

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: «ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ  
ΔΕΞΜΕΔΕΤΟΜΙΔΙΝΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΩΣ ΩΣ  
ΣΥΝΟΔΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΙ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ ΣΕ ΣΥΝΕΧΗ ΕΓΧΥΣΗ, ΣΕ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ  
ΓΟΝΑΤΟΣ.»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ : ΔΙΑΓΟΥΠΗ ΙΩΑΝΝΑ

ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2019

# ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Ιωάννας Διαγούπη

## Εξεταστική Επιτροπή

- Γκιόκας Γεώργιος, Επιβλέπων
- Ξάνθος Θεόδωρος
- Χαλκιάς Αθανάσιος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Συνεδρίαση της ...../...../..... για την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ... ....., συνεδρίασε σήμερα .../.../.....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία της κας Διαγούπη Ιωάννας με τίτλο «Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της δεξμεδετομιδίνης χορηγούμενης υπαρχονοειδώς ως συνοδό φάρμακο και ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος» είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους ..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία, ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ....., για τον

βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους .....  
Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός«.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- ....., Επιβλέπων(Υπογραφή)\_\_\_\_\_
- ....., (Υπογραφή) \_\_\_\_\_
- ....., (Υπογραφή) \_\_\_\_\_

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω,

την κ. Ντρίμερη Ειρήνη,

(Διευθύντρια Ε.Σ.Υ Γ.Ν. ΚΑΤ),

την κ. Σοφιανού-Μανεράκη Χιονία,

(Διευθύντρια του Αναισθησιολογικού Τμήματος του Γ.Ν. ΚΑΤ),

την κ. Μπαϊρακτάρη Αγγελική

(Συντονίστρια Διευθύντρια του Αναισθησιολογικού Τμήματος του  
Γ.Ν. ΚΑΤ),

τον κ. Αντωνόπουλο Αθανάσιο

(Συντονιστή Διευθυντή της Γ' Ορθοπαιδικής Κλινικής Γ.Ν. ΚΑΤ)

την κ. Σωτηριάδη-Βλάχου Στέλλα,

(Ειδικεύομενη Ιατρός της Γ' Ορθοπαιδικής Γ.Ν. ΚΑΤ)

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΜΕΡΟΣ 1ο – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
1. Σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση των αναισθητικών τεχνικών της ολικής αρθροπλαστικής γόνατος	12
2. Σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση της δεξμεδετομιδίνης	12
2.1 Γενική περιγραφή ουσίας .....	12
2.2 Φαρμακολογικές Ιδιότητες- Δράση	13
2.3 Παρενέργειες – Αντενδείξεις	13
2.4 Πλεονεκτήματα	
2.5 Αλληλεπιδράσεις	15
2.6 Χορήγηση σε παιδιά	15
2.7 Κλινικές εφαρμογές	17
3. Βιβλιογραφική ανασκόπηση της χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης ως συνοδό φάρμακο	17
4. Βιβλιογραφική ανασκόπηση της χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης ως σύνοδο φάρμακο σε κεντρικούς και περιφερικούς αποκλεισμούς	18
5. Βιβλιογραφική ανασκόπηση της χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση	20
6. Βιβλιογραφική ανασκόπηση της χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος	21

ΜΕΡΟΣ 2 <sup>ο</sup> – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	22
1. Εισαγωγή	22
2. Σκοπός	22
3. Υλικό και Μέθοδος	23
3.1 Υλικό.....	25
3.2 Ερευνητικός σχεδιασμός	24
3.3 Μετρήσεις	24
3.4 Τεχνικές λεπτομέρειες και διαδικασία	27
4. Στατιστική ανάλυση	30
5. Συζήτηση	49
6. Συμπεράσματα και προτάσεις	57
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	58
ABSTRACT .....	60
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	61
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....	72

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο χώρο εργασίας μου στο Γ.Ν.Α. ΚΑΤ, κατά την περίοδο του Οκτωβρίου 2018 – Φεβρουαρίου 2019, στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού μου Διπλώματος στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών της Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης. Η έρευνα αυτή αποτελεί γραπτή συνέχεια προβληματισμών, που συχνά απασχολούσαν τη σκέψη μου κατά τη διάρκεια της ιατρικής μου πρακτικής. Η επικαιροποίηση των τεχνικών αναισθησίας και οι καινοτομίες που εφαρμόζονται στην ιατρική κοινότητα, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, με παρακίνησαν να πειραματιστώ και να εφαρμόσω μεθόδους στην καθημερινή μου ιατρική πρακτική, έτσι ώστε να παρέχω την καλύτερη ιατρική φροντίδα, με τον αποτελεσματικότερο τρόπο, στον εκάστοτε ασθενή και πάντα σύμφωνα με τις ανάγκες του.

Η προοπτική της χρήσης της δεξμεδετομιδίνης ως σύνοδο φάρμακο σε υπαραχνοειδή αναισθησία, μου φάνηκε ενδιαφέρουσα από την πρώτη στιγμή που ενημερώθηκα γι' αυτήν, μέσω της διεθνούς βιβλιογραφίας. Ιδίως, όταν διαπίστωνα τη δυνατότητα χορήγησής της, ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση, η οποία θα απέφερε πολλά θετικά σε επεμβάσεις, όπως η ολική αρθροπλαστική γόνατος. Έθεσα δύο ερευνητικά ερωτήματα: το πρώτο αφορά στην αποτελεσματικότητα της ουσίας στις συγκεκριμένες επεμβάσεις και το δεύτερο αφορά στην αποτελεσματικότητά της, όταν αυτή χρησιμοποιείται με διαφορετική οδό χορήγησης.

Ένα από τα οφέλη και, ίσως το σημαντικότερο, από τη χρήση της δεξμεδετομιδίνης διεγχειρητικά, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, είναι η μεγαλύτερη διάρκεια του αναλγητικού αποτελέσματος που παρέχει. Ένα σημαντικό, επίσης, πλεονέκτημα που προσφέρει η χρήση της δεξμεδετομιδίνης είναι η ηρεμιστική και αγχολυτική δράση της, μέσω της μείωσης της ενεργοποίησης του υπομέλανα τόπου, στο εγκεφαλικό στέλεχος. Η δράση αυτή αποκτά ακόμη μεγαλύτερη σημασία στις επεμβάσεις της ολικής αρθροπλαστικής γόνατος, οι οποίες αποτελούν ιδιαίτερα εργώδεις και επίπονες επεμβάσεις. Επιπλέον, οι ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε τέτοιου είδους επεμβάσεις, είναι κατά μέσο όρο 60-80 ετών και, συνήθως, με αρκετά συνοδά προβλήματα υγείας από το ατομικό αναμνηστικό τους. Είναι πολύ ουσιώδες, επομένως, οι ασθενείς να είναι ήρεμοι και ικανοποιημένοι με τις συνθήκες στις οποίες τελείται η εκλεκτική αυτή επέμβαση. Τέλος, και σύμφωνα πάντα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η δεξμεδετομιδίνη

ελαττώνει την ανάγκη χορήγησης επιπρόσθετων αναισθητικών και αναλγητικών παραγόντων. Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω, μπορούμε να κατανοήσουμε τη σημασία και το ενδιαφέρον αυτού του ερευνητικού ερωτήματος σε σχέση με τη νέα αυτή ουσία αλλά και αναφορικά με τις διαφορετικές δυνατότητες, που μας προσφέρουν οι συνδυασμοί χρήσης της.

Ομολογουμένως, η προετοιμασία ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου καθώς και η συγγραφή μιας ερευνητικής εργασίας απαιτούν επιπλέον χρόνο και κόπο, που προστίθενται σε αυτούς της καθημερινής μας εργασίας. Παρ'όλα αυτά, η διαδικασία αυτή με έκανε να νιώσω ευχαρίστηση και ιδιαίτερο ενδιαφέρον, γιατί εκτός από τις νέες θεωρητικές γνώσεις που αποκόμισα μέσω της ανάγνωσης της διεθνούς βιβλιογραφίας, αισθάνθηκα ότι μπόρεσα με τη σειρά μου να συμμετάσχω στην εξέλιξη της γνώσης σε καθημερινές πρακτικές, παραθέτοντας τα δικά μου αποτελέσματα μεταξύ αυτά των συναδέλφων που ασχολούνται με τις συγκεκριμένες τεχνικές.



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Θα ξεκινήσουμε την έρευνά μας παραθέτοντας βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη δεξμεδετομιδίνη και τη χρήση αυτής στις διάφορες αναισθησιολογικές τεχνικές. Λόγω της καινοτόμου και πρόσφατης χρήσης της παραπάνω ουσίας ως σύνοδο φάρμακο, δεν υπάρχει πληθώρα άρθρων στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με το συγκεκριμένο θέμα. Ακόμα λιγότερα επιστημονικά άρθρα υπάρχουν σχετικά με τη σύγκριση της χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης υπαραχνοειδώς και ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση, το οποίο είναι και το θέμα μας.

Επιλέγουμε, λοιπόν, να εξετάσουμε το θέμα μας, ξεκινώντας στο πρώτο και γενικό μέρος της διπλωματικής με μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που θα περιλαμβάνει τις παρακάτω θεματικές: την επιλογή της αναισθητικής τεχνικής στην ολική αρθροπλαστική γόνατος, τη δεξμεδετομιδίνη ως ουσία, την χορήγησή της υπαραχνοειδώς ως συνοδό φάρμακο και την χορήγησή της ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση.

Στη συνέχεια, στο ειδικό μέρος και, μετά από μία σύντομη εισαγωγή που περιλαμβάνει κάποια συγκεντρωτικά στοιχεία της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τη συγκεκριμένη ουσία, αναλύουμε το γιατί («Σκοπός») και το πώς («Υλικό και Μέθοδος») της ερευνητικής μας πορείας. Θα παρουσιάσουμε, επίσης, το ερευνητικό πρωτόκολλο και τα εργαλεία μας. Έπειτα, στα «Αποτελέσματα» θα παρουσιάσουμε τα ευρήματα της έρευνάς μας, τα οποία θα σχολιάσουμε και θα αναλύσουμε στο κεφάλαιο της «Συζήτησης». Θα αποπειραθεί, επίσης, σύνδεση των αποτελεσμάτων μας με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Επόμενο κεφάλαιο της διπλωματικής εργασίας θα είναι τα «Συμπεράσματα» και οι «Προτάσεις», με τις οποίες θα προσπαθήσουμε να παραθέσουμε τις τελικές μας σκέψεις και τις καινούριες γνώσεις, οι οποίες εξήχθησαν από την ενασχόληση με το συγκεκριμένο θέμα. Τέλος, μας ενδιαφέρει να αποτελέσουν τα αποτελέσματά μας τροφή για μελλοντική έρευνα και θα προτείνουμε ερευνητικά ερωτήματα, πάνω στα οποία θα μπορούσαν να βασιστούν οι επόμενοι ερευνητές, που θα ήθελαν να ασχοληθούν με αυτή τη θεματική.

## ΜΕΡΟΣ 1ο – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση των αναισθητικών τεχνικών της ολικής αρθροπλαστικής γόνατος

Η ολική αρθροπλαστική γόνατος (ΟΑΓ) είναι μια επέμβαση με έντονο μετεγχειρητικό πόνο που μπορεί να επηρεάσει την κινητοποίηση του ασθενούς, την ικανότητά του να συμμετάσχει ενεργά στην αποκατάστασή του, τη διάρκεια νοσηλείας, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, να οδηγήσει σε χρόνια πόνο και να μειώσει την ικανοποίηση του από την παρεχόμενη φροντίδα. Το ερώτημα εάν η περιοχική αναισθησία πλεονεκτεί ως προς τη γενική αναισθησία για τη συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση έχει αποτελέσει αντικείμενο αντιπαραθέσεων για πολλές δεκαετίες, χωρίς να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις που να αποδεικνύουν την υπεροχή κάποιας μεθόδου.

Ωστόσο, η διενέργεια υπαραχοειδούς αναισθησίας, έναντι της γενικής, και ειδικά σε ΟΑΓ, προσφέρει τα εξής πλεονεκτήματα:

α) Η περιοχική αναισθησία επηρεάζει ελάχιστα τον αεραγωγό και αποφεύγονται, έτσι, οι συχνές επιπλοκές της γενικής αναισθησίας, όπως η ατελεκτασία, η πνευμονία, η εισρόφηση και η αδυναμία διασωλήνωσης.

β) Η περιοχική αναισθησία μειώνει τη φυσιολογική απάντηση του οργανισμού στο στρες, εξαιτίας της χειρουργικής επέμβασης. Με αυτόν τον τρόπο, μειώνονται τα επίπεδα κατεχολαμινών, κορτιζόλης, αντιδιουρητικής ορμόνης, αλδοστερόνης, ρενίνης, αγγειοτενσίνης, αυξητικής ορμόνης και γλυκαγόνης.

γ) Ένα ακόμη πολύ σημαντικό πλεονέκτημα της περιοχικής αναισθησίας, και ιδίως σε ΟΑΓ, είναι η μείωση της πιθανότητας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής. Επιπλέον, το χειρουργικό τραύμα συνοδεύεται από αυξημένη πηκτικότητα. Η περιοχική αναισθησία μειώνει και την απάντηση αυτή.

δ) Επιπροσθέτως, με την περιοχική αναισθησία παρατηρείται μείωση της αιμορραγίας, μέσω μείωσης των φλεβικών πιέσεων (1).

ε) Αξίζει να αναφερθεί, ότι οι τεχνικές περιοχικής αναισθησίας οδηγούν σε μεγαλύτερη ανακούφιση από τον πόνο. Όπως είναι γνωστό, ο σοβαρός, οξύς πόνος, αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα και αποτελεσματικά, μπορεί να εξελιχθεί σε σύνδρομο χρόνιου πόνου (2).

στ) Τέλος, η ανάγκη χρήσης οπιοειδών φαίνεται να είναι μικρότερη περιεγχειρητικά και μετεγχειρητικά μετά από περιοχική αναισθησία (3, 4).

Σύμφωνα με παλαιότερα βιβλιογραφικά δεδομένα, σχετικά με την επιλογή της αναισθητικής τεχνικής στην ΟΑΓ, όπως αυτή του Macfarlane (5), δεν υπάρχουν πολύ διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ γενικής και περιοχικής αναισθησίας, όσον αφορά στη θνησιμότητα, την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και την πιθανότητα εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, με χρήση θρομβοπροφύλαξης. Διαπιστώνεται, παρ'όλα αυτά, σαφώς, η μείωση του μετεγχειρητικού πόνου και της κατανάλωσης οπιοειδών, με επακόλουθο τις λιγότερες παρενέργειες τους και η ευκολότερη αποκατάσταση των ασθενών, που υπεβλήθησαν σε περιοχικές τεχνικές.

Σήμερα, πολυάριθμες δημοσιευμένες έρευνες υπογραμμίζουν τα θετικά της περιοχικής αναισθησίας. Θεωρείται, με άλλα λόγια, μία ασφαλής και αποτελεσματική εναλλακτική της γενικής αναισθησίας, για επεμβάσεις στα κάτω άκρα, όπως αναφέρεται σε σύγχρονη έρευνα για την υπαραχοειδή αναισθησία (6).

Για παράδειγμα, ελαφρώς παλαιότερη έρευνα, που εξετάζει τη ραχιαία αναισθησία στην ΟΑΓ (7), τη συνδέει με λιγότερες πιθανότητες λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος, μεταγίσεων και συνολικών επιπλοκών. Η διάρκεια της επέμβασης ήταν μικρότερη, όπως και ο χρόνος νοσηλείας. Τα παραπάνω ισχύουν ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, φυλής, αυξημένης κρεατινίνης, American Society of Anesthesiologists (ASA) σκορ, διάρκεια επέμβασης και επιλογής αναισθητικού. Η συγκεκριμένη έρευνα, μάλιστα, προτείνει την υπαραχοειδή αναισθησία ως μέθοδο εκλογής, ιδίως, όταν ο ασθενής παρουσιάζει συννοσηρότητες. Αν και η γενική αναισθησία μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε ΟΑΓ, μια προοπτική ελεγχόμενη μελέτη έδειξε ότι η γενική αναισθησία αποτελεί μείζον παράγοντα κινδύνου για μη χειρουργικές επιπλοκές μετά από ΟΑΓ (7).

Επί του παρόντος, διενεργούνται κλινικές μελέτες, όπως αυτή του Πανεπιστημίου του Helsinki (8), με σκοπό να συγκρίνουν τη λήψη οξυκωδόνης μετεγχειρητικά αλλά και άλλες με παραμέτρους όπως η μετεγχειρητική ναυτία και έμετος, ο χρόνος νοσηλείας, η διάρκεια επέμβασης, η απώλεια αίματος, η ανάγκη χρήσης χειρουργικού υλικού, οι επιπλοκές, οι υποτροπές, η μετεγχειρητική λειτουργικότητα γόνατος, το εύρος κίνησης, η ποιότητα ζωής, ο χρόνιος πόνος και, τέλος, η θνησιμότητα μεταξύ ασθενών, που υπεβλήθησαν σε ΟΑΓ με γενική και ραχιαία αναισθησία.

Πιο συγκεκριμένα, οι αναισθησιολόγοι προτιμούν πολυπαραγοντικά πρωτόκολλα, με σκοπό τη μείωση χορήγησης κατασταλτικών ουσιών.

Τα πρωτόκολλα αυτά περιλαμβάνουν τους παρακάτω συνδυασμούς :

α) Χορήγηση αναλγητικών από του στόματος προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σε συνδυασμό με κεντρικό και περιφερικό νευρικό αποκλεισμό.

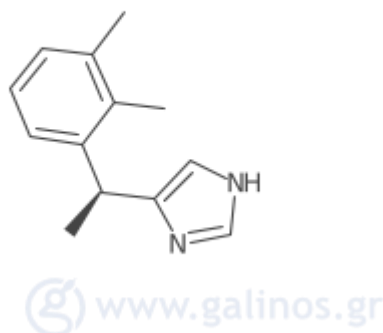
β) Περιοχική αναισθησία με προεγχειρητικό κεντρικό και περιφερικό νευρικό αποκλεισμό

γ) Ενδοαρθρικές εγχύσεις διεγχειρητικά.

Αυτή η προσέγγιση αποσκοπεί στην παροχή καλύτερης ποιότητας περίθαλψης και μείωση του κόστους περίθαλψης για το εκάστοτε σύστημα υγείας.

## 2. Σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση της δεξμεδετομιδίνης

### 2.1 Γενική περιγραφή ουσίας



Εικόνα 1. Χημική δομή δεξμεδετομιδίνης

Η δεξμεδετομιδίνη (Dexmedetomidine) (Εικ. 1), με χημικό τύπο  $C_{13}H_{16}N_2$ , είναι ένα παράγωγο ιμιδαζολίου, που λειτουργεί ως εκλεκτικός αγωνιστής των  $\alpha$ -2 υποδοχέων (9). Υπόκειται στην κατηγορία των ψυχοληπτικών ως «άλλα υπνωτικά / ηρεμιστικά». Ο κωδικός ATC της ουσίας είναι N05CM18 (10).

Αποτελεί έναν ιδιαίτερα εκλεκτικό αγωνιστή (8 φορές περισσότερο από την κλονιδίνη) με αναλογία  $\alpha$ -2 προς  $\alpha$ -1 υποδοχέων 1620:1 (10). Ένα, επίσης, βασικό πλεονέκτημα της είναι ότι έχει την ικανότητα να διεγείρει κεντρικά τους  $\alpha$ -2 υποδοχείς. Εκτός αυτού, έχει την ικανότητα να διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και η συγκέντρωσή της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) πλησιάζει τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα κατά 8%. Το ποσοστό δέσμευσής της από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 94% (ποσοστό σταθερό για ένα εύρος συγκεντρώσεων από 0,85 έως 85 ng/ml). Δεσμεύεται από την ανθρώπινη λευκωματίνη ορού, η οποία λειτουργεί, ως η κύρια πρωτεΐνη δέσμευσης της δεξμεδετομιδίνης στο πλάσμα και από την άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Χορηγείται ενδοφλεβίως, ενδομυϊκά, διαδερμικά, ενδορρινικά και υπαραχοειδώς. Η φαρμακοκινητική της είναι γραμμική και δεν έχει συσσωρευτικό χαρακτήρα για θεραπείες μέχρι 14 ημέρες. Μεταβολίζεται σε ανενεργούς μεταβολίτες από το ήπαρ και το πάγκρεας μέσω

γλυκουρονιδίωσης, μεθυλίωσης και υδροξυλίωσης και η κατανομή της είναι σχετικά γρήγορη. Για παράδειγμα, σε υγιή υποκείμενα, η κεντρική εκτίμηση της ημιπερίόδου κατανομής είναι περίπου 6 λεπτά ( $t_{1/2\alpha}$ ). Αποβάλλεται σχετικά καλά. Η ανάκτησή της στα ούρα είναι λιγότερη από το 1% του αμετάβλητου αρχικού φαρμάκου και οι μεταβολίτες που ανευρίσκονται είναι κατά 28% μη ταυτοποιημένοι, ήσσονος σημασίας (12). Οι συγκεκριμένες φαρμακοκινητικές ιδιότητες και, κατ'επέκταση, η επίδραση της ουσίας παραμένουν ίδιες για τους ασθενείς διαφορετικού φύλου (13).

Όσον αφορά στους ειδικότερους πληθυσμούς, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, όπου χρειάζεται προσαρμογή δόσης έναρξης/συντήρησης, με γνώμονα πάντα βέβαια το επίπεδο δυσλειτουργίας τους και την ανταπόκριση στην ουσία. Επίσης, δεν αναφέρονται προβλήματα στη βιβλιογραφία, σχετικά με τους νεφροπαθείς, καθώς η φαρμακοκινητική της δεξμεδετομιδίνης για το συγκεκριμένο πληθυσμό, παραμένει η ίδια με αυτή των υγιών (11).

## 2.2 Φαρμακολογικές Ιδιότητες- Δράση

Οι φαρμακολογικές ιδιότητες της δεξμεδετομιδίνης είναι πολλαπλές :

α) μειώνει την έκλυση νοραδρεναλίνης στις απολήξεις των συμπαθητικών νεύρων, προσφέροντας, έτσι, συμπαθητικολυτική δράση

β) μειώνει την ενεργοποίηση του υπομέλανα τόπου, επιφέροντας μία ηρεμιστική-αγχολυτική δράση. Ο υπομέλας τόπος (locus coeruleus) είναι ένας πυρήνας του εγκεφαλικού στελέχους και ανήκει στο σύστημα του δικτυωτού σχηματισμού/ δικτυωτό σύστημα ενεργοποίησης/ δικτυωτό σύστημα εγρήγορσης (RAS) (14). Παίζει σημαντικό ρόλο στην πυροδότηση της έκκρισης νοραδρεναλίνης, ειδικότερα σε καταστάσεις «fight or flight»

γ) προσφέρει αναλγητική δράση στον αλγαισθητικό πόνο, καθώς επιδρά στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, καθιστώντας περιττή ή μειώνοντας σε μεγάλο βαθμό την ανάγκη επιπρόσθετης αναλγησίας

δ) επιφέρει ήπια επιβράδυνση της αναπνευστικής λειτουργίας (15) .

### **2.3 Παρενέργειες – Αντενδείξεις**

Η βιβλιογραφία τονίζει ιδιαίτερα την απουσία αντενδείξεων και σοβαρών παρενεργειών της ουσίας. Η κύρια παρενέργεια της δεξμεδετομιδίνης είναι η διακύμανση της αρτηριακής πίεσης. Προκαλεί υπόταση σε μικρότερες δόσεις (σε ποσοστό 25%) και υπέρταση σε μεγαλύτερες δόσεις (σε ποσοστό 15%). Επίσης, έχει αναφερθεί και η πιθανότητα βραδυκαρδίας (σε ποσοστό 13%).

Λόγω των παραπάνω, δε συνίσταται η χορήγησή της σε άτομα με υπόταση, με σοβαρού βαθμού καρδιακό αποκλεισμό και σε καταστάσεις με φτωχή παροχή αίματος στον εγκέφαλο (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).

Εκτός αυτών, έχουν αναφερθεί παρενέργειες όπως ξηροστομία, αγγειοσύσπαση (σε ταχεία έγχυση) και ναυτία (11).

Το παράρτημα Ι συγκεντρώνει το σύνολο των παρατηρηθέντων παρενεργειών.

### **2.4 Πλεονεκτήματα**

Το βασικό πλεονέκτημα της συγκεκριμένης ουσίας είναι η απουσία άπνοιας. Η επίδρασή της στο αναπνευστικό κέντρο είναι μηδαμινή, ακόμα και σε μεγαλύτερες δόσεις (16) κι αυτό αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματά της, ως προς την ασφαλή χορήγησή της (11). Το επίπεδο συνείδησης παρομοιάζεται με αυτό του βαθύ ύπνου (17).

Ένα άλλο βασικό πλεονέκτημα είναι η αποτελεσματική αγχόλυση και, συγκεκριμένα, η αμνησία που ο ασθενής έχει μετά την επέμβαση, για την επίτευξη της οποίας απαιτείται μικρότερη δόση σε σχέση με άλλες ουσίες (π.χ. ρεμιφεντανύλη) (18). Αν και περίπου το 50% των ασθενών μπορούν να ανασύρουν κάποια ανάμνηση, περιγράφονται αποδεκτά επίπεδα ηρεμίας και άνεσης (14).

Τέλος, έρευνες δείχνουν ότι η χρήση της δεξμεδετομιδίνης, στην αναισθητική πρακτική, συνδέεται με τη χορήγηση μικρότερων δόσεων οπιοειδών σε σχέση με κλασικότερες επιλογές (19).

### **2.5 Αλληλεπιδράσεις**

Η συνχορήγηση δεξμεδετομιδίνης με αναισθητικούς, ηρεμιστικούς και υπνωτικούς παράγοντες, καθώς και με οπιοειδή, είναι πιθανό να οδηγήσει σε ενίσχυση των επιδράσεων των παραγόντων αυτών, συμπεριλαμβανομένων των κατασταλτικών, των αναισθητικών και των καρδιοαναπνευστικών επιδράσεων. Ειδικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ενισχυμένες επιδράσεις της δεξμεδετομιδίνης με ισοφλουράνιο, προποφόλη, αλφαιντανύλη και μιδαζολάμη. Δεν έχει καταδειχθεί καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της δεξμεδετομιδίνης και του ισοφλουρανίου, της προποφόλης, της αλφαιντανύλης και της μιδαζολάμης. Εντούτοις, λόγω πιθανών φαρμακοδυναμικών επιδράσεων, όταν συγχωρηγούνται με δεξμεδετομιδίνη, μπορεί να απαιτείται μείωση της δοσολογίας της δεξμεδετομιδίνης ή του ταυτόχρονα χορηγούμενου αναισθητικού, ηρεμιστικού, υπνωτικού παράγοντα ή των οπιοειδών (11).

## **2.6 Χορήγηση σε παιδιά**

Η φαρμακοκινητική της δεξμεδετομιδίνης στα παιδιά είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Βέβαια, η αποβολή της είναι δυσκολότερη στα νεογνά λόγω της ανωριμότητας των ενζυμικών μονοπατιών τους, τα οποία αποκαθίστανται στο πρώτο έτος ηλικίας (11).

Η βραδυκαρδία μπορεί να παρουσιαστεί και στον παιδιατρικό ασθενή και, μάλιστα, δεν αντιμετωπίζεται επιτυχώς με προφυλακτική χορήγηση γλυκοπυρρολάτης. Παρ'όλα αυτά, δεν έχει αξιοσημείωτες επιπτώσεις στην κλινική πράξη. Μόνο ένα περιστατικό σημαντικής βραδυκαρδίας έχει αναφερθεί σε νεογνό 5 εβδομάδων (αποκατάσταση κολποκοιλιακού καναλιού), το οποίο βρισκόταν και σε θεραπεία με διγοξίνη (20).

Επίσης, περιπτώσεις αύξησης της αρτηριακής πίεσης, που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία είναι παροδικές με διάρκεια περίπου 30 λεπτά και όσον αφορά στη μείωση της συστολικής πίεσης, που έχει παρατηρηθεί, μπορεί να αποφευχθεί εάν παραληφθεί η αρχική δόση φόρτισης ή εάν αυτή χορηγηθεί με πολύ αργό ρυθμό (σε περισσότερο από 10 λεπτά). Σπάνια αναφέρεται ως κλινικά σημαντικό σύμπτωμα και όχι σοβαρότερο από την πτώση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται κατά τη χορήγηση μιδαζολάμης ή φεντανύλης. Μεγαλύτερες αυξομοιώσεις στην αρτηριακή πίεση παρατηρούνται όταν η δόση ανέρχεται στα 2-3 γ/kg/h (21).



## 2.7 Κλινικές εφαρμογές

Μία από τις πρώτες θεραπευτικές ενδείξεις και χρήσεις της δεξμεδετομιδίνης είναι η καταστολή ενηλίκων ασθενών, που νοσηλεύονται στην Μονάδα Εντατική Θεραπείας (ΜΕΘ) και στους οποίους απαιτείται ένα επίπεδο καταστολής όχι βαθύτερο από την αφύπνιση σε απόκριση λεκτικών ερεθισμάτων (αντιστοιχεί στο 0 έως -3 της Κλίμακας Καταστολής του Richmond, RASS) (11).

Στην αναισθησιολογία, η δεξμεδετομιδίνη χαρακτηρίζεται ως «ευέλικτη» ουσία με πολλά υποσχόμενες κλινικές εφαρμογές (22). Στη γναθοχειρουργική, έχει χρησιμοποιηθεί, επιτυχώς, ενδοφλεβίως με δόση φόρτισης 0.5 mcg/kg, εντός 10 λεπτών και, στη συνέχεια, με συνεχή έγχυση με δόση 0.1 mcg/kg/h (23). Στην Κίνα, έχει χρησιμοποιηθεί με μείγμα προποφόλης και ρεμιφεντανύλης διεγχειρητικά, με σκοπό να μειωθεί η μετεγχειρητική αϋπνία (24), η οποία έχει αποδειχτεί ότι δυσχεραίνει την αποκατάσταση, αλλά και διεγχειρητικά για την πρόληψη του παρατεταμένου μετεγχειρητικού πόνου σε επεμβάσεις ολικής μαστεκτομής (25).

Μία άλλη ενδιαφέρουσα χρήση της είναι στα πλαίσια της ενδοφλέβιας αναλγησίας ελεγχόμενη από τον ασθενή μετεγχειρητικά (PCIA), σε συνδυασμό με σουλφεντανύλη. Στη συγκεκριμένη έρευνα αποδεικνύεται ότι μπορεί να αντικαταστήσει, επαρκώς, το συγκεκριμένο οπιοειδές και μάλιστα να μειώσει το Visual Analog Scale (VAS) σκορ και τη μετεγχειρητική ναυτία (26). Υπάρχουν, επίσης, ενδιαφέροντα στοιχεία (27) που αποδεικνύουν ότι είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του χρόνιου πόνου, όταν χρησιμοποιείται ενδοφλεβίως στο παρακάτω σχήμα: δόση φόρτισης 30 λεπτά πριν την εισαγωγή, σε συνεχή έγχυση μέχρι την ολοκλήρωση της επέμβασης (0.25 ml/kg/h) και, τέλος, σε συνεχή έγχυση σε ελάχιστη δόση (0.1 ml/kg/h) μέχρι και 24 ώρες μετεγχειρητικά. Το παραπάνω σχήμα φαίνεται άκρως ενδιαφέρον για τριτογενή πρόληψη ασθενών με συννοσηρότητα χρόνιου πόνου.

Επιπροσθέτως, η δεξμεδετομιδίνη έχει χρησιμοποιηθεί και ως συνοδό φάρμακο με τη βουπιβακαΐνη, με σκοπό να μελετηθούν οι αναλγητικές της ιδιότητες, σχετικά με τον χρόνιο πόνο μετά από αρθροσκόπηση γόνατος, σε υπαραχνοειδή και ενδοαρθρική χρήση (28). Η συγκεκριμένη έρευνα απέδειξε ότι η ουσία συνέβαλε επιτυχώς στην πρόληψη του χρόνιου πόνου, ανεξαρτήτως του τρόπου χορήγησης.

Ενθαρρυντικές σκέψεις υπάρχουν και για τη χρήση της δεξμεδετομιδίνης στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, καθώς η χρήση της σε μύες είχε θετικά αποτελέσματα (29). Ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα και από τη χρήση της σε μύες για την αντιμετώπιση της

αλλοδυνίας, στο πλαίσιο του Συνδρόμου Σύμπλοκου Περιοχικού Πόνου (CPRS) (30). Τέλος, προτιμάται και στην κτηνιατρική αναισθησιολογία (31).

Η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η χρήση της στην παιδιατρική αναισθησία είναι ασφαλής επιλογή και μάλιστα προσφέρει πολλά θετικά (17) λόγω του μειωμένου χρόνου ανάνηψης και των μειωμένων επεισοδίων παραληρήματος, πόνου και ανησυχίας.

Για παιδιά ηλικίας 2-12 ετών τα οποία πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα, προτιμάται η ενδορρινική χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης (1 μg/kg), ως παράγοντας προνάρκωσης, συγκριτικά με τη μιδαζολάμη (32). Η μη αναγκαιότητα διασωλήνωσης είναι το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της δεξμεδετομιδίνης, με μοναδικό μειονέκτημα την πιθανότητα βραδυκαρδίας (33). Ωστόσο, προτείνεται η χρήση της και σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας και σωματικού βάρους (34).

Τέλος, είναι χρήσιμο να κάνουμε αναφορά και στη χρήση της στη γενική αναισθησία. Ινδοί αναισθησιολόγοι απέδειξαν ότι η χρήση της δεξμεδετομιδίνης, χορηγούμενης ενδοφλεβίως με συνεχή έγχυση, μειώνει την ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) του σεβοφλουρανίου, προκειμένου να διατηρηθεί ένα επαρκές βάθος αναισθησίας (35). Πιο συγκεκριμένα, η μείωση της συγκέντρωσης του σεβοφλουρανίου, σε επέμβαση λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής, ήταν της τάξεως του 41% (36).

### **3. Βιβλιογραφική ανασκόπηση της χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης ως συνοδό φάρμακο**

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει απόπειρες να χρησιμοποιηθούν φαρμακευτικές ουσίες ως συνοδά φάρμακα στην αναισθητική πρακτική, προκειμένου να μειωθούν οι δόσεις των πτητικών, των ενδοφλέβιων παραγόντων καθώς και των οπιοειδών και, κατ'έπекταση, να μειωθούν οι παρενέργειές τους. Εκτός από τις βενζοδιαζεπίνες και τα οπιοειδή, η δεξμεδετομιδίνη είναι μία απ' αυτές τις ουσίες.

Επί παραδείγματι, σε μία έρευνα χρησιμοποιήθηκε η δεξμεδετομιδίνη επιτυχώς για να μειώσει τη χορηγούμενη συγκέντρωση ισοφλουρανίου σε χειρουργικούς ασθενείς, με δόση φόρτισης 1 μg/kg, εντός 10 λεπτών, και η οποία ξεκίνησε 15 λεπτά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (έγχυση δεξμεδετομιδίνης vs. placebo). Η μόνη παρενέργεια που αναφέρθηκε ήταν ο χαμηλότερος μέσος όρος αρτηριακής πίεσης περιεγχειρητικά συγκριτικά με την ομάδα η οποία δεν έλαβε δεξμεδετομιδίνη (37).

Η χρήση της δεξμεδετομιδίνης ως σύνοδο φάρμακο έχει διερευνηθεί και στη μεταμόσχευση ήπατος από ζώντα δότη (έγχυση δεξμεδετομιδίνης 0.2-0.7 μg/kg/h vs. placebo) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Χορηγήθηκε μικρότερη συγκέντρωση δεσφλουρανίου και φεντανύλης, χωρίς να παρατηρηθούν αιμοδυναμικές μεταβολές (38).

Μία άλλη ενδιαφέρουσα κλινική εφαρμογή έλαβε χώρα στην Κίνα, όπου χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη, με συνεχή έγχυση, σε ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επισκληρίδιο αναισθησία για καισαρική τομή (39) και τα αποτελέσματα ήταν πολύ ενθαρρυντικά. Εκτός από τα θετικά αποτελέσματα στις συγκεκριμένες ασθενείς, απεδείχθη ότι η ουσία δεν επηρεάζει την κατάσταση των νεογμών.

Επίσης, σε επέμβαση καρκίνου μαστού, έρευνα έδειξε ότι η δεξμεδετομιδίνη αποτελεί μία εναλλακτική πρόταση αντί της φεντανύλης, λόγω της μεγαλύτερης αιμοδυναμικής σταθερότητας, της καλύτερης ποιότητας της αναισθησίας και της ευκολότερης ανάνηψης (40).

#### **4. Βιβλιογραφική ανασκόπηση της χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης ως συνοδό φάρμακο σε κεντρικούς και περιφερικούς αποκλεισμούς**

Η βιβλιογραφία αναφέρει ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη χρήση της δεξμεδετομιδίνης χορηγούμενης, ως συνοδό φάρμακο, υπαραχνοειδώς, καθώς και χορηγούμενης σε περιφερικούς αποκλεισμούς. Στην έρευνα του Murthy, η χρήση της δεξμεδετομιδίνης, ως συνοδό φάρμακο, σε συνδυασμό με ροπιβακαΐνη, κρίνεται επιτυχής (41). Εκατό μγ δεξμεδετομιδίνης προσέφεραν γρηγορότερο αποκλεισμό και, μάλιστα μεγαλύτερης διάρκειας, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε μόνο ροπιβακαΐνη. Τα παραπάνω αποτελέσματα προήλθαν από ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε υπερκλείδιο αποκλεισμό.

Μία άλλη, αρκετά ενδιαφέρουσα έρευνα (42), υπογραμμίζει τα θετικά της χρήσης της δεξμεδετομιδίνης, ως συνοδό φάρμακο, σε υπαραχνοειδή αναισθησία με βουπιβακαΐνη, σε επεμβάσεις τραύματος των κάτω άκρων.

Η ερευνητική ομάδα πειραματίστηκε με δύο διαφορετικές δόσεις δεξμεδετομιδίνης :

α) 5 μγ δεξμεδετομιδίνης με 3ml (15 mg) 0.5 % βουπιβακαΐνης

β) 10 μγ δεξμεδετομιδίνης με 3ml (15 mg) 0.5 % βουπιβακαΐνης

Τα ευρήματα απέδειξαν ότι η μεγαλύτερη δόση της δεξμεδετομιδίνης στη δεύτερη ομάδα, ήταν περισσότερο αποτελεσματική, ως προς την έναρξη του αποκλεισμού και τη μείωση της ανάγκης επιπρόσθετων αναλγητικών φαρμάκων κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.

Μία παλαιότερη έρευνα (43) συγκρίνει την έναρξη και τη διάρκεια του αισθητικού και του κινητικού αποκλεισμού ασθενών που υπεβλήθησαν σε αποκλεισμό του ωλένιου νεύρου με τα παρακάτω φαρμακολογικά σχήματα:

α) 3ml ροπιβακαΐνης 0.75%

β) 3ml ροπιβακαΐνης 0.75% συν 20μγ δεξμεδετομιδίνης

γ) 3ml ροπιβακαΐνης 0.75% συν 20 μγ δεξμεδετομιδίνης εφ'άπαξ ενδοφλεβίως.

Ο αισθητικός αποκλεισμός έλαβε χώρα το ίδιο γρήγορα για όλες τις ομάδες, ενώ ο κινητικός αποκλεισμός ήταν πολύ πιο γρήγορος στην 3<sup>η</sup> ομάδα. Η διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού ήταν 350 λεπτά για την 1<sup>η</sup> ομάδα, 555 λεπτά για τη 2<sup>η</sup> ομάδα (περίπου 60% περισσότερο από την 1<sup>η</sup>) και 395 λεπτά για την 3<sup>η</sup> ομάδα (περίπου 10% περισσότερο από την 1<sup>η</sup>). Η διάρκεια του κινητικού αποκλεισμού ήταν παρόμοια με αυτή του αισθητικού αποκλεισμού.

Η έρευνα του Dolma (44) εξετάζει το συνδυασμό της δεξμεδετομιδίνης με ροπιβακαΐνη, σε επεμβάσεις κατάγματος του αυχένα του μηριαίου οστού, υπό υπαραχνοειδή αναισθησία. Καταλήγει ότι η προσθήκη 5μg δεξμεδετομιδίνης σε 18.75 mg ροπιβακαΐνης, βελτιώνει το αναλγητικό αποτέλεσμα, με μηδαμινές παρενέργειες.

Το ίδιο απεδείχθη και σε κορεάτικη έρευνα, σε περιστατικά διουρηθρικής προστατεκτομής, σε ηλικιωμένους ασθενείς όπου χρησιμοποιήθηκε δεξμεδετομιδίνη 1.0 μg/kg ενδοφλεβίως, πριν την υπαραχνοειδή αναισθησία όπου χρησιμοποιήθηκε 1.2 ml βουπιβακαΐνης 0,5%. Η υπαραχνοειδής αναισθησία ήταν μεγαλύτερης διάρκειας και η μετεγχειρητική αναλγησία παρομοίως. Εντούτοις, η καταστολή ήταν βαθύτερη, με επεισόδια αποκορεσμού, και η βραδυκαρδία συχνότερη (24.0% vs. 3.8%). Τέλος, η αργοπορημένη ανάνηψη προβλημάτισε την ερευνητική ομάδα (45).

Σε άλλη έρευνα, η δεξμεδετομιδίνη χρησιμοποιήθηκε υπαραχνοειδώς και συγχρόνως σε συνεχή έγχυση, προκειμένου να αποφευχθεί η επαγόμενη υπόταση από τη χορήγηση μεγάλης δόσης βουπιβακαΐνης, σε ουρολογικές και ορθοπεδικές επεμβάσεις. Οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν:

α) 6 mg βουπιβακαΐνης με 4 μg δεξμεδετομιδίνης υπαραχνοειδώς και ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος δεξμεδετομιδίνης. Η δόση ήταν 0,5 μg/kg για 10 λεπτά ως δόση φόρτισης και, στη συνέχεια, σε συνεχή έγχυση 0,2 μg/kg/h για 40 λεπτά.

β) 12 mg βουπιβακαΐνης υπαραχνοειδώς.

Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν τον αρχικό συλλογισμό, καθώς η 2<sup>η</sup> ομάδα είχε, σαφώς περισσότερα επεισόδια υπότασης και, κατά συνέπεια, ανάγκη μεγαλύτερης ποσότητας εφεδρίνης (16).

Σε έρευνα, η οποία συνέκρινε τη δεξμεδετομιδίνη με την κλονιδίνη, ως συνοδά φάρμακα, σε υπαραχνοειδή αναισθησία, σε συνδυασμό με βουπιβακαΐνη, για χειρουργεία κάτω άκρων (46), απεδείχθη ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης είχε καλύτερο αποτέλεσμα στον αισθητικό και κινητικό αποκλεισμό, με μεγαλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο βουπιβακαΐνης αλλά και συγκριτικά με το συνδυασμό βουπιβακαΐνης και κλονιδίνης.

## **5. Βιβλιογραφική ανασκόπηση της χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση**

Έρευνα σε παιδιατρικούς ασθενείς (47) απέδειξε ότι η bolus χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης (0.5 μg/kg) μείωσε τη χορήγηση προποφόλης και, κατ'επέκταση, τις γνωστές παρενέργειες αυτής. Για παράδειγμα, παρατηρήθηκε μικρότερη ανάγκη υποστήριξης του αεραγωγού, μεγαλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα καθώς και μικρότερος χρόνος ανάνηψης.

## 6. Βιβλιογραφική ανασκόπηση της χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος

Σε επεμβάσεις ΟΑΓ, με διενέργεια υπαραχνοειδούς αναισθησίας, έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί διάφορα συνοδά φάρμακα όπως, μορφίνη, φεντανύλη, κλονιδίνη, κεταμίνη με σκοπό τη βελτίωση της διεγχειρητικής αναισθησίας και της μετεγχειρητικής αναλγησίας (48,49).

Όσον αφορά στη δεξμεδετομιδίνη, σε έρευνες, έχουν εκφραστεί επιφυλάξεις σχετικά με τη χορήγησή της ενδοφλεβίως, λόγω των πιθανών παρενεργειών της. Επίσης, το γεγονός ότι χρειάζεται περισσότερο χρόνο, προκειμένου να δράσει, μπορεί να προκαλέσει άγχος σε κάποιους ασθενείς. Μια ισοδύναμη δόση μιδαζολάμης αυξάνει γρηγορότερα το βάθος της αναισθησίας αλλά χωρίς διαφορά στο RSS (Ramsey Sedation Score) στο τέλος της επέμβασης. Θα πρέπει να προτιμάται όταν υπάρχει ιστορικό βραδυκαρδίας ή υπερβολικού άγχους (16).

Μία άλλη ενδιαφέρουσα έρευνα εξετάζει την ED<sub>50</sub> (μέση αποτελεσματική δόση) της δεξμεδετομιδίνης, χορηγούμενης σε συνεχή έγχυση, παράλληλα με περιοχική αναισθησία σε ΟΑΓ. Οι συγγραφείς κατέληξαν, λοιπόν, σε δόση 0.57 μg/kg για τους ασθενείς ηλικίας 65-74 ετών και σε δόση 0.38 μg/kg για τους 75-85 ετών. Επίσης, στη συγκεκριμένη έρευνα, δε σημειώθηκαν αιμοδυναμικές ή υποξαιμικές παρενέργειες (50).

Τέλος, μία άλλη σύνδεση της δεξμεδετομιδίνης με την ΟΑΓ είναι η χρήση της σε αποκλεισμούς στο κανάλι των προσαγωγών για μετεγχειρητική αναλγησία σε αμφοτερόπλευρη ΟΑΓ, με το εξής ερευνητικό σχήμα (οι ποσότητες είναι για ολική αρθροπλαστική ενός γόνατος):

- α) μόνο ροπιβακαΐνη
- β) ροπιβακαΐνη και δεξμεδετομιδίνη 0,25 μg/kg
- γ) ροπιβακαΐνη και δεξμεδετομιδίνη 0,5 μg/kg

Οι ασθενείς της 3<sup>ης</sup> ομάδας είχαν μεγαλύτερη διάρκεια αναλγησίας, μικρότερη κατανάλωση τραμαδόλης και μικρότερο πόνο κατά την κινητοποίηση. Επίσης, οι ασθενείς της 2<sup>ης</sup> και της 3<sup>ης</sup> ομάδας έκαναν περισσότερα βήματα απ'ότι οι ασθενείς της 1<sup>ης</sup>. Τέλος, το επίπεδο ικανοποίησης της 3<sup>ης</sup> ομάδας ήταν μεγαλύτερο (51).

## ΜΕΡΟΣ 2<sup>ο</sup> – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Εισαγωγή

Έχοντας παραθέσει, στο προηγούμενο μέρος της εργασίας, τόσο μία λεπτομερή περιγραφή της δεξμεδετομιδίνης όσο και τις σύγχρονες εξελίξεις και πρακτικές που την αφορούν, στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιάσουμε τους στόχους της παρούσας έρευνας. Θα περιγράψουμε το ερευνητικό πρωτόκολλο, που συντάξαμε και διεξήγαμε και θα εξηγήσουμε την επιλογή των παραμέτρων καθώς και τη μεθοδολογίας.

### 2. Σκοπός

Το διεθνές ενδιαφέρον, σχετικά με τη χρήση της δεξμεδετομιδίνης στην αναισθησιολογία και πιο συγκεκριμένα στη χρήση της σε τοποπεριοχικές τεχνικές, ως σύνοδο φάρμακο, είναι έκδηλο στη βιβλιογραφία, κυρίως λόγω των ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων. Θεωρούμε, παρ'όλ'αυτά, ότι περισσότερα αποτελέσματα χρειάζονται, προκειμένου να μπορέσει η χρήση της να παγιωθεί, ως σύνοδο φάρμακο.

Το πρώτο τμήμα της παρούσας έρευνας είναι αφιερωμένο στη διερεύνηση της χρήσης της δεξμεδετομιδίνης, ως σύνοδο φάρμακο, σε υπαραχνοειδή αναισθησία. Για το λόγο αυτό, σκοπεύουμε να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα μίας ομάδας ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε ως σύνοδο φάρμακο η δεξμεδετομιδίνη, χορηγούμενη υπαραχνοειδώς με λεβοβουπιβακαΐνη, με μία άλλη ομάδα (control group), στην οποία χορηγήθηκε μόνο λεβοβουπιβακαΐνη. Η λεβοβουπιβακαΐνη είναι ένα τοπικό αναισθητικό, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στην υπαραχνοειδή αναισθησία.

Η επιλογή της ΟΑΓ, ως επέμβαση, στην έρευνά μας στηρίζεται στα πολυάριθμα θετικά που προσφέρει η επιλογή της δεξμεδετομιδίνης τα οποία και αναλύσαμε στο προηγούμενο τμήμα της εργασίας μας, όπως καλής ποιότητας αισθητικός και κινητικός αποκλεισμός χωρίς τις παρενέργειες των παλαιότερων συνοδών ουσιών, απουσία αναπνευστικής καταστολής, αιμοδυναμική σταθερότητα καθώς και επωφελείς αγχολυτικές, υπνωτικές και αναλγητικές ιδιότητες. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά της δεξμεδετομιδίνης προσφέρουν σημαντικά οφέλη σε



επεμβάσεις ΟΑΓ, μιας επέμβασης στην οποία υποβάλλονται ασθενείς μεγάλης, κυρίως, ηλικίας και η οποία επιφέρει μία αγχωτική και συχνά δυσάρεστη εμπειρία σε αυτούς.

Εκτός, όμως, από το πρώτο αυτό σκέλος της έρευνάς, θα αποπειραθούμε να εξετάσουμε ακόμα μία χρήση της δεξμεδετομιδίνης, η οποία μας φαίνεται άκρως ενδιαφέρουσα και κλινικά πολλά υποσχόμενη. Αν και η βιβλιογραφία δεν μας προσφέρει πολλά δεδομένα, τα χαρακτηριστικά της δεξμεδετομιδίνης μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ενδοφλέβια χρήση της, με συνεχή έγχυση θα είναι ωφέλιμη. Μία τέτοια χρήση θα ήταν αρκετά αποτελεσματική στο πλαίσιο της περιοχικής αναισθησίας, ιδιαίτερα αν αναλογιστούμε τη συνέργεια που μπορεί να έχει με συνοδά φάρμακα που μπορούμε να προσθέσουμε στα τοπικά αναισθητικά της υπαραχνοειδούς αναισθησίας. Έχουμε, λοιπόν, σκοπό να εξετάσουμε και τη χρήση αυτή, συγκρίνοντάς την τόσο με την ομάδα ελέγχου, όσο και με την ομάδα που έλαβε δεξμεδετομιδίνη υπαραχνοειδώς.

### **3. Υλικό και Μέθοδος**

#### **3.1 Υλικό**

Η συλλογή των δεδομένων έγινε το διάστημα Οκτωβρίου 2018 – Ιανουαρίου 2019 στο Γ.Ν.Α. ΚΑΤ, από ασθενείς που είχαν προγραμματισμένο χειρουργείο ΟΑΓ την περίοδο αυτή. Το εύρος ηλικίας των ασθενών ήταν από 45 έως 85 ετών και η φυσική τους κατάσταση ήταν I-II της κλίμακας ASA, δηλαδή υγιείς ασθενείς ή με κάποια ήπια συστηματική νόσο. Επίσης, η συγκατάθεσή τους ελήφθη με την υπογραφή ειδικής φόρμας συγκατάθεσης.

Κριτήρια αποκλεισμού, εκτός από την ηλικία και την φυσική κατάσταση που αξιολογείται με την κλίμακα ASA, ήταν οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού και οι νευρολογικές διαταραχές. Εκτός αυτών, αποκλείστηκαν αυτόματα, όσοι ασθενείς είχαν ήδη διαπιστώσει αλλεργία στη δεξμεδετομιδίνη αλλά και όσοι δεν επιθυμούσαν να υποβληθούν σε υπαραχνοειδή αναισθησία.

#### **3.2 Ερευνητικός Σχεδιασμός**

Πρόκειται για μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ΟΑΓ, υπό υπαραχνοειδή αναισθησία, ήταν εξήντα (N=60).

Υπολογίσαμε ότι ένα δείγμα 20 ασθενών ανά ομάδα απαιτείται με σκοπό να έχουμε 80% πιθανότητα για να αναδειχθεί στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες, στις οποίες χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη με την ομάδα ελέγχου πάνω από 50 sec (SD 45) του χρόνου έναρξης του αισθητικού αποκλεισμού [ομάδα ελέγχου, ConG: 250±45, 2<sup>η</sup> ομάδα, DexSub (5γ):200 ±45, 3<sup>η</sup> ομάδα, DexIV: 180±45] με επίπεδο σημαντικότητας <1.7% (τεστ διπλής κατεύθυνσης Bonferroni correction). Η ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα G\*Power 3.1.9.2.

Ο ερευνητικός σχεδιασμός ήταν ως εξής: οι ασθενείς διαμοιράστηκαν ισάριθμα στις παρακάτω 3 ομάδες, με κάθε ομάδα να αποτελείται από είκοσι άτομα.

A) Η πρώτη ομάδα ήταν η ομάδα ελέγχου (control group, ConG). Οι ασθενείς της ομάδας αυτής έλαβαν 3 ml λεβοβουπιβακαΐνης 0,5% (15 mg) και 0,5 ml N/S 0,9% (συνολικός όγκος 3,5 ml) υπαραχνοειδώς.

B) Η δεύτερη ομάδα (DexSub) έλαβε 3 ml λεβοβουπιβακαΐνης 0,5% (15 mg) και δεξμεδετομιδίνη (5 γ) και N/S 0,9% (συνολικός όγκος 3,5 ml) υπαραχνοειδώς.

Γ) Η τρίτη ομάδα (DexIV) έλαβε 3 ml λεβοβουπιβακαΐνης 0,5 % (15 mg) και 0,5 ml N/S 0,9 % (συνολικός όγκος 3,5 ml) υπαραχνοειδώς. Επίσης, χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη ενδοφλεβίως, σε δόση φόρτισης 1γ/kg και στη συνέχεια σε συνεχή έγχυση (0,25γ/kg/hr) έως το τέλος της χειρουργικής επέμβασης. Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση δεξμεδετομιδίνης άρχισε 10 λεπτά πριν τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς αναισθησίας.

### 3.3 Μετρήσεις

#### 1. Καταγράφησαν σε λεπτά

##### α) ο χρόνος έναρξης και αποδρομής του αισθητικού αποκλεισμού

Η έναρξη του αισθητικού αποκλεισμού εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία του νυγμού δια βελόνης ανά 2 λεπτά. Ο χρόνος έναρξης του αισθητικού αποκλεισμού υπολογίστηκε από τη στιγμή της υπαραχνοειδούς χορήγησης του τοπικού αναισθητικού έως την απώλεια της αισθητικότητας στο ύψος του Θ12 (ομφαλός), κατά το νυγμό με τη βελόνη. Η διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού υπολογίστηκε από τη στιγμή της υπαραχνοειδούς χορήγησης του τοπικού αναισθητικού έως την επιστροφή της αισθητικότητας στο II δερμοτόμιο (φτέρνα), κατά το νυγμό με τη βελόνη.

β) ο χρόνος έναρξης και αποδρομής του κινητικού αποκλεισμού

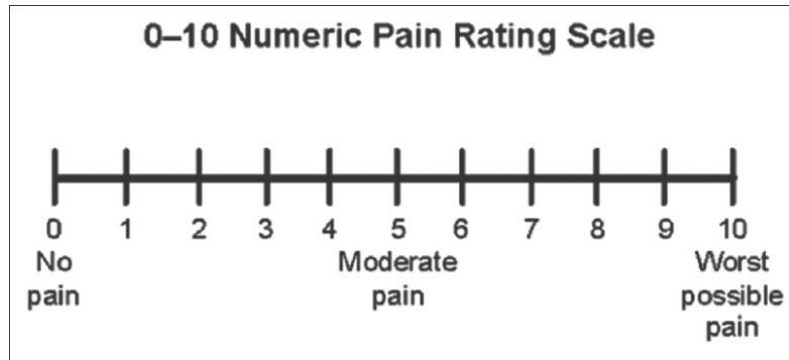
Η έναρξη του κινητικού αποκλεισμού υπολογίστηκε με την τροποποιημένη κλίμακα Bromage, η οποία είναι η εξής :

- Βαθμός 0** Χωρίς κινητικό αποκλεισμό
- Βαθμός 1** Αδυναμία ανύψωσης τεντωμένου του κάτω άκρου, δυνατότητα κίνησης του γόνατος και του αστραγάλου
- Βαθμός 2** Αδυναμία ανύψωσης τεντωμένου του κάτω άκρου και κίνησης του γόνατος, δυνατότητα κίνησης του αστραγάλου
- Βαθμός 3** Πλήρης κινητικός αποκλεισμός του κάτω άκρου

Ο χρόνος έναρξης του κινητικού αποκλεισμού υπολογίστηκε από τη στιγμή της υπαραχνοειδούς χορήγησης του τοπικού αναισθητικού έως την πλήρη αδυναμία κίνησης του κάτω άκρου (βαθμός 3 κατά την κλίμακα Bromage). Η διάρκεια του κινητικού αποκλεισμού υπολογίστηκε από τη στιγμή της υπαραχνοειδούς χορήγησης του τοπικού αναισθητικού έως τη στιγμή της πλήρους κίνησης του κάτω άκρου (βαθμός 0 κατά την κλίμακα Bromage).

γ) η διάρκεια της μετεγχειρητικής αναλγησίας

Προκειμένου να εκτιμηθεί το επίπεδο αναλγησίας μετεγχειρητικά χρησιμοποιήθηκε η οπτική αναλογική κλίμακα VAS (Εικ 2) στις 3, 6 και 12 ώρες μετεγχειρητικά. Η VAS κλίμακα αποτελείται από μία οριζόντια γραμμή μήκους 10 εκατοστών με την ένδειξη «απουσία πόνου» στο ένα άκρο και «ο χειρότερος πόνος που μπορεί κανείς να φανταστεί» στο άλλο άκρο.



Εικόνα 2. Οπτική Αναλογική Κλίμακα (VAS) Αριθμητικής Μέτρησης του Πόνου

0 = Όχι Πόνος, 5 = Μέτριος Πόνος, 10 = Χειρότερος Δυνατός Πόνος

Ζητήθηκε στον ασθενή να σημειώσει πάνω στη γραμμή το σημείο εκείνο που αντιστοιχεί στην ένταση του δικού του πόνου. Η απόσταση από την ένδειξη «απουσία πόνου» (σημείο 0) μέχρι το σημείο που βρισκόταν η γραμμή που χάραζε ο ασθενής ποσοτικοποιούσε αριθμητικά τον πόνο. Καταγράφηκε η διάρκεια της πλήρους αναλγησίας και δόθηκε στους ασθενείς αναλγησία διάσωσης (rescue analgesia), όταν σημείωσαν στην κλίμακα VAS > 3. Το σημείο αυτό ήταν και το τέλος της μελέτης.

Το πρωτόκολλο της αναλγησίας διάσωσης που επιλέχθηκε ήταν το εξής :

Apotel 1 gr iv

Tramal 2mg/kg iv

Dexaton 8 mg iv

Celebrex 200 mg p.o

## 2. Ο βαθμός καταστολής

Το επίπεδο καταστολής καταγράφηκε κάθε 15 λεπτά με τη βοήθεια της κλίμακας Ramsay, η οποία είναι η εξής :

<b>Βαθμός 1</b>	Ανήσυχος ή διεγερτικός ή και τα δύο
<b>Βαθμός 2</b>	Συνεργάσιμος, προσανατολισμένος και ήρεμος
<b>Βαθμός 3</b>	Αποκρίνεται στις εντολές

<b>Βαθμός 4</b>	Έντονη αντίδραση σε ερεθίσματα
<b>Βαθμός 5</b>	Νωθρή αντίδραση σε ερεθίσματα
<b>Βαθμός 6</b>	Καμία αντίδραση σε ερεθίσματα

3. Οι αιμοδυναμικές παράμετροι διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά

Καταγράφησαν η αρτηριακή πίεση και οι σφύξεις. Οι παράμετροι αυτές μετρήθηκαν κάθε 5 λεπτά για τα πρώτα 30 λεπτά και στη συνέχεια κάθε 10 λεπτά έως το τέλος του χειρουργείου.

4. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Καταγράφησαν οι οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν, όπως ναυτία, έμετος, καταστολή και ρίγος διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.

### **3.4 Τεχνικές λεπτομέρειες και διαδικασία**

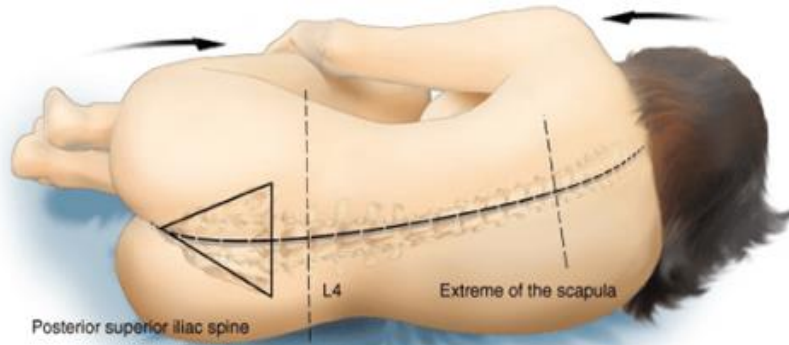
Η υπαραχοειδής αναισθησία πραγματοποιήθηκε με την εξής ακολουθία βημάτων: προετοιμασία, τοποθέτηση, προώθηση και παρακέντηση.

Κατά την προετοιμασία, χρησιμοποιήθηκαν αποστειρωμένοι δίσκοι, βελόνες υπαραχοειδούς, ατραυματικές 23 gauge και η υπαραχοειδής αναισθησία πραγματοποιήθηκε υπό άσηπτες συνθήκες. Σε κάθε ασθενή, η υπαραχοειδής αναισθησία πραγματοποιήθηκε υπό monitoring καταγραφής καρδιακού ρυθμού τριών απαγωγών, μέτρηση αρτηριακής πίεσης με ηλεκτρονικό πιεσόμετρο και παρακολούθηση της οξύμετρίας με παλμικό οξύμετρο.

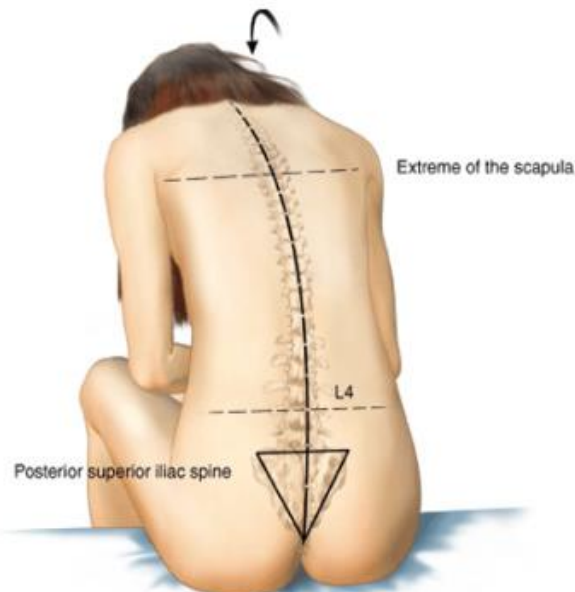
Στη συνέχεια, ο ασθενής τοποθετήθηκε σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση (Εικ. 3), με το πάσχον άκρο σε υπερκείμενη θέση. Η θέση αυτή επιτρέπει μεγαλύτερο επίπεδο καταστολής και εξαρτάται λιγότερο από την παρουσία καλά εκπαιδευμένου προσωπικού από ότι η καθιστή θέση. Ο ασθενής τοποθετείται με την πλάτη παράλληλα προς το χείλος του χειρουργικού τραπεζιού, κοντά στον αναισθησιολόγο, με τους μηρούς να κάμπτονται προς την κοιλιακή χώρα, ενώ ο αυχένας κάμπτεται έτσι ώστε το μέτωπο να βρίσκεται όσο το δυνατόν πιο κοντά στα γόνατα. Είναι πολύ σημαντικό να ενθαρρύνουμε τον ασθενή να κατανοήσει και να λάβει την ιδανική πλάγια κατακεκλιμένη θέση.

### Lateral decubitus position

The lateral decubitus position and the sitting position, are two of the most frequently used for the application of spinal anesthesia.



### Sitting position

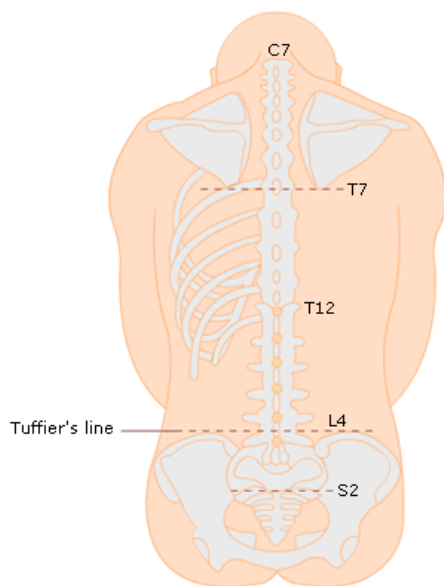


*Εικόνα 3. Πλάγια Κατακεκλιμένη Θέση και Καθιστή θέση*

*Η πλάγια κατακεκλιμένη θέση και η καθιστή θέση είναι οι δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενες θέσεις για τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς αναισθησίας.*

Έπειτα, αφού ετοιμάστηκε ο κατάλληλος εξοπλισμός, το τοπικό αναισθητικό με τους επιπρόσθετους παράγοντες και ο ασθενής έλαβε την κατάλληλη θέση, πραγματοποιήθηκε μέση ή παράμεση προσπέλαση στο επίπεδο O4-O5 της σπονδυλικής στήλης. Το επίπεδο αυτό εντοπίζεται

με βάση τη γραμμή του Tuffier (Εικ. 4), η οποία καθορίζεται από την οριζόντια γραμμή που ενώνει τις λαγόνιες ακρολοφίες.



*Εικόνα 4. Γραμμή του Tuffier*

Μετά την εμφάνιση ελεύθερης ροής ENY, χορηγήθηκε η αναισθητική δόση με ρυθμό περίπου 0,2 ml/sec.

### **3.5 Στατιστική ανάλυση**

Οι τιμές των συνεχών μεταβλητών παρουσιάστηκαν χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές (mean) και τις τυπικές αποκλίσεις (SD) ή τη διάμεσο (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Στις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήσαμε τις συχνότητες (n) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μετρήσεων έγινε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test. Η σύγκριση των ποσοτικών και κατηγορικών δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών για τον έλεγχο της ομοιογένειας ανάμεσα στις ομάδες εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά 1 παράγοντα (one-way

ANOVA) και το Bonferroni test για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη, το Welch test και Games-Howell test σε περίπτωση που οι ομάδες δεν είχαν ίση διακύμανση, τα Kruskal-Wallis και Mann-Whitney test σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν είχαν κανονική κατανομή και το Χ τετράγωνο test αντίστοιχα. Η σύγκριση των διεγχειρητικών χρονικών δεικτών ανάμεσα στις ομάδες έγινε χρησιμοποιώντας το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά 1 παράγοντα (one-way ANOVA) και το Bonferroni test για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη, το Welch test σε περίπτωση που οι ομάδες δεν είχαν ίση διακύμανση, τα Kruskal-Wallis και Mann-Whitney test σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν είχαν κανονική κατανομή και το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης για τον έλεγχο των παραπάνω με προσαρμογή παραγόντων που δεν είναι ομοιογενείς οι ομάδες. Για την ανάλυση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και του δείκτη Πόνου (VAS) διαχρονικά χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά 2 παράγοντες (two-way mixed model ANOVA). Για τις διαχρονικές συγκρίσεις των δεικτών για κάθε ομάδα ξεχωριστά χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά 1 παράγοντα με επαναληπτικές μετρήσεις (one-way ANOVA repeated measures) και το Bonferroni test για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη. Για τη σύγκριση των δεικτών ανάμεσα στις ομάδες χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά 1 παράγοντα, Welch test, Games-Howell test και Kruskal-Wallis ανάλογα με τις συνθήκες. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS vr 21.00 (IBM Corporation, Somers, NY, USA). Όλα τα tests είναι διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Η τιμή p value <0.05 καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς.

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρατηρούμε ότι υπάρχει ομοιογένεια ανάμεσα στις συγκρινόμενες οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με τους δημογραφικούς δείκτες φύλο (p = 0.098), ύψος (p = 0.067), βάρος (p = 0.063), BMI (p = 0.579), ASA (p = 0.155), διαστολική πίεση (p = 0.116), σφύξεις (p = 0.490) και διάρκεια χειρουργείου (p = 0.149) ενώ υπάρχει διαφορά για τις μεταβλητές ηλικία (p = 0.003) και συστολική πίεση. Όσον αφορά στην ηλικία, η ομάδα Con G έχει μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τις ομάδες DexSub (p = 0.005) και DexIV (p = 0.002), αντίστοιχα. Όσον αφορά στη



συστολική πίεση, η ομάδα DexSub ( $p = 0.006$ ) έχει υψηλότερη τιμή από την DexIV ( $p = 0.005$ ) (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την είσοδο στη Μελέτη

	<b>Σύνολο (n=60)</b>	<b>ConG (n=20)</b>	<b>DexSub (n=20)</b>	<b>DexIV (n=20)</b>	<b>p-value</b>
Ηλικία (έτη)	71.07±7.34	75.05±5.60	69.25±9.18*	68.90±5.16*	<b>0.003</b>
Φύλο, Α/Γ ; n(%)	20(33)/40(67)	3(15)/17(85)	9(45)/11(55)	8(40)/12(60)	0,098
BMI (Κιλά/μ <sup>2</sup> )	28.93±3.66	28.07±2.72	29.39±3.13	29.50±4.87	0.579
ASA I / II ; n(%)	15(25)/45(75)	3(15)/17(85)	8(40)/12(60)	4(20)/16(80)	0,155
Συστολική πίεση	151,17±13,89	151,90±12,93	157,60±11,17 <sup>†</sup>	144,00±14,39	<b>0,006</b>
Διαστολική πίεση	79,57±9,79	77,40±7,69	83,25±8,81	78,05±11,80	0,116
Σφύξεις	71,03±7,83	70,75±5,88	72,65±7,76	69,70±9,55	0,490
Διάρκεια χειρουργείου	65.18±11.87	66,25±12,25	68,20±13,91	61,10±8,11	0.149

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν Μέση τιμή±ΤΑ

\*  $p < 0.005$  vs **ConG**, †  $p < 0.005$  vs **DexIV**

Στον πίνακα 2α και τα γραφήματα 1 και 2 παρουσιάζουμε την ανάλυση των διεγχειρητικών δεικτών ανάμεσα στις ομάδες, χρησιμοποιώντας παραμετρική ανάλυση. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με την έναρξη του αισθητικού αποκλεισμού ( $p = 0.002$ ) (Welch test). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ConG και DexIV ( $p = 0.002$ ) ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα DexSub με τις ομάδες ConG ( $p = 0.147$ ) και DexIV ( $p = 0.173$ ) αντίστοιχα (Games, Howell test). Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με τη διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού ( $p = 0.008$ ) (Welch test). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν

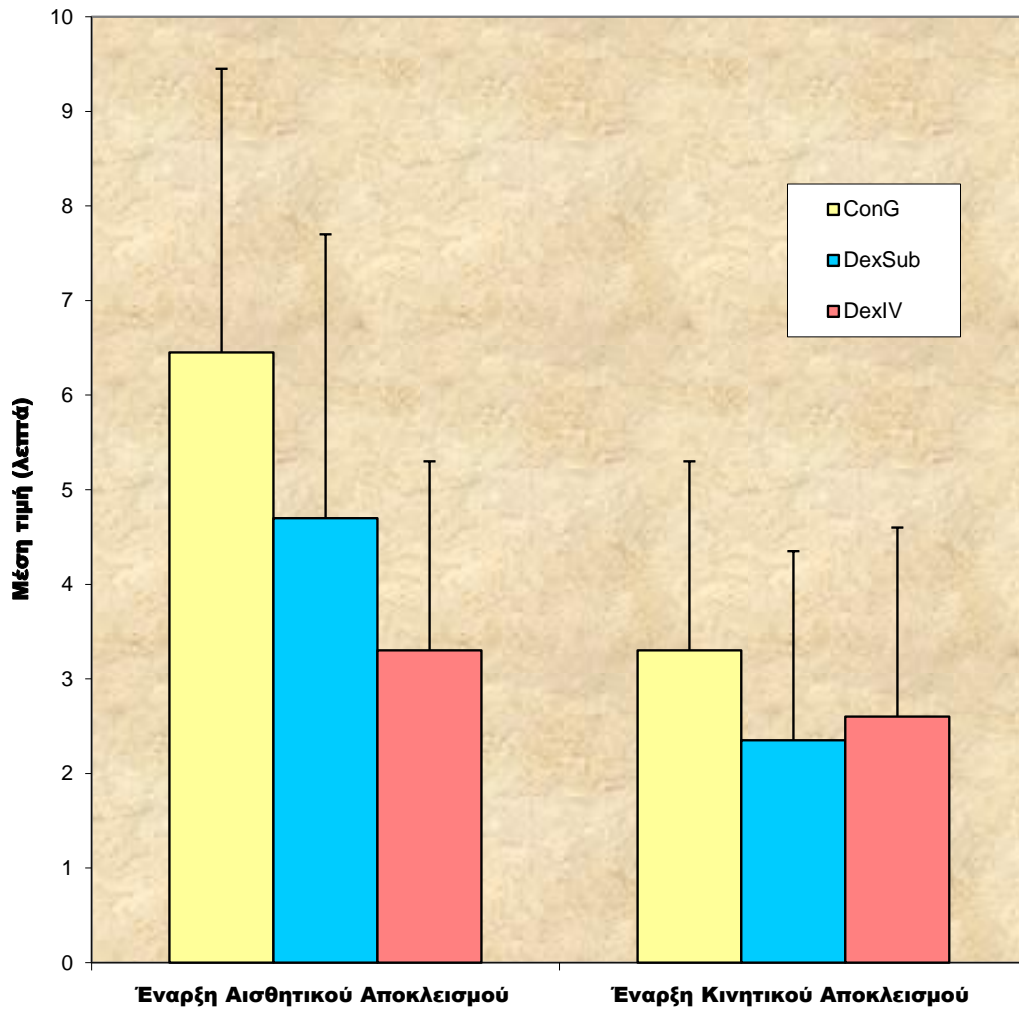
διαφορές ανάμεσα στην ομάδα DexSub με τις ομάδες ConG ( $p = 0.019$ ) και DexIV ( $p = 0.007$ ) αντίστοιχα ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες ConG και DexIV ( $p = 0.999$ ) (Games, Howell test). Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με την έναρξη του κινητικού αποκλεισμού ( $p = 0.128$ ).

**Πίνακας 2α.** Σύγκριση διεγχειρητικών δεικτών ανάμεσα στις ομάδες

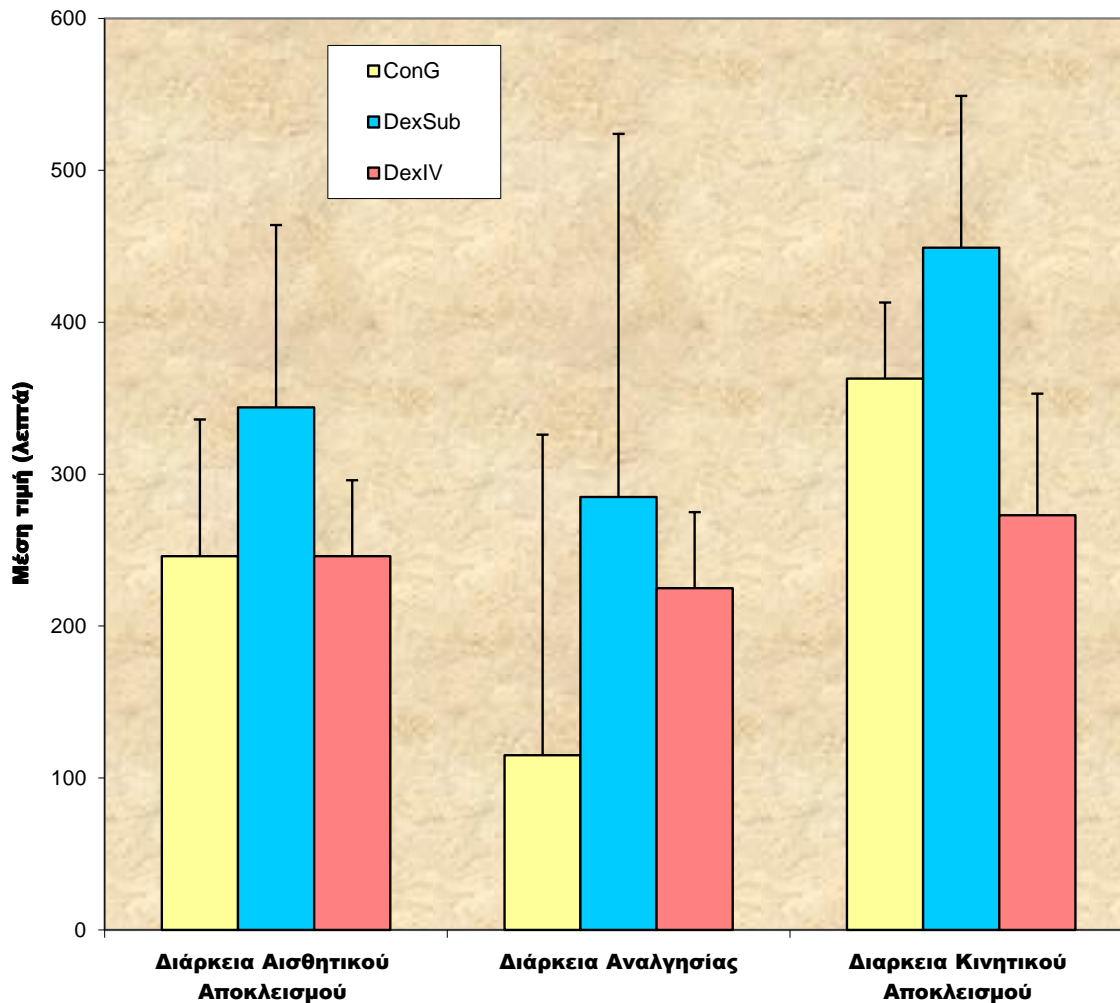
	<b>Σύνολο (v=60)</b>	<b>ConG (v=20)</b>	<b>DexSub (v=20)</b>	<b>DexIV (v=20)</b>	<b>p-value</b>
Έναρξη Αισθητικού Αποκλεισμού	4.80±2.89	6.45±3.17	4,65±2.74	3,30±1.81*	<b>0.002</b>
Διάρκεια Αισθητικού Αποκλεισμού	278.97±103.45	246.65±93.12	344.75±121.96*†	245.50±53.42	<b>0.008</b>
Έναρξη Κινητικού Αποκλεισμού	2.75±1.54	3.30±1.78	2.35±1.27	2.60±1.43	0.128
Διάρκεια Κινητικού Αποκλεισμού	362,40±197,27	363,60±211,33	449,85±239,38†	273,75±50,52	<b>0.005</b>
Διάρκεια Αναλγησίας	218.42±101.35	144.65±51.29	285.10±109.29*	225.50±82.83*	<b>&lt;0.005</b>

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν Μέση τιμή±ΤΑ (λεπτά)

\*  $p < 0.005$  vs ConG , †  $p < 0.005$  vs DexIV



Γράφημα 1: Έναρξη Αισθητικού και Κινητικού αποκλεισμού ανάμεσα στις ομάδες με διαφορετική οδό χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης.



Γράφημα 2: Διάρκεια Αισθητικού και Κινητικού αποκλεισμού και Αναλγησίας ανάμεσα στις ομάδες με διαφορετική οδό χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης.

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με τη διάρκεια του κινητικού αποκλεισμού ( $p = 0.005$  Welch test). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες DexSub και DexIV ( $p = 0.011$ ) ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ConG με τις ομάδες DexSub ( $p = 0,456$ ) και DexIV ( $p = 0.178$ ) αντίστοιχα (Games, Howell test). Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με τη διάρκεια αναλγησίας ( $p < 0.005$  Welch test). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα ConG με τις ομάδες DexSub ( $p < 0.005$ ) και DexIV ( $p = 0.002$ ) αντίστοιχα ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες DexSub και DexIV ( $p = 0.141$ ) (Games, Howell test).

Στον πίνακα 2β παρουσιάζουμε την ανάλυση των διεγχειρητικών δεικτών ανάμεσα στις ομάδες χρησιμοποιώντας μη παραμετρική ανάλυση. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με την έναρξη του αισθητικού αποκλεισμού ( $p = 0.003$ ) (Kruskal-Wallis test). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ConG και DexIV ( $p < 0.005$ ) ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα DexSub με τις ομάδες ConG ( $p = 0.072$ ) και DexIV ( $p = 0.121$ ), αντίστοιχα (Mann-Whitney test) (λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων το p-value έχει διορθωθεί σε 0.017 αντί του 0.05 λόγω της διόρθωσης Bonferroni). Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με τη διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού ( $p = 0.019$ ) (Kruskal-Wallis test). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα DexSub με τις ομάδες ConG ( $p = 0.015$ ) και DexIV ( $p = 0.013$ ) αντίστοιχα ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες ConG και DexIV ( $p = 0.947$ ) (Mann-Whitney test). Λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων το p-value έχει διορθωθεί σε 0.017 αντί του 0.005 λόγω της διόρθωσης Bonferroni.

**Πίνακας 2β.** Σύγκριση διεγχειρητικών δεικτών ανάμεσα στις ομάδες

	<b>Σύνολο (v=60)</b>	<b>ConG (v=20)</b>	<b>DexSub (v=20)</b>	<b>DexIV (v=20)</b>	<b>p-value</b>
Έναρξη Αισθητικού Αποκλεισμού	4.0(3.8)	6.0(4.8)	4.0(4.8)	3.0(2.0) *	<b>0.003</b>
Διάρκεια Αισθητικού Αποκλεισμού	253.0(125.5)	250.5(84.3)	350.5(232.0) † *	240.0(77.5)	<b>0.019</b>
Έναρξη Κινητικού Αποκλεισμού	2.0(2.0)	3.0(2.3)	2.0(2.0)	2.0(1.0)	0.211
Διάρκεια Κινητικού Αποκλεισμού	300,0(133)	257,5 (342,5)	369(409) †	276(74)	<b>0.024</b>
Διάρκεια αναλγησίας	202.5(136.0)	140.0(53.8)	258.5(90.0)*	210.0(147.5)*	<b>&lt;0.005</b>

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν Διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

\*  $p < 0.005$  vs **ConG** , †  $p < 0.005$  vs **DexIV**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με την έναρξη του κινητικού αποκλεισμού ( $p = 0.211$ ). Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης σε σχέση με τη διάρκεια του κινητικού αποκλεισμού ( $p = 0.024$ ) (Kruskal-Wallis test). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες DexSub και DexIV ( $p = 0.003$ ) ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ConG με τις ομάδες DexSub ( $p = 0.096$ ) και DexIV ( $p = 0.758$ ) αντίστοιχα (Mann-Whitney test). Λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων το  $p$ -value έχει διορθωθεί σε 0.017 αντί του 0.005 λόγω της διόρθωσης Bonferroni.

Στον Πίνακα 2γ παρουσιάζουμε την ανάλυση των διεγχειρητικών δεικτών ανάμεσα στις ομάδες χρησιμοποιώντας το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με την έναρξη του αισθητικού αποκλεισμού ( $p = 0.013$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ConG και DexIV ( $p = 0.011$ ) ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα DexSub με τις ομάδες ConG ( $p = 0.191$ ) και DexIV ( $p = 0.607$ ) αντίστοιχα. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με τη διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού ( $p = 0.010$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα DexSub με τις ομάδες ConG ( $p = 0.025$ ) και DexIV ( $p = 0.029$ ) αντίστοιχα ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες ConG και DexIV ( $p = 0.999$ ). Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με την έναρξη του κινητικού αποκλεισμού ( $p = 0.007$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ConG και DexSub ( $p = 0.006$ ) ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα DexIV με τις ομάδες ConG ( $p = 0.093$ ) και DexSub ( $p = 1.000$ ) αντίστοιχα.

**Πίνακας 2γ.** Σύγκριση διεγχειρητικών δεικτών ανάμεσα στις ομάδες προσαρμοσμένες ως προς Ηλικία και ΣΠ

	ConG (v=20)	DexSub (v=20)	DexIV (v=20)	p-value
Έναρξη Αισθητικού Αποκλεισμού	6.33±0,64	4,63±0,63	3,43±0,65*	<b>0.013</b>
Διάρκεια Αισθητικού Αποκλεισμού	250,52±22,47	337,26±22,03*†	249,13±23,03	<b>0.010</b>

Έναρξη Κινητικού Αποκλεισμού	3.62±0,33	2.11±0,33*	2.52±0,34	<b>0.007</b>
Διάρκεια Κινητικού Αποκλεισμού	398,39±42,51	429,01±41,69 <sup>†</sup>	259,80±43,58	<b>0.023</b>
Διάρκεια αναλγησίας	135,52±20,0	292,37±19,60*	227,37±20,49*	<b>&lt;0.005</b>

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν Προσαρμοσμένη Μέση τιμή ± ΤΣ (λεπτά) ως προς την ηλικία και τη συστολική πίεση κατά την είσοδο

\* p<0.005 vs **ConG** , † p<0.005 vs **DexIV**

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με τη διάρκεια του κινητικού αποκλεισμού (p = 0.023). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες DexSub και DexIV (p = 0.026) ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ConG με τις ομάδες DexSub (p = 1.000) και DexIV (p = 0.103) αντίστοιχα. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με τη διάρκεια της αναλγησίας (p < 0,005). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα ConG με τις ομάδες DexSub (p < 0.005) και DexIV (p = 0.010) αντίστοιχα ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες DexSub και DexIV (p = 0.092).

Στον Πίνακα 3 και στο Γράφημα 3 παρουσιάζουμε την ανάλυση της συστολικής πίεσης διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα οδό χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης και τον παράγοντα χρόνο για τη μεταβλητή συστολική πίεση, εάν δηλαδή η μεταβλητή συστολική πίεση μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση { F (18,533)=1,39 p =0.196 } άρα η μεταβλητή συστολική πίεση μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης.

**Πίνακας 3.** Σύγκριση Συστολικής Αρτηριακής πίεσης ανάμεσα στις ομάδες

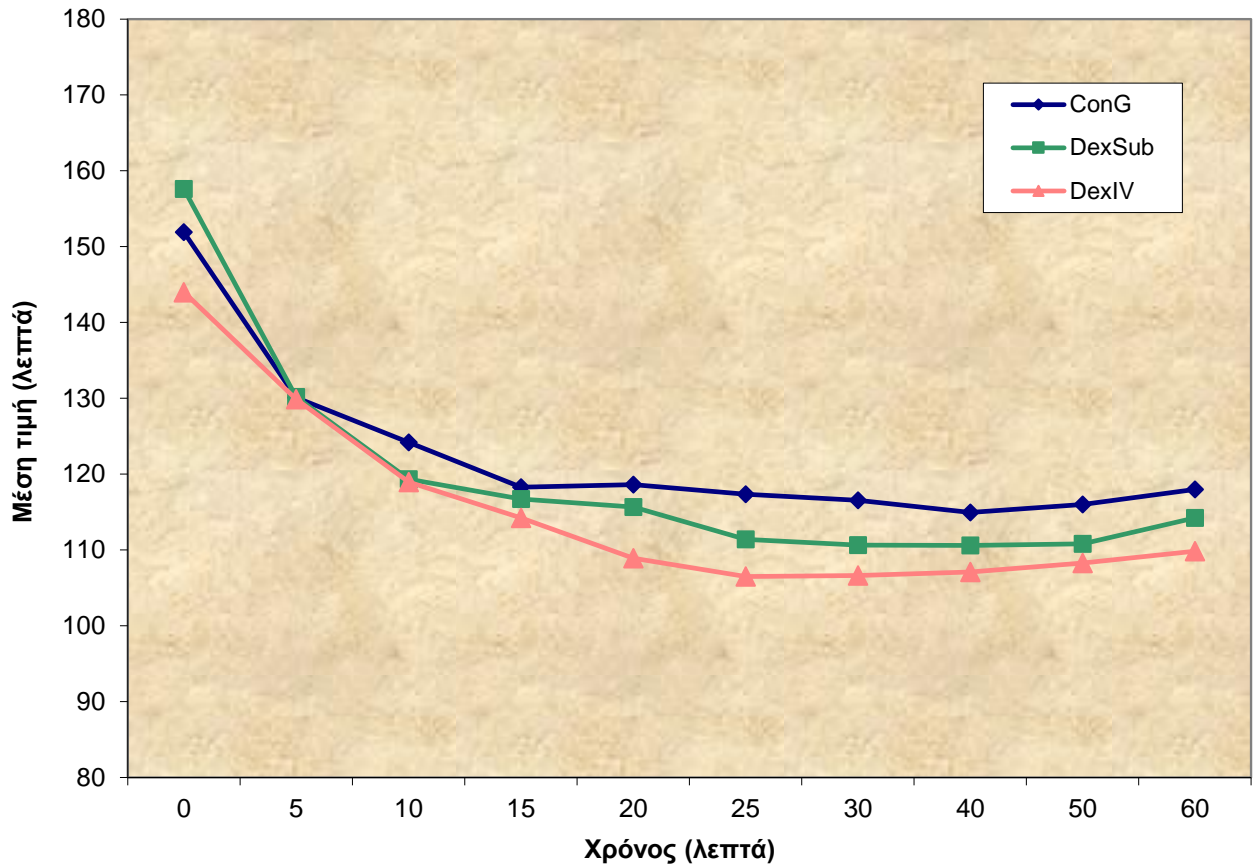
	<b>Σύνολο (n=60)</b>	<b>ConG (n=20)</b>	<b>DexSub (n=20)</b>	<b>DexIV (n=20)</b>	<b>p-value<sub>bg</sub></b>
ΣΠ Αρχική	151,17±13,89	151,90±12,93	157,60±11,17 <sup>†</sup>	144,00±14,39	<b>0,006</b>
ΣΠ 5'	130,07±18,53	130,10±20,60	130,20±18,39	129,90±17,44	0,999
ΣΠ 10'	120,83±18,05	124,20±18,11	119,35±17,40	118,95±19,04	0,600
ΣΠ 15'	116,42±15,87	118,30±15,54	116,70±15,69	114,25±16,89	0,725
ΣΠ 20'	114,38±15,41	118,60±13,97	115,65±15,35	108,90±15,94	0,124
ΣΠ 25'	111,75±16,51	117,35±17,82	111,40±14,91	106,50±15,65	0,114
ΣΠ 30'	111,28±16,83	116,55±19,18	110,65±16,00	106,65±14,28	0,175
ΣΠ 40'	110,88±17,38	114,95±18,54	110,60±19,69	107,10±13,18	0,365
ΣΠ 50'	113,57±16,73	116,60±18,43	110,80±15,78	108,30±13,26	0,225
ΣΠ 60'	115,83±16,09	118,40±18,47	114,25±14,26	109,85±12,60	0,122
ΣΠ ανεξάρτητα χρόνου		123,70±2,74	119,72±2,74	115,44±2,74	0,112
<b>p-value<sub>within group</sub></b>		<b>&lt;0.005</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>&lt;0.005</b>	

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν Μέση τιμή±ΤΑ (λεπτά)

<sup>†</sup> p<0.005 vs **DexIV**



### Συστολική πίεση



Γράφημα 3: Η μέση τιμή της Συστολικής πίεσης στις 3 ομάδες

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε το δείκτη συστολική πίεση ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni.

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις εκτός από το χρόνο 0 ( $p = 0,041$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες DexSub και DexIV ( $p = 0,005$ ). Επίσης, δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου.

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε τη μεταβλητή συστολική πίεση κατά τη διάρκεια εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη συστολική πίεση για την ομάδα ConG ( $p < 0,005$ ), DexSub ( $p < 0,005$ ) και DexIV ( $p < 0,005$ ).

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε τη μεταβλητή συστολική πίεση κατά τη διάρκεια εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη συστολική πίεση για την ομάδα **ConG** ( $p < 0,005$ ), **DexSub** ( $p < 0,005$ ) και **DexIV** ( $p < 0,005$ ).

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά για την ομάδα **ConG** του χρόνου 0' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$  για την ομάδα **DexSub** του χρόνου 0' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$  και του χρόνου 5' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$  για την ομάδα **DexIV** του χρόνου 0' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$  και του χρόνου 5' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$ .

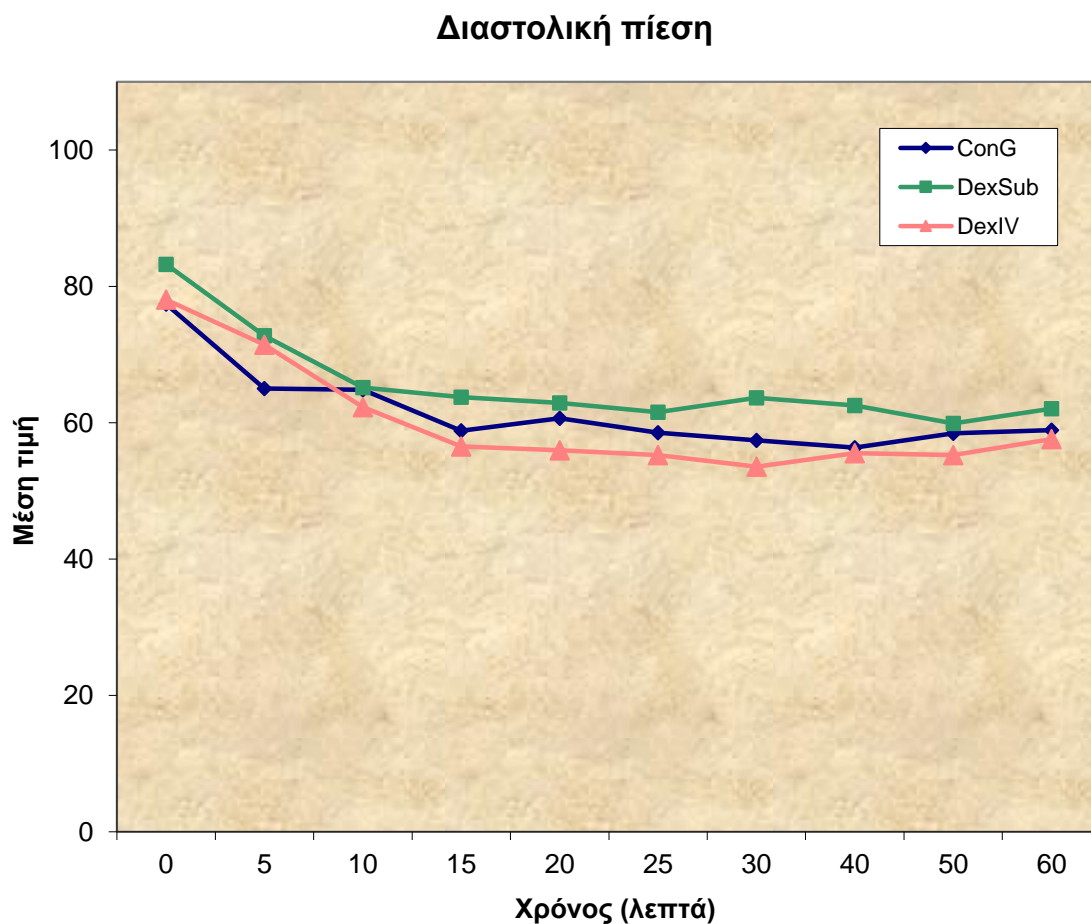
Στον Πίνακα 4 και στο Γράφημα 4 παρουσιάζουμε την ανάλυση της διαστολικής πίεσης διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα οδό χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης και τον παράγοντα χρόνο για τη μεταβλητή διαστολική πίεση, εάν δηλαδή η μεταβλητή διαστολική πίεση μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης. Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση  $\{ F(8,513) = 1,12 \quad p = 0.346 \}$  άρα η μεταβλητή διαστολική πίεση μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης.

**Πίνακας 4.** Σύγκριση Διαστολικής Αρτηριακής πίεσης ανάμεσα στις ομάδες

	Σύνολο (v=60)	ConG (v=20)	DexSub (v=20)	DexIV (v=20)	p-value <sub>bg</sub>
ΔΠ Αρχική	79,57±9,79	77,40±7,69	83,25±8,81	78,05±11,80	0,116
ΔΠ 5'	69,73±14,66	65,00±14,30	72,75±15,00	71,45±14,21	0,204
ΔΠ 10'	64,10±12,34	64,85±12,75	65,15±12,60	62,30±12,10	0,731
ΔΠ 15'	59,68±11,10	58,80±9,63	63,75±13,06	56,50±9,50	0,107
ΔΠ 20'	59,83±12,41	60,65±14,25	62,90±11,82	55,95±10,44	0,197

ΔΠ 25'	58,45±10,55	58,55±10,52	61,55±11,78	55,25±8,68	0,169
ΔΠ 30'	58,20±11,91	57,40±11,31	63,65±12,80	54,55±9,72	0,083
ΔΠ 40'	58,15±11,10	56,35±11,45	62,55±12,24	55,55±8,36	0,100
ΔΠ 50'	57,87±10,88	58,45±12,33	59,90±11,92	55,25±7,83	0,391
ΔΠ 60'	59,52±9,56	58,90±9,46	62,05±10,62	57,60±8,38	0,323
ΔΠ ανεξάρτητα χρόνου		61,64±1,86	65,75±1,86	60,15±1,86	0,100
<b>p-value</b> <sub>within group</sub>		<b>&lt;0,005</b>	<b>&lt;0,005</b>	<b>&lt;0,005</b>	

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν Μέση τιμή±ΤΑ (λεπτά)



Γράφημα 4: Η μέση τιμή της Διαστολικής πίεσης στις 3 ομάδες

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε το δείκτη διαστολική πίεση ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni.

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις. Επίσης δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου.

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή διαστολική πίεση κατά τη διάρκεια εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη Διαστολική πίεση για την ομάδα **ConG** ( $p < 0,005$ ), **DexSub** ( $p < 0,005$ ) και **DexIV** ( $p < 0,005$ )

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά για την ομάδα **ConG** του χρόνου 0' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$  για την ομάδα **DexSub** του χρόνου 0' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$  για την ομάδα **DexIV** του χρόνου 0' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$  και του χρόνου 5' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$ .

Στον Πίνακα 5 και στο Γράφημα 5 παρουσιάζουμε την ανάλυση των σφύξεων διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα οδό χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης και τον παράγοντα χρόνο για τη μεταβλητή σφύξεις, εάν δηλαδή η μεταβλητή σφύξεις μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση {  $F(18,513) = 0,66$   $p = 0.726$  } άρα η μεταβλητή σφύξεις μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο ανάμεσα στις ομάδες.

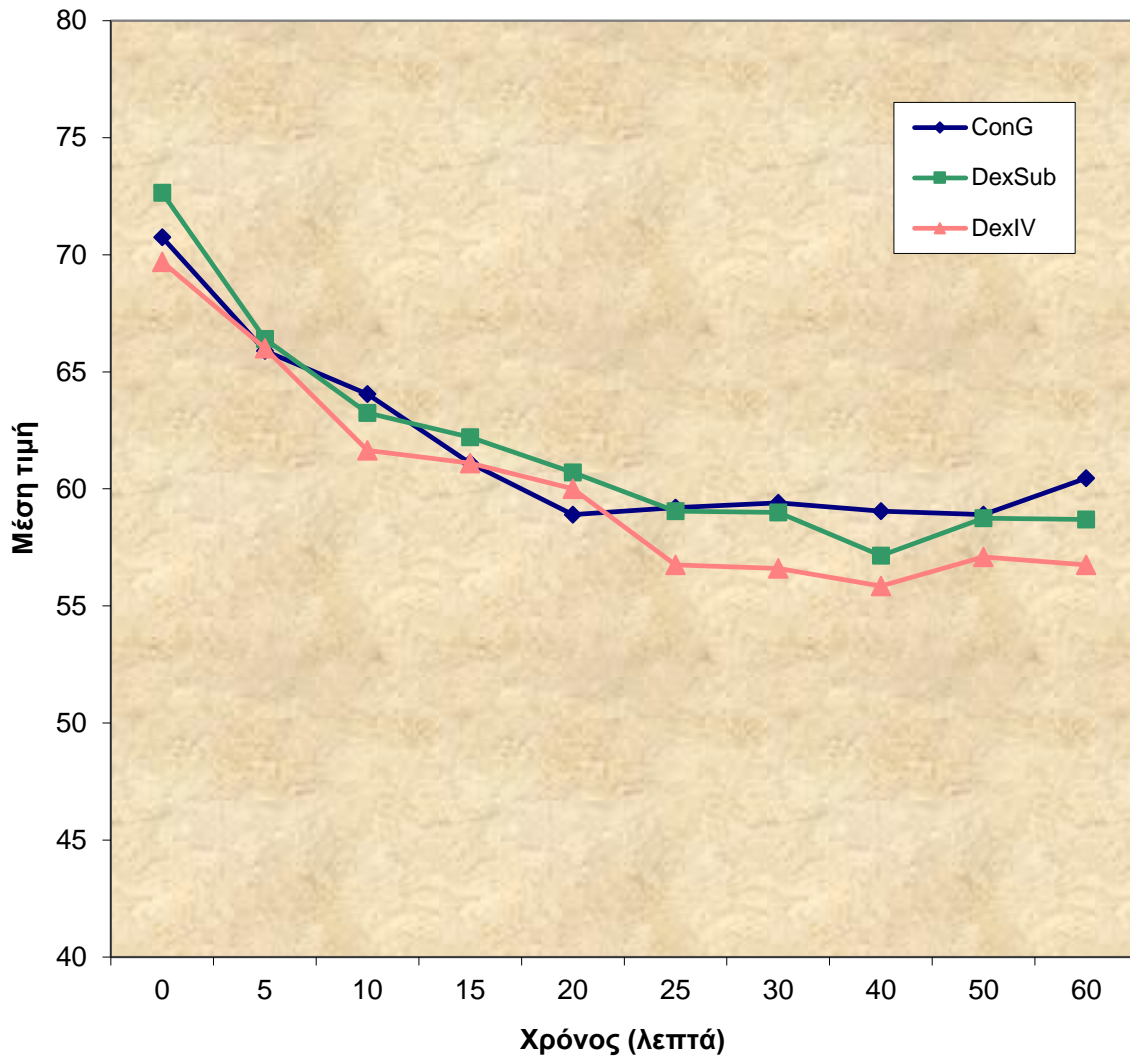
**Πίνακας 5.** Σύγκριση των Σφύξεων ανάμεσα στις ομάδες

	<b>Σύνολο (v=60)</b>	<b>ConG (v=20)</b>	<b>DexSub (v=20)</b>	<b>DexIV (v=20)</b>	<b>p-value<sub>bg</sub></b>
Σφύξεις Αρχική	71,03±7,84	70,75±5,88	72,65±7,75	69,70±9,55	0,490

Σφύξεις 5'	66,10±8,94	65,90±8,03	66,40±11,04	66,00±7,85	0,983
Σφύξεις 10'	62,98±8,55	64,05±9,31	63,25±9,21	61,65±7,25	0,672
Σφύξεις 15'	61,47±8,35	61,10±9,50	62,20±8,00	61,10±7,84	0,894
Σφύξεις 20'	59,87±7,76	58,90±8,66	60,70±7,55	60,00±7,31	0,767
Σφύξεις 25'	58,33±7,29	59,20±8,44	59,05±7,22	56,75±6,13	0,499
Σφύξεις 30'	58,33±8,08	59,40±9,60	59,00±8,24	56,60±6,14	0,503
Σφύξεις 40'	57,35±7,53	59,05±9,19	57,15±6,64	55,85±6,47	0,408
Σφύξεις 50'	58,25±7,53	58,90±8,62	58,75±7,51	57,10±6,58	0,710
Σφύξεις 60'	58,63±7,75	60,45±8,34	58,70±7,77	56,75±7,03	0,325
Σφύξεις ανεξάρτητα νόητοι		61,77±1,45	61,79±1,45	60,15±1,45	0,661
<b>p-value</b> <sub>within group</sub>		<b>&lt;0,005</b>	<b>&lt;0,005</b>	<b>&lt;0,005</b>	

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν Μέση τιμή±ΤΑ (λεπτά)

## Σφύξεις



Γράφημα 5: Η μέση τιμή των σφύξεων στις 3 ομάδες

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε το δείκτη σφύξεις ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις. Επίσης δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες αναξάρτητα του παράγοντα χρόνου.

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή σφύξεις κατά τη διάρκεια εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά

ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη σφύξεις για την ομάδα **ConG** ( $p < 0,005$ ), **DexSub** ( $p < 0,005$ ) και **DexIV** ( $p < 0,005$ ).

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά για την ομάδα **ConG** του χρόνου 0' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$  και του χρόνου 5' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$  για την ομάδα **DexSub** του χρόνου 0' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$  για την ομάδα **DexIV** του χρόνου 0' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$  και του χρόνου 5' με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις  $p < 0.005$ .

Στον Πίνακα 6 και στο Γράφημα 6 παρουσιάζουμε την ανάλυση του δείκτη του πόνου VAS διαχρονικά ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα οδό χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή VAS, εάν δηλαδή η μεταβλητή VAS μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης. Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση  $\{ F(4,114) = 3.069, p = 0.007 \}$  άρα η μεταβλητή VAS μεταβάλλεται διαχρονικά με διαφορετικό τρόπο ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε τον δείκτη VAS ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με το δείκτη VAS στις 3 ώρες ( $p < 0,005$ ) (Welch test). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ConG και DexSub ( $p = 0,001$ ) ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα DexIV με τις ομάδες ConG ( $p = 0,281$ ) και DexSub ( $p = 0,100$ ), αντίστοιχα (Games, Howell test). Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με το δείκτη VAS στις 6 ώρες ( $p = 0,307$ ) και 12 ώρες ( $p = 0,120$ ).

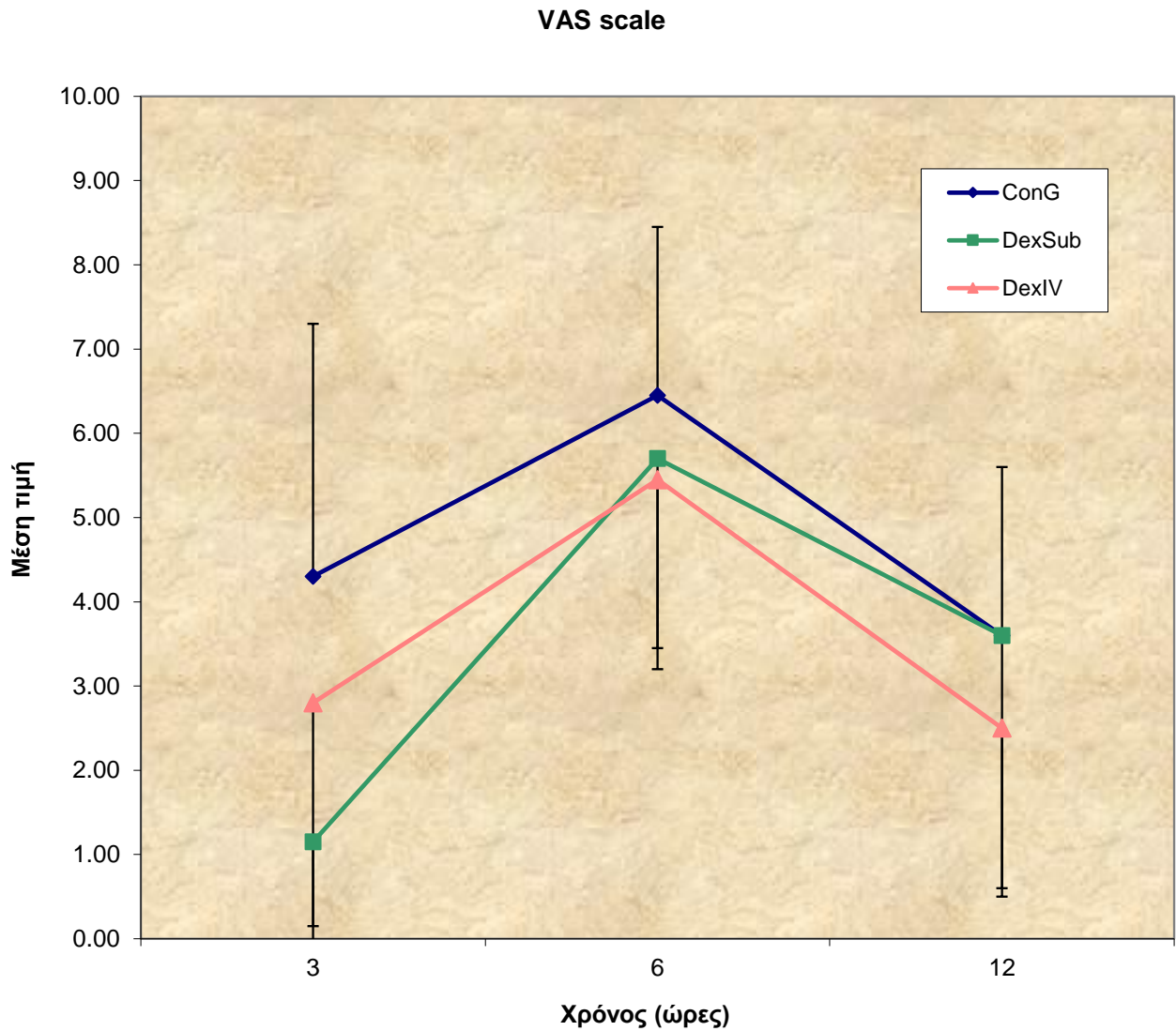
<b>Πίνακας 6.</b> Σύγκριση του δείκτη Πόνου ανάμεσα στις ομάδες					
	<b>Σύνολο (v=60)</b>	<b>ConG (v=20)</b>	<b>DexSub (v=20)</b>	<b>DexIV (v=20)</b>	<b>p-value<sub>between groups</sub></b>
Vas 3 ώρες	2.75±2.88	4,3±2,97	<b>1,15±1,35*</b>	2,80±3,15	<b>&lt;0.005</b>

Vas 6 ώρες	5.86±2.12	6,45±1,93	5,70±2,59	5,45±1,73	0.307
Vas 12 ώρες	3.23±2.25	3,60±1,76	3,60±2,86	2,50±1,73	0.120
VAS ανεξάρτητα χρόνου		4.78±1.60	3.48±1.56*	3.58±1.65*	<b>0.022</b>
<b>p-value</b> <sub>within group</sub>		<0.005	<0.005	<0.005	

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν Μέση τιμή ± ΤΑ

Τέλος, μολονότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση, συγκρίνουμε το δείκτη VAS ανάμεσα στις ομάδες ανεξάρτητα του χρόνου. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις οδούς χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης σε σχέση με το δείκτη VAS στις 3 ώρες ( $p = 0,022$  two-way ANOVA). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα ConG με τις ομάδες DexSub ( $p=0,039$ ) και DexIV ( $p = 0,064$ ) αντίστοιχα ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες DexSub και DexIV ( $p = 0,999$ ). Για τις διαχρονικές συγκρίσεις των δεικτών για κάθε ομάδα ξεχωριστά θα χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά 1 παράγοντα με επαναληπτικές μετρήσεις (one-way ANOVA repeated measures) και το Bonferroni test για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη. Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη VAS για την ομάδα ConG ( $p<0,005$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στη χρονική εκτίμηση των 6 ωρών με αυτές των 3 ωρών ( $p=0,018$ ) και 12 ωρών ( $p<0,005$ ) αντίστοιχα ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις 3 και 12 ώρες ( $p=0,974$ ). Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη VAS για την ομάδα DexSub ( $p<0,005$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στη χρονική εκτίμηση των 6 ωρών με αυτές των 3 ωρών ( $p<0,005$ ) και 12 ωρών ( $p=0,029$ ) αντίστοιχα και ανάμεσα στις 3 και 12 ώρες ( $p=0,010$ ). Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη VAS για την ομάδα DexIV ( $p<0,005$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στη χρονική εκτίμηση των 6 ωρών με αυτές των 3 ωρών ( $p=0,006$ ) και 12 ωρών ( $p<0,005$ ) αντίστοιχα ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις 3 και 12 ώρες ( $p=0,974$ ).





Γράφημα 6: Η μέση τιμή της κλίμακα πόνου ανάμεσα στις ομάδες

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος της Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης. Η επιλογή του συγκεκριμένου θέματος της μελέτης της χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης μέσω διαφορετικών οδών σε ΟΑΓ έγινε σε μια προσπάθεια να αναζητήσουμε νέους τρόπους να αντιμετωπίσουμε τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο, να ελαχιστοποιήσουμε τις πιθανότητες ανάπτυξης χρόνιου πόνου και να βελτιώσουμε την ποιότητα

του αισθητικού και του κινητικού αποκλεισμού. Η δεξμεδετομιδίνη είναι μια νέα φαρμακευτική ουσία, πολλά υποσχόμενη, για την οποία υπάρχουν λίγα αλλά πολύ ενθαρρυντικά βιβλιογραφικά δεδομένα ως προς τις αναλγητικές και κατασταλτικές ιδιότητες της.

Συνοπτικά, λοιπόν, σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, παρατηρούμε ότι υπάρχει μια ομοιογένεια μεταξύ των ομάδων σχετικά με τους δημογραφικούς δείκτες φύλο, ύψος, βάρος, δείκτη μάζας σώματος (BMI), ASA score, διαστολική πίεση, σφύξεις και διάρκεια χειρουργείου. Διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των ομάδων ως προς την ηλικία και τη συστολική πίεση. Όσον αφορά στην έναρξη και τη διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού, η ομάδα DexSub είχε τη γρηγορότερη έναρξη. Όσον αφορά στην έναρξη του κινητικού αποκλεισμού, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων. Η ομάδα DexSub είχε τη μεγαλύτερη διάρκεια κινητικού αποκλεισμού. Τέλος, όσον αφορά στη διάρκεια της αναλγησίας, τόσο η DexSub όσο και η DexIV παρουσίασαν μεγαλύτερη διάρκεια αναλγησίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

### **5.1 Ομοιομορφία του Δείγματος και των Αποτελεσμάτων**

Μία πρώτη διαπίστωση εξετάζοντας τα αποτελέσματα ήταν η ομοιογένεια μεταξύ των ομάδων σχετικά με τους δημογραφικούς δείκτες. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων στην ηλικία δεν επηρέασε τα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα ελέγχου είχε μόνο έξι έτη διαφορά σε σχέση με τις ομάδες DexSub και DexIV. Η διαφορά αυτή θεωρείται μικρή και δεν επηρέασε τα αποτελέσματα, όπως προαναφέρθηκε.

### **5.2 Αρτηριακή Πίεση**

Όσον αφορά στην αρτηριακή πίεση, τόσο η συστολική όσο και η διαστολική πίεση μεταβάλλονται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο και στις τρεις ομάδες. Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις των ομάδων παρατηρείται ότι η ομάδα DexIV εμφάνισε μεγαλύτερη πτώση της συστολικής πίεσης συγκριτικά με την ομάδα DexSub. Τέλος, και στις τρεις ομάδες παρατηρήθηκε πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου ελεγχόμενη και βαθμιαία.

Η πτώση της αρτηριακής πίεσης αποτελεί μια άμεση πιθανή επιπλοκή των νευραξονικών αποκλεισμών και οφείλεται στον αποκλεισμό του συμπαθητικού συστήματος. Η υπόταση αυτή μπορεί να ελεγχθεί με τη χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως και αγγειοσυσπαστικών ή ινότροπων

φαρμάκων, τα οποία αυξάνουν την καρδιακή παροχή και τον τόνο των περιφερικών αγγείων. Κατά συνέπεια, η συνεχής και προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά τους νευραξονικούς αποκλεισμούς (1).

Η μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσης, που παρατηρήθηκε γύρω στα 40 λεπτά, ίσως μπορεί να αποδοθεί στην τοποθέτηση κατά τη χρονική αυτή στιγμή του ορθοπεδικού οστικού τσιμέντου. Το οστικό τσιμέντο ή πολυ-μεθυλ-μεθακρυλικό οξύ (PPMA) είναι παράγωγο του ακρυλικού οξέως και χρησιμοποιείται στην ΟΑΓ σαν υλικό στερέωσης και για την αποκατάσταση οστικών ελλειμμάτων. Μία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες από την εφαρμογή του τσιμέντου είναι το σύνδρομο εφαρμογής τσιμέντου (Bone cement implantation syndrome BCIS) (52), το οποίο χαρακτηρίζεται από αιφνίδια υπόταση, υποξία, ακόμη και καρδιακή ανακοπή. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι σαφής, αλλά φαίνεται ότι εμπλέκεται η εμβολή σφαιριδίων λίπους και στοιχείων μυελού στους πνεύμονες, όπως και η ενεργοποίηση του καταρράκτη του πηκτικού μηχανισμού.

### 5.3 Σφύξεις

Ένα από τα αποτελέσματα που είναι πραγματικά ενδιαφέρον, είναι αυτό που εξήχθη από την καταγραφή των σφύξεων και πιο συγκεκριμένα, η παρατήρηση της μη σημαντικής βραδυκαρδίας. Οι σφύξεις μεταβάλλονται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο και στις τρεις ομάδες. Η ομάδα DexIV εμφάνισε τις χαμηλότερες σφύξεις συγκριτικά με τις δύο άλλες ομάδες, το οποίο είναι αναμενόμενο καθώς μία από τις παρενέργειες της δεξμεδετομιδίνης χορηγούμενης ενδοφλεβίως είναι η βραδυκαρδία. Η βραδυκαρδία αυτή ήταν απόλυτα ελεγχόμενη και αναστρέψιμη μετά από χορήγηση ατροπίνης.

Στη διεθνή βιβλιογραφία γίνεται ιδιαίτερη μνεία σχετικά με την παρενέργεια αυτή κατά τη χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης. Όπως είναι αναμενόμενο, η παρενέργεια αυτή δημιουργεί επιφυλάξεις σχετικά με την ασφαλή χρήση της και ιδίως σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με συννοσηρότητες. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψιν τη βραδυκαρδία, η οποία μπορεί να προκληθεί από την υπαραχνοειδή αναισθησία και αποτελεί μια πολύ συχνή επιπλοκή αυτής, θα μπορούσε η χρήση της δεξμεδετομιδίνης, σε συνδυασμό με την υπαραχνοειδή αναισθησία, να θεωρείται αποτρεπτική.

Η βραδυκαρδία, η οποία παρατηρείται εξαιτίας του συμπαθητικού αποκλεισμού είναι συνήθως ήπια, αν και έχουν αναφερθεί επεισόδια σημαντικής βραδυκαρδίας, όταν το επίπεδο του συμπαθητικού αποκλεισμού φτάνει στο Θ4 δερμοτόμιο (1).

Σύμφωνα με την έρευνά μας, διαπιστώνουμε, ότι η βραδυκαρδία αυτή σπάνια αποβαίνει επικίνδυνη και ένα ποσοστό χορήγησης επιπρόσθετων φαρμακευτικών ουσιών (ατροπίνης), της τάξης του 0,055 % είναι σχεδόν αμελητέο. Να τονίσουμε, μάλιστα, ότι ακόμα και στην ομάδα (ConG), η οποία δεν έλαβε δεξμεδετομιδίνη, σημειώθηκαν σφύξεις λιγότερες από 45/λεπτό.

Σύμφωνα, λοιπόν, με την καταγραφή των τιμών της αρτηριακής πίεσης και των σφύξεων, και τη σύγκριση αυτών μεταξύ των ομάδων, παρατηρούμε, ότι η χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης, είτε υπαραχνοειδώς, είτε ενδοφλεβίως, παρέχει αιμοδυναμική σταθερότητα. Θεωρούμε λοιπόν, ότι η πτώση της αρτηριακής πίεσης και η επαγόμενη βραδυκαρδία, είναι απόλυτα ελεγχόμενη και αναστρέψιμη. Η παρατήρηση αυτή είναι ιδιαίτερος σημαντική όσον αφορά στην ασφαλή χορήγηση του φαρμάκου, ακόμη και σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και με πολλαπλά συνοδά προβλήματα υγείας.

#### **5.4 Αισθητικός και Κινητικός Αποκλεισμός**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η δεξμεδετομιδίνη, είτε χορηγούμενη ενδοφλεβίως είτε υπαραχνοειδώς, παρέχει ικανοποιητική έναρξη και καλής ποιότητας τόσο αισθητικό όσο και κινητικό αποκλεισμό.

Πιο συγκεκριμένα, η DexIV ομάδα είχε τη γρηγορότερη έναρξη αισθητικού αποκλεισμού ενώ η έναρξη του αισθητικού αποκλεισμού στην DexSub ομάδα δε διέφερε σημαντικά από την ομάδα ελέγχου και την DexIV ομάδα. Η ομάδα DexSub παρουσίασε τη μεγαλύτερη διάρκεια αισθητικού αποκλεισμού. Η έναρξη του κινητικού αποκλεισμού ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες. Τέλος, η ομάδα DexSub παρουσίασε τη μεγαλύτερη διάρκεια κινητικού αποκλεισμού. Παρατηρούμε, λοιπόν, ότι η ομάδα DexSub εμφάνισε τη μεγαλύτερη διάρκεια τόσο του αισθητικού όσο και του κινητικού αποκλεισμού, κάτι το οποίο είναι αναμενόμενο, εξαιτίας της προσθήκης της δεξμεδετομιδίνης στο διάλυμα του τοπικού αναισθητητικού, το οποίο χορηγήθηκε υπαραχνοειδώς.

Η ταχύτητα εγκατάστασης του αισθητικού και του κινητικού αποκλεισμού εξαρτάται κυρίως από τον όγκο του διαλύματος που χορηγείται υπαραχνοειδώς, από τη διάμετρο της βελόνας

της υπαραχνοειδούς αναισθησίας και από την ταχύτητα χορήγησης του διαλύματος του τοπικού αναισθητικού (1). Αυτός είναι και ο λόγος που δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, από τη στιγμή που οι παραπάνω παράγοντες, οι οποίοι καθορίζουν την έναρξη, είναι σταθεροί και πανομοιότυποι και για τις τρεις ομάδες.

Η ομάδα DexSub παρουσίασε τη μεγαλύτερη διάρκεια τόσο αισθητικού όσο και κινητικού αποκλεισμού. Η ομάδα DexIV και ConG είχαν παρόμοια διάρκεια αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού. Το γεγονός ότι η ομάδα που έλαβε υπαραχνοειδώς δεξμεδετομιδίνη παρουσίασε τη μεγαλύτερη διάρκεια αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού είναι αναμενόμενο σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Γενικά, η προσθήκη μιας επιπρόσθετης ουσίας (adjuvant) στο διάλυμα του τοπικού αναισθητικού, που χορηγείται υπαραχνοειδώς, παρατείνει τη διάρκεια του αισθητικού και του κινητικού αποκλεισμού και βελτιώνει την ποιότητα του αποκλεισμού (1). Τέτοιοι συμπληρωματικοί παράγοντες είναι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες, όπως η επινεφρίνη και η αδρεναλίνη, οι  $\alpha$ -2 αγωνιστές όπως η κλονιδίνη και η δεξμεδετομιδίνη και τα οπιοειδή όπως η μορφίνη και η φεντανύλη (1). Η κλονιδίνη παρατείνει τον κινητικό αποκλεισμό που προκαλεί η υπαραχνοειδής χορήγηση τετρακαΐνης σε σκύλους, όσο και η επινεφρίνη, ενώ επιμηκύνει τον αισθητικό αποκλεισμό για ακόμη μεγαλύτερο διάστημα (53). Ο μηχανισμός της παράτασης μπορεί να περιλαμβάνει αγγειοσύσπασση και αντανάλγησία από την  $\alpha$ -αδρενεργική διέγερση (54).

## 5.5 Αναλγησία

Σχετικά με τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο και όπως αυτός καταγράφηκε με την κλίμακα VAS, παρατηρήσαμε ότι στις τρεις ώρες η ομάδα DexSub είχε μικρότερο σκορ πόνου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, φαίνεται να έχει καλύτερη συμπεριφορά από την ομάδα DexIV, χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Ενδεχομένως σε μία επόμενη μελέτη, με περισσότερους ασθενείς, να μπορούσε να αναδειχθεί η διαφορά αυτή. Το γεγονός ότι οι ομάδες DexSub και DexIV δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους, πράγμα που σημαίνει ότι η χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης ενδοφλεβίως παρέχει αρκετά ικανοποιητικά αναλγητικά αποτελέσματα, μας δίνει τη δυνατότητα να ερευνήσουμε και άλλους συνδυασμούς φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες θα μπορούσαν να χορηγηθούν υπαραχνοειδώς με την ταυτόχρονη χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση, έτσι ώστε να αντιμετωπιστεί ακόμη αποτελεσματικότερα ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος, η αντιμετώπιση του οποίου είναι ιδιαίτερος σημαντική.

Η διερεύνηση των συνδυασμών αυτών θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί και με άλλες εναλλακτικές τεχνικές ελέγχου του οξέως μετεγχειρητικού πόνου, όπως είναι η ενδοαρθρική αναλγησία. Η τοπική χορήγηση οπιοειδών ενδοαρθρικά μετά από επέμβαση γόνατος προσφέρει αναλγησία που διαρκεί έως και 24 ώρες μετεγχειρητικά (55) και μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης χρόνιου πόνου (56).

Ο μη σωστά αντιμετωπιζόμενος μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να προκαλέσει πλήθος άμεσων και αψότερων ανεπιθύμητων επιδράσεων. Ο περιορισμός της παθοφυσιολογικής απάντησης μέσω μείωσης των αλγινών ερεθισμάτων προς το ΚΝΣ και βελτιστοποίησης της περιεγχειρητικής αναλγησίας, μπορεί να μειώσει τις επιπλοκές και να διευκολύνει την ανάρρωση των ασθενών, τόσο κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο (57) όσο και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (1). Τέλος, ο ανεπαρκώς ελεγχόμενος οξύς μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί, πιθανώς, σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη χρόνιου πόνου. (58)

Η διάρκεια της αναλγησίας σχετίζεται άμεσα με το μετεγχειρητικό πόνο, ο οποίος όπως έχουμε αναφέρει και προηγουμένως, είναι ιδιαίτερα έντονος σε επεμβάσεις ΟΑΓ και συχνά οδηγεί σε χρόνια πόνο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η ομάδα DexSub και η ομάδα DexIV είχαν μεγαλύτερη διάρκεια αναλγησίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ οι δύο ομάδες αυτές που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη δεν εμφάνισαν διαφορά ως προς τη διάρκεια αναλγησίας, γεγονός το οποίο είναι ιδιαίτερος ενθαρρυντικό ως προς τις δυνατότητες που μπορούν να υπάρξουν από το συνδυασμό των φαρμάκων και των αναισθητικών τεχνικών, προκειμένου να ελεγχθεί όσο το δυνατόν καλύτερα ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος. Για παράδειγμα, θα μπορούσε να προστεθεί στο διάλυμα του τοπικού αναισθητικού ένα οπιοειδές, όπως η φεντανύλη με ταυτόχρονη χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σε συνεχή έγχυση στο πλαίσιο της πολυπαραγοντικής αναλγησίας. Σύμφωνα με την έννοια αυτή, η αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου είναι αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη με τη συνχορήγηση περισσότερων του ενός αναλγητικών παραγόντων, που ο καθένας δρα σε διαφορετικό σημείο της αγωγής των αλγογόνων ερεθισμάτων (59). Είναι απαραίτητο, στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας, να ληφθούν υπόψιν οι αθροιστικές ή συνεργικές δράσεις των αναλγητικών παραγόντων, με στόχο τη βελτίωση του αναλγητικού αποτελέσματος και τη συνακόλουθη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, σαν αποτέλεσμα των μικρότερων δόσεών τους.

Όσον αφορά την έννοια του πόνου, επειδή πρόκειται για μια υποκειμενική αίσθηση και ο τρόπος με τον οποίο καταγράφεται και μετράται με την κλίμακα VAS πραγματοποιείται με βάση τη δήλωση του εκάστοτε ασθενούς, είναι σημαντικό για τον κλινικό ιατρό, να αναγνωρίζει κατά

πόσο στην καταγραφή του συμπτώματος αυτού, εμπλέκονται και συμπτώματα που αφορούν στη σωματική ή την ψυχική σφαίρα. Για παράδειγμα, εάν το μεγαλύτερο μέρος του πόνου οφείλεται σε ψυχολογικά αίτια/ δευτερογενή οφέλη (60), η χορήγηση επιπρόσθετης αναλγησίας δε θα είναι αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης του προβλήματος. Ο καθησυχασμός και τα πέντε λεπτά επιπρόσθετης προσοχής, ενδέχεται να είναι πολύ πιο αποτελεσματικά και λιγότερο επιβαρυντικά.

Μία εξίσου ενδιαφέρουσα πτυχή, εξετάζοντας το θέμα του πόνου, είναι η διαπολιτισμική και η διαφυλική συνιστώσα. Είναι γεγονός, ότι ανά τους λαούς, υπάρχουν διαβαθμίσεις στο κατά πόσο είναι κοινωνικά αποδεκτό να εκφράζει κανείς σωματική δυσφορία και αυτό εξαρτάται από το ποια συμπεριφορά αρρώστου είναι αποδεκτή στην εκάστοτε κοινωνία. Για παράδειγμα, οι ασιατές δύσκολα θα παραπονεθούν για πόνο και θα ζητήσουν βοήθεια (60), σίγουρα λιγότερο από τους λαούς της μεσογείου, για τους οποίους οι δυτικοευρωπαίοι κατασκεύασαν το ρατσιστικό όρο: «σύνδρομο του μεσογειακού» (61), καθώς κατ'αυτούς, η έκφραση των σωματικών βιωμάτων δεν πρέπει να συμβαίνει σε υπερβολικό βαθμό. Εκτός από μία σωρεία άρθρων που καταδεικνύουν πόσο οι κοινωνικές αναπαραστάσεις των θεραπόντων επηρεάζουν την κλινική τους κρίση, σύγχρονες έρευνες ιατρικής ανθρωπολογίας δείχνουν ότι και το θρήσκευμα επηρεάζει τη στάση μας απέναντι στον πόνο (62). Επίσης, υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν, ότι υπάρχουν νευρολογικές διαφορές μεταξύ των εθνικοτήτων. Για παράδειγμα, αναφέρουν, ότι οι Ιάπωνες έχουν χαμηλότερο ουδό πόνο (63)

## **5.6 Καταστολή**

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη και με την κλίμακα RSS, η ομάδα DexIV παρουσίασε σκορ καταστολής 2-3, το οποίο σημαίνει ότι οι ασθενείς ήταν ήρεμοι και συνεργάσιμοι ή ότι αφυπνίζονταν εύκολα και απαντούσαν σε λεκτικά ερεθίσματα (64). Το επίπεδο αυτό της καταστολής είναι ιδιαιτέρως ευεργετικό για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΓ, η οποία είναι, όπως τα περισσότερα ορθοπεδικά χειρουργεία, μια ιδιαιτέρως αγχωτική και θορυβώδης διαδικασία. Εκτός, λοιπόν από τις αναλγητικές ιδιότητες της δεξμεδετομιδίνης, χορηγούμενη ενδοφλεβίως, εκμεταλλεύομαστε και τις κατασταλτικές ιδιότητές της, προσφέροντας καλύτερη ποιότητα στον εκάστοτε ασθενή.

## **6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ**

### **6.1 Ασφάλεια χρήσης της δεξμεδετομιδίνης**

Ένα από τα βασικότερα συμπεράσματα της μελέτης αυτής είναι η ασφάλεια χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης, είτε υπαραχνοειδώς είτε ενδοφλεβίως. Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, η χρήση της δεξμεδετομιδίνης παρέχει αιμοδυναμική σταθερότητα, καθώς τόσο η υπόταση όσο και η βραδυκαρδία, η οποία τυχόν παρατηρείται, είναι ελεγχόμενες και αναστρέψιμες. Επίσης, αξίζει να επισημανθεί, το γεγονός, ότι η δεξμεδετομιδίνη δεν προκαλεί καθόλου αναπνευστική καταστολή.

### **6.2 Βιώσιμη εναλλακτική**

Τα αποτελέσματα, τα οποία εξήχθησαν από τη μελέτη και αφορούσαν στις παραμέτρους έναρξης και διάρκειας αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού, διάρκειας και Σκορ Αναλγησίας και η απουσία αιμοδυναμικής αστάθειας και άπνοιας, μας επιτρέπουν να συμπεράνουμε, ότι η χρήση δεξμεδετομιδίνης υπαραχνοειδώς και σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση αποτελεί μία βιώσιμη εναλλακτική για μελλοντικά πρωτόκολλα τοποπεριοχικών τεχνικών.

### **6.3 Πρόληψη Πόνου**

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία και τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, τα οποία υπογραμμίζουν τις πολύ χρήσιμες αναλγητικές ιδιότητες της δεξμεδετομιδίνης, θα μπορούσαμε να προτείνουμε τη χορήγηση της ουσίας αυτής σε ασθενείς με συννοσηρότητα χρόνιου πόνου. Επίσης, θα μπορούσε να προταθεί σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε κάποια χειρουργική επέμβαση, με νοσήματα ικανά να προκαλέσουν χρόνια ή περιοδικό πόνο μετά από μια τέτοια επέμβαση. Τέτοια νοσήματα θεωρούνται η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ινομυαλγία, κλπ.

Επίσης, θα μπορούσε να προταθεί σε ασθενείς με ψυχικά νοσήματα, τα οποία ενδέχεται να επιδεινωθούν ή να υποτροπιάσουν ως απάντηση σε έντονα σωματικά βιώματα, όπως ο πόνος και ο φόβος μετά από μια χειρουργική απάντηση, διότι όπως αναφέραμε και παραπάνω, η δεξμεδετομιδίνη προσφέρει μία καλής ποιότητας αναλγησία και αμνησία. Τέλος, θα μπορούσε η δεξμεδετομιδίνη να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη στις χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν χρόνια πόνο όπως ακρωτηριασμοί σκέλους, θωρακοτομές, χειρουργεία καρδιάς, βουβονοκήλες, μαστεκτομές, κλπ (65).



#### **6.4 Προοπτικές χρήσης της δεξμεδετομιδίνης ενδοφλεβίως με διαφορετικά συνοδά φάρμακα υπαραχνοειδώς**

Ένα από τα βασικότερα κίνητρα για τη μελέτη αυτή ήταν να εξετάσουμε το κατά πόσο η χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης σε συνεχή έγχυση ενδοφλεβίως αλλά και υπαραχνοειδώς θα ήταν αποτελεσματική και ασφαλής στις τοποπεριοχικές τεχνικές. Εφόσον τα αποτελέσματα ήταν τόσο θετικά, θεωρούμε ότι πολλές δυνατότητες μπορούν να υπάρξουν για συνδυασμούς με διάφορα άλλα συνοδά φάρμακα που θα μπορέσουν να δώσουν το βέλτιστο αποτέλεσμα για κάθε τύπο επέμβασης ή ακόμα και για ειδικές ομάδες ασθενών.

Προτείνουμε λοιπόν για μελλοντικές μελέτες, να ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα διάφορων συνδυασμών συνοδών φαρμάκων, τα οποία θα χορηγηθούν υπαραχνοειδώς με τη δεξμεδετομιδίνη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Για παράδειγμα, παρατηρήσαμε ότι υπάρχει περιθώριο βελτίωσης στην παράμετρο της αναλγησίας μετά τις τρεις ώρες μετεγχειρητικά, όπου ακόμα και οι ομάδες, που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη, είτε υπαραχνοειδώς είτε ενδοφλεβίως εμφάνισαν σκορ αναλγησίας παρόμοια με τα σκορ της ομάδας ελέγχου.

#### **6.5 Ικανοποίηση ασθενούς και ποιότητα φροντίδας**

Τέλος, μία ενδιαφέρουσα κλινική παρατήρηση είναι η μεγάλη διαφορά που παρατηρήσαμε, ως προς το βίωμα της χειρουργικής διαδικασίας, όταν οι ασθενείς έλαβαν δεξμεδετομιδίνη ενδοφλεβίως. Οι ασθενείς καθ'όλη τη διάρκεια της επέμβασης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω βρίσκονταν σε καταστολή 2-3, σύμφωνα με την κλίμακα Ramsey, χωρίς να χρειαστεί να χορηγηθεί επιπλέον αγχολυτική αγωγή. Συνήθως, η ουσία που χορηγείται για αγχώλυση, είναι η μιδαζολάμη, η οποία συχνά προκαλεί άπνοια και διέγερση, ιδίως στους ηλικιωμένους, επιφέροντας τα αντίθετα από τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Οι ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποβληθεί παλαιότερα σε αντίστοιχη επέμβαση στο άλλο άκρο, δήλωναν περισσότερο ευχαριστημένοι, συγκριτικά με την προηγούμενη φορά. Θα ήταν όντως ενδιαφέρον σε επόμενες μελέτες να λάβουμε υπ' όψιν το βίωμα του ίδιου του ασθενούς, ως προς την επέμβασή και να συγκρίνουμε τις μετρήσεις ικανοποίησης για τη φροντίδα που έλαβε σε κάθε ομάδα (για παράδειγμα μετρήσεις άγχους/ ικανοποίησης/ δυσφορίας σε κλίμακα Likert).

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα συνοδά φάρμακα στην υπαραχνοειδή αναισθησία, με σκοπό να επιτευχθεί κυρίως μεγαλύτερης διάρκειας αναλγησία. Τέτοια συνοδά φάρμακα είναι η μορφίνη, η φεντανύλη, η κλονιδίνη και η κεταμίνη, με τις αντίστοιχες παρενέργειες. Πρόσφατα, η δεξμεδετομιδίνη, ένας ιδιαίτερα εκλεκτικός  $\alpha_2$ -αδρενεργικός αγωνιστής, μελετάται, ως συνοδό φάρμακο στην υπαραχνοειδή αναισθησία.

**Σκοπός:** Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι να εξετάσει και να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της δεξμεδετομιδίνης, χορηγούμενης υπαραχνοειδώς, ως συνοδό φάρμακο, και χορηγούμενης ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση, μαζί με υπαραχνοειδή αναισθησία, σε ολική αρθροπλαστική γόνατος.

**Μεθοδολογία:** Πρόκειται για μία διπλή τυφλή προοπτική μελέτη, μεταξύ 60 ασθενών, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος, υπό υπαραχνοειδή αναισθησία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες. Η ομάδα ελέγχου (ConG) έλαβε 3 ml λεβοβουπιβακαΐνης 0,5% (15 mg) + 0,5 ml N/S 0,9 %, υπαραχνοειδώς. Η δεύτερη Ομάδα (DexSub) έλαβε 3 ml λεβοβουπιβακαΐνης 0,5 % (15 mg) + δεξμεδετομιδίνη (5γ) + N/S 0,9 %, υπαραχνοειδώς και η τρίτη ομάδα (DexIV) έλαβε 3 ml λεβοβουπιβακαΐνης 0,5 % (15 mg) + 0,5 ml N/S 0,9 %, υπαραχνοειδώς και δεξμεδετομιδίνη ενδοφλεβίως, σε δόση φόρτισης 1γ/kg στη συνέχεια σε συνεχή έγχυση (0,25γ/kg/hr). Καταγράφησαν η έναρξη και η διάρκεια του αισθητικού και του κινητικού αποκλεισμού, η διάρκεια της αναλγησίας μετεγχειρητικά και η αρτηριακή πίεση και οι σφύξεις διεγχειρητικά.

**Αποτελέσματα:** Η ομάδα (DEXIV) είχε πιο γρήγορη έναρξη αισθητικού αποκλεισμού ( $p < 0,005$ ). Η ομάδα (DEXSub) είχε τη μεγαλύτερη διάρκεια αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού ( $p < 0,005$ ). Η διάρκεια αναλγησίας ήταν μεγαλύτερη στις ομάδες (DEXSub) και (DEXIV) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα (DEXSub) τη είχε μεγαλύτερη διάρκεια μετεγχειρητικής αναλγησίας ( $p < 0,005$ ) και αποτελεσματικότερη τις 3 πρώτες ώρες μετεγχειρητικά ( $p < 0,005$ ). Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αιμοδυναμική σταθερότητα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Συμπεράσματα:** Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει τόσο την ασφάλεια όσο και την αποτελεσματικότητα της χρήσης της δεξμεδετομιδίνης για την επίτευξη μετεγχειρητικής αναλγησίας, χορηγούμενης ενδοφλεβίως και υπαραχνοειδώς. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, θα είχε η

μελέτη του συνδυασμού της χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης ενδοφλεβίως με άλλα συνοδά φάρμακα, στο πλαίσιο της πολυπαραγοντικής αναλγησίας.

## ABSTRACT

**Introduction:** A lot of adjuvants (eg. morphine, fentanyl, clonidine, ketamine) have been used in anaesthetic practice, for improvement of perioperative analgesia following spinal anaesthesia. Nevertheless, each adjuvant has its associated side-effects. Thus, research for an effective adjuvant pursues. Recently, dexmedetomidine, a highly selective alpha-2 adrenergic receptor agonist, is being studied as an adjuvant in intrathecal anesthesia.

**Aims:** Our study aims to examine and compare the efficacy and safety of intrathecal dexmedetomidine as an adjuvant in spinal anaesthesia and intravenous administration with continuous infusion, coupled with intrathecal anesthesia, in Total Knee Arthroplasty (TKA) procedures.

**Methods:** It was a double-blind, prospective study among 60 patients undergoing TKA under spinal anaesthesia distributed in three groups: Control Group received 3 ml of levobupivacaine 0,5% (15 mg) + 0,5 ml N/S 0,9 %, intrathecally. DEXSub group received 3 ml levobupivacaine 0,5 % (15 mg) + dexmedetomidine (5g) + N/S 0,9 %, intrathecally and DEXIV group received 3 ml levobupivacaine 0,5 % (15 mg) + 0,5 ml N/S 0,9 %, intrathecally and dexmedetomidine i.v, with a loading dose (1 $\mu$ /kg) and then in continuous infusion (0,25 $\mu$ /kg/hr). Onset and duration of sensory and motor block, postoperative analgesia duration and intraoperative arterial pressure and heart rate were recorded.

**Results:** The DEXIV group had faster onset of sensory block ( $p < 0,005$ ). DEXSub group presented with longer duration of sensory and motor block ( $p < 0,005$ ). Both DEX groups presented with longer duration of analgesia ( $p < 0,005$ ). The DEXSub group had the longest duration of postoperative analgesia, most effective for the 3 first hour post-operatively ( $p < 0,005$ ). All patients presented hemodynamic stability. No adverse effects were recorded.

**Conclusions:** The present study not only proves dexmedetomidine's efficacy with regard to post-operative analgesia but also its safety in intrathecal and i.v administration, as an adjuvant in TKA. It would be interesting to study the combination of i.v dexmedetomidine's administration with other adjuvants intrathecally, as part of an effective multimodal strategy.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Miller, RD. Miller's Anesthesia. New York: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005. Print.
2. Moucha CS, Weiser MC, Levin EJ. Current Strategies in Anesthesia and Analgesia for Total Knee Arthroplasty. JAAOS - J Am Acad Orthop Surg [Internet]. 2016;24(2). Available from:[https://journals.lww.com/jaaos/Fulltext/2016/02000/Current\\_Strategies\\_in\\_Anesthesia\\_and\\_Analgesia\\_for.2.aspx](https://journals.lww.com/jaaos/Fulltext/2016/02000/Current_Strategies_in_Anesthesia_and_Analgesia_for.2.aspx)
3. Turnbull ZA, Sastow D, Giambrone GP, Tedore T. Anesthesia for the patient undergoing total knee replacement: current status and future prospects. Local Reg Anesth [Internet]. Dove Medical Press; 2017 Mar 8;10:1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331362>
4. Drew JM, Neilio J, Kunze L. Contemporary Perioperative Analgesia in Total Knee Arthroplasty: Multimodal Protocols, Regional Anesthesia, and Peripheral Nerve Blockade. J Knee Surg [Internet]. 2018;31(7):600–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29514376>
5. Macfarlane AJR, Arun Prasad G, Chan VWS, Brull R. Does Regional Anesthesia Improve Outcome After Total Knee Arthroplasty? Clin Orthop Relat Res [Internet]. 2009;467(9):2379. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0666-9>
6. Varaday SS. Subarachnoid Spinal Block [Internet]. Aug 28 2018. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2000841-overview>
7. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Mendoza-Lattes S, Callaghan JJ. Differences in Short-Term Complications Between Spinal and General Anesthesia for Primary

Total Knee Arthroplasty. JBJS [Internet]. 2013;95(3). Available from: [https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2013/02060/Differences\\_in\\_Short\\_Term\\_Complications\\_Between.1.aspx](https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2013/02060/Differences_in_Short_Term_Complications_Between.1.aspx)

8. Rantasalo MT, Palanne R, Juutilainen K, Kairaluoma P, Linko R, Reponen E, et al. Randomised controlled study comparing general and spinal anaesthesia with and without a tourniquet on the outcomes of total knee arthroplasty: study protocol. BMJ Open [Internet]. 2018 Dec 1;8(12):e025546. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/8/12/e025546.abstract>
9. Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων. Δεξμεδετομιδίνη, Απεικόνιση μορίου (2D) [Internet]. 2019. Available from: <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/dexmedetomidine>
10. Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων. Δεξμεδετομιδίνη. Δραστική ουσία - Γενικές πληροφορίες [Internet]. 2019. Available from: <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/dexmedetomidine>
11. Φύλλο οδηγιών DEXDOR. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dexdor-epar-product-information\\_el.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dexdor-epar-product-information_el.pdf)
12. Kim KH. Safe Sedation and Hypnosis using Dexmedetomidine for Minimally Invasive Spine Surgery in a Prone Position. Korean J Pain [Internet]. 2014/10/01. The Korean Pain Society; 2014 Oct;27(4):313–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25317279>
13. Qiu H, Sun Z, Shadhiya F, Arulthas R, Priya GV, Christopher P, et al. The influence of dexmedetomidine on remifentanyl-induced hyperalgesia and the sex differences. Exp Ther Med [Internet]. 2018/08/22. D.A. Spandidos; 2018 Oct;16(4):3596–602. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30233714>

14. Kruger P. Dexmedetomidine in sedation. South African J Anaesth Analg [Internet]. 2010 Jan 1;16(1):101–3. Available from: <https://doi.org/10.1080/22201173.2010.10872648>
15. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2017 Aug;56(8):893–913. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0507-7>
16. Seop Chang Y, Kim J-E, Sung T-Y. Low-dose Bupivacaine with Dexmedetomidine Prevents Hypotension After Spinal Anesthesia. Vol. 9, The Open Anesthesiology Journal. 2015. 39-45 p. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/288685514\\_Low-dose\\_Bupivacaine\\_with\\_Dexmedetomidine\\_Prevents\\_Hypotension\\_After\\_Spinal\\_Anesthesia](https://www.researchgate.net/publication/288685514_Low-dose_Bupivacaine_with_Dexmedetomidine_Prevents_Hypotension_After_Spinal_Anesthesia)
17. Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. Br J Anaesth [Internet]. 2015 Aug 1;115(2):171–82. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aev226>
18. Cattano D, Lam NC, Ferrario L, et al. Dexmedetomidine versus Remifentanyl for Sedation during Awake Fiberoptic Intubation. Anesthesiol Res Pract [Internet]. 2012;2012(Article ID 753107):7. Available from: [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)31190-X/fulltext](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)31190-X/fulltext)
19. Gerlach AT, Murphy C V. Sedation with dexmedetomidine in the intensive care setting. Open Access Emerg Med [Internet]. 2011 Nov 10;3:77–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147855>

20. Berkenbosch J, Tobias J. Development of bradycardia during sedation with dexmedetomidine in an infant concurrently receiving digoxin. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 4(2):203–5. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00130478-200304000-00009>
21. Stuart G, Roberts M. Dexmedetomidine in paediatric anaesthesia and intensive care. *Anaesthesia tutorial of the week* 293. Sept 2013. Available from: <https://www.aagbi.org/sites/default/files/293%20Dexmedetomidine%20in%20Paediatric%20Anaesthesia%20and%20Intensive%20Care.pdf>
22. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in Current Anaesthesia Practice- A Review [Internet]. Vol. 8, *J Clin Diagn Res*. p. GE01-4. Available from: [http://www.jcdr.net/back\\_issues.asp?issn=0973-709x&year=2014&month=October&volume=8&issue=10&page=GE01-GE04&id=4946](http://www.jcdr.net/back_issues.asp?issn=0973-709x&year=2014&month=October&volume=8&issue=10&page=GE01-GE04&id=4946)
23. Kumar P, Priya K, Kirti S, Johar S, Singh V. Dexmedetomidine Supported Office Based Genioplasty: A Pilot Study. *J Maxillofac Oral Surg* [Internet]. 2015/01/06. 2015 Sep;14(3):750–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225072>
24. Shi C, Jin J, Pan Q, Song S, Li K, Ma J, et al. Intraoperative use of dexmedetomidine promotes postoperative sleep and recovery following radical mastectomy under general anesthesia. *Oncotarget* [Internet]. 2017 May 24;8(45):79397–403. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29108318>
25. Fan W, Xue H, Sun Y, Yang H, Zhang J, Li G, et al. Dexmedetomidine Improves Postoperative Patient-Controlled Analgesia following Radical Mastectomy [Internet]. Vol. 8, *Frontiers in Pharmacology* 2017. p. 250. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00250>



26. Gao Y, Deng X, Yuan H, Leng Y, Zhang T, Xu X, et al. Patient-controlled Intravenous Analgesia With Combination of Dexmedetomidine and Sufentanil on Patients After Abdominal Operation: A Prospective, Randomized, Controlled, Blinded, Multicenter Clinical Study. *Clin J Pain* [Internet]. 2017/06/16. 2018 Feb;34(2):155–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28654556>
27. Jain G, Bansal P, Ahmad B, Singh DK, Yadav G. Effect of the perioperative infusion of dexmedetomidine on chronic pain after breast surgery. *Indian J Palliat Care* [Internet]. 2012;18(1):45–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22837611>
28. Ismail EA, Sayed JA, Bakri MH, Mahfouz RZ. Comparison of intrathecal versus intra-articular dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine on postoperative pain following knee arthroscopy: a randomized clinical trial. *Korean J Pain* [Internet]. 2017/03/31. 2017 Apr;30(2):134–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28416997>
29. Liang F, Liu M, Fu X, Zhou X, Chen P, Han F. Dexmedetomidine attenuates neuropathic pain in chronic constriction injury by suppressing NR2B, NF- $\kappa$ B, and iNOS activation. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc* [Internet]. 2017/04/28. 2017 May;25(4):649–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28579906>
30. Yeo J, Park S. Effect of dexmedetomidine on the development of mechanical allodynia and central sensitization in chronic post-ischemia pain rats. *J Pain Res* [Internet]. 2018 Nov 27;11:3025–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30568483>
31. Cohen AE, Bennett SL. Oral transmucosal administration of dexmedetomidine for sedation in 4 dogs. *Can Vet J = La Rev Vet Can* [Internet]. 2015

Nov;56(11):1144–8. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538668>

32. Kumar L, Kumar A, Panikkaveetil R, Vasu BK, Rajan S, Nair SG. Efficacy of intranasal dexmedetomidine versus oral midazolam for paediatric premedication. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2017 Feb;61(2):125–30. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28250480>
33. Wei K, Huang SY, Deng J, K. W, S. H. Dexmedetomidine in pediatric intravenous general anesthesia without tracheal intubation. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(5):4891-4897. Available from:  
<http://www.ijcem.com/files/ijcem0077123.pdf>
34. Schwartz LI, Twite M, Gulack B, Hill K, Kim S, Vener DF. The Perioperative Use of Dexmedetomidine in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease: An Analysis from the Congenital Cardiac Anesthesia Society-Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Disease Database. *Anesth Analg* [Internet]. 2016;123(3). Available from: [https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2016/09000/The Perioperative Use of Dexmedetomidine in .24.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2016/09000/The_Periooperative_Use_of_Dexmedetomidine_in_24.aspx)
35. Patel CR, Engineer SR, Shah BJ, Madhu S. The effect of dexmedetomidine continuous infusion as an adjuvant to general anesthesia on sevoflurane requirements: A study based on entropy analysis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2013;29(3):318–22. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106354>
36. Sharma P, Gombar S, Ahuja V, Jain A, Dalal U. Sevoflurane sparing effect of dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2017;33(4):496–502. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29416243>

37. Muniyappa RB, Rajappa GC, Govindswamy S, Thamanna PP. Effect of dexmedetomidine bolus dose on isoflurane consumption in surgical patients under general anesthesia. *Anesth essays Res* [Internet]. 2016;10(3):649–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27746567>
38. Sayed E, Yassen KA. Intraoperative effect of dexmedetomidine infusion during living donor liver transplantation: A randomized control trial. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2016;10(3):288–94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27375383>
39. Wang C, Liu S, Han C, Yu M, Hu Y, Liu C. Effect and placental transfer of dexmedetomidine during caesarean section under epidural anaesthesia. *J Int Med Res* [Internet]. 2017/04/28. 2017 Jun;45(3):964–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28449631>
40. Goyal S, Gupta KK, Mahajan V. A Comparative Evaluation of Intravenous Dexmedetomidine and Fentanyl in Breast Cancer Surgery: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *Anesth essays Res* [Internet]. 2017;11(3):611–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28928557>
41. Murthy VSSN, Hari Kiran Verma N, Acharya A. A randomised prospective comparative study of evaluation of dexmedetomidine an adjuvant to ropivacaine for ultrasound guided supraclavicular block. *Int J Clin Trials*; Vol 5, No 3 July-September 2018 [Internet]. 2018 Jul 24; Available from: <https://www.ijclinicaltrials.com/index.php/ijct/article/view/281>
42. Halder S, Das A, Mandal D, Chandra M, Ray S, Biswas MR, et al. Effect of different doses of dexmedetomidine as adjuvant in bupivacaine -induced subarachnoid block for traumatized lower limb orthopaedic surgery: a prospective, double-blinded and randomized controlled study. *J Clin Diagn Res*

- [Internet]. 2014/11/20. 2014 Nov;8(11):GC01-GC6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584237>
43. Marhofer D, Kettner SC, Marhofer P, Pils S, Weber M, Zeitlinger M. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study. *Br J Anaesth* [Internet]. Elsevier; 2013 Mar 1;110(3):438–42. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aes400>
  44. Dolma L, Salhotra R, Rautela RS, Banerjee A. Isobaric ropivacaine with or without dexmedetomidine for surgery of neck femur fracture under subarachnoid block. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2018;34:518-23 [Internet]. Available from : <http://www.joacp.org/article.asp?issn=0970-9185;year=2018;volume=34;issue=4;spage=518;epage=523;aulast=Dolma>
  45. Hong J-Y, Kim Wo, Yoon Y, Choi Y, Kim S-H, Kil HK. Effects of intravenous dexmedetomidine on low-dose bupivacaine spinal anaesthesia in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2012 Mar 1;56(3):382–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02614.x>
  46. Suthar O, Sethi P, Sharma UD. Comparison of dexmedetomidine and clonidine as an adjuvant to intrathecal bupivacaine in lower limb surgery: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Anaesth Pain & Intensive Care* [Internet]. 2015;18(2):149-54. Available from: <http://www.apicareonline.com/oldsite/comparison-of-dexmedetomidine-and-clonidine-as-an-adjuvant-to-intrathecal-bupivacaine-in-lower-limb-surgery-a-randomised-double-blind-placebo-controlled-trial>
  47. Nagoshi M, Reddy S, Bell M, Cresencia A, Margolis R, Wetzel R, et al. Low-dose dexmedetomidine as an adjuvant to propofol infusion for children in MRI: A double-cohort study. *Pediatr Anesth* [Internet]. 2018 Jul 1;28(7):639–46. Available from: <https://doi.org/10.1111/pan.13400>

48. Staikou C, Paraskeva A. The effects of intrathecal and systemic adjuvants on subarachnoid block. *Minerva Anesthesiol* [Internet]. 2014 Jan;80(1):96-112. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839318>
49. Li C, Qu J. Efficacy of dexmedetomidine for pain management in knee arthroscopy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Oct 27;96(43):e7938–e7938. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29068980>
50. Wang C, Zhang H, Fu Q. Effective dose of dexmedetomidine as an adjuvant sedative to peripheral nerve blockade in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2018 Jul 1;62(6):848–56. Available from: <https://doi.org/10.1111/aas.13087>
51. Goyal R, Mittal G, Yadav AK, Sethi R, Chattopadhyay A. Adductor canal block for post-operative analgesia after simultaneous bilateral total knee replacement: A randomised controlled trial to study the effect of addition of dexmedetomidine to ropivacaine. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2017 Nov;61(11):903–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217856>
52. Donaldson AJ, Thomson HE, Harper NJ, Kenny NW. Bone cement implantation syndrome. *Br J Anaesth*. 2009;102:18. <https://doi.org/10.1093/bja/aen328>
53. Bedder MD, Kozody R, Palahniuk RJ, Cumming MO, Pucci WR. Clonidine prolongs canine tetracaine spinal anaesthesia. *Can Anaesth Soc J*. 1986 Sep;33(5):591-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217856>
54. [James C. Eisenach, MD](#); [Marc De Kock, MD](#); [Walter Klimscha, MD](#)  
 $\alpha^2$ -Adrenergic Agonists for Regional Anesthesia: A Clinical Review of Clonidine (1984 - 1995). *Anesthesiology* 9 1996, Vol.85, 655-674. doi:

55. [Eija Kalso](#), [Lesley Smith](#), +1 author [Ronald A. Moore](#). No pain, no game: Clinical excellence and scientific rigour-lessons learned from IA morphine. Published in Pain 2002. DOI:[10.1016/S0304-3959\(02\)00019-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00019-2)
56. [Vadivelu N<sup>1</sup>](#), [Mitra S](#), [Hines RL](#). Peripheral opioid receptor agonists for analgesia: a comprehensive review. [J Opioid Manag](#). 2011 Jan-Feb;7(1):55-68.
57. [Kehlet H<sup>1</sup>](#), [Holte K](#). Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. [Br J Anaesth](#). 2001 Jul;87(1):62-72.
58. [Macrae WA<sup>1</sup>](#). Chronic pain after surgery. [Br J Anaesth](#). 2001 Jul;87(1):88-98.
59. ESRA GUIDELINES PAIN MANAGEMENT 2012
60. Chen CH, Tang ST, Chen CH. Meta-analysis of cultural differences in Western and Asian patient-perceived barriers to managing cancer pain. [Palliat Med](#). 2012;26:206–21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474622>
61. Lévy I. La douleur : signification, expression, syndrome méditerranéen. [Rev Int soins palliatifs](#) [Internet]. 2013;28(4):215–9. Available from: [https://www.cairn.info/load\\_pdf.php?ID\\_ARTICLE=INKA\\_134\\_0215](https://www.cairn.info/load_pdf.php?ID_ARTICLE=INKA_134_0215)
62. Dedeli O, Kaptan G. Spirituality and Religion in Pain and Pain Management. [Heal Psychol Res](#) [Internet]. 2013 Sep 23;1(3):e29–e29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26973914>
63. Lewis M, Ramsay D, Kawakami K. Differences between Japanese infants and Caucasian American infants in behavioral and cortisol response to inoculation. [Child Development](#). 1993;64(6):1722–1731. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8112115>
64. [Ramsay MA](#), [Savege TM](#), [Simpson BR](#), [Goodwin R](#). Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. [Br Med J](#). 1974 Jun 22;2(5920):656-9.

65. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. F1000Research [Internet]. 2017 Jul 4;6:1054. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28713565>

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### I. Πίνακας Ανεπιθύμητων ενεργειών της Δεξμεδετομιδίνης (11).

	<u>Πολύ συχνές</u>	<u>Συχνές</u>	<u>Όχι συχνές</u>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία	Μεταβολική οξέωση, υπολευκοματιναιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διέγερση	Ψευδαισθήσεις
Καρδιακές διαταραχές	Βραδυκαρδία	Ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου, ταχυκαρδία	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού, καρδιακή παροχή μειωμένη
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση, υπέρταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Αναπνευστική καταστολή		Δύσπνοια, άπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Ναυτία, έμετος, ξηροστομία	Διάταση της κοιλίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			(όχι γνωστες)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Σύνδρομο απόσυρσης, υπερθερμία	Φάρμακο μη αποτελεσματικό, δίψα



