

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ Β' – ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

«ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΜΕΤΑ

**ΑΠΟ ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΚΤΟΜΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ»**

ΜΠΕΛΕΣΗ ΠΑΝΔΩΡΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ

ΝΑΝΑ – ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ ΜΑΡΙΑ

(Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών)

ΦΛΕΒΑΡΗ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ, (Διευθύντρια ΕΣΥ)

ΣΥΜΕΩΝΙΔΟΥ ΕΥΤΥΧΙΑ (Διευθύντρια ΕΣΥ)

Αθήνα, 2018

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ Β' – ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

«ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΜΕΤΑ

**ΑΠΟ ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΚΤΟΜΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ»**

ΜΠΕΛΕΣΗ ΠΑΝΔΩΡΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ

ΝΑΝΑ – ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ ΜΑΡΙΑ

(Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών)

ΦΛΕΒΑΡΗ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ, (Διευθύντρια ΕΣΥ)

ΣΥΜΕΩΝΙΔΟΥ ΕΥΤΥΧΙΑ (Διευθύντρια ΕΣΥ)

Αθήνα, 2018

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Φλεβάρη Παναγιώτα, οι υποδείξεις της οποίας ήταν καθοριστικές και συνέβαλαν στην ορθή εκπόνηση του θέματος.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τις κυρίες Νανά – Αναστασίου Μαρία και Συμεωνίδου Ευτυχία για την συμβολή τους στην εργασία αυτή.

Συντομογραφίες

AF: (Atrial Fibrillation) κολπική μαρμαρυγή

ΑΝΣ: Αυτόνομο νευρικό σύστημα

ARDS: Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας

COPD: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση

ΔΔΕ: διάρκεια του δυναμικού ενέργειας

FEV₁: σημείο αποκοπής του 50% ή 2,0 L)

HF: υψηλή συχνότητα του φάσματος ισχύος

HR: καρδιακή συχνότητα

HRV: μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού

ICD: εμφυτεύσιμος απινιδωτής καρδιοανάταξης

ΚΣ: καρδιακή συχνότητα

LF: χαμηλή συχνότητα του φάσματος ισχύος

PCA: αναλγησία ελεγχόμενη από τον ασθενή

RR φλεβοκομβικός ρυθμός

SA: φλεβοκομβικές αρρυθμίες

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

SVD: υπερκοιλιακές δυσρυθμίες

SVT: υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες

TEA: θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Περιεχόμενα

Πρόλογος.....	6
Εισαγωγή.....	9
Κεφάλαιο 1^ο	
Αρρυθμίες μετά τη θωρακοτομή.....	10
1.1. Συχνότητα εμφάνισης.....	11
1.2. Παράγοντες κινδύνου.....	12
1.3. Πιθανοί μηχανισμοί.....	15
1.4. Κλινική σημασία.....	23
Κεφάλαιο 2^ο	
Ειδικά αντιαρρυθμικά φάρμακα.....	29
2.1. Αμιωδαρόνη.....	30
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	33
Εισαγωγή.....	34
Στατιστικά στοιχεία.....	36
Συζήτηση.....	42
Επίλογος.....	53
Βιβλιογραφία.....	57

Πρόλογος

Οι χειρουργικές επεμβάσεις στο θώρακα που περιλαμβάνουν εκτομή πνευμονικού ιστού είναι γνωστό ότι συνδέονται με διάφορες μορφές υπερκοιλιακών αρρυθμιών και πιο συχνά με ΑF. Οι συγγραφείς που ασχολούνται με το αντικείμενο έχουν αναδείξει διάφορους προδιαθεσικούς – εκλυτικούς παράγοντες όπως την ηλικία, το ανδρικό φύλο, την πνευμονοεκτομή (ειδικά δεξιά), την δилоβοεκτομή, ενδοπερικαρδιακές εκτομές και ΧΑΠ. Ως προς το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο των ταχυαρρυθμιών μετά από θωρακοτομή, μένουν ακόμα πολλά να εξηγηθούν. Οι ανωμαλίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος που ξεκινούν από διεγχειρητικούς χειρουργικούς χειρισμούς καθώς και από πιθανά επώδυνα ερεθίσματα φαίνεται ότι έχουν θεμελιώδη σημασία για την γένεση των προαναφερόμενων αρρυθμιών. Το τελευταίο επίσης εξηγεί τον πιθανά χρήσιμο ρόλο της TEA σε σχέση με την προφύλαξη έναντι των ταχυαρρυθμιών. Η διακύμανση του καρδιακού ρυθμού αποτελεί ένα χρήσιμο, μη επεμβατικό διαγνωστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται προκειμένου να διευκρινιστούν διάφορες πλευρές της υποκείμενης παθοφυσιολογίας και δείχνει ότι οι μετεγχειρητικές ταχυαρρυθμίες μπορούν μερικώς να αποδοθούν σε μια διεγχειρητική ανισορροπία μεταξύ των βασικών συνιστωσών του αυτόνομου συστήματος –του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού. Όσον αφορά την προφυλακτική / θεραπευτική προσέγγιση και εκτός από την ευνοϊκή επίδραση της TEA, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι η εφαρμογή φαρμακευτικών παραγόντων όπως της αμιωδαρόνης και β-αναστολέων ή αναστολέων διαύλων ασβεστίου μπορούν να αποτρέψουν ή να καταστείλουν τις ταχυαρρυθμίες με υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Τέλος, η διατήρηση μιας φυσιολογικής ισορροπίας των ηλεκτρολυτών με κατάλληλη διόρθωση των σχετιζόμενων παρεκκλίσεων, ειδικά

αυτών που επηρεάζουν τα επίπεδα στον ορό του καλίου και του μαγνησίου, είναι ακόμη ένας τρόπος να προστατευτεί ο ασθενής από αυτόν τον τύπο επιπλοκών μετά την θωρακοτομή, που μπορεί να στοιχίσουν ζωές εάν δεν αντιμετωπιστούν σωστά.

Στόχος της εργασίας είναι η αναζήτηση πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων σχετικά με τους πιθανούς μηχανισμούς και τους παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την ανάπτυξη αρρυθμιών σε μετεγχειρητικούς ασθενείς. Η αναζήτηση αυτή έγινε μέσω των βάσεων δεδομένων PUBMED, MEDLINE, όπως επίσης και από το Κεντρικό Μητρώο του Cochrane Center Register. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “thoracotomy” (θωρακοτομή), “pulmonary ectomy” (πνευμονική εκτομή), “arrhythmia” (αρρυθμία), “fibrillation atrial” (κολπική μαρμαρυγή), “variability of heart beat” (μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού) και “pain” (πόνος). Τα άρθρα που επιλέχθηκαν αφορούν μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, αφορούν στο διάστημα 2002-2012 και περιλαμβάνουν πρωτότυπα άρθρα, άρθρα ανασκόπησης, σειρά περιστατικών ή αναφορές περιπτώσεων καθώς και κύρια άρθρα.

Αρχικά, έγινε αναζήτηση στη βάση δεδομένων PUBMED με πέντε διαφορετικούς συνδυασμούς λέξεων-κλειδιών:

- (1) “thoracotomy” AND “arrhythmia”, από όπου προέκυψαν 149 αποτελέσματα.
- (2) “pulmonary ectomy” AND arrhythmia” και προέκυψαν 86 αποτελέσματα.
- (3) “fibrillation atrial” AND “pulmonary ectomy” από όπου προέκυψαν 76 αποτελέσματα.
- (4) “variability of heart beat” AND “thoracotomy”, από όπου προέκυψε 1 αποτέλεσμα.
- (5) “thoracotomy” AND “pain”, από όπου προέκυψαν 12 αποτελέσματα.

Στη συνέχεια, εξετάστηκαν οι παραπάνω αναφορές προκειμένου να αποκλειστούν αυτές που δεν αφορούν τους πιθανούς μηχανισμούς ανάπτυξης των υπερκοιλιακών αρρυθμιών μετά την θωρακοτομή, καθώς και αυτές που αναφέρονται σε προληπτικά μέτρα, τεχνικές και φαρμακευτικές θεραπείες για τις μετεγχειρητικές αρρυθμίες.

Εισαγωγή

Οι διακυμάνσεις από τον φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό συμπεριλαμβάνουν ανωμαλίες του ρυθμού, της τακτικότητας, της θέσης του αρχικού ερεθίσματος και την οδό της μετάδοσης της ώσης. Όλα τα παραπάνω αποτελούν τεκμηριωμένα επιπλοκές μετά από θωρακοτομές, την χειρουργική, δηλαδή, θεραπεία ενδοθωρακικής παθολογίας²⁻¹¹. Οι περιεγχειρητικές αρρυθμίες συνδέονται με μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο και υψηλότερο κόστος⁸. Πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που αναπτύσσουν επίμονες ή υποτροπιάζουσες ταχυαρρυθμίες παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνητότητα και εμφανίζουν περισσότερες επιπλοκές σε σχέση με τους ασθενείς που μετεγχειρητικά διατηρούν φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό²⁻⁴.

Κεφάλαιο 1^ο

Αρρυθμίες μετά τη θωρακοτομή

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αρρυθμιών μετά τη θωρακοτομή. Στην βιβλιογραφία^{2,4,5}, οι παράγοντες που θεωρείται ότι συνηγορούν στην ανάπτυξη των υπερκοιλιακών αρρυθμιών είναι η προχωρημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (COPD), μείζονες εκτομές ειδικά στην δεξιά πλευρά, λεμφαδενικός καθαρισμός μεσοθωρακίου και ενδοπερικαρδιακή πνευμονοεκτομή. Σε μεμονωμένους ασθενείς η προϋπάρχουσα καρδιακή νόσος, η υποξαιμία, η υπερκαπνία, η διεγχειρητική ισορροπία ύδατος, η υπόταση και άλλοι παράγοντες μπορεί επίσης να συνδέονται με τον κίνδυνο αρρυθμιών^{6,15,16}.

Δεν γνωρίζουμε πολλά για τους πιθανούς μηχανισμούς που δημιουργούν αυτές τις αρρυθμίες. Ενδεχομένως, η φλεγμονή στους καρδιακούς κόλπους ηλικιωμένων ασθενών να προδιαθέτει για αρρυθμίες στην περίπτωση χειρουργικού ερεθισμού ή βλάβης¹⁵. Ο συσχετισμός του έκτοπου ρυθμού με την υποξία, την υπερκαπνία, την οξέωση και την υπερφωσφαταιμία έχει επισημανθεί από πολλούς ερευνητές^{3,4,7}. Καθώς οι περισσότερες αναδρομικές μελέτες που αναλύουν τους παράγοντες κινδύνου δεν ερμηνεύουν την αποτελεσματικότητα της διεγχειρητικής αναλγησίας, πολύ λίγα είναι άμεσα και σαφώς γνωστά για τον ρόλο του πόνου στις αρρυθμίες. Ο πόνος μετά την θωρακοτομή αξίζει εκτεταμένου σχολιασμού, τουλάχιστον, για πέντε λόγους. Πρώτον, είναι σημαντικός και μερικές φορές αβάστακτος εάν δεν αντιμετωπιστεί. Ένας δεύτερος λόγος είναι ότι η αρχή των αρρυθμιών συνοδεύεται με πόνο. Ένας τρίτος λόγος είναι ότι η αναλγητική θεραπεία με επισκληριδίως

χορηγούμενα τοπικά αναισθητικά μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση στην επίπτωση των αρρυθμιών. Άλλος λόγος προέρχεται από το γεγονός ότι ο πόνος μπορεί να προκαλέσει σημαντική αστάθεια στην αυτόνομη νευρική ρύθμιση της καρδιάς που προδιαθέτει σε αρρυθμίες λόγω της αυξημένης εκροής του συμπαθητικού. Ένας πέμπτος λόγος που ευνοεί μια σχέση του πόνου, της αστάθειας του ANΣ και των αρρυθμιών μετά την θωρακοτομή είναι η παρατήρηση ότι, στις περισσότερες περιπτώσεις, οι αρρυθμίες δείχνουν πολύ καλή κλινική πορεία και επανεμφάνιση του φυσιολογικού ρυθμού των κόλπων καθώς ο πόνος μειώνεται. Αν και η επίδραση άλλων αναλγητικών μέσων όπως η ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών στο αυτόνομο σύστημα είναι διαφορετική, δεν υπάρχουν πληροφορίες για τον προφυλακτικό τους ρόλο. Κάποιες έρευνες επισημαίνουν τον ρόλο του άμεσου ερεθισμού ή της βλάβης της ανατομικής δομής του αυτόνομου συστήματος στην πρόκληση αρρυθμιών, αλλά απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την επιβεβαίωση αυτής της πρότασης.

1.1. Συχνότητα εμφάνισης

Έπειτα από επέμβαση στο πνευμονικό παρέγχυμα ή σε άλλες ενδοθωρακικές δομές η πιο συχνή και σοβαρή διαταραχή ρυθμού είναι η κολπική μαρμαρυγή (AF), ενώ επίσης σοβαρές διαταραχές είναι οι υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες (SVT) και πτερυγισμός του κόλπου³. Στις περισσότερες μελέτες δεν περιλαμβάνονται ασθενείς με πρώιμες κοιλιακές συστολές ή κολπικές εκτακτοσυστολές. Οι κοιλιακές ταχυκαρδίες είναι εξαιρετικά σπάνιες σε αξιολογικές μελέτες.

Οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες (SA) μπορεί να εμφανιστούν σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο στις θωρακικές επεμβάσεις. Σε μια μελέτη ανασκόπησης, στην οποία μελετώνται οι φάκελοι 10.563 ασθενών που υπεβλήθησαν σε επεμβάσεις πνεύμονα¹², η συνολική συχνότητα εμφάνισης διεγχειρητικής AF ήταν 3,27%. Γενικά,

η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής AF είναι υψηλότερη, κυμαίνεται από 8,3 έως 31,9%^{2-11,13,14}, και κορυφώνεται την δεύτερη ή την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα⁴. Σε μια βάση δεδομένων που περιελάμβανε 2.588 ασθενείς, η συχνότητα εμφάνισης της AF ήταν 12,3%¹⁵. Ασθενείς υποβληθέντες σε πνευμονεκτομή διαπιστώθηκε ότι ανέπτυξαν μετεγχειρητικά αρρυθμία σε υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με ασθενείς υποβληθέντες σε λοβεκτομή. Η δилоβεκτομή συχνά τοποθετείται στην ίδια ομάδα με την πνευμονοεκτομή. Η συχνότητα εμφάνισης ταχυαρρυθμίας σε μη ανατομική εκτομή (σφηνοειδής εκτομή) μπορεί να κυμαίνεται από σχεδόν μηδέν έως περίπου 10% και είναι πολύ χαμηλή επίσης σε τμηματοεκτομές^{8,11}. Η οισοφαγεκτομή επιπλέκεται επίσης από διαταραχές του ρυθμού¹⁵⁻¹⁷. Σε μια μελέτη περιόδου μεγαλύτερης των 10 ετών που συμπεριελάμβανε 921 οισοφαγεκτομές για καρκίνο, η συχνότητα εμφάνισης της AF ήταν 22%¹⁸. Έτσι, η συνολική συχνότητα εμφάνισης διαφέρει μεταξύ των σειρών των περιστατικών, ανάλογα με το ποσοστό των διαφορετικών τύπων επεμβάσεων και των ιδιαίτερων τύπων αρρυθμιών που συμπεριλαμβάνονται στους υπολογισμούς.

1.2. Παράγοντες κινδύνου

Σε παλαιότερες μελέτες, το φύλο και η προχωρημένη ηλικία δεν αναφέρονταν σαν σημαντικοί προδιαθετικοί παράγοντες για ταχυαρρυθμίες μετά από πνευμονικές εκτομές^{3,6,8}. Ο ξεχωριστός ρόλος αυτών των δύο παραγόντων είχε επισκιαστεί από την διαφορετική συχνότητα των συνακόλουθων καρδιοπνευμονικών ασθενειών. Το άρρεν φύλο και η προχωρημένη ηλικία συνδέονται συχνά με ιστορικό καπνίσματος και ΧΑΠ με αποτέλεσμα την υψηλότερη πιθανότητα αναπνευστικών επιπλοκών και καρδιακής δυσλειτουργίας. Παρόλα αυτά, το ιστορικό καπνίσματος σε ασθενείς με πνευμονοεκτομή και λοβεκτομή δεν θεωρείται προδιαθεσικός παράγοντας για AF¹⁰. Πιο πρόσφατα, το άρρεν φύλο και η προχωρημένη ηλικία έχουν τεκμηριωθεί ως

ισχυροί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση SVT^{4,5,11,14,19,20}. Η ηλικία προκαλεί εκφυλιστικές και φλεγμονώδεις αλλαγές στο κοιλιακό μυοκάρδιο και ακολούθως οδηγεί σε μεταβολές των ηλεκτρικών ιδιοτήτων του κόλπου^{21,22}. Σε πειραματικό επίπεδο, τα γηραιότερα ζώα ανέπτυξαν σημαντικά περισσότερα επεισόδια υπερκοιλιακών αρρυθμιών μετά από πνευμονεκτομή σε σχέση με τα αντίστοιχα νεότερα ζώα²³. Έχει αναφερθεί ότι η ηλικία >60 ετών ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προεγχειρητικός παράγοντας κινδύνου που συνδέεται ισχυρότερα και σταθερά με την μετεγχειρητική AF²⁴.

Οι προεγχειρητικές λειτουργικές δοκιμασίες αξιολογήθηκαν επαναλαμβανόμενα και δεν φαίνεται να μπορούν να προβλέψουν την μετεγχειρητική λειτουργία της καρδιάς και των αιμοδυναμικών διαταραχών^{3,6,24,25}. Πολλοί συγγραφείς συμφωνούν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της προεγχειρητικής πνευμονικής λειτουργίας και της επίπτωσης μετεγχειρητικής αρρυθμίας. Σε δύο αναδρομικές μελέτες, το FEV₁ (σημείο αποκοπής του 50%⁶ ή 2,0 L³) δεν φαίνεται να επηρεάζει την συχνότητα της MTX AF. Παρόλα αυτά, το σκεπτικό της χρήσης αυθαίρετων τιμών αποκοπής για την κατηγοριοποίηση ασθενών σε κλινικές μελέτες έχει πολλούς περιορισμούς. Πρόσφατα αποδείχτηκε ότι ασθενείς που υπέφεραν από COPD ανέπτυξαν αρρυθμίες στην μετεγχειρητική περίοδο σημαντικά πιο συχνά από τους ασθενείς χωρίς COPD. Σε μια αναδρομική ανάλυση 244 ασθενών, η επίδραση των SVT και AF διαφέρει σημαντικά μεταξύ ασθενών με COPD (FEV₁ 1.5 l, 48.37%) και χωρίς COPD (FEV₁ 2.3 l, 79.6%)^{10,20}. Επιπλέον, το ιστορικό χρόνιας πνευμονοπάθειας βρέθηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα των SVT σε ένα σύνολο 4.000 ασθενών²⁶.

Υπάρχουν αντιφατικά δεδομένα για τον ρόλο της προεγχειρητικής υποξαιμίας στην συχνότητα της μετεγχειρητικής υπερκοιλιακής αρρυθμίας. Είναι γνωστό από

παλαιότερες μελέτες ότι τα ζώα που έγιναν υποξικά ανέπτυξαν αρρυθμίες²⁷ και ότι οι έκτοποι ρυθμοί συνδέονται με την υποξία κατά την επέμβαση²⁸. Η υποξία είναι γνωστό ότι προκαλεί αλλαγές στα ηλεκτρικά χαρακτηριστικά του καρδιακού μυός που μπορεί να οδηγήσουν σε αρρυθμίες²⁹. Παρόλα αυτά, μια αναδρομική μελέτη έδειξε ότι τιμές SpO₂ μικρότερες από 90% δεν συνδέονται σημαντικά με SVTs⁶. Πιο πρόσφατα, οι τιμές PaO₂ δεν εμφάνισαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με μετεγχειρητική AF (PaO₂ = 78.5 mm Hg) και χωρίς (PaO₂ = 80.7 mm Hg) μετεγχειρητικής AF¹¹. Μελέτες αναφέρουν σημαντικά χαμηλότερες προεγχειρητικές τιμές PaO₂ σε ασθενείς που ανέπτυξαν ταχυαρρυθμίες^{8,10}. Μετεγχειρητικά, κατά την εμφάνιση αυτής της επιπλοκής, οι ασθενείς δεν ήταν απαραίτητα σε κατάσταση σοβαρής υποξαιμίας^{3,8}.

Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι το συμβάν της ταχυαρρυθμίας συνδέεται με την βαρύτητα της διαδικασίας της επέμβασης που εκτελείται και συμβαίνει συχνότερα μετά από πνευμονοεκτομή παρά μετά από λοβεκτομή^{3,5,6,8,11,13,30}. Οι ευρύτερες εκτομές αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της μετεγχειρητικής αρρυθμίας και της περιεγχειρητικής θνησιμότητας. Σε μια προοπτική μελέτη με μικρό πληθυσμό μελέτης, οι ασθενείς ανέπτυξαν μετεγχειρητική αρρυθμία σε ίσα σχεδόν ποσοστά¹⁷. Η εμφάνιση μετεγχειρητικών διαταραχών του ρυθμού δεν συνδέεται με την ύπαρξη κακοήθειας ή όχι και την υποκείμενη παθολογία. Σε 298 ασθενείς, οι καλοήθεις όγκοι, η φυματίωση και άλλες καλοήθεις πνευμονικές ασθένειες, αντιπροσωπεύουν το 27% των ενδείξεων για χειρουργείο. Αυτές οι ενδείξεις δεν σχετίζονται σημαντικά με την ανάπτυξη μετεγχειρητικών αρρυθμιών⁶. Επιπλέον, στην περίπτωση κακοήθειας, το στάδιο του καρκίνου του πνεύμονα επίσης δεν συνδέεται με την συχνότητα των αρρυθμιών. Ο καρκίνος του πνεύμονα, μερικές φορές θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την

εμφάνιση μετεγχειρητικής αρρυθμίας όχι λόγω της κακοήθειας, αλλά λόγω της συσχέτισής του με ιστορικό καπνίσματος και ΧΑΠ ή επειδή απαιτείται πιο εκτεταμένη τομή του πνεύμονα⁷. Οι ταχυαρρυθμίες συμβαίνουν πιο συχνά σε επεμβάσεις ενδοπερικαρδιακής εκτομής ή χειρισμού στο περικάρδιο και σε περιπτώσεις μετεγχειρητικού διαμέσου ή περιπυλαίου πνευμονικού οιδήματος^{3,4,25,31}. Η πλευρά της επέμβασης μπορεί επίσης να παίζει έναν ρόλο στην εμφάνιση μετεγχειρητικής αρρυθμίας. Πολλές μελέτες, συγκρίνοντας δεξιές και αριστερές πνευμονοεκτομές, περιέγραψαν μεγαλύτερες επιπτώσεις μετά την διαδικασία στην δεξιά πλευρά^{4,14} κάτι που δεν επιβεβαιώνεται από άλλους ερευνητές¹¹. Η μετεγχειρητική αιμορραγία και η επανεπέμβαση συνδέονται επίσης σημαντικά με AF⁶. Τέλος, προτάθηκε μια σχέση μεταξύ προηγούμενης θωρακικής ακτινοβολίας και της συχνότητας των μετεγχειρητικών διαταραχών του καρδιακού ρυθμού³².

1.3. Πιθανοί μηχανισμοί

Η συχνή κολπική εκτοπία, οι πρώιμες κολπικές συστολές και η οξεία αύξηση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να οδηγήσουν σε επανεισαγωγή πολλαπλών μικρών κυμάτων και το ξεκίνημα παροξυσμού της κολπικής ταχυκαρδίας και/ή AF³³. Έχει παρατηρηθεί ότι η αυξημένη προεγχειρητική καρδιακή συχνότητα (HR) αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της AF μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ειδικά σε ηλικιωμένους²⁴. Η κολπική ίνωση, η φλεγμονή γενικά ή η φλεγμονή μετά από έμμεσο κολπικό τραύμα κατά το χειρουργείο, είναι πιθανόν να δημιουργούν τις συνθήκες για την ανάπτυξη των SVT, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς και κατά την διάρκεια επεμβάσεων στις οποίες εμπλέκονται μεγαλύτερες εκτομές και περικαρδιακοί χειρισμοί³⁴. Πληροφορίες από πειράματα υποδεικνύουν την σχέση μεταξύ ηλικίας, φλεγμονής και υπερκοιλιακών αρρυθμιών μετά πνευμονοεκτομή³⁵. Ορισμένοι συγγραφείς σε παλαιότερες μελέτες συμπεριέλαβαν την

κολπική φλεγμονή ανάμεσα στις πιθανές αιτίες αρρυθμίας³. Έως σήμερα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των φλεγμονωδών αλλοιώσεων του κόλπου στην εμφάνιση ταχυαρρυθμιών μετά από θωρακοτομή. Η οξεία περικαρδίτιδα θεωρείται εκλυτικός παράγων AF μετά την επέμβαση καρδιάς, κάτι που χρήζει, όμως, περαιτέρω τεκμηρίωσης³⁶.

Από ένα πλήθος αναφορών εικάζεται ο ρόλος του τραυματισμού της αυτόνομης καρδιακής νεύρωσης κατά τη θωρακοτομή. Η καρδιά νευρώνεται από συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες που συνοδεύουν τις στεφανιαίες αρτηρίες και τις διακλαδώσεις τους. Τα αυτόνομα καρδιακά νεύρα μπορεί να παρασκευαστούν, να υποστούν έλξη ή και να τραυματιστούν κατά το χειρουργείο του θώρακος. Η βλάβη στις παρασυμπαθητικές διακλαδώσεις του φλεβοκόμβου μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο καρδιακό ρυθμό και σε καθυστέρηση της κολποκοιλιακής μετάδοσης. Οι χειρουργικά προκαλούμενες εναλλαγές στη ροή των συμπαθητικών ερεθισμάτων στην καρδιά μπορεί να ευθύνονται για μετεγχειρητικές καρδιακές αρρυθμίες. Η ανατομική θέση του καρδιακού νευρικού δικτύου στην περιοχή μεταξύ του αορτικού τόξου και της κύριας τρόπιδος το κάνει ευπρόσβλητο σε άμεση βλάβη, ειδικά σε θωρακοτομές που εμπεριέχουν χειρισμούς στην πύλη του πνεύμονος ή σε δειγματοληψία λεμφαδένων που βρίσκονται στην περιοχή. Στο μεταξύ, δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν πιθανή δημιουργία ώσης στην πλευρά της χειρουργικής τομής από την εφαρμογή των χειρουργικών εργαλείων, την πίεση και την παραμόρφωση της δομής του θωρακικού τοιχώματος και από την μερική αφαίρεση πλευράς. Είναι άγνωστο αν μια τέτοια ώση φτάνει στα συμπαθητικά γάγγλια ή σε πιο κεντρικές ανατομικές νευρικές δομές και επιστρέφει στην καρδιά σαν τροποποιημένος αυτόνομος τόνος. Πρόσφατα, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συμπαθεκτομή για υπεριδρωσία, με ελάχιστα επεμβατική ενδοσκοπική τεχνική,

παρατηρήθηκε μετεγχειρητικά μειωμένη (HR) καρδιακή συχνότητα³⁷. Αυτή η κλινική εικόνα της βαγοτονικής διέγερσης της καρδιάς έχει τεκμηριωθεί σαν μια μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας από την ανάλυση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV). Σε άλλη μελέτη, ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θωρακοσκοπική λοβεκτομή για καρκίνο του πνεύμονα, ανέπτυξαν μετεγχειρητικά κολπική μαρμαρυγή σε ποσοστά παρόμοια με αυτούς που υπεβλήθησαν σε ανοιχτή θωρακοτομή³⁸. Αυτό υποστηρίζει την θεωρία ότι η απονεύρωση του αυτονόμου μπορεί να είναι υπεύθυνη για την παθογένεια μετεγχειρητικών αρρυθμιών. Τέλος, άλλες ανατομικές περιοχές μπορεί επίσης να παίζουν έναν ρόλο. Έχει καταδειχτεί ότι τα πνευμονικά αγγεία δίπλα στην καρδιά έχουν ηλεκτρική δραστηριότητα που μπορεί να δημιουργήσει έκτοπους παλμούς³⁹. Ο χειρουργικός ερεθισμός ή η βλάβη σε αυτή την ζώνη μπορεί πιθανώς να είναι αρρυθμιογόνος.

Η παρατήρηση ότι η αυξημένη καρδιακή συχνότητα προεγχειρητικά είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για εκδήλωση AF δείχνει συσχέτιση του παρασυμπαθητικού τόνου με την εμφάνιση αυτών των αρρυθμιών. Μάλιστα, κάποιοι πιστεύουν ότι ο χαμηλότερος παρασυμπαθητικός τόνος δείχνει ασθενείς επιρρεπείς σε AF²³. Η ανισορροπία του ANΣ έχει ενοχοποιηθεί σαν πιθανός εκλυτικός παράγων μετεγχειρητικής AF. Παρόλα αυτά, η αυξημένη καρδιακή συχνότητα μπορεί επίσης να αποδοθεί στην αυξημένη δράση του συμπαθητικού NS στην καρδιά και υπάρχει διχογνωμία για το εάν η διαταραχή που προκαλεί αρρυθμίες μετά την θωρακοτομή είναι αρχικά παρασυμπαθητικής ή συμπαθητικής προέλευσης^{40,41}. Όπως έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα, η AF μπορεί να προκληθεί και μόνο από αυξημένο παρασυμπαθητικό τόνο. Κάποιοι υποθέτουν ότι ο αυξημένος συμπαθητικός τόνος βοηθάει στην πρόκληση της AF με αυξημένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα⁴². Είναι κατανοητό ότι ο αυξημένος τόνος του παρασυμπαθητικού προκαλεί την εκτοπία

μειώνοντας την ανθεκτικότητα σε ετερογενή ερεθίσματα και ότι το αυξημένο υπόβαθρο της συμπαθητικής δραστηριότητας μπορεί τότε να προάγει την AF. Η αδρενεργικής ή παρασυμπαθητικής αιτιολογίας AF σε μη χειρουργημένους ασθενείς, οι οποίοι, χαρακτηρίζονται αντίστοιχα από αυξημένη ή μειωμένη συχνότητα πριν το ξεκίνημα της αρρυθμίας, μπορεί να ερμηνευτεί διαφορετικά σε μετεγχειρητικούς ασθενείς. Το σύνθετο μετεγχειρητικό περιβάλλον που συνδυάζει τροποποιημένο τύπο αναπνοής, επακόλουθο πόνο, εφαρμογή διάφορων αναλγητικών τεχνικών, συμπεριλαμβανομένου και του αποκλεισμού του κεντρικού νευρικού συστήματος, και την συστηματική χορήγηση οπιοειδών, μπορεί πιθανώς να σχετίζεται με την πιθανότητα αρρυθμογένεσης σε διάφορους ασθενείς.

Είναι γνωστό ότι κατά τον φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό, ο ενδιάμεσος χρόνος μεταξύ των παλμών της καρδιάς δεν είναι σταθερός. Αυτή η διακύμανση των διαστημάτων των RR γύρω από την μέση τιμή αποτελεί την φυσιολογική μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού. Αυτό το φυσιολογικό φαινόμενο της μεταβλητότητας του μήκους του καρδιακού κύκλου αποτελεί ένα απλό και μη επεμβατικό ποσοτικό ηλεκτροκαρδιογραφικό δείκτη της αυτόνομης κατάστασης νεύρωσης της καρδιάς⁴³⁻⁴⁶. Ένα τυπικό δείγμα των κύκλων RR χαρακτηρίζεται από δύο κύριες συχνότητες, την υψηλή συχνότητα του φάσματος ισχύος (HF) και την χαμηλή (LF). Γενικά, η HF θεωρείται ότι αντανakλά την αρχική παρασυμπαθητική δραστηριότητα ενώ η LF απεικονίζει και την συμπαθητική και την παρασυμπαθητική δραστηριότητα. Η αναλογία των LF και HF θεωρείται συχνά ένα μέτρο της συμπαθητικής ισορροπίας. Παρόλα αυτά, η διακύμανση του ρυθμού αποτελεί μόνο ένα έμμεσο μέτρο της αυτόνομης επίδρασης στον φλεβόκομβο και έτσι η ερμηνεία που αφορά τον ακριβή μηχανισμό της μετεγχειρητικής AF θα πρέπει να γίνεται με προσοχή⁴⁷.

Η απονευρωμένη καρδιά εμφανίζει τυπικά υψηλότερη καρδιακή συχνότητα από τις φυσιολογικές καρδιές και πολύ μειωμένη διακύμανση ρυθμού χωρίς σαφείς υποκείμενους ρυθμούς^{48,49}. Η προαναφερθείσα ταχυκαρδία μετά θωρακοτομή, που συνδέεται με ελάττωση σε όλες τις επιδράσεις της διακύμανσης ρυθμού, θα μπορούσε επίσης να εξηγηθεί από «απραξικές χειρουργικές βλάβες» στα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νευρικά νημάτια, που οδηγεί σε μια προσωρινή κατάσταση απονευρωμένης καρδιάς.

Αυτό που εμφανίζεται με κάποιον τρόπο κατά την διάρκεια της θωρακοτομής είναι άραγε αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος της καρδιάς; Λήφθηκαν δεδομένα σχετικά με τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την οισοφαγεκτομή ή τις πνευμονικές εκτομές από ασθενείς που χειρουργήθηκαν χωρίς επισκληρίδια αναισθησία¹⁷. Μετά την οισοφαγεκτομή, η LF, HF και οι συνιστώσες της συνολικής διακύμανσης του ρυθμού μειώθηκαν, ενώ η αναλογία LF/HF αυξήθηκε. Σε δείγμα ασθενών που υποβλήθηκαν σε πνευμονική εκτομή, παρατηρήθηκε εξασθενημένη LF συνιστώσα της διακύμανσης του ρυθμού, μείωση των συνιστωσών της συνολικής συχνότητας της διακύμανσης ρυθμού (HRV), μειωμένη αναλογία LF/HF και καμία σημαντική αλλαγή στην HF. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν μειωμένη δράση του συμπαθητικού στην καρδιά. Μετεγχειρητικά, αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένους καρδιακούς ρυθμούς, ανεξάρτητα από την εκτελούμενη επέμβαση και το 15% παρουσίασε υπερκοιλιακές αρρυθμίες. Πιο πρόσφατα, ανεδείχθη μειωμένη συνιστώσα LF και αυξημένη αναλογία LF/HF σε ασθενείς που υπεβλήθηκαν σε επέμβαση θώρακος με υψηλή θωρακική επισκληρίδια αναλγησία (TEA)⁵⁰. Αυτά τα αποτελέσματα τα οποία δείχνουν μειωμένη δράση του συμπαθητικού στην καρδιά και είναι λάθος να αποδοθούν αποκλειστικά στην εκτελούμενη θωρακοτομή καθώς η TEA μπορεί επίσης να οδηγήσει σε παρόμοια

ευρήματα HRV. Χρησιμοποιώντας αναλύσεις της HRV, άλλες έρευνες έδειξαν επίσης ότι η θωρακοσκοπική συμπαθεκτομή υπό γενική αναισθησία ακολουθείται από εξασθενημένο τόνο του συμπαθητικού στην καρδιά, εύρημα το οποίο είναι σύμφωνο με την κλινική παρατήρηση. Σε μία από τις μελέτες αυτές, μετεγχειρητικά ο ρυθμός μειώθηκε και οι 38 ασθενείς δεν ανέπτυξαν αρρυθμίες³⁷.

Σε μια προοπτική μελέτη, οι καταγραφές του Holter συγκρίθηκαν μεταξύ ασθενών με AF μετά την θωρακοτομή και έγινε αντιστοίχιση με ομάδα ελέγχου χωρίς AF⁵¹. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν AF είχαν μια σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού πριν αναπτύξουν την αρρυθμία. Οι συγγραφείς ανέλυσαν τα δεδομένα της HRV πριν το ξεκίνημα της AF και βρήκαν ότι η LF και η HF ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από αυτές στην περίοδο χωρίς αρρυθμίες. Επίσης είχαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό LF/HF σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι η ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού όταν επικρατεί το συμπαθητικό συμβάλλει πολύ στην μετεγχειρητική AF. Αυτή η μελέτη διαφέρει σε σύγκριση με τις προαναφερόμενες μελέτες, καθώς δεν δείχνει μόνο τις αλλαγές στο αυτόνομο νευρικό σύστημα μετά την επέμβαση θώρακος, όταν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης αρρυθμίας, αλλά επίσης εστιάζει λεπτομερώς στις αυτόνομες εναλλαγές που προηγούνται του ξεκινήματος της αρρυθμίας. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης είναι συγκρίσιμα με ευρήματα από μη χειρουργημένους ασθενείς, δείχνουν ότι στους μη χειρουργημένους ασθενείς τα διαστήματα RR μειώνονται και οι συνιστώσες των συχνοτήτων της HRV αυξάνονται πριν τη έναρξη της AF⁵². Επιπλέον, οι παράμετροι της χρονικής διάρκειας της HRV αυξήθηκαν στην μελέτη των ασθενών, παρέχοντας επαρκή δεδομένα που δείχνουν ότι η ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού συνέβη σε συνδυασμό με μια αύξηση του συμπαθητικού τόνου πριν την έναρξη της μετεγχειρητικής AF.

Οι θωρακοτομές συνοδεύονται από σημαντικό πόνο. Για την διαχείριση του πόνου μετά από θωρακοτομή, η πιο αξιόπιστη θεραπεία θεωρείται η θωρακική επισκληρίδιος^{53,54}. Κατά τη μέθοδο αυτή χορηγούνται τοπικά αναισθητικά και χρησιμοποιείται προληπτικά για τις μετεγχειρητικές αρρυθμίες^{9,55,56}. Μελέτες δείχνουν ότι ο πόνος που προέρχεται από τη θωρακοτομή σχετίζεται με την εμφάνιση αρρυθμιών κατά την μετεγχειρητική περίοδο. Η αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού λόγω του μετεγχειρητικού πόνου μπορεί να είναι αρρυθμογενής. Οι περισσότεροι συγγραφείς επιβεβαιώνουν ότι η επίδραση της αναλγησίας TEA (θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία) συνδέεται με μείωση της δράσης του συμπαθητικού στην καρδιά. Έπειτα από επεμβάσεις θωρακοτομής, η υψηλή TEA (αισθητικός αποκλεισμός στο ύψος θωρακικού-αυχενικού σπονδύλου) προτιμάται σε σχέση με άλλες αναλγητικές μεθόδους διότι έχει την μικρότερη επίδραση στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και οδηγεί σε αιμοδυναμική σταθερότητα^{57,58}.

Είναι γνωστό ότι η υψηλή TEA δεν μεταβάλλει τις αντανακλαστικές αντιδράσεις σε ένα πλήθος ερεθισμάτων και συνδέεται με αιμοδυναμική σταθερότητα και διατήρηση της ευαισθησίας των βαροαντανακλαστικών. Σε μια μελέτη που περιέχονται αναλύσεις HRV, η μειωμένη δράση του συμπαθητικού μετά την TEA σχετίζονται με υποχώρηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού, ενώ αυξάνεται η αναλογία LF/HF⁵⁸. Στους ίδιους ασθενείς, επίσης παρατηρήθηκε μετά την εισαγωγή στη γενική αναισθησία, τη λαρυγγοσκόπηση και την τραχειακή διασωλήνωση αυξημένη αναλογία LF/HF, γεγονός το οποίο αποδίδεται από τους μελετητές στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού. Σε άλλη μελέτη, με αισθητικό αποκλεισμό στο ύψος C6-T6, παρέμειναν αμετάβλητες και η χαμηλή και η υψηλή συχνότητα του φάσματος συχνότητας του καρδιακού ρυθμού. Όταν οι ασθενείς τοποθετούνταν σε κλίση υποχωρούσε η αύξηση του καρδιακού ρυθμού, δεν υπήρχε

αλλαγή στην απόλυτη και κλασματική LF και HF και μειώνονταν η αναλογία LF/HF, γεγονός που αποδόθηκε στον αποκλεισμό του προγαγγλιακού καρδιακού συμπαθητικού τόνου^{59,60}. Τέλος, περιγράφηκε η συνδυασμένη επίδραση της θωρακοτομής και της TEA στις συνιστώσες της HRV, δείχνοντας αστάθεια του αυτονόμου και μειωμένη εκροή του συμπαθητικού μετεγχειρητικά⁵⁰. Οι μειωμένες συνιστώσες HF και LF και η μειωμένη αναλογία LF/HF εμφανίζονται μετεγχειρητικά τις πρώτες ώρες μετά το χειρουργείο, με συνολική αύξηση των HRV και HF ως προς τις προεγχειρητικές τιμές ενώ η αναλογία LF/HF παρέμεινε χαμηλή.

Για να διασαφηνιστεί ο ρόλος των αναλγησιακών θεραπειών στην προφύλαξη των αρρυθμιών μετά από θωρακοτομή απαιτούνται περισσότερες μελέτες. Η αποτελεσματική, κλινικά αποδοτική αναλγησία δεν προκαλεί μια προφυλακτική ή αντιαρρυθμική επίδραση. Μολονότι τα οπιοειδή μπορούν να αυξήσουν την παρασυμπαθητική δραστηριότητα και μπορεί να ισορροπήσουν τον αυξημένο συμπαθητικό τόνο μετά την επέμβαση, δεν παρουσιάζουν καμία επίδραση στην δράση του συμπαθητικού. Η επίδραση των οπιοειδών στις παραμέτρους της HRV είναι διαφορετική από αυτή των τοπικών αναισθητικών που χορηγούνται επισκληριδίως⁶¹. Μετεγχειρητικοί ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν οπιοειδή ως αναλγησία ελεγχόμενη από τον ασθενή (PCA) συγκρίθηκαν με ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε TEA μετά από εγχείρηση θώρακος με γενική ή συνδυασμό γενικής / επισκληρίδιας αναισθησίας⁶². Σε αυτή την μελέτη, δεν χρησιμοποιήθηκε ανάλυση HRV. Οι επιπτώσεις των SVT, AF και των υπερκοιλιακών έκτοπων συστολών ήταν χαμηλότερες στην ομάδα των οπιοειδών (PCA). Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε ασυμφωνία με τα ευρήματα μιας παρόμοιας μελέτης όπου η μετεγχειρητική ταχυκαρδία ήταν σημαντικά λιγότερο συχνή στην ομάδα TEA⁵⁰. Σε αυτή την τελευταία μελέτη, η ανάλυση της HRV έδειξε αμετάβλητη αναλογία LF/HF

στην ομάδα των οπιοειδών-PCA, ενώ η αναλογία ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα TEA. Παρόμοια, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θωρακοτομή με συνδυασμένη γενική και θωρακική επισκληρίδια αναλγησία με λεβοβουπιβακαΐνη, βρέθηκε ότι η αντικατάσταση των τοπικών αναισθητικών την 3^η μετεγχειρητική ημέρα με ενδοφλέβια μορφίνη ελεγχόμενη από τον ασθενή είχε ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της συνιστώσας LF της HRV⁶³. Η ομάδα των ασθενών που συνέχισε την αναλγησία με TEA δεν εμφάνισε μετεγχειρητικές αρρυθμίες. Η διαφορά στην δράση του συμπαθητικού δεν ήταν κλινικά εμφανής καθώς δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων (TEA με λεβοβουπιβακαΐνη αντί μορφίνης PCA την 3^η ημέρα) όσον αφορά τις αιμοδυναμικές μεταβλητές και την κλίμακα πόνου. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η μειωμένη καρδιακή συμπαθητική δράση μετεγχειρητικά συνεχίστηκε με την χορήγηση επισκληρίδιας τοπικής αναισθησίας, αν και καταργήθηκε από την αλλαγή σε ενδοφλέβια μορφίνη χορηγούμενη από τον ασθενή. Τέλος, σε δύο μελέτες διαπιστώθηκε ότι η TEA δεν είχε επίδραση στην μετεγχειρητική AF σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε στεφανιαία επαναγγείωση^{64,65}. Υπήρξε έλλειψη προφύλαξης στην δεύτερη μελέτη παρά την σημαντική μείωση στην συμπαθητική δραστηριότητα που υπολογίστηκε με την ανάλυση της HRV. Φαίνεται ότι ο υποκείμενος αρρυθμογενής μηχανισμός διαφέρει σημαντικά μεταξύ του χειρουργείου στον θώρακα και την καρδιά.

1.4. Κλινική σημασία

Συνήθως, η έναρξη υπερκοιλιακών αρρυθμιών μετά από επέμβαση, επιπλέκει την περίοδο όπου οι ασθενείς ανακτούν τις αισθήσεις τους. Οι διεγχειρητικές αρρυθμίες συγκρινόμενες με τις μετεγχειρητικές είναι σημαντικά σπανιότερες. Η πορεία των μετεγχειρητικών αρρυθμιών ποικίλει. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι ασθενείς φεύγουν από το νοσοκομείο με φυσιολογικό

φλεβοκομβικό ρυθμό ή, σπανιότερα παίρνουν εξιτήριο με αρρυθμία αλλά με καλό έλεγχο του ρυθμού υπό φαρμακευτική αγωγή. Ένα μικρό αλλά σημαντικό ποσοστό ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργείο θώρακος πεθαίνουν στο νοσοκομείο και μερικές φορές είναι δύσκολο να ξεκαθαριστεί ο αιτιολογικός παράγοντας και ο ρόλος της αρρυθμίας σε αυτή την έκβαση. Μέσα στις συνήθεις μετεγχειρητικές επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται η ατελεκτασία, ο πνευμοθώρακας, η πνευμονία, το βρογχοπλευρικό συρρίγγιο, το εμπύημα και το οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας κυρίως σε ασθενείς με ιστορικό ΧΑΠ⁹. Οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες υποτροπιάζουν όταν συμβεί μια αναπνευστική επιπλοκή κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής νοσηλείας^{14,66}. Η σημασία των αρρυθμιών μετά από θωρακοτομή έγκειται στις άμεσες αιμοδυναμικές συνέπειες, στην πιθανότητα για συστηματική εμβολή, στην ανάγκη για μακροχρόνια προφυλακτική χορήγηση φαρμάκων καθώς και στο αυξημένο κόστος νοσηλείας. Στο 28% των άρρυθμων ασθενών βρέθηκε αύξηση της συγκέντρωσης καρδιακών ενζύμων με ή χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικά σημάδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή εμφράγματος και παρατηρήθηκε υπόταση στο 38%³. Η παραμονή στο νοσοκομείο είναι μεγαλύτερη ακόμη και για ασθενείς με μοναδική επιπλοκή την κολπική μαρμαρυγή¹⁴. Από πολλές έρευνες προκύπτει ότι ασθενείς που αναπτύσσουν συνεχιζόμενες ή υποτροπιάζουσες ταχυαρρυθμίες, παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνησιμότητα και εμφανίζουν περισσότερες επιπλοκές με μακρότερη νοσηλεία και υψηλότερο κόστος σε σχέση με εκείνους που παρέμειναν σε φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό μετά το χειρουργείο^{2-4,9,14}.

Η πρόληψη και θεραπεία των αρρυθμιών μετά την θωρακοτομή είναι σημαντικό ζήτημα για τον θεράποντα ιατρό. Στις μέρες μας, η αποδοχή και η ευρεία μετεγχειρητική χρήση αναλγητικών τεχνικών με τοπικά αναισθητικά ή οπιοειδή καθιστούν μη ηθικό το να πραγματοποιούνται μελέτες για την διερεύνηση της

έντασης του πόνου στο ξεκίνημά τους και την κλινική τους σημασία. Δεν υπάρχουν μελέτες που να συσχετίζουν άμεσα τον πόνο, ανεξάρτητα εάν υπάρχει διεγχειρητικά σε έναν υπό αναισθησία ασθενή, κατά την ανάνηψη ή όταν ο ασθενής είναι πλήρως αφυπνισμένος μετεγχειρητικά με την εμφάνιση αρρυθμιών. Σε πολλές από τις προαναφερόμενες μελέτες φαίνονται οι «αντιαρρυθμικές» ιδιότητες της ελλείψεως του πόνου κατά την μετεγχειρητική περίοδο^{9,55,63}. Επιπλέον, οι ίδιες μελέτες έδειξαν ότι η υψηλή TEA προφυλάσσει περισσότερο από τα ενδοφλέβια οπιοειδή.

Μέχρι πριν από μερικά χρόνια, η επίδραση της αντιαρρυθμικής προφύλαξης με φαρμακευτική αγωγή στην μετεγχειρητική περίοδο θωρακοχειρουργικών επεμβάσεων ήταν αμφισβητήσιμη^{11,56}. Κάποιοι προτιμούν να ανατάξουν την πρώιμη κολπική μαρμαρυγή με ηλεκτρική απινίδωση³. Οι υπάρχουσες αναφορές διαφέρουν στον σχεδιασμό, το μέγεθος του μελετώμενου πληθυσμού και την ποιότητα των δεδομένων. Στο παρελθόν, βρέθηκε ότι η διγοξίνη ήταν αναποτελεσματική στην πρόληψη της AF σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε διάφορες χειρουργικές θωρακικές επεμβάσεις⁶⁷⁻⁶⁹. Δύο μικρές μελέτες έδειξαν καλύτερα αποτελέσματα για την φλεκαϊνίδη και την διλτιαζέμη σε σύγκριση με την διγοξίνη^{70,71}. Σε σύγκριση με placebo φάρμακα, η φλεκαϊνίδη βρέθηκε αποτελεσματική για την πρόληψη της AF χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες⁷². Σε μια σχετικά ισχυρή τυχαιοποιημένη μελέτη 330 ασθενών, εκτιμήθηκε η προφυλακτική επίδραση της διλτιαζέμης¹⁹. Η μελέτη έδειξε μια σημαντική μείωση στην μετεγχειρητική AF, με επίπτωση 26% στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου η οποία μειώθηκε σε 14% στους ασθενείς με την διλτιαζέμη, χωρίς σημαντικά αυξημένες παρενέργειες από την φαρμακευτική θεραπεία. Πέρα από τις κολπικές αρρυθμίες, ο αποκλεισμός των διαύλων ασβεστίου συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην επίπτωση των όχι και πολύ κοινών σε αυτές τις επεμβάσεις κοιλιακών αρρυθμιών⁷³.

Σε μια δοκιμή με τρία σκέλη -βεραπαμίλης, αμιωδαρόνης και φαρμάκων ελέγχου, το πρώτο φάρμακο μείωσε τη επίπτωση της AF αλλά αυτό το εύρημα ήταν μη στατιστικά σημαντικό και την ίδια στιγμή, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών βίωσε βραδυκαρδία ή υπόταση. Το σκέλος της αμιωδαρόνης σταμάτησε νωρίς, αφού τρεις ασθενείς ανέπτυξαν ARDS και δύο από αυτούς πέθαναν από αυτή την επιπλοκή^{74,75}. Παρόλα αυτά, η δόση της αμιωδαρόνης σε αυτούς τους ασθενείς ήταν σχετικά υψηλή (1200 mg/24 ώρες και δόθηκε ενδοφλεβίως για 3 ημέρες). Σε μια πιο πρόσφατη αλλά αναδρομική και μικρή μελέτη 83 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θωρακοχειρουργική επέμβαση, η επίπτωση της AF στην ομάδα της αμιωδαρόνης ήταν 10%, σημαντικά χαμηλότερη από τα φάρμακα ελέγχου (33%) χωρίς επιπλοκές από το φάρμακο⁷⁶. Η δόση της αμιωδαρόνης ήταν πολύ χαμηλότερη (200 mg από του στόματος) στην μελέτη. Η αμιωδαρόνη μείωσε αποτελεσματικά την επίπτωση των αρρυθμιών μετεγχειρητικά σε ένα πλήθος άλλων δοκιμών χωρίς σοβαρές παρενέργειες^{8,13,66}. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη 130 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θωρακοχειρουργική επέμβαση, δόθηκε μετά την αναισθησία για τις επόμενες 24 ώρες συνεχής στάγδην έγχυση δόσης 1050 mg αμιωδαρόνης και ακολούθως, από του στόματος, χορήγηση 800 mg για 6 μέρες τουλάχιστον, που αποδείχτηκε σημαντικά αποτελεσματική στην μείωση της επίπτωσης της AF⁷⁷. Η επίπτωση των πνευμονικών επιπλοκών ή άλλων δυσμενών επιδράσεων δεν φάνηκε να διαφέρει συγκριτικά με τα φάρμακα ελέγχου και επιπλέον, οι ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα της αμιωδαρόνης έφυγαν από την μονάδα εντατικής παρακολούθησης νωρίτερα. Πιο πρόσφατα, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου 254 ασθενών, δόθηκε ενδοφλέβια 300 mg αμιωδαρόνης σε διάστημα 20 λεπτών αμέσως μετά το χειρουργείο και ακολούθως από του στόματος δόση 600 mg δύο φορές την ημέρα κατά τις πρώτες 5 μετεγχειρητικές ημέρες. Αυτό το σχήμα μείωσε σημαντικά την επίπτωση της AF χωρίς να αυξήσει τις επιπλοκές⁷⁸. Σε

περίπτωση που για παράδειγμα, λόγω εμμένουσας AF που συνοδεύταν από αιμοδυναμική αστάθεια, αποφασίστηκε καρδιοανάταξη, η ηλεκτρική ανάταξη υπό αμιωδαρόνη είχε περισσότερες πιθανότητες για μετατροπή και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού⁷⁹. Όμως, οι υπάρχουσες ανασκοπήσεις υπογραμμίζουν το γεγονός ότι η καταλληλότητα της προφύλαξης με αμιωδαρόνη έναντι της AF μετά θωρακοτομή δεν είναι το ίδιο βέβαιη όσο στην περίπτωση των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων⁸⁰.

Στα μέτρα προφύλαξης, επίσης, συμπεριλαμβάνεται η χορήγηση β-αναστολέων (μετροπρολόλη και προπρανόλη). Όμως, οι μελέτες για την αντιαρρυθμική προφύλαξη με αυτά τα φάρμακα υπολείπονται λόγω της μικρής στατιστικής σημαντικότητας (μικρό μέγεθος πληθυσμού) και οι ασθενείς εμφανίζουν παρενέργειες^{81,82}. Οι υπάρχουσες ανασκοπήσεις υποστηρίζουν την χρήση β-αναστολέων εξατομικευμένα και έχοντας υπόψιν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τη δημιουργία αρρυθμιών ενοχοποιείται επίσης η χαμηλή συγκέντρωση του πλάσματος σε μαγνήσιο και έχει προταθεί αντίστοιχα μια προφυλακτική θεραπεία με μαγνήσιο⁸³⁻⁸⁵.

Πίνακας 1. Συνοπτικά αποτελέσματα ερευνών για την πρόληψη αρρυθμιών μετά από θωρακотоμή.

Φαρμακευτική ουσία	Αποτελέσματα ερευνών	Δύναμη / αδυναμία μελέτης
Digoxin	Εμφάνιση αρρυθμίας Digoxin 29/64 (45%) Έλεγχος 24/66 (36%) NS Ένας θάνατος λόγω διακοπής στην ομάδα Digoxin	Μόνο το 56,1% των ασθενών υπεβλήθησαν σε πνευμονική εκτομή Χωρίς παρακολούθηση Holter Δεν υπήρξε υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος
	Εμφάνιση αρρυθμίας Digoxin 29/58 (50%) Έλεγχος 19/53 (36%) NS Ένας θάνατος λόγω διακοπής στην ομάδα Digoxin	Χωρίς παρακολούθηση Holter
Flecainide	Τα αποτελέσματα κατέδειξαν την ανάγκη για εκκίνηση ή αύξηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Flecainide 0/14 Placebo 6/16 (35) Σημαντικό SVT ή συνδυασμένη κοιλιακή αρρυθμία	Παρακολούθηση Holter μικρή μελέτη
	Flecainide 1/15 (7%) Digoxin 7/15 (47%) σημαντικό	Παρακολούθηση Holter μικρή μελέτη Χωρίς υποστήριξη placebo
Verapamil	Εμφάνιση AF Verapamil 8/100 (8%) Έλεγχος 15/99 (15%) NS 23% βραδυκαρδία ή υπόταση στην ομάδα Verapamil	Χωρίς παρακολούθηση Holter
Diltiazem	Εμφάνιση AF Diltiazem 5/35 (14%) Digoxin 11/35 (31%) NS Υπόταση = 2 ασθενείς στην ομάδα Diltiazem 2 ^{ος} βαθμός καρδιακής εμπλοκής = 1 στην ομάδα Digoxin	Χαμηλή δόση Diltiazem Χωρίς υποστήριξη placebo
	Εμφάνιση AF Diltiazem 25/167 (14%) Έλεγχος 40/163 (26%) σημαντικό 3,59% στην ομάδα Diltiazem ανέπτυξε υπόταση (0,61% στον έλεγχο)	Καλός σχεδιασμός έρευνας, παρακολούθηση Holter, υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος, συγκρίσιμες χειρουργικές επεμβάσεις, ανάλυση ισχύος
	Εμφάνιση AF Amiodarone 1/32 (3,1%) Verapamil 0/32 (0.0%) Έλεγχος 7/32 (21,8%) (έκθεση RCT) 3/32 ασθενείς ανέπτυξαν ARDS και 2/32 απεβίωσαν στην ομάδα Amiodarone (έκθεση RCT) 6/55 (11) στην ομάδα Amiodarone έναντι 9/497 (1,8%) ανέπτυξαν ARDS (ομαδική έκθεση)	Η μελέτη σταμάτησε πρόωρα λόγω επιπλοκών Υψηλή δόση Amiodarone Χωρίς παρακολούθηση Holter
Amiodarone	Εμφάνιση AF Amiodarone 3/31 (9.7%) Έλεγχος 17/52 (33%) Σημαντική	Χωρίς τυχαιοποίηση Χωρίς παρακολούθηση Holter Εμφάνιση AF από ιστορικά Χαμηλή δόση Amiodarone
	Εμφάνιση AF Amiodarone 9/65 (13.8%) Έλεγχος 21/65 (32,3%) Σημαντική Βραχύτερη παραμονή στη ΜΕΘ για την ομάδα ασθενών Amiodarone Χωρίς διαφορά στις επιπλοκές	Χωρίς παρακολούθηση Holter
	Εμφάνιση AF Amiodarone 11/122 (9%) Έλεγχος 38/120 (31,6%) σημαντική Δεν βρέθηκαν παρενέργειες στην προφυλακτική αγωγή	Ηλεκτροκαρδιογράφημα ή παρακολούθηση Holter, ανάλυση ισχύος, πρόθεση για ανάλυση θεραπείας
Μαγνήσιο	Εμφάνιση κοιλιακής ταχυαρρυθμίας Μαγνήσιο 10/93 (11%) έλεγχος 27/101 (37%) Σημαντική	Χωρίς παρακολούθηση Holter Χωρίς ανάλυση ισχύος Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου ελάμβαναν Digoxin

Κεφάλαιο 2°

Ειδικά αντιαρρυθμικά φάρμακα

Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σχήμα για την ταξινόμηση των δράσεων των αντιαρρυθμικών φαρμάκων, αναγνωρίζει τέσσερις κατηγορίες:

1. Η δράση της κατηγορίας 1 αφορά τον αποκλεισμό του διαύλου νατρίου. Οι υποκατηγορίες αυτής της δράσης αντιπροσωπεύουν ενέργειες στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας (ΔΔΕ) και την κινητική αποκλεισμού του διαύλου νατρίου. Τα φάρμακα με δράση κατηγορίας 1Α, παρατείνουν την ΔΔΕ και αποσυνδέονται από το δίαυλο με ενδιάμεση κινητική. Τα φάρμακα με δράση κατηγορίας 1Β, δεν παρουσιάζουν σημαντικές επιδράσεις στη ΔΔΕ και αποσυνδέονται από το δίαυλο με ταχεία κινητική και τέλος τα φάρμακα με δράση κατηγορίας 1C, έχουν ελάχιστες ενέργειες στη ΔΔΕ και αποσυνδέονται από το δίαυλο με βραδεία κινητική.

2. Η δράση της κατηγορίας 2 είναι συμπαθοπληγική. Τα φάρμακα με αυτή τη δράση μειώνουν τη β-αδρενεργική δραστηριότητα στην καρδιά.

3. Η δράση της κατηγορίας 3 εκδηλώνεται με την παράταση της ΔΔΕ. Τα περισσότερα φάρμακα με τη δράση αυτή, αποκλείουν το ταχύ τμήμα του καθυστερημένου διορθωτικού ρεύματος καλίου, I_{Kr} .

4. Η δράση της κατηγορίας 4 αφορά τον αποκλεισμό του καρδιακού ρεύματος Ca^{2+} . Η δράση αυτή επιβραδύνει την αγωγιμότητα στις περιοχές στις οποίες η δημιουργία του δυναμικού ενέργειας εξαρτάται από το Ca^{2+} , όπως π.χ. στο φλεβόκομβο και στους κολποκοιλιακούς κόμβους.

Ένα φάρμακο μπορεί να έχει δράση πολλαπλών κατηγοριών. Για παράδειγμα, η αμιωδαρόνη μοιράζεται τη δράση και των τεσσάρων κατηγοριών. Τα φάρμακα συνήθως αναφέρονται σύμφωνα με την επικρατούσα κατηγορία δράσης. Ορισμένα

αντιαρρυθμικά φάρμακα, όπως είναι η αδενοσίνη και το μαγνήσιο, δεν εμπíπτουν απόλυτα στο σχήμα αυτό και αναπτύσσονται ξεχωριστά.

2.1. Αμιωδαρόνη

Στις ΗΠΑ, η αμιωδαρόνη έχει εγκριθεί για χρήση μόνο στις σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες. Το φάρμακο αυτό είναι επίσης αρκετά δραστικό για τη θεραπεία υπερκοιλιακών αρρυθμιών, όπως είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή. Η αμιωδαρόνη έχει ένα ευρύ φάσμα καρδιακών ενεργειών, ασυνήθιστη φαρμακοκινητική και σημαντικές εξωκαρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι χαμηλές δόσεις (100-200 mg) της αμιωδαρόνης είναι αποτελεσματικές για τη διατήρηση του κανονικού φλεβοκομβικού ρυθμού στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Το φάρμακο είναι δραστικό για την πρόληψη των υποτροπών της κοιλιακής ταχυκαρδίας. Η χρήση της δεν σχετίζεται με αύξηση της θνησιμότητας στους ασθενείς με στεφανιαία αρτηριοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης, η αμιωδαρόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κοιλιακή ταχυκαρδία σαν επικουρική θεραπεία, όταν χρησιμοποιείται εμφυτεύσιμος απινιδωτής καρδιοανάταξης (ICD), με σκοπό τη μείωση της συχνότητας των ενοχλητικών εκφορτίσεων του ICD. Το φάρμακο αυξάνει τη βηματοδότηση και τον ουδό απινίδωσης και αυτές οι συσκευές απαιτούν επανέλεγχο μετά την επίτευξη μίας δόσης συντήρησης.

Η αμιωδαρόνη παρατείνει σημαντικά τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας (και κατά συνέπεια το διάστημα QT στο ΗΚΓ) μέσω του αποκλεισμού του I_{kr} . Κατά τη χρόνια χορήγηση, το I_{ks} επίσης αποκλείεται. Η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας παρατείνεται ομοιόμορφα μέσα σε ένα ευρύ φάσμα καρδιακών συχνοτήτων, δηλαδή το φάρμακο δεν έχει αντίστροφη δράση που να εξαρτάται από την χρήση. Παρά την ταξινόμησή της σαν φάρμακο της κατηγορίας III, η αμιωδαρόνη αποκλείει επίσης σημαντικά τους απενεργοποιημένους διαύλους νατρίου. Η δράση της ως προς την

παράταση του δυναμικού ενέργειας, ενισχύει αυτή την ενέργεια. Η αμιωδαρόνη έχει επίσης ασθενείς δράσεις αδρενεργικού αποκλεισμού, καθώς και αποκλεισμού των διαύλων Ca^{2+} . Στις συνέπειες των δράσεων αυτών περιλαμβάνεται η επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας και της κολποκοιλιακής κομβικής αγωγιμότητας. Το ευρύ φάσμα των δράσεων μπορεί να ευθύνεται για την σχετικά υψηλή αποτελεσματικότητά της και την χαμηλή επίπτωσή της σε φαινόμενα τύπου torsade de pointes, παρά τη σημαντική παράταση του διαστήματος QT.

Η αμιωδαρόνη προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή. Αυτή η δράση επικρατεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και μπορεί να σχετίζεται με δράση του διαλύτη. Σε ασθενείς με νόσο του φλεβοκόμβου ή του κολποκοιλιακού κόμβου, η αμιωδαρόνη μπορεί να προκαλέσει συμπτωματική βραδυκαρδία ή καρδιακό αποκλεισμό.

Η δόσο-εξαρτώμενη πνευμονική τοξικότητα είναι η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια. Ακόμα και με μια χαμηλή δόση των ≤ 200 mg ημερησίως, μπορεί να παρατηρηθεί στο 1% των ασθενών θανατηφόρα πνευμονική ίνωση. Κατά τη θεραπεία με αμιωδαρόνη, μπορεί να αναπτυχθούν ανώμαλες δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας και ηπατίτιδα. Οι δερματικές εναποθέσεις οδηγούν σε μια φωτοδερματίτιδα, με γκριζο-γάλανη απόχρωση του δέρματος στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του σώματος όπως είναι οι παρειές. Μετά από μερικές βδομάδες θεραπείας, παρουσιάζονται ασυμπτωματικές μικροεναποθέσεις στον κερατοειδή χιτώνα, σε όλους τους ασθενείς που θεραπεύονται με αμιωδαρόνη. Σε μερικούς ασθενείς αναπτύσσεται μία άλως στα περιφερικά οπτικά πεδία. Η διακοπή του φαρμάκου συνήθως δεν είναι αναγκαία. Σπάνια μια οπτική νευρίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε τύφλωση.

Η αμιωδαρόνη μπορεί να οδηγήσει σε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Η λειτουργία του θυρεοειδούς πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της

θεραπείας και να παρακολουθείται περιοδικά. Επειδή έχουν καταγραφεί ενέργειες ουσιαστικά σε κάθε οργανικό σύστημα, η θεραπεία με αμιωδαρόνη πρέπει να επανεκτιμάται, όποτε αναπτύσσονται νέα συμπτώματα σε έναν ασθενή, συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της αρρυθμίας.

Η αμιωδαρόνη έχει πολλές σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και χρειάζεται μεγάλη προσοχή όταν ο ασθενής λαμβάνει και άλλα φάρμακα τόσο όταν χορηγείται, όσο και κατά τις δοσολογικές προσαρμογές. Η αμιωδαρόνη αποτελεί ένα υπόστρωμα για το μεταβολικό ένζυμο CYP3A4 του ηπατικού κυτοχρώματος και τα επίπεδά της αυξάνονται από φάρμακα, τα οποία αναστέλλουν το εν λόγω ένζυμο. Φάρμακα τα οποία επάγουν το CYP3A4, όπως είναι η ριφαμπικίνη, μειώνουν τη συγκέντρωση της αμιωδαρόνης, όταν συγχρηγοούνται. Η αμιωδαρόνη αναστέλλει και άλλα μεταβολικά ένζυμα του ηπατικού κυτοχρώματος και μπορεί να οδηγήσει σε υψηλά επίπεδα φαρμάκων που είναι υποστρώματα για τα ένζυμα αυτά, όπως είναι η διγοξίνη και η βαρφαρίνη.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Μια σειρά από παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση καρδιακής αρρυθμίας τις πρώτες ημέρες μετά από θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα έχουν αξιολογηθεί ως παράγοντες που προάγουν την εμφάνιση υπερκοιλιακής αρρυθμίας μετά από θωρακοτομή οι εξής: προχωρημένη ηλικία, ανδρικό φύλο, ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), μείζονες εκτομές πνευμονικού παρεγχύματος (ιδιαίτερως στο δεξιό ημιθώρακιο), εκτομή μάζας μεσοθωρακίου, ενδοπερικαρδιακή πνευμονεκτομή και οισοφαγεκτομή. Εξατομικευμένοι παράγοντες κινδύνου είναι η προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια, η παρουσία υποξαιμίας – υπερκαπνίας στα προεγχειρητικά αέρια αίματος, η διεγχειρητική απορρύθμιση του ισοζυγίου υγρών, η διεγχειρητική αρτηριακή υπόταση κ.ά.¹ Η συχνότητα εμφάνισης ταχυαρρυθμίας μετά θωρακοτομή παρουσιάζει τεράστια διακύμανση, από 3,2% έως σχεδόν 10 φορές περισσότερο²⁻¹⁷. Οι καταγραφείσες συχνότητες εμφανίζουν μεγάλη απόκλιση λόγω της ανομοιογένειας των μελετηθέντων χειρουργικών πληθυσμών (διαφορετικοί τύποι επεμβάσεων), της ανομοιομορφίας στους ορισμούς της αρρυθμίας (μόνο κολπική μαρμαρυγή ή όλοι οι τύποι αρρυθμίας) και του σχεδιασμού των μελετών (αναδρομική ή προοπτική).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάλυση των παραγόντων που προδιαθέτουν σε εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής ή υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας μετά από μείζονες επεμβάσεις εκτομής πρωτοπαθούς καρκίνου πνεύμονα, καθώς και των θεραπευτικών μεθόδων που εφαρμόσθηκαν.

Η μελέτη είναι αναδρομική και αφορά 400 διαδοχικές θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις εκτομής πρωτοπαθούς καρκίνου πνεύμονα που έγιναν από τον ίδιο

θωρακοχειρουργό με πάγια τεχνική γενικής αναισθησίας (προποφόλη, cis-ατρακούριο, σεβοφλουράνιο, ρεμιφεντανίλη) ενός πνεύμονα (αριστερός ενδοβρογχικός σωλήνας διπλού αυλού, n=349 ή ενδοβρογχικός αποκλειστής, n=61) και μετεγχειρητικής (μτΧ) αναλγησίας (παρακετοξίμπη 40 mg, παρακεταμόλη 2 g και μορφίνη 2 mg/kg ΕΦ 30 min πριν από το τέλος της επέμβασης / παρακεταμόλη 2 g και παρακετοξίμπη 40 έως 80 mg/24h ΕΦ και μορφίνη 5 mg ανά 4 έως 6h ΥΔ τις τέσσερις πρώτες μτΧ ημέρες). Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου μας και όλοι οι ασθενείς έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση. Εξαιρούνται από τη μελέτη όσοι έχουν λιγότερες από 50 σφύξεις/min στο προεγχειρητικό (προΧ) ΗΚΓ ή προΧ τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) μικρότερη από 100 mmHg, οι πάσχοντες από χρόνια κολπική δυσρυθμία ή αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή θυρεοειδοπάθεια, καθώς και οι ασθενείς που λάμβαναν φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT (μακρολίδια και αντιβιοτικά φθοροκινολόνης, αντιψυχωσικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα, εκλεκτικοί αγωνιστές υποδοχέων σεροτονίνης, σισαπρίδη και δολασετρόνη).

Οι παράμετροι που καταγράφονται είναι οι εξής: φύλο, ηλικία, φυσική κατάσταση κατά American Society of Anesthesiologists (ASA), σωματικό βάρος, τύπος επέμβασης, προΧ ΗΚΓ, προΧ καρδιακή συχνότητα (ΚΣ), προΧ τιμή ΑΠ, προΧ γνωμάτευση καρδιακής λειτουργίας, ιστορικό υπέρτασης, ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, κάπνισμα, προΧ λήψη β-αποκλειστών, προΧ κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε O₂ (SpO₂) σε FiO₂ 0.21, βίαια εκπνεόμενος αέρας σε 1s (FEV₁) σε απόλυτη τιμή (L) και σε εκατοστιαίο ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής (%), μετάγγιση (διεγχειρητική ή μτΧ), μτΧ ημέρα εγκατάστασης αρρυθμίας, τύπος αρρυθμίας, θεραπευτική αγωγή αντιμετώπισης αρρυθμίας, διάρκεια αρρυθμίας σε ημέρες (η αρρυθμία θεωρείται θεραπευθείσα όταν αποκαθίσταται φλεβοκομβικός ρυθμός τουλάχιστον για 24h).

Στατιστικά στοιχεία

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος + σταθερά απόκλισης (SD). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητα και ποσοστό. Για τον έλεγχο μεταξύ των μεταβλητών τύπου διαστήματος χρησιμοποιείται το Spearman's rho test. Αξιολογείται η κανονικότητα των δεδομένων με το Kolmogorov – Smirnov Non Parametric Test και ελέγχεται η ομοιογένεια των διακυμάνσεων για κάθε υπό εξέταση μεταβλητή με το Levene's test. Για τη σύγκριση μεταξύ των μέσων όρων κανονικά κατανομημένων συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιείται το unpaired Student's T-test.

Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις αναλύσεις ορίζεται $p < 0.05$. Όλες οι αναλύσεις διεξήχθησαν με τη χρήση του SPSS, version 17.00 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Αξιολογήθηκαν 400 ασθενείς. Από αυτούς οι 38 (ποσοστό 9.5%) παρουσίασαν αρρυθμία. Από αυτούς κοιλιακή μαρμαρυγή παρουσίασαν 33 (6.4%) και υπερκοιλιακή ταχυκαρδία 5 (1.0%).

Πίνακας 1. Κατανομή ασθενών ανάλογα με τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά και την παρουσία αρρυθμίας

Ομάδα*	A	B	p-τιμή
η	362	38	
Φύλο (Α/Γ)	289/73	38/0	0.001
Ηλικία (έτη)	64.14± 7.63	64.82±8.24	0.322 (ΜΣΣ)
Σωματικό βάρος (kgr)	76.91±5.99	78.58±4.16	0.005
ASA (1/2/3)	272/90/0	17/20/1	<0.001

*Α: ασθενείς που δεν παρουσίασαν αρρυθμία, Β: ασθενείς που παρουσίασαν αρρυθμία, Α/Γ: άνδρες/ γυναίκες, ΜΣΣ: μη στατιστικά σημαντική διαφορά. Τα ποσοτικά μεγέθη εκφράζονται ως μέση τιμή ±σταθερά απόκλισης (ακραίες τιμές)

Πίνακας 2. Κατανομή ασθενών ανάλογα με το είδος της θωρακοχειρουργικής επέμβασης

Ομάδα*	A	B
η	362	38
Δ. Α.Λ.	91	4
Μ.Λ.	6	0
Δ.Κ.Λ.	43	0
Α.Α.Λ.	54	7
Α.Κ.Λ.	66	2
Α.+Μ.Δ.Λ.	18	0
Δ.Ε.Π.Ν.	54	4
Α.Ε.Π.Ν.	30	21

Pearson Chi- Square $p < 0.001$

Πίνακας 3. Κατανομή ασθενών ανάλογα με την προεγχειρητική καρδιολογική εκτίμηση

Ομάδα*	A	B	p-τιμή
η	362	38	
ΠροΧ Η.Κ.Γ. (κφ/ισχαιμία/άλλο)	290/60/12	31/4/3	0.257(ΜΣΣ)
ΠροΧ καρδιακή συχνότητα	71.33±4.60	79.68±3.96	0.255(ΜΣΣ)
ΠροΧ ΣΑΠ/ΔΑΠ (mmHg)	121.80±5.49/ 67.34±3.68	126.18±6.20/ 72.00±5.60	0.891(ΜΣΣ) /<0.001
Καρδιολογική εξέταση			
Αρτηριακή Υπέρταση (ναι/όχι)	181/181	10/28	0.006
Σακχαρώδης διαβήτης (ναι/όχι)	60/302	4/34	0.485(ΜΣΣ)
Κάπνισμα (ναι/όχι)	338/24	37/1	0.494(ΜΣΣ)
Β-αποκλειστές (ναι/όχι)	42/320	0/38	0.022

Πίνακας 4. Κατανομή ασθενών ανάλογα με την προεγχειρητική σπιρομέτρηση και την μετάγγιση

Ομάδα*	A	B	p-τιμή
η	362	38	
ΠροΧ SpO ₂ με FiO ₂ =21%	98.32±0.74	97.97±0.54	<0.001
FEV ₁ (lt)	2.49±0.72	2.30±0.65	0.814(MΣΣ)
FEV ₁ (%)	88.74±14.32	83.74±13.92	0.430(MΣΣ)
Μετάγγιση (ναι/όχι)	72/290	18/20	<0.001

Πίνακας 5. Κατανομή ασθενών ανάλογα με την μετεγχειρητική παρουσία αρρυθμίας και τη θεραπεία της

Ομάδα*(38 ασθενείς)	Κολπική μαρμαρυγή	Υπερκοιλιακή αρρυθμία	p-τιμή
η	33	5	
Ημέρα εγκατάστασης	3.15±1.16	2.8±1.64	0.204(MΣΣ)
Θεραπεία (αμιωδαρόνη/ β-αποκλειστής + διλτιαζέμη)	33/0	4/1	<0.001
Διάρκεια (h)	15.15±12.50	12.80±6.57	0.146(MΣΣ)

Πίνακας 6. Μελετώμενος πληθυσμός & συχνότητα ανά είδος εγχείρησης

	n	%
Χειρουργηθέντες Ασθενείς	400	100
Ασθενείς χωρίς αρρυθμία	362	90,5
Ασθενείς με αρρυθμία	38	9,5
Άνδρες	327	81,75
Άνδρες με αρρυθμία	38	100
Γυναίκες	73	18,25
Γυναίκες με αρρυθμία	0	0
Δεξιά άνω λοβεκτομή	95	23,75
Αριστερά κάτω λοβεκτομή	68	17,00
Αριστερά άνω λοβεκτομή	61	15,25
Δεξιά ενδοπερικαρδιακή πνευμονική εκτομή	58	14,50
Αριστερή ενδοπερικαρδιακή πνευμονική εκτομή	51	12,75
Δεξιά κάτω λοβεκτομή	43	10,75
Άνω και μέση διπλολοβεκτομή	18	4,50
Μέση λοβεκτομή	6	1,50

Πίνακας 7. Συχνότητα εμφάνισης αρρυθμίας ανά είδος εγχείρησης

	n	%
Αριστερή ενδοπερικαρδιακή πνευμονική εκτομή	21	55,27
Αριστερά άνω λοβεκτομή	7	18,43
Δεξιά άνω λοβεκτομή	4	10,52
Δεξιά ενδοπερικαρδιακή πνευμονική εκτομή	4	10,52
Αριστερά κάτω λοβεκτομή	2	5,26
Μέση λοβεκτομή	0	0
Δεξιά κάτω λοβεκτομή	0	0
Άνω και μέση διπλολοβεκτομή	0	0

N=38

Πίνακας 8. Συσχέτιση μετεγχειρητικής αρρυθμίας με την ηλικία και τις προεγχειρητικές μετρήσεις: ΣΒ, SpO₂, FEV₁(lt), FEV₁(%), ΚΣ, ΣΑΠ, ΔΑΠ

Μεταβλητές	A Μέση τιμή±ΣΑ	B Μέση τιμή±ΣΑ	Επίπεδο σημαντικότητας P
Ηλικία (έτη)	64.14± 7.63	64.82±8.24	0.322
ΣΒ (kgr)	76.91±5.99	78.58±4.16	0.005
SpO ₂ με FiO ₂ =21%	98.32±0.74	97.97±0.54	0.001
FEV ₁ (lt)	2.49±0.72	2.30±0.65	0.814
FEV ₁ (%)	88.74±14.32	83.74±13.92	0.430
ΚΣ/min	71.33±4.60	79.68±3.96	0.255
ΣΑΠ (mmHg)	121.80±5.49	126.18±6.20	0.891
ΔΑΠ (mmHg)	67.34±3.68	72.00±5.60	0.001

A: Χωρίς αρρυθμία, n:362, B: Με αρρυθμία, n:38, TA: Σταθερά απόκλιση (ακραίες τιμές), ΣΒ: σωματικό βάρος, SpO₂:---, FEV₁(lt):---, FEV₁(%):---,ΚΣ: Καρδιακή Συχνότητα, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση.

Πίνακας 9. Συσχέτιση μετεγχειρητικής αρρυθμίας με το προεγχειρητικό καρδιολογικό ιστορικό

Μεταβλητές	A %	B %	Επίπεδο σημαντικότητας P
Ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη	16,57	10,52	0.485
Καπνιστής	93,37	97,36	0.494
Η.Κ.Γ. φυσιολογικό	80,11	81,57	
Η.Κ.Γ. με ισχαιμία	16,57	10,52	0.257
Η.Κ.Γ. με άλλο πρόβλημα	3,31	7,89	
Αρτηριακή Υπέρταση	50,00	26,31	0.006
B-αποκλειστές	11,60	0	0.022
Χωρίς B-αποκλειστές	88,39	100	
Απόλυτα υγιής	75,13	44,73	
Με νόσημα (1)	24,86	52,63	0.001

Νόσημα ζωτικού οργάνου (2)	0	2,63	
Μετάγγιση	18,89	47,36	0.001
Χωρίς μετάγγιση	80,11	52,63	

A: Χωρίς αρρυθμία n:362, B: Με αρρυθμία n:38

- (1) Με νόσημα που δεν επηρεάζει π.χ. κάπνισμα, ΣΔ ή ήπια υπέρταση ρυθμιζόμενα με δίαιτα
- (2) Νόσημα ζωτικού οργάνου ρυθμιζόμενο καλά με φαρμακευτική αγωγή π.χ. ΚΑ, ΑΕΕ χωρίς νευρολογικά ελλείμματα, ήπια νεφρική ανεπάρκεια, ήπιο ΧΑΠ, ΣΔ ή υπέρταση ρυθμιζόμενη με φάρμακα

Πίνακας 10. Συσχέτιση κολπικής μαρμαρυγής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας μετεγχειρητικά*

Μεταβλητές	Κολπική μαρμαρυγή	Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	Επίπεδο σημαντικότητας P
	%	%	
Ασθενείς με αρρυθμία	86,84	13,15	0.001
Χορήγηση αμιωδαρόνης/β-αποκλειστής+διλτιαζέμη			
Θεραπεία	86,84	10,52	0.001
Χωρίς Θεραπεία	0	2,63	
	Μέση τιμή+ΣΑ	Μέση τιμή+ΣΑ	
Διάρκεια (h)	15.15±12.50	12.80±6.57	0.146
Ημέρα εγκατάστασης	3.15±1.16	2.8±1.64	0.204

*38 ασθενείς

Συζήτηση

Μια σειρά από παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση καρδιακής αρρυθμίας τις πρώτες ημέρες μετά από θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, έχουν αξιολογηθεί ως παράγοντες που προάγουν την εμφάνιση υπερκοιλιακής αρρυθμίας μετά από θωρακοτομή οι εξής: προχωρημένη ηλικία, ανδρικό φύλο, ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), μείζονες εκτομές πνευμονικού παρεγχύματος (ιδιαίτερως στο δεξιό ημιθώρακιο), εκτομή μάζας μεσοθωρακίου, ενδοπερικαρδιακή πνευμονεκτομή και οισοφαγεκτομή. Εξατομικευμένοι παράγοντες κινδύνου είναι η προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια, η παρουσία υποξαιμίας – υπερκαπνίας στα προεγχειρητικά αέρια αίματος, η διεγχειρητική απορρύθμιση του ισοζυγίου υγρών, η διεγχειρητική αρτηριακή υπόταση κ.ά.¹ Η συχνότητα εμφάνισης ταχυαρρυθμίας μετά θωρακοτομή παρουσιάζει τεράστια διακύμανση, από 3,2% έως σχεδόν 10 φορές περισσότερο (31,2%)²⁻¹⁶. Οι καταγραφείσες συχνότητες εμφανίζουν μεγάλη απόκλιση λόγω της ανομοιογένειας των μελετηθέντων χειρουργικών πληθυσμών (διαφορετικοί τύποι επεμβάσεων), της ανομοιομορφίας στους ορισμούς της αρρυθμίας (μόνο κολπική μαρμαρυγή ή όλοι οι τύποι αρρυθμίας) και του σχεδιασμού των μελετών (αναδρομική ή προοπτική).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάλυση των παραγόντων που προδιαθέτουν σε εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής ή υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας μετά από μείζονες επεμβάσεις εκτομής πρωτοπαθούς καρκίνου πνεύμονα, καθώς και των θεραπευτικών μεθόδων που εφαρμόστηκαν.

Η μελέτη είναι αναδρομική και αφορά 400 διαδοχικές θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις εκτομής πρωτοπαθούς καρκίνου πνεύμονα που έγιναν από τον ίδιο θωρακοχειρουργό με πάγια τεχνική γενικής αναισθησίας (προποφόλη, cis-

ατρακούριο, σεβοφλουράνιο, ρεμιφεντανίλη) ενός πνεύμονα (αριστερός ενδοβρογχικός σωλήνας διπλού αυλού, n = 349 ή ενδοβρογχικός αποκλειστής, n = 61) και μετεγχειρητικής (μτΧ) αναλγησίας (παρακετοξίμπη 40 mg, παρακεταμόλη 2 mg και μορφίνη 2 mg/kg ΕΦ 30 min πριν από το τέλος της επέμβασης / παρακεταμόλη 2 g και παρακετοξίμπη 40 έως 80 mg/24h ΕΦ και μορφίνη 5 mg ανά 4 έως 6h ΥΔ τις τέσσερις πρώτες μτΧ ημέρες). Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου μας και όλοι οι ασθενείς έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση. Εξαιρούνται από τη μελέτη όσοι έχουν λιγότερες από 50 σφύξεις/min στο προεγχειρητικό (προΧ) ΗΚΓ ή προΧ τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) μικρότερη από 100 mmHg, οι πάσχοντες από χρόνια κολπική δυσρυθμία ή αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή θυρεοειδοπάθεια, καθώς και οι ασθενείς που λάμβαναν φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT (μακρολίδια και αντιβιοτικά φθοροκινολόνης, αντιψυχωσικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα, εκλεκτικοί αγωνιστές υποδοχέων σεροτονίνης, σισαπρίδη και δολασετρόνη).

Οι παράμετροι που καταγράφονται είναι οι εξής: φύλο, ηλικία, φυσική κατάσταση κατά American Society of Anesthesiologists (ASA), σωματικό βάρος, τύπος επέμβασης, προΧ ΗΚΓ, προΧ καρδιακή συχνότητα (ΚΣ), προΧ τιμή ΑΠ, προΧ γνωμάτευση καρδιακής λειτουργίας, ιστορικό υπέρτασης, ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, κάπνισμα, προΧ λήψη β-αποκλειστών, προΧ κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε O₂ (SpO₂) σε FiO₂ 0.21, βίαια εκπνεόμενος αέρας σε 1s (FEV₁) σε απόλυτη τιμή (L) και σε εκατοστιαίο ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής (%), μετάγγιση (διεγχειρητική ή μτΧ), μτΧ ημέρα εγκατάστασης αρρυθμίας, τύπος αρρυθμίας, θεραπευτική αγωγή αντιμετώπισης αρρυθμίας, διάρκεια αρρυθμίας σε ημέρες (η αρρυθμία θεωρείται θεραπευθείσα όταν υποκαθίσταται φλεβοκομικός ρυθμός τουλάχιστον για 24h).

Σε αντίθεση με την μελέτη των Barbetakis and Cassiliadis (2004)¹³, στην οποία η πλευρά της εκτομής δεν φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο (δεξιά πλευρά: 26/114

ασθενείς 22,8% έναντι αριστερή πλευρά: 17/85 ασθενείς 20%), στην συγκεκριμένη μελέτη φαίνεται ότι υπάρχει ένας συσχετισμός ανάμεσα στην αριστερή ενδοπερικαρδιακή πνευμονική εκτομή (21/38 ασθενείς, 55,27% έναντι της δεξιάς ενδοπερικαρδιακής πνευμονικής εκτομής (4/38 ασθενείς, 10,52%). Επίσης, σύμφωνα με άλλη μελέτη, το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν μετεγχειρητική αρρυθμία είναι υψηλότερη μετά πνευμονοεκτομή σε σύγκριση με αυτό μετά από λοβεκτομή¹.

Ως προς το φύλο, οι ασθενείς που παρουσίασαν αρρυθμία ήταν μόνο άνδρες (38 άνδρες 9,5% του συνολικού πληθυσμού, 0 γυναίκες 0%), σε αντίθεση με την μελέτη των Barbetakis and Cassiliadis¹³ στην οποία παρουσιάστηκε υπερκοιλιακή αρρυθμία σε 30 άνδρες (18% του ανδρικού πληθυσμού) και 7 γυναίκες (17% του πληθυσμού των γυναικών). Η μέση ηλικία στον πληθυσμό της μελέτης μας που παρουσίασε αρρυθμία ήταν τα 64,82 έτη ($\pm 8,24$) η οποία δεν παρουσίασε στατικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την ηλικία των ασθενών που δεν παρουσίασε αρρυθμία ($64,14 \pm 7,63$). Ένα πλήθος μελετών επιβεβαιώνουν ότι το άρρεν φύλο και η προχωρημένη ηλικία έχουν τεκμηριωθεί ως ισχυροί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση SVT^{4,5,11,14,19,20}. Άλλη μελέτη βρήκε ότι ο κίνδυνος για μετεγχειρητική κοιλιακή μαρμαρυγή αυξάνεται κατά 1,5 φορές για κάθε 5 χρόνια από την ηλικία των 50 ετών έως την ηλικία των 75 ετών⁸⁶.

Σε μια αναδρομική ανάλυση 244 ασθενών, η επίδραση των SVT και AF διαφέρει σημαντικά μεταξύ ασθενών με COPD (FEV₁ 1.5 l, 48.37%) και χωρίς COPD (FEV₁ 2.3 l, 79.6%)^{87,88,1}.

Σχετικά με την προεγχειρητική καρδιολογική εκτίμηση, οι 10 από τους 28 ασθενείς (26,31%) (p 0,006) και οι 4 στους 34 ασθενείς (ποσοστό 10,52) (p 0,485) παρουσίασαν μετεγχειρητική αρρυθμία, εύρημα που έρχεται σε σχετική συμφωνία με την μελέτη των Barbetakis and Cassiliadis¹³. Σημαντικό, επίσης, εύρημα είναι ότι στο σύνολο των ασθενών που παρουσίασαν μετεγχειρητική αρρυθμία, το 97,36% ήταν

καπνιστές (37 ασθενείς έναντι 1 ασθενή), κάτι που έρχεται σε αντίθεση με την έρευνα των Barbetakis and Cassiliadis¹³ στην οποία ανέπτυξε μετεγχειρητική αρρυθμία μόνο το 18,7% των ασθενών που κάπνιζαν.

Οι ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη / β-αποκλειστή και διλτιαζέμη ανταποκρίθηκαν καλύτερα (86,84% έναντι 0% στην κολπική μαρμαρυγή και 10,52% έναντι 2,63% στην υπερκοιλιακή ταχυκαρδία). Στην έρευνα των Barbetakis and Cassiliadis¹³ στο 86% των ασθενών που έλαβε αμιωδαρόνη ο φλεβοκομβικός ρυθμός επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα. Η έρευνα των Arsenault et al (2013)⁸⁹ έδειξε ότι οι παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν αμιωδαρόνη, β-αποκλειστές, σοταλόλη, μαγνήσιο, κολπικό βηματοδότη και οπίσθια περικαρδιοεκτομή μείωσαν το ποσοστό της κολπικής μαρμαρυγής και επίσης παρατηρήθηκε μείωση της παραμονής και του κόστους θεραπείας στο νοσοκομείο. Σχετικά με την προφυλακτική / θεραπευτική προσέγγιση και επιπλέον με την ευνοϊκή επίδραση της TEA, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι η εφαρμογή φαρμακολογικών παραγόντων όπως η αμιωδαρόνη και οι β-αποκλειστές ή το μαγνήσιο μπορούν να αποτρέψουν ή να καταστείλουν τις ταχυαρρυθμίες με υψηλά ποσοστά επιτυχίας¹. Όμως, η έρευνα των Patel et al. (2006), κατέδειξε ότι η συνδυαστική θεραπεία με αμιωδαρόνη και β-αποκλειστές αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως μετεγχειρητική βραδυκαρδία και υπόταση, αυξημένη κρεατινίνη ορού, φλεβίτιδα στο μέρος χορήγησης, κολπικές αρρυθμίες και ηπατοτοξικότητα⁹⁰. Δύο μετα-αναλύσεις ανέφεραν σημαντικά μειωμένο χρόνο νοσηλείας σε ασθενείς που χορηγήθηκε σοταλόλη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου^{91,92}. Όμως, η χορήγηση της σοταλόλης θα πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και αφού έχουν ληφθεί υπόψη οι αντενδείξεις⁸⁶.

Η μελέτη μας έδειξε ότι, γενικότερα, οι σημαντικότεροι παράγοντες για την εμφάνιση αρρυθμιών ήταν το φύλο, η υπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα,

ο προΧ κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε O_2 (SpO_2) σε FiO_2 . Ως προς το είδος της εκτομής, η μελέτη μας έδειξε ότι η αριστερή ενδοπερικαρδιακή πνευμονική εκτομή ήταν το είδος θωρακοχειρουργικής επέμβασης η οποία παρουσίασε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αρρυθμία. Στην μελέτη των Barbetakis and Cassiliadis¹³ η προχωρημένη ηλικία (>67 ετών) και το εύρος της θωρακικής εκτομής ήταν οι μόνοι σημαντικοί στατιστικά παράγοντες στην εμφάνιση μετεγχειρητικών αρρυθμιών. Από την άλλη, η μελέτη των Cardinale et al. (2007)⁹³ κατέδειξε ότι οι παράγοντες κινδύνου είναι πιο περίπλοκοι λόγω των πολλών μεταβλητών που επηρεάζουν την εκτίμησή τους και έτσι η κλινική εφαρμογή καθίσταται μη πρακτική.

Βέβαια, σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν υποτροπές και δεν μπορούν να προληφθούν με φάρμακα, μπορεί να γίνει μια ειδική επέμβαση που ονομάζεται κατάλυση (καυτηριασμός) των εκτόπων εστιών που πυροδοτούν την δημιουργία της κολπικής μαρμαρυγής. Πρόκειται για μέθοδο που γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα του εξωτερικού αλλά και στην Ελλάδα. Η επέμβαση γίνεται υπό τοπική αναισθησία και διαρκεί 2 - 4 ώρες. Απαιτείται μόνο μία μέρα νοσηλείας. Παρ' όλα αυτά, πρόκειται για επέμβαση που απαιτεί εξειδίκευση και πείρα.

Ο φυσιολογικός φλεβοκομβικός ρυθμός μπορεί να αποκατασταθεί επίσης με καρδιοχειρουργική επέμβαση (εγχείρηση Maze) με υψηλά ποσοστά επιτυχίας (το 75-90% των ασθενών δεν υποτροπιάζουν στην 15ετία). Η χειρουργική ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής είναι τεχνικά δύσκολη και εφαρμόζεται σε περιορισμένο αριθμό καρδιοχειρουργικών κέντρων και σε ασθενείς οι οποίοι παραμένουν συμπτωματικοί και έχουν κάποια άλλη ένδειξη καρδιοχειρουργικής επέμβασης.

Φαίνεται ότι η υποξία, η υπερκαπνία, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού (π.χ. κατά την έγερση μετά το χειρουργείο κατά την δεύτερη με τρίτη μετεγχειρητική ημέρα), η φλεγμονή, οι δομικές αλλαγές στο μέγεθος των καρδιακών κοιλοτήτων που παρατηρούνται σε ασθενείς, μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της

προδιάθεσης της κολπικής μαρμαρυγής, κάτι που παρατηρείται και στην παρούσα μελέτη, αφού βρέθηκαν ασθενείς που παρουσίασαν κολπική μαρμαρυγή μετά την κινητοποίηση τους και την μετάγγιση αίματος.

Ο πόνος μετά τη θωρακοτομή, που είναι ιδιαίτερα οξύς και με μεγάλη διάρκεια, μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστικές και καρδιακές επιπλοκές και μπορεί να γίνει χρόνιος σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών. Η τεχνική της θωρακικής επισκληριδίου αναισθησίας (ΘΕΑ) αντιπροσωπεύει μία αποτελεσματική μέθοδο παροχής διεγχειρητικής και μετεγχειρητικής αναλγησίας για τις χειρουργικές επεμβάσεις στο θώρακα^{113,114}. Η συνεχής επισκληρίδιος αναισθησία με τη χρήση τοπικών αναισθητικών σε συνδυασμό και με άλλα φάρμακα συνδέεται με μειωμένη αναπνευστική καταστολή, καλύτερη μετεγχειρητική αναλγησία, γρήγορη κινητοποίηση, άμβλυση της νευροενδοκρινικής απάντησης, τροποποίηση της προθρομβωτικής κατάστασης και συνολικά με μειωμένη περιεγχειρητική θνητότητα¹¹⁵.

Επιπλέον, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος φαίνεται ότι τα επισκληριδίως χορηγούμενα τοπικά αναισθητικά μειώνουν την εμφάνιση μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής (AF) συγκρινόμενα με την αναλγησία που βασίζεται στα οπιοειδή^{116,117}. Σε μελέτη που έγινε σε έμπειρους αναισθησιολόγους θώρακα, 83% όσων απάντησαν, σημείωσαν ότι συνεχίζουν την επισκληρίδιο αναλγησία έως και τρεις ημέρες μετεγχειρητικά¹¹⁸.

Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (HRV) αντιπροσωπεύει έναν από τους ποσοτικούς δείκτες που αναπτύχθηκαν για να αντικατοπτρίσουν την ισορροπία στην οποία βρίσκεται το αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς. Αποτελεί έναν απλό και μη επεμβατικό δείκτη που αντανάκλα τη δραστηριότητα και την ισορροπία των στοιχείων του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού στο αυτόνομο νευρικό

σύστημα της καρδιάς¹¹⁹. Σε μελέτες που χρησιμοποιούν τις αναλύσεις της HRV φάνηκε ότι η χειρουργική επέμβαση στο θώρακα μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος ανάλογα με τη χειρουργική πλευρά, αλλά και τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης που θα επιλεγεί^{120,121}. Η επισκληρίδιος χορήγηση τοπικών αναισθητικών στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης επίσης επηρεάζει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού σε ίνες, οι οποίες, μεταξύ άλλων, νευρώνουν την καρδιά¹²². Έχει αναφερθεί ότι η ΘΕΑ με τη χρήση χαμηλών συγκεντρώσεων βουπιβακαΐνης αμβλύνει την καρδιακή συμπαθητική διέγερση μετεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος –εκτός από εκτομές υπό ελάσσονα (mini) θωρακοτομή– και οδηγεί σε επικράτηση του παρασυμπαθητικού¹²³.

Στο πρωτόκολλο της μελέτης όμως δεν μπόρεσε να διαχωριστεί η ειδική επίδραση της υψηλής ΘΕΑ στις παραμέτρους της HRV από την επίδραση που έχει αυτή καθ' εαυτή η χειρουργική επέμβαση.

Μεταβολές στην κατάσταση του αυτόνομου νευρικού συστήματος της καρδιάς σημειώθηκαν σε όλη την περίοδο της παρατήρησης (την ημέρα του χειρουργείου και τρεις ημέρες μετεγχειρητικά).

Η HRV είναι οι ταλαντώσεις σφυγμό προς σφυγμό των διαστημάτων RR γύρω από τη μέση τιμή τους. Ένα τυπικό φάσμα των σειρών RR χαρακτηρίζεται από δύο κύρια στοιχεία: την υψηλή συχνότητα (HF) και τη χαμηλή συχνότητα (LF). Η ισχύς των HF και LF έχει δειχθεί ότι προσεγγίζει τη δραστηριότητα του πνευμονογαστρικού και του συμπαθητικού στην καρδιά. Η απαγωγός δραστηριότητα του πνευμονογαστρικού αποτελεί βασικό συντελεστή στο στοιχείο της HF^{119,124}, αν και φαίνεται ότι διακυμάνσεις στη δραστηριότητα του πνευμονογαστρικού επηρεάζουν και το φάσμα ισχύος των LF¹²⁵. Περισσότερο αντιφατική είναι η ερμηνεία των LF. Η

κορυφή των LF σχετίζεται με τον έλεγχο της ΑΠ. Οι περισσότεροι θεωρούν την LF ως δείκτη συμπαθητικής επίδρασης (ιδιαίτερα όταν εκφράζεται σε ομαλοποιημένες μονάδες)^{126,127}. Αυτή η υπόθεση ενισχύεται από την ελάττωση στη συνολική διακύμανση, παράλληλα με την ελάττωση τόσο των LF, όσο και των HF σε απόλυτες τιμές, που παρατηρήθηκαν κατά την κεφαλική επέκταση του αναισθητικού αποκλεισμού^{128,129}. Άλλοι θεωρούν το στοιχείο LF ως μία παράμετρο στην οποία αντικατοπτρίζονται, τόσο οι επιδράσεις του συμπαθητικού, όσο και του πνευμονογαστρικού, ειδικά σε συνθήκες ελεγχόμενης διέγερσης (π.χ. στροφή της κεφαλής, νοητικό στρες)^{130,131}. Καθώς το ομαλοποιημένο LF δεν φέρεται να έχει σχέση με τις αλλαγές που προκαλούν οι τασεΰποδοχείς στη μυοκαρδιακή υπερχειλίση νορεπινεφρίνης ή στη μυϊκή δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μερικοί δέχονται ότι η σχέση μεταξύ των αρχικών τιμών μέτρησης της φασματικής ισχύος των LF για τα RR διαστήματα και της αλληλεπίδρασης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της καρδιάς είναι ανύπαρκτη^{125,132}. Ο λόγος LF/HF θεωρείται δείκτης της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος της καρδιάς (sympathovagal balance).

Τα νεύρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος προς την καρδιά μπορεί να εκτεθούν και να τραυματιστούν στο θώρακα. Βλάβες των κλάδων του παρασυμπαθητικού προς το φλεβόκομβο μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της ΚΣ και ελάττωση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Η χειρουργικά προκαλούμενη διαφοροποίηση της συμπαθητικής νευρικής αγωγιμότητας προς την καρδιά μπορεί να είναι υπεύθυνη για τις μετεγχειρητικές αρρυθμίες. Οι απονευρωμένες καρδιές δείχνουν χαρακτηριστικά αυξημένο αριθμό σφύξεων σε σύγκριση με εκείνες που νευρώνονται φυσιολογικά και πολύ ελαττωμένη φασματική ανάλυση στη HRV^{133,134}.

Πρόσφατα, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συμπαθεκτομή για πρωτογενή υπεριδρωσία με μία ελάχιστα επεμβατική ενδοσκοπική τεχνική υπό γενική αναισθησία βρέθηκε ότι η ισχύς των LF και ο λόγος LF/HF ήταν σημαντικά ελαττωμένοι μετά τη συμπαθεκτομή¹²¹. Τα ευρήματα αυτά είναι ενδεικτικά ελαττωμένης δραστηριότητας του συμπαθητικού και αυξημένης δραστηριότητας του πνευμονογαστρικού και, κατά κάποιον τρόπο, υποστηρίζουν αυτό που και κλινικά είναι αναμενόμενο. Μετεγχειρητικά και στους 36 ασθενείς αυτής της μελέτης η ΚΣ ήταν ελαττωμένη, ενώ κανένας δεν εμφάνισε μετεγχειρητικές αρρυθμίες. Υπερκοιλιακές αρρυθμίες παρατηρούνται συχνά μετά τις επεμβάσεις εκτομής πνευμονικού παρεγχύματος. Η αναφερόμενη συχνότητα της AF αυξάνει με τη μάζα του παρεγχύματος που εκτέμενεται¹³⁵. Σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών που υποβάλλονται σε πνευμονεκτομή αναπτύσσουν αυτήν την επιπλοκή και μερικές αναφορές αυξάνουν αυτό το ποσοστό στο 45%¹³⁶ οπότε τίθεται το ερώτημα αν διαφοροποιείται η ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος της καρδιάς κατά τη θωρακοτομή.

Διαφοροποίηση της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος της καρδιάς κατά τη διάρκεια οισοφαγεκτομής ή εκτομής πνεύμονα αναδείχθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση χωρίς τη βοήθεια επισκληριδίου αναισθησίας¹²⁰. Στις οισοφαγεκτομές η φασματική ανάλυση των LF, HF ελαττώθηκε, ενώ ο λόγος LF/HF αυξήθηκε. Στην ομάδα εκτομής πνευμονικού παρεγχύματος, παρατηρήθηκε ελάττωση στην περιοχή LF, μείωση στο στοιχείο της ολικής συχνότητας της HRV, ελάττωση του λόγου LF/HF και καμία αλλαγή στην περιοχή HF. Ανεξάρτητα από τη χειρουργική επέμβαση που πραγματοποιήθηκε, οι ασθενείς εμφάνισαν αυξημένη ΚΣ μετεγχειρητικά και υπερκοιλιακές αρρυθμίες σε ένα ποσοστό 15%. Η διαταραχή της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος

μπορεί να εξηγήσει μερικώς την επίπτωση της AF και άλλων υπερκοιλιακών αρρυθμιών κατά τη θωρακοτομή. Προς το παρόν, καθώς για τη διγοξίνη και τη βεραπαμίλη δεν αποδεικνύεται ότι μπορούν να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα και η αμιωδαρόνη σχετίστηκε με σοβαρές επιπλοκές, η διλτιαζέμη, το μαγνήσιο και η επισκληριδίως χορηγούμενη βουπιβακαΐνη αποτελούν επιλογές που από τα μέχρι σήμερα δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για προφύλαξη^{116,117}. Ωστόσο, σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν για αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η ΘΕΑ δεν είχε καμία επίδραση στην εμφάνιση της μετεγχειρητικής AF^{137,138}. Σε αυτήν τη δεύτερη μελέτη, η αποτυχία προφύλαξης παρατηρήθηκε παρά τη σημαντική ελάττωση της συμπαθητικής δραστηριότητας όπως αυτή εκτιμήθηκε με την ανάλυση της HRV.

Η εισαγωγή στη γενική αναισθησία, η λαρυγγοσκόπηση και η ενδοτραχειακή διασωλήνωση στους ασθενείς με ΘΕΑ συνοδεύτηκαν επίσης από αύξηση του λόγου LF/HF που οι συγγραφείς το απέδωσαν σε επιπλέον διέγερση του συμπαθητικού. Σε άλλη μελέτη, με αισθητικό αποκλεισμό από A6 ως Θ6 σε ξύπνιους υγιείς ανθρώπους σε ύπτια θέση, η ισχύς φάσματος τόσο των LF όσο και των HF παρέμεινε αμετάβλητη.

Με την αλλαγή θέσης σε ανάρροπη, βρέθηκε ότι αυτοί οι άνθρωποι δεν παρουσίαζαν αύξηση ΚΣ, δεν εμφάνιζαν καμία αλλαγή στην απόλυτες τιμές των LF και των HF ενώ εμφάνιζαν ελάττωση στο λόγο LF/HF που αποδόθηκε στον καρδιακό προγαγγλιακό αποκλεισμό του συμπαθητικού¹³².

Υποστηρίχθηκε ότι η ΘΕΑ, εκτός του ότι αμβλύνει την ισχύ του συμπαθητικού στην καρδιά, οδηγεί σε κυριαρχία του πνευμονογαστρικού. Ωστόσο, το να αποδοθούν τα ευρήματα αυτής της μελέτης αποκλειστικά στη ΘΕΑ αποτελεί μάλλον αυθαιρεσία.

Στις χειρουργικές επεμβάσεις του θώρακα χωρίς μετεγχειρητική αναλγητική υποστήριξη με τοπικά αναισθητικά παρατηρείται μερική επάνοδος των τιμών της HRV μέσα σε 28 ώρες μετά το χειρουργείο¹²³. Η επίδραση της ΘΕΑ στη συμπαθητική νεύρωση της καρδιάς είναι προφανής καθόλη τη διάρκεια της παρατήρησής μας. Οι καταγραφές στη μελέτη μας έγιναν σε συνθήκες ηρεμίας και με τους ασθενείς ξύπνιους. Παρόλα αυτά, το χειρουργικό στρες, η υποξαιμία, η πνευμονική υπέρταση, η διάταση της δεξιάς καρδιάς, ο κirkάδιος ρυθμός, ο τύπος του ύπνου και η φυσική αποκατάσταση είναι παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στις καταγραφές της HRV, ακόμη και σε επιλεγμένους ανθρώπους χωρίς καρδιαγγειακές παθήσεις¹³⁹.

Γενικότερα, από την μελέτη μας απορρέει ότι το ANΣ σαφώς παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των αρρυθμιών, χωρίς όμως να είναι αποκλειστικός παράγοντας. Έτσι, οι ασθενείς που παρουσίασαν αρρυθμία ήταν άρρενος φύλου. Το είδος της επέμβασης δείχνει να είναι σημαντικός παράγοντας. Η αριστερή και όχι η δεξιά πνευμονεκτομή (55,27%) καθώς και η αριστερά άνω λοβεκτομή (18,43%) δείχνουν να σχετίζονται στατιστικά με την εμφάνιση των αρρυθμιών. Η χρήση προληπτικών θεραπειών όπως οι β-αποκλειστές, η αμιωδαρόνη και άλλοι αντιαρρυθμικοί παράγοντες μειώνουν την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής.

Σαφώς, απαιτείται περαιτέρω έρευνα τόσο για τη διερεύνηση των παραγόντων εμφάνισης αρρυθμιών μετεγχειρητικά σε ασθενείς μετά από θωρακοεκτομή, όσο και για τους τρόπους θεραπείας της. Οι μέχρι σήμερα έρευνες επιβεβαιώνουν τα ευρήματά μας στο σύνολό τους. Η επιπλέον έρευνα, σε εθνικό αλλά και σε παγκόσμιο επίπεδο, μπορεί να δώσει νέα ώθηση στην αντιμετώπιση των μετεγχειρητικών αρρυθμιών στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Επίλογος

Η συχνότητα εμφάνισης SVD μετά από θωρακικό χειρουργείο κυμαίνεται από 9% έως 37%, ενώ επηρεάζεται σημαντικά από την έκταση της εκτομής. Η συχνότητα των SVD έχει αναφερθεί ότι είναι 1% μετά από τμηματική ή σφηνοειδή εκτομή, 13% μετά από οισοφαγεκτομή, 12-16% μετά από λοβεκτομή, 20-30% μετά από πνευμονοεκτομή και 40% μετά από ενδοπερικαρδιακή πνευμονοεκτομή⁹⁴. Παρουσιάζεται AF στο 90% των περιπτώσεων και κολπικός πτερυγισμός ή άλλες υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες στους υπόλοιπους⁹⁴. Κατά την δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα εμφανίζονται υπερκοιλιακές δυσρυθμίες στην πλειονότητα των περιπτώσεων⁹⁵. Μάλιστα, η AF ήταν το μόνο είδος δυσρυθμίας, αλλά εμφανίστηκε κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την εγχείρηση σε όλες τις περιπτώσεις.

Οι μηχανισμοί δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως. Οι περιγραφόμενοι αιτιολογικοί λόγοι είναι ο ενισχυμένος πνευμογαστρικός τόνος, η αρτηριακή φλεγμονή, η υποξία, η υποογκαιμία, η σήψη, η ανισορροπία των ηλεκτρολυτών, η αυξημένη πίεση δεξιάς κοιλίας και η δεξιά κοιλιακή διαστολή μετά την μείωση του πνευμονικού αρτηριακού υποστρώματος λόγω της μείζονος πνευμονικής εκτομής, της πνευμονικής υπέρτασης, αλλά κατά γενική ομολογία ακόμη δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Οι αναφερόμενοι αιτιολογικοί παράγοντες είναι η ενδοπερικάρδια σύνδεση των πνευμονικών αγγείων, η έκταση της τομής, η ηλικία και ο καρκίνος του πνεύμονα^{95,96}. Μελετήθηκαν προοπτικά οι περιεγχειρητικές αλλαγές στη συγκέντρωση sMg σε 30 ασθενείς για να καθοριστεί εάν συσχετίζονται με την εμφάνιση SVD. Αν και βρέθηκε σημαντικά στατιστική διαφορά μεταξύ της μέτρησης sMg αμέσως μετά το χειρουργείο και την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε σύγκριση με τις βασικές περιεγχειρητικές

μετρήσεις, αλλά όχι με την δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα, δεν βρέθηκε σημαντική σχέση με τις αλλαγές κατά την εμφάνιση των SVD.

Η πλειονότητα των SVD συμβαίνει κατά τις πρώτες 28 ώρες μετεγχειρητικά. Ερευνητικά δεδομένα και διαχρονικές αναλύσεις δείχνουν ότι δεν είναι απλά μια πιθανή τάση των μελετώμενων μεταβλητών, στην προσπάθειά μας να διαμορφώσουμε τα αποτελέσματα της εμφάνισης δυσρυθμιών, αλλά επίσης μια γενική μεθοδολογική προσέγγιση. Επιπλέον, αυτά τα δεδομένα και δεδομένα από άλλες σχετικές μελέτες μπορούν να συμπεριληφθούν σε μια μελλοντική μετα-ανάλυση.

Ο Zwillinger το 1935, δημοσίευσε την σχέση μεταξύ του Mg και των καρδιακών δυσρυθμιών⁹⁷. Το μαγνήσιο προκαλεί αρρυθμία δρώντας είτε στον μεταβολισμό του καλίου είτε ως παράγοντας αποκλεισμού του ασβεστίου^{98,99}. Είναι ένας απαραίτητος συμπαράγοντας για την μεμβράνη αδενοσίνης-τριφωσφατονουκλεάσης (ATP-ase), η οποία είναι σημαντική για την μεταφορά του καλίου στο κύτταρο και νατρίου έξω από το κύτταρο. Έτσι, σε περίπτωση ανεπάρκειας μαγνησίου, το κύτταρο δεν μπορεί να κρατήσει το υψηλό ενδοκυττάριο επίπεδο άθικτου καλίου, παρά την άφθονη παροχή καλίου στην εξωκυττάρια περιοχή. Αντ' αυτού, το κάλιο αποβάλλεται στα ούρα. Η παρέμβαση από την ανεπάρκεια μαγνησίου στην ισορροπία του καλίου μπορεί να έχει συνέπειες στη δυναμική ηρεμία της μεμβράνης, σε αλλαγές της αγωγιμότητας του καλίου διαμέσου της μεμβράνης του κυττάρου, καθώς και σε διαταραχές της φάσης επαναπόλωσης. Το μαγνήσιο επίσης λειτουργεί ως παράγοντας αποκλεισμού του ασβεστίου, καθώς μοιράζεται έναν κοινό ενδοκυττάριο μηχανισμό μεταφοράς. Έτσι, η έγχυση μαγνησίου προκαλεί περιφερικές αγγειοδιαστολές, ερύθημα, μείωση της πίεσης του αίματος και αύξηση της συσταλτικής δύναμης της καρδιάς. Το μαγνήσιο επιδρά στην βασική λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης και αντιδρά άμεσα, αλλά

επίσης έμμεσα με τον μεταβολισμό ασβεστίου και καλίου^{98,99}. Σε έρευνα των Kotoulas et al.¹⁰⁰ βρέθηκε ότι ο ορός καλίου ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια σε όλες τις μετρήσεις. Παρατηρήθηκαν συγκεντρώσεις στον ορό ασβεστίου μετά από αλλαγές στο μαγνήσιο σε κάθε χρονικό σημείο της μέτρησης. Θα πρέπει να αναγνωριστεί ότι οι διαταραχές του μαγνησίου μπορεί να μην ακολουθούνται από κλινικά σημάδια και συμπτώματα, επειδή μόνο το 5% του συνολικού μαγνησίου του σώματος βρίσκεται στον ορό, ενώ το υπόλοιπο βρίσκεται ενδοκυττάρια¹⁰¹. Έτσι, μπορεί να προϋπάρχει το χαμηλό μαγνήσιο με φυσιολογικά επίπεδα μαγνησίου ενδοκυττάρια, ενώ μπορεί να προϋπάρχει φυσιολογικό μαγνήσιο με ανεπάρκεια μαγνησίου στους ιστούς¹⁰².

Οι ερευνητές έχουν προτείνει την χρήση διαφόρων φαρμάκων όλων των κατηγοριών αντιαρρυθμικών φαρμάκων για την θεραπεία των SVD. Αν και η αμιωδαρόνη εμπεριέχει τον κίνδυνο του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο λόγω της άμεσης δράσης και της χαμηλής περίπτωσης υποτροπών¹⁰³⁻¹⁰⁵. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε αμιωδαρόνη για την θεραπεία της AF χωρίς να παρατηρηθεί καμία παρενέργεια ή υποτροπή σε περίοδο 30 ημερών μετεγχειρητικά.

Επιπλέον, η διγοξίνη, η φλεκαϊνίδη, η βεραπαμίλη καθώς και η αμιωδαρόνη έχουν χορηγηθεί με καλά αποτελέσματα για την πρόληψη των SVD, αλλά δυστυχώς έχουν πολλές παρενέργειες^{104,106-109}. Η πιο πρόσφατη εισαγωγή του διαύλου παρεμπόδισης ασβεστίου διλτιαζέμη είναι ικανοποιητική, επειδή έχει μεγάλη αποτελεσματικότητα στην αποτροπή των SVD μετά από μείζονες τομές στον πνεύμονα¹¹⁰. Επιπλέον, οι ερευνητές έχουν αναφέρει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης MgSO₄ είτε στην θεραπεία, είτε στην πρόληψη των SVD μετά από καρδιακό ή μη καρδιακό θωρακικό χειρουργείο^{95,96,111,112}. Αν και τα δεδομένα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία δείχνουν μετεγχειρητική μείωση της συγκέντρωσης

μαγνησίου κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά από μείζον τομή στον πνεύμονα χωρίς σημαντική σχέση με την δημιουργία SVD, προτείνεται η προφυλακτική της χορήγηση για την χορήγηση των SVD σε τέτοιες περιπτώσεις.

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει τα ευρήματα προηγούμενων μελετών που αναφέρθηκαν. Σημαντικότεροι παράγοντες για την εμφάνιση αρρυθμιών ήταν το φύλο, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, ο προΧ κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε O₂ (SpO₂) σε FiO₂ 0,21%. Επίσης, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αρρυθμία παρουσίασε η αριστερή ενδοπερικαρδιακή πνευμονική εκτομή. Η προληπτική θεραπεία με β-αποκλειστές και άλλους αντιαρρυθμικούς παράγοντες έδειξε ότι μειώνει την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής.

Βιβλιογραφία

1. Vretzakis G., Simeoforidou M., Stamoulis K. Bareka M., Supraventricular arrhythmias after thoracotomy: Is there a role fo autonomic imbalance? *Anesthesiology Research and Practice*, vol. 2013, Article ID 413985, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/413985>.
2. R.M. Mowry and E.W. Reynolds Jr., "Cardiac rhythm disturbances complicating resectional surgery of the lung," *Annals of Internal Medicine*, vol. 61, pp. 688-695,1964.
3. M.J. Krowka, P.C. Pairolero, and V.E. Trastek, "Cardiac dysrhythmia following pneumonectomy: clinical correlates and prognostic significance," *Chest*, vol. 91, no. 4, pp. 490-495,1987.
4. D.H. Harpole Jr., M.J. Liptay, M.M. DeCamp Jr., S.J. Mentzer, S.J. Swanson, and D.J. Sugarbaker, "Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 61, no. 3, pp. 977-982,1996.
5. H. Asamura, T. Naruke, R. Tsuchiya, T. Goya, H. Kondo, and K. Suemasu, "What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? A retrospective multivariate analysis of 267 consecutive thoracic operations," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 106, no. 6, pp. 1104-1110,1993.
6. W. Dyszkiewicz and M. Skrzypczak, "Atrial fibrillation after surgery of the lung: clinical analysis of risk factors," *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 13, no. 6, pp. 625-628, 1998.

7. J.J. Curtis, B.M. Parker, C.A. McKenney et al, "Incidence and predictors of supraventricular dysrhythmias after pulmonary resection," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 66, no. 5, pp. 1766-1771,1998.
8. P. Ciriaco, P. Mazzone, B. Canneto, and P. Zannini, "Supraventricular arrhythmia following lung resection for non-small cell lung cancer and its treatment with amiodarone," *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 18, no. 1, pp. 12-16,2000.
9. T. Oka, Y. Ozawa, and Y. Ohkubo, "Thoracic epidural bupivacaine attenuates supraventricular tachyarrhythmias after pulmonary resection," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 93, no. 2, pp. 253-259, 2001.
10. Y. Sekine, K.A. Kesler, M. Behnia, J. Brooks-Brunn, E. Sekine, and J.W. Brown, "COPD may increase the incidence of refractory supraventricular arrhythmias following pulmonary resection for non-small cell lung cancer," *Chest*, vol. 120, no. 6, pp. 1783-1790, 2001.
11. O. Rena, E. Papalia, A. Oliaro et al., "Supraventricular arrhythmias after resection surgery of the lung," *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 20, no. 4, pp. 688-693,2001.
12. D.H. Wu, M.Y. Xu, T. Mao, H. Cao, D.J. Wu, and Y.F. Shen, "Risk factors for intraoperative atrial fibrillation: a retrospective analysis of 10,563 lung operations in a single center," *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 94, no. 1, pp. 193-197, 2012.
13. N. Barbetakis and M. Vassiliadis, "Is amiodarone a safe antiar-rhythmic to use in supraventricular tachyarrhythmias after lung cancer surgery?" *BMC Surgery*, vol. 4, article 7, pp. 1-6,2004.

14. E.E. Roselli, S.C. Murthy, T.W. Rice et al., "Atrial fibrillation complicating lung cancer resection," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 130, no. 2, pp. 438-444, 2005.
15. A.A. Vaporciyan, A.M. Correa, D.C. Rice et al., "Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 127, no. 3, pp. 779-786, 2004.
16. L.J. Kohman, J.A. Meyer, P.M. Ikins, and R.P. Dates, "Random versus predictable risks of mortality after thoracotomy for lung cancer," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 91, no. 4, pp. 551-554, 1986.
17. T. Kimura, T. Komatsu, J. Takezawa, and Y. Shimada, "Alterations in spectral characteristics of heart rate variability as a correlate of cardiac autonomic dysfunction after esophagectomy or pulmonary resection," *Anesthesiology*, vol. 84, no. 5, pp. 1068-1076, 1996.
18. S.C. Murthy, S. Law, B.P. Whooley, A. Alexandrou, K.M. Chu, and J. Wong, "Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 126, no. 4, pp. 1162-1167, 2003.
19. D. Amar, N. Roistacher, V.W. Rusch et al., "Effects of diltiazem prophylaxis on the incidence and clinical outcome of atrial arrhythmias after thoracic surgery," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 120, no. 4, pp. 790-798, 2000.
20. Y. Sekine, M. Behnia, and T. Fujisawa, "Impact of COPD on pulmonary complications and on long-term survival of patients undergoing surgery for NSCLC," *Lung Cancer*, vol. 37, no. 1, pp. 95-101, 2002.

21. M.S. Spach and P.C. Dolber, "Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age," *Circulation Research*, vol. 58, no. 3, pp. 356-371, 1986.
22. M.A. Allesie, P.A. Boyden, A.J. Camm et al., "Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 103, no. 5, pp. 769-777, 2001.
23. D. Amar, H. Zhang, D.H.Y. Leung, N. Roistacher, and A.H. Kadish, "Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation," *Anesthesiology*, vol. 96, no. 2, pp. 352-356, 2002.
24. B.A. Keagy, G.R. Schorlemmer, and G.E. Murray, "Correlation of preoperative pulmonary function testing with clinical course in patients after pneumonectomy" *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 36, no. 3, pp. 253-257, 1983.
25. J. von Knorring, M. Lepantalo, L. Lindgren, and O. Lindfors, "Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 53, no. 4, pp. 642-647, 1992.
26. C.A. Polanczyk, L. Goldman, E.R. Marcantonio, E.J. Orav, and T.H. Lee, "Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay," *Annals of Internal Medicine*, vol. 129, no. 4, pp. 279-285, 1998.
27. R.E. Clark, I. Christlieb, M. Sanmarco, R. Diaz-Perez, and J.F. Damman, "Relationship of hypoxia to arrhythmia and cardiac conduction hemorrhage: an experimental study," *Circulation*, vol. 27, pp. 742-747, 1963.
28. C.W. Silverblatt, F. Wasserman, G.L. Baum, M.W. Wolcott, A.M. Greenberger, and J.J. Traitz, "Factors associated with the development of ectopic rhythms

- during surgery," *The American Journal of Surgery*, vol. 103, no. 1, pp. 102-115,1962.
29. Y.K. Ju, D.A. Saint, and P.W. Gage, "Hypoxia increases persistent sodium current in rat ventricular myocytes," *Journal of Physiology*, vol. 497, no. 2, pp. 337-347,1996.
 30. H. Asamura, T. Naruke, R. Tsuchiya, T. Goya, H. Kondo, and K. Suemasu, "What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? A retrospective multivariate analysis of 267 consecutive thoracic operations," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 106, no. 6, pp. 1104-1110,1993.
 31. G. Motta and G.B. Ratto, "Complications of surgery in the treatment of lung cancer: their relationship with the extent of resection and preoperative respiratory function tests," *Ada Chirurgica Belgica*, vol. 89, no. 3, pp. 161-165,1989.
 32. J.B. Mark, E.P. Call, and C.F. von Essen, "Preoperative irradiation in patients undergoing pneumonectomy for carcinoma of the lung; incidence of postoperative cardiac complications," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 51, no. 1, pp. 30-35,1966.
 33. L. Frost, E.H. Christiansen, H. Mølgaard, C.J. Jacobsen, H. Allermund, and P.E. Thomsen, "Premature atrial beat eliciting atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting," *Journal of Electrocardiology*, vol. 28, no. 4, pp. 297-305,1995.
 34. R.H. Falk, "Atrial fibrillation," *New England Journal of Medicine*, vol. 344, no. 14, pp. 1067-1078, 2001.

35. D. Amar, P.M. Heerdt, R.J. Korst, H. Zhang, and H. Nguyen, "The effects of advanced age on the incidence of supraventricular arrhythmias after pneumonectomy in dogs" *Anesthesia and Analgesia*, vol. 94, no. 57 pp. 1132-1136, 2002.
36. D.H. Spodick, P.G. Danias, D.I. Silverman, and W. Manning, "Significant arrhythmias during pericarditis are due to concomitant heart disease," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 32, no. 2, pp. 551-552, 1998.
37. J. Cruz, J. Sousa, A.G. Oliveira, and L. Silva-Carvalho, "Effects of endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis on cardiac autonomic nervous activity," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 137, no. 3, pp. 664-669, 2009.
38. B.J. Park, H. Zhang, V.W. Rusch, and D. Amar, "Video-assisted thoracic surgery does not reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation after pulmonary lobectomy," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 133, no. 3, pp. 775-779, 2007.
39. M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D.C. Shah et al., "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins," *New England Journal of Medicine*, vol. 339, no. 10, pp. 659-666, 1998.
40. C. Dimmer, R. Tavernier, N. Gjorgov, G. van Nooten, D.L. Clement, and L. Jordaens, "Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting," *American Journal of Cardiology*, vol. 82, no. 1, pp. 22-25, 1998.
41. C.W. Hogue Jr., P.P. Domitrovich, P.K. Stein et al., "RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery," *Circulation*, vol. 98, no. 5, pp. 429-434, 1998.

42. Y.J. Chen, S.A. Chen, C.T. Tai et al., "Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 32, no. 3, pp. 732-738,1998.
43. A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi, and S. Cerutti, "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain," *Circulation*, vol. 84, no. 2, pp. 482-492,1991.
44. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use," *Circulation*, vol. 93, no. 5, pp. 1043-1065,1996.
45. D.L. Eckberg, "Sympathovagal balance: a critical appraisal," *Circulation*, vol. 96, no. 9, pp. 3224-3232,1997.
46. B.L.T. Mainardi, "On the quantification of heart rate variability spectral parameters using time-frequency and time-varying methods," *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, vol. 367, no. 1887, pp. 255-275, 2009.
47. A. Zaza and F. Lombardi, "Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node," *Cardiovascular Research*, vol. 50, no. 3, pp. 434-442, 2001.
48. K.E.F. Sands, M.L. Appel, L.S. Lilly, F.J. Schoen, G.H. Mudge Jr., and R.J. Cohen, "Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients," *Circulation*, vol. 79, no. 1, pp. 76-82,1989.
49. L. Bernardi, F. Salvucci, R. Suardi et al., "Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during

- submaximal dynamic exercise?" *Cardiovascular Research*, vol. 24, no. 12, pp. 969-981, 1990.
50. M.J. Licker, A. Spiliopoulos, and J.M. Tschopp, "Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery" *British Journal of Anaesthesia*, vol. 91, no. 4, pp. 525-531, 2003.
51. D. Amar, H. Zhang, S. Miodownik, and A.H. Kadish, "Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation" *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 42, no. 7, pp. 1262-1268, 2003.
52. M. Bettoni and M. Zimmermann, "Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 105, no. 23, pp. 2753-2759, 2002.
53. G. de Cosmo, P. Aceto, E. Gualtieri, and E. Congedo, "Analgesia in thoracic surgery: review," *Minerva Anestesiologica*, vol. 75, no. 6, pp. 393-400, 2009.
54. K. Wildgaard, J. Ravn, and H. Kehlet, "Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention," *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 36, no. 1, pp. 170-180, 2009.
55. L. Groban, S.Y. DoUnski, D.A. Zvara, and T. Oaks, "Thoracic epidural analgesia: its role in postthoracotomy atrial arrhythmias," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 14, no. 6, pp. 662-665, 2000.
56. V. Shrivastava, B. Nyawo, J. Dunning, and G. Morritt, "Is there a role for prophylaxis against atrial fibrillation for patients undergoing lung surgery?" *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, vol. 3, no. 4, pp. 656-662, 2004.

57. R. Takeshima and S. Dohi, "Circulatory responses to barore-flexes, Valsalva maneuver, coughing, swallowing and nasal stimulation during acute cardiac sympathectomy by epidural blockade in awake humans," *Anesthesiology*, vol. 63, no. 5, pp. 500-508,1985.
58. M. Licker, C. Farinelli, and C.E. Klopfenstein, "Cardiovascular reflexes during anesthesia induction and tracheal intubation in elderly patients: the influence of thoracic epidural anesthesia," *Journal of Clinical Anesthesia*, vol. 7, no. 4, pp. 281-287,1995.
59. H.B. Hopf, A. Skyschally, G. Heusch, and J. Peters, "Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation," *Anesthesiology*, vol. 82, no. 3, pp. 609-619,1995.
60. R.P.S. Introna, N. Montano, E.H. Yodlowski et al., "Low-frequency component of heart rate variability," *Anesthesiology*, vol. 83, no. 4, pp. 884-887,1995.
61. M. Vettorello, R. Colombo, C.E. de Grandis, E. Costantini, and F. Raimondi, "Effect of fentanyl on heart rate variability during spontaneous and paced breathing in healthy volunteers," *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 52, no. 8, pp. 1064-1070, 2008.
62. Z. Jiang, J.Q. Dai, C. Shi, W.S. Zeng, R.C. Jiang, and W.F. Tu, "Influence of patient-controlled i.v. analgesia with opioids on supraventricular arrhythmias after pulmonary resection," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 103, no. 3, pp. 364-368, 2009.
63. M. Simeoforidou, G. Vretzakis, M. Bareka et al., "Thoracic epidural analgesia with levobupivacaine for 6 postoperative days attenuates sympathetic activation after thoracic surgery," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 25, no. 5, pp. 817-823,2011.

64. M. Scherer, A.S. Sirat, T. Aybek, S. Martens, P. Kessler, and A. Moritz, "Thoracic epidural anesthesia does not influence the incidence of postoperative atrial fibrillation after beating heart surgery," *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, vol. 51, no. 1, pp. 8-10, 2003.
65. L. Jideus, P.O. Joachimsson, M. Stridsberg et al., "Thoracic epidural anesthesia does not influence the occurrence of postoperative sustained atrial fibrillation," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 72, no. 1, pp. 65-71, 2001.
66. A. Bobbio, D. Caporale, E. Internullo et al., "Postoperative outcome of patients undergoing lung resection presenting with new-onset atrial fibrillation managed by amiodarone or diltiazem," *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 70-74, 2007.
67. A.J. Ritchie, P. Bowe, and J.R.P. Gibbons, "Prophylactic digitalization for thoracotomy: a reassessment," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 50, no. 1, pp. 86-88, 1990.
68. A.J. Ritchie, M. Danton, and J.R.P. Gibbons, "Prophylactic digitalisation in pulmonary surgery," *Thorax*, vol. 47, no. 1, pp. 41-43, 1992.
69. A.J. Ritchie, M. Tolan, M. Whiteside, J.A. McGuigan, and J.R.P. Gibbons, "Prophylactic digitalization fails to control dysrhythmia in thoracic esophageal operations," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 55, no. 1, pp. 86-88, 1993.
70. A. Borgeat, P. Petropoulos, R. Gavin, J. Biollaz, A. Munafo, and D. Schwander, "Prevention of arrhythmias after noncardiac thoracic operations: flecainide versus digoxin," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 51, no. 6, pp. 964-968, 1991.

71. D. Amar, N. Roistacher, M.E. Burt et al., "Effects of diltiazem versus digoxin on dysrhythmias and cardiac function after pneumonectomy," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 63, no. 5, pp. 1374-1382,1997.
72. A. Borgeat, J. Biollaz, M. Bayer-Berger, L. Kappenberger, G. Chapuis, and R. Chiolerio, "Prevention of arrhythmias by flecainide after noncardiac thoracic surgery," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 48, no. 2, pp. 232-234,1989.
73. D. Amar, H. Zhang, and N. Roistacher, "The incidence and outcome of ventricular arrhythmias after noncardiac thoracic surgery," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 95, no. 3, pp. 531-543, 2002.
74. W. van Mieghem, G. Tits, K. Demuyne et al., "Verapamil as prophylactic treatment for atrial fibrillation after lung operations," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 61, no. 4, pp. 1083-1086, 1996.
75. W. van Mieghem, L. Coolen, I. Malysse, L. M. Lacquet, G.J.D. Deneffe, and M.G.P. Demedts, "Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery," *Chest*, vol. 105, no. 6, pp. 1642-1645,1994.
76. L.A. Lanza, A.I. Visbal, P.A. DeValeria et al., "Low-dose oral amiodarone prophylaxis reduces atrial fibrillation after pulmonary resection," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 75, no. 1, pp. 223-230, 2003.
77. J.E. Tisdale, H.A. Wroblewski, D.S. Wall et al., "A randomized trial evaluating amiodarone for prevention of atrial fibrillation after pulmonary resection," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 88, no. 3, pp. 886-895, 2009.
78. L.P. Riber, T.D. Christensen, H.K. Jensen, A. Hoejsgaard, and H.K. Pilegaard, "Amiodarone significantly decreases atrial fibrillation in patients undergoing surgery for lung cancer," *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 94, no. 2, pp. 339-344,2012.

79. E.G. Manios, H.E. Mavrakis, E.M. Kanoupakis et al., "Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study," *Cardiovascular Drugs and Therapy*, vol. 17, no. 1, pp. 31-39,2003.
80. D. Amar, "Postthoracotomy atrial fibrillation," *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 20, no. 1, pp. 43-47, 2007.
81. C.J. Jakobsen, S. Bille, P. Ahlburg, L. Rybro, K. Hjortholm, and E.B. Andresen, "Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 11, no. 6, pp. 746-751,1997.
82. C.D. Bayliff, D.R. Massel, R.I. Inculet et al., "Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 67, no. 1, pp. 182-186, 1999.
83. A. Terzi, C. Furlan, P. Chiavacci, B. Dal Corso, A. Luzzani, and S. Dalla Volta, "Prevention of atrial tachyarrhythmias after non-cardiac thoracic surgery by infusion of magnesium sulfate," *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, vol. 44, no. 6, pp. 300-303,1996.
84. S.E. Mayson, A.J. Greenspon, S. Adams et al., "The changing face of postoperative atrial fibrillation prevention: a review of current medical therapy," *Cardiology in Review*, vol. 15, no. 5, pp. 231-241, 2007.
85. A. Sedrakyan, T. Treasure, J. Browne, H. Krumholz, C. Sharpin, and J. van der Meulen, "Pharmacologic prophylaxis for postoperative atrial tachyarrhythmia in general thoracic surgery: evidence from randomized clinical trials," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 129, no. 5, pp. 997-1005, 2005.

86. Tokmaji g. Scott McClure R., Kaneko T, Aranki S.F. (2013), 'Management strategies in cardiac surgery for postoperative atrial fibrillation: Contemporary prophylaxis and futuristic anticoagulant possibilities", *Cardiology Research and Practice*, Vol. 2013, pp. 1-16.
87. Sekine Y., Kesler K.A., Behnia M., Brooks-Brunn J., Sekine E., Brown J.W. (2001), "COPD may increase the incidence of refractory supraventricular arrhythmias following pulmonary resection for non-small cell lung cancer," *Chest*, vol. 120, no. 6, pp. 1783-1790, 2001.
88. Sekine Y., Behnia M., Fujisawa T. (2002), "Impact of COPD on pulmonary complications and on long-term survival of patients undergoing surgery for NSCLC," *Lung Cancer*, vol. 37, no. 1, pp. 95-101.
89. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP (2013), Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery, *Cochrane Database Syst Rev.*, CD003611. DOI: 10.1002/14651858.cd003611.pub3.
90. Patel A.A., White C.M., Gillespie E.L., Kluger J., Coleman C.I. (2006), "Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis", *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 63, no. 9, pp. 829-837.
91. Epstein A.E., Alexander J.C., Gutterman D.D., Maisel W., Wharton J.M. (2005), "Anticoagulation: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery", *Chest*, vol. 128, no 2, supplement, pp. 24S-27S.

92. Kerin N.Z., Jacob S. (2011), "The efficacy of sotalol in preventing postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis", *American Journal of Medicine*, vol. 124, no. 9, pp. 875e1-875e9.
93. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Salvatici M, Veronesi G, Veglia F, Fiorentini C, Spaggiari L, Cipolla CM (2007), Arrhythmia/Electrophysiology, Increased Perioperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels Predict Atrial Fibrillation After Thoracic Surgery for Lung Cancer, *Circulation*, 115:1339-1344.
94. Amar D. Cardiac arrhythmias. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8: 479-493.
95. Cardinale D, Martinoni A, Cipolla CM et al. (1999), Atrial fibrillation after operation for lung cancer: clinical and prognostic significance. *Ann Thorac Surg*; 68: 1827-1831.
96. Terzi A, Furlan G, Chiavacci P, Dal Corso B, Luzzani A, Dall Volta S. (1996), Prevention of atrial tachyarrhythmias after noncardiac thoracic surgery by infusion of magnesium sulfate. *Thorac Cardiovasc Surg*; 44: 300-303.
97. Laban E, Charbon GA (1986), Magnesium and cardiac arrhythmias: nutrient or drug? *J Am Coll Nutr*; 5: 521-532.
98. Dyckner T, Wester PO (1981), Relation between potassium, magnesium and cardiac arrhythmias. *Acta Med Scand*; 647 (Suppl): 163-169.
99. Dyckner T (1990), Relation of cardiovascular disease to potassium and magnesium deficiencies. *Am J Cardiol*; 65: 44K-46K.
100. Kotoulas C., Konstantinou G., Kostikas K., Doris M., Konstantinou M., Prendergast B., Bouros D., Lioulis A. (2006), Are the perioperative changes of serum magnesium in lung surgery arrhythmogenic? *Journal of BUON* 11: 69-73.

101. Millane TA, Ward DE, Camm AJ (1992), Is hypomagnesemia arrhythmogenic? *Clin Cardiol*; 15: 103-108.
102. Amar D, Toth C, Fleisher M, Downey RJ (1996), Perioperative changes in magnesium after thoracic surgery. *Chest*; 110: 215S (abstr).
103. DiDomenico RJ, RharmD, Massad MG (2005), Pharmacologic strategies for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. *Ann Thorac Surg*; 79: 728-740.
104. Van Mieghem W, Coolen L, Malysse I, Lacquet LM, Deneffe GJ, Demedts MG (1994), Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest*; 105: 1642-1645.
105. Handschin AE, Lardinois D, Schneiter D, Bloch K, Weder W (2003), Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity following lung resection. *Respiration*; 70: 310-312.
106. Richie AJ, Bowe P, Gibbons JRP (1990), Prophylactic digitalization for thoracotomy: a reassessment. *Ann Thorac Surg*; 50:86-88.
107. Falk RH (1989), Flecainide induced ventricular tachycardia and fibrillation in patients treated for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*; 111: 107-111.
108. Borgeat A, Biollaz J, Bayer-Berger M, Kappenberger L, Chapuis G, Chiolero R (1989), Prevention of arrhythmias by flecainide after noncardiac thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*; 48: 232-234.
109. Lanza LA, Visbal AI, DeValeria PA, Zinsmeister AR, Diehl NN, Trastek VF (2003), Low-dose oral amiodarone prophylaxis reduces atrial fibrillation after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*; 75: 223-230.

110. Amar D, Roistacher N, Burt ME et al. (1997), Effects of diltiazem versus digoxin on dysrhythmias and cardiac function after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*; 63: 1374-1381.
111. Jian W, Su L, Yiwu L (2003), The effects of magnesium prime solution on magnesium levels and potassium loss in open heart surgery. *Anesth Analg*; 96: 1617-1620.
112. Karmy-Jones R, Hamilton A, Dzavik V, Allegreto M, Finegan BA, Koshal A (1995), Magnesium sulfate prophylaxis after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*; 59: 502-507.
113. De Cosmo G, Aceto P, Gualtieri E, Congedo E. (2009) Analgesia in thoracic surgery: review. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75:393-400.
114. O'Higgins F, Tuckey JP (2000). Thoracic epidural anaesthesia and analgesia: United Kingdom practice. *Acta Anaesthesiol Scand*; 44:1087-92.
115. Rodgers A, Walker N, Schug S, Mc Kee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, Mac Mahon S (2000), Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*; 321:1-12.
116. Shrivastava V, Nyawo B, Dunning J (2004). Is there a role for prophylaxis against atrial fibrillation for patients undergoing lung surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*; 3:656-62.
117. Oka T, Ozawa Y, Ohkubo Y (2001). Thoracic epidural bupivacaine attenuates supraventricular tachyarrhythmias after pulmonary resection. *Anesth Analg*; 93:253-9.
118. Cook TM, Riley RH (1997). Analgesia following thoracotomy: a survey of Australian practice. *Anaesth Intensive Care*; 25:520-4.

119. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*; 93:1043-65.
120. Kimura T, Komatsu T, Takezawa J, Shimada Y (1996). Alterations in spectral characteristics of heart rate variability as a correlate of cardiac autonomic dysfunction after esophagectomy or pulmonary resection. *Anesthesiology*; 84:1068-76.
121. Cruz J, Sousa J, Oliveira AG, Silva-Carvalho L (2009). Effects of endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis on cardiac autonomic nervous activity. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 137:664-9.
122. Carter JA, Clarke TN, Prys-Roberts C, Spelina KR (1986). Restoration of baroreflex control of heart rate during recovery from anaesthesia. *Br J Anaesth*; 58:415-21.
123. Licker M, Spiliopoulos A, Tschopp J.M (2003). Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery. *Br J Anaesth*; 91:525-31.
124. Mainardi LT (2009). On the quantification of heart rate variability spectral parameters using time–frequency and time-varying methods. *Phil Trans R Soc A*; 367:255-75.
125. Eckberg DL (1997). Sympathovagal balance. A critical appraisal. *Circulation*; 96:3224-32.
126. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*; 84:1482-92.

127. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A (1990). Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol*; 258:H967-H976.
128. Introna R, Yodlowski E, Pruett J, Montano N, Porta A, Crumrine R (1995). Sympathovagal effects of spinal anesthesia assessed by heart rate variability analysis. *Anesth Analg*; 80:315-21.
129. Landry DP, Bennett FM, Oriol NE (1994). Analysis of heart rate dynamics as a measure of autonomic tone in obstetrical patients undergoing epidural or spinal anesthesia. *Reg Anesth*; 19:189-95.
130. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ (1989). Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*; 14:1139-48.
131. Malliani A (1999). The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News Physiol Sci*; 14:111-7.
132. Hopf HB, Skyschally A, Heusch G, Peters J (1995). Lowfrequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology*; 82:609-19.
133. Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH, Cohen RJ (1989). Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation*; 79:76-82.
134. Bernardi L, Salvucci F, Suardi R, Solda PL, Calciati A, Perlini S, Falcone C, Ricciardi L (1990). Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? *Cardiovasc Res*; 24:969-81.

135. Von Knorring J, Lepantalo M, Lindgren L, Lindfors O (1992). Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*; 53:642-47.
136. Ritchie AJ, Bowe P, Gibbons JR (1990). Prophylactic digitalization for thoracotomy: a reassessment. *Ann Thorac Surg*; 50:86-8.
137. Schere M, Sirat AS, Aybek T, Martens S, Kessler P, Moritz A (2003). Thoracic epidural anesthesia does not influence the incidence of postoperative atrial fibrillation after beating heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*; 51:8-10.
138. Jideus L, Joachimsson PO, Stridsberg M, Ericson M, Tyden H, Nilsson L, Blomström P, Blomström-Lundqvist C (2001). Thoracic epidural anesthesia does not influence the occurrence of postoperative sustained atrial fibrillation. *Ann Thor Surg*; 72:65-71.
139. Σημαιοφορίδου Μ., Χαντζή Ε., Μπαρέκα Μ., Λάππα Κ., Τσιλιμίγκας Ν., Βρετζάκης Γ. (2011), Η επίδραση της υψηλής θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας με λεβοβουπιβακαΐνη στη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος της καρδιάς στις επεμβάσεις θώρακα, *Ελληνική Αναισθησιολογία*, 44: 230-240.