dogma advocating unnecessary/ineffective albeit harmless therapy). Myths and dogmas also have the potential to damage the reputation of medicine, especially if they spread among medical personnel. Slovenian anesthesiology, like all other specializations, is not immune to the effect of myths and dogmas. Possible examples in anesthesiology include: use of the Sellick maneuver; statements: »we give saline to a patient with kidney disease, because it does not contain potassium«; »all patients in the intensive care unit get proton pump inhibitors«, »N_2O is not suitable for laparoscopic operations«; »cefazolin should not be given in case of penicillin allergy«. Finally, there is the question, what should we do to understanding and to mitigate this phenomenon. Concrete research into the reasons for the creation and spread of myths and dogmas would be welcome. Systematic mythbusting - supported by professional associations – is needed. The myth-busting process itself has, in addition to its primary purpose - to destroy a myth - other possible benefits: we can deepen our knowledge in the relevant field, develop a critical thinking, renew the basics of the scientific method and learn to critically evaluate scientific literature, etc. The Slovenian Society of Anesthesiology and Intensive Medicine could take the initiative in the field of research and elimination of myths and dogmas.

GENERALNA SPONZORJA / GENERAL SPONSORS

BORMIAMED
Think Care Innovate

AFIRIS

ZLATI SPONZOR / GOLDEN SPONSOR

PHARMAMED

BRONASTI SPONZORJI / BRONZE SPONSORS

Axonlab
connecting ideas

Dräger

INTERSURGICAL
COMPLETE RESPIRATORY SYSTEMS

Spletna stran: www.afiris.si

Elektronski naslov: info@afiris.si

Mobilna številka: +386 (0) 31 338 362

AFIRIS

zanesljivost & inovativnost

Pooblaščeni prodajalec in serviser,
medicinske opreme,
proizvajalca Mindray.









mindray

healthcare within reach

www.mindray.com

BORMIAMED

Think Care Innovate

