



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**

Α΄ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Βαθιά καταστολή
για ενδοσκοπική χολαγγειοπαγκρεατογραφία
με ή χωρίς τη χρήση οπιοειδών**

**Ιωάννα Π. Ιατρέλλη
Ιατρός Αναισθησιολόγος**

ΑΘΗΝΑ

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2021



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

**SCHOOL OF HEALTH SCIENCES-SCHOOL OF MEDICINE
DEPARTMENT OF SURGERY**

1ST DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY- “ARETAIEIO” HOSPITAL

PhD THESIS

**Deep sedation
for endoscopic cholangiopancreatography
with or without opioids**

**Ioanna P. Iatrelli
Anesthesiologist**

ATHENS

APRIL 2021

ΕΞΕΛΙΞΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία κατάθεσης αιτήσεως για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής 20/12/20

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής 23/03/2011

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ:

Αργυρώ Φασουλάκη: Ομότιμος Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

Μέλη: **Ανδρέας Πολυδώρου:** Καθηγητής Χειρουργικής

Άντεια Παρασκευά: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 20/05/2011

Ημερομηνία Κατάθεσης Α Έκθεσης Προόδου: 02-03-2012

Ημερομηνία Κατάθεσης Β Έκθεσης Προόδου: 24-05-13

Ημερομηνία Κατάθεσης Γ Έκθεσης Προόδου: 10-01-2018

Ημερομηνία Κατάθεσης της Διδακτορικής Διατριβής: 29-10-2020

Ημερομηνία υποστήριξης της Διδακτορικής Διατριβής: 22-04-2021

Προέδρος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ: Καθηγητής ΠΕΤΡΟΣ Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Η ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΑΡΓΥΡΩ ΦΑΣΟΥΛΑΚΗ:

Ομότιμος Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας (Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)

2. ΑΝΔΡΕΑΣ ΠΟΛΥΔΩΡΟΥ:

Καθηγητής Χειρουργικής

3. ΑΝΤΕΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑ:

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

4. ΚΑΣΣΙΑΝΗ ΘΕΟΔΩΡΑΚΗ:

Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

5. ΑΘΑΝΑΣΙΑ ΤΣΑΡΟΥΧΑ-ΔΗΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΥ:

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

6. ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΒΕΖΑΚΗΣ:

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής

7. ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΜΠΑΤΙΣΤΑΚΗ:

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

απονέμεται ο βαθμός **ΑΡΙΣΤΑ**

Βαθμός με τον οποίο έγινε αποδεκτή η διατριβή: **ΑΡΙΣΤΑ**

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι αποδέχεται τις γνώμες του συγγραφέα.

(Νόμος 5343/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2).

ΟΡΚΟΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ὈΜΝΥΜΙ ΔΙΟΛΛΩΝΑ ΗΙΤΡΟΝ
ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΔΟΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΧΕΙΔΟΝ ΚΑΙ
ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ
ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΘΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΤΗΣ
ΑΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΧΗΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ
ΚΑΙ ΒΙΟΝ ΚΟΙΝΩΣΑΣ ΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ
ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ
ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΖ ΟΥΤΕΟΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ

ΙΣΩΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΘΗΣ
ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΞΗΣ
ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ
ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΝ ΕΜΕ ΔΙΔΑΧΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕ
ΓΡΑΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΟΑΛΛΟ
ΔΕΟΝΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗ ΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΝΟΝΩΝ
ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΘΑΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΔΔΙ
ΚΙΗ ΕΙΡΞΕΙΝ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΒΟΗΓΗΣΟΜΑΙ ΖΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΘΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ
ΑΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥΤΕ ΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
ΕΡΓΑ ΤΗΣΙ ΑΝΘΡΑΣΙ ΠΡΗΖΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
ΕΣΙΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ
ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΘΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙ
ΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥ
ΦΕΡΩΝΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ ΔΑ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΔΩ Η Α
ΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΔΗΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΔΑΕΕΣΘΑΙ ΕΖΩΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
ΠΟΚΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΖΥΓΧΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΟΔΙ ΚΑΙ ΒΙΟΝ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ
ΔΙΕΙ ΧΡΟΜΟΝ ΠΑΡΑ ΒΔΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ
ΤΟΝ ΤΕ ΩΝ

ΟΡΚΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ

«Ἐπειδὴ ἡ διάσημος τῶν Ἱατρῶν Σχολή, τοῦ Πρυτάνεως ἐπινεύσαντος ἐς τοὺς ἑαυτοῖς διδάκτορας δοκιμάσαι με καταξίωσιν, αὐτὴ τε καὶ τῆ Πρυτανική δημοσία τῆνδε δίδωμι πίστιν. Ἠγήσθε με τοὺς διδάξαντας με ταύτην τὴν τέχνην, ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, τῆ δε τέχνη μηδαμὴ ἐπ' ευμαρίῃ χρῆσεσθαι τῆ ἑμαυτοῦ ἐν τῷ βίῳ, ἀλλ' εἰς δόξαν θεοῦ καὶ ἀνθρώπων σωτηρίην καὶ τῆς πίστεως αὐτῆς τιμὴν τε καὶ ὄνησιν παν με ὅ,τι ἱητροῦ ἔργον ἐστί, πιστῶς καὶ ἀκριβῶς κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν τῆν ἐμὴν ἐπιτελέων, τοῖσι δε νοσέουσιν, ἦν τε πλούσιοι τυχῶσιν ὄντες ἦν τε πένητες, ὁμοίῃ σπουδῇ τῆν ἐκ τέχνης ἐπαγινέων ἐπικουρίην μηδέ, παραβόλως ἀποπειρώμενος τῆν τεο ζόην ἀποκυβεύσειν μηδ' τητρεύσειν ἐπὶ χρηματισμῷ ἢ φάτιος ἡμέρω. Ἐς οἰκίας δε οκόσας ἀν εσίω, ἐσελεήσεσθαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης. Ἀ δ' ἀν ἐν θεραπευτῆ ἢ ἰδῶ ἢ ἀκούσω ἢ καὶ ἀνευ θεραπευτῆς κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἄ μη μήποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσεσθαι ἀρρητὰ ἠγευμένος τα τοιαύτα, τῆς δε τέχνης ἐπιμελήσεσθαι κατὰ δύναμιν σπουδῆν πλείστην ποιευμένος ἀκριβῶσαι ταύτης τα θέσμια. Τοῖσι δε ὁμοτέχνοισι φιλόφρονα καὶ φιλόανθρωπον ἑμαυτὸν αἰεὶ παρέξειν καὶ σφέας ἀδελφοῖσιν ἴσον ἐπικρινέειν ἀρρεσι πάν σφι προθύμως συμβαλλόμενος ἐξ ὅτεο ἀν ὠελίῃ γένοιτο τοῖσι κάμνουσι. Ταύτην μοι τῆν ἐπαγγελίην ἐπιτελέα ποιέοντι εἴῃ ἐπαύρασθαι βίου καὶ τέχνης καὶ Θεὸν κτήσασθαι ἀρηγόνα, παραβαίνοντι δε τανάντια τουτέων».

**Στους γονείς μου, που με έμαθαν να αγωνίζομαι
και να θέτω στόχους.
Στον Κωνσταντίνο**

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΝΕΙΩΜΑ

Της

Ιατρού Ιωάννας Π. Ιατρέλλη

Διδάκτορα της Ιατρικής Σχολής

Του Πανεπιστημίου Αθηνών

<u>A. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ</u>	
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:	ΙΑΤΡΕΛΛΗ Π. ΙΩΑΝΝΑ
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	ΜΥΤΙΛΗΝΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΑΧΥΔΡΟΜΕΙΟΥ:	iatrellioanna@gmail.com
<u>B. ΣΠΟΥΔΕΣ</u>	
1981	Αποφοίτησα από το Λύκειο Μυτιλήνης με βαθμό Άριστα (19 & 11/13).
1981 – 1987	Φοίτησα στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών (Εισάχθηκα κατόπιν Πανελλήνιων Εισαγωγικών Εξετάσεων.)
1984-1986	Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Α΄ Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών.-Δίπλωμα Παρακολούθησης.
1986	Σπουδές στο Πανεπιστήμιο Hahnemann University School of Medicine στην Αμερική, όπου συμμετείχα στις δραστηριότητες της Χειρουργικής κλινικής του Νοσοκομείου Monmouth Medical Center στο NEW JERSEY υπό την επίβλεψη του Professor of Surgery Cyril. S. ARVANITIS.
1986	Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Ρευματολογίας.
1987-1991	Ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας στο Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά.
1 ^{ος} /1992	Λήψη Τίτλου Ειδικότητας Αναισθησιολογίας (ΥΓ. 212136/23-1-1992).

Γ. ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

11 ^{ος} /1994-9 ^{ος} /1995	Εξειδίκευση στην Εντατικολογία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά.
11 ^{ος} /00 & 12 ^{ος} /01	Βασική και Εξειδικευμένη Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (Ε.Ε.Κ.Α.Α.).
11/00&12/00	Συνεχιζόμενη Εκπαίδευση στην Αναισθησιολογία.

Δ. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Άριστη γνώση της Αγγλικής γλώσσας.

Μέτρια γνώση Γαλλικής γλώσσας.

Ε. ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΡΤΗΣΗ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ- ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΩΝ - ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑ

26-29 Σεπτεμβρίου 2019	Κλινικό Φροντιστήριο «Neurostimulation» στα πλαίσια του 19 ^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής. στα Ιωάννινα.
30-31 Μαρτίου 2019	Κλινικό Φροντιστήριο προσομοίωσης μη τεχνικών δεξιοτήτων: «Βελτιώνοντας την Ασφάλεια στις Δομές Υγείας». Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης.
20-23 Σεπτεμβρίου 2018	Κλινικό Φροντιστήριο «Περιεγχειρητική διαχείριση αιμορραγίας & αιμόστασης». Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.
20-23 Σεπτεμβρίου 2018	Κλινικό Φροντιστήριο «Εισαγωγή στην εικονική προσομοίωση στην Ελλάδα», στα πλαίσια του 15ου Συνέδριο Αναισθησιολογίας & Εντατικής Ιατρικής.
19-20 Σεπτεμβρίου 2013	Σεμινάριο Ιατρικής Προσομοίωσης με Θέμα «Ο καρδιοπαθής Ασθενής» υπό την Αιγίδα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων -Κέντρο Ιατρικής Προσομοίωσης της Αναισθησιολογικής Κλινικής.
16-17 February 2012	Networks in Anaesthesiology Forum. Barcelona, Spain.
13 Μαΐου 2011	Κλινικό Φροντιστήριο «Διαχείριση Νευρομυϊκού αποκλεισμού». Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αλεξανδρούπολης.
23-26 Σεπτεμβρίου 2010	Κλινικό Φροντιστήριο «Αποκλεισμοί Άνω και Κάτω Άκρου με χρήση Νευροδιεγέρτη» που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του 11ο Πανελλήνιο Συνεδρίου Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής.
23-26 Σεπτεμβρίου 2010	Κλινικό Φροντιστήριο «Αποκλεισμοί Άνω Άκρου με Υπερήχους σε Πρόπλασμα-Αποκλεισμοί Κάτω Άκρου με Υπερήχους σε Μοντέλο» που

	πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του 11ο Πανελληνίου Συνεδρίου Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής
23-26 Σεπτεμβρίου 2010	Κλινικό Φροντιστήριο «Αποκλεισμοί Άνω και Κάτω Άκρου με χρήση Νευροδιεγέρτη» που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του 11ο Πανελληνίου Συνεδρίου Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής.
23-26 Σεπτεμβρίου 2010	Κλινικό Φροντιστήριο «Παρεμβατικές Τεχνικές στη Θεραπεία Πόνου σε Πρόπλασμα» που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του 11ο Πανελληνίου Συνεδρίου Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής.
15-16 Απριλίου 2005	Διήμερη Συνεχιζόμενη Εκπαίδευση στην Αναισθησιολογία υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης F.E.E.A (Fondation Europeenee d'Enseignement en Anesthesiologie) Β Κύκλος.
16-17 Φεβρουαρίου 2002	Εκπαίδευση στις ενδοεπιδερμικές δοκιμασίες και την in vitro διάγνωση των Ωτορινολαρυγγολογικών Αλλεργικών Παθήσεων, καθώς και στην διάγνωση και αντιμετώπιση του ροχαλητού και της Υπνικής Άπνοιας.
17-18 Φεβρουαρίου 2001	Διήμερο Σεμινάριο «Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης» της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (Ε.Ε.Κ.Α.Α.).
11 ^{ος} /00 & 12 ^{ος} /01	Βασική και Εξειδικευμένη Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (Ε.Ε.Κ.Α.Α.).
11/00&12/00	Σεμινάρια Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Αναισθησιολογία της C.E.E.A. (Committee for European Education in Anaesthesiology).

ΣΤ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

23/12/87-24/02/92	Τέσσερα έτη Άσκηση στην Αναισθησιολογία στο Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά.
1/6/88-30/11/88	Έξι μήνες Άσκηση στην Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθήνας.
15/5/89-15/8/89	Τρεις μήνες Άσκηση στην Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ευαγγελισμός».
18/04/91-18/07/91	Τρεις μήνες Άσκηση στην Αναισθησία στη Νευροχειρουργική στο Νοσοκομείο «Μεταξά».
20/08/91-20/11/91	Τρεις μήνες Άσκηση στην Αναισθησία στην Θωρακοχειρουργική στο Νοσοκομείο «Μεταξά».
17/09/90-17/03/91	Έξι μήνες Άσκηση στην Μ.Ε.Θ. στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αρεταίειο.
25/02/92-22/07/93	Δεκαεπτά Μήνες Ειδικευμένη Βοηθός στο Αναισθησιολογικό Τμήμα του Τζανείου Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά.

23/07/93-22/07/94	Εξειδίκευση στη Μ.Ε.Θ. του Τζανείου Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά στα πλαίσια της Εκπλήρωσης της υποχρεωτικής Υπηρεσίας Υπαίθρου μετά τη λήψη ειδικότητας.
23/07/94-31/10/94	Τρίμηνη Παράταση της Παραμονής μου στην παραπάνω θέση.
31/08/93-13/03/94	Στο Αναισθησιολογικό Τμήμα του 6 ^{ου} Θεραπευτηρίου Νοσοκομείου του Ι.Κ.Α. με σύμβαση αορίστου χρόνου.
01/11/93-30/04/94	Στο Αναισθησιολογικό Τμήμα του Αρεταιείου Νοσοκομείου Αθηνών στα πλαίσια Χρηματοδοτούμενου Ερευνητικού Προγράμματος.
01/11/94-17/10/95	Εξειδίκευση στη Μ.Ε.Θ. του Τζανείου Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά.
18/09/95-09/12/96	Στο Αναισθησιολογικό Τμήμα του 3 ^{ου} Θεραπευτηρίου Νοσοκομείου του Ι.Κ.Α. με σύμβαση αορίστου χρόνου.
8 ^{ος} /93- 4 ^{ος} /96	Κάλυπτα Αναισθησιολογικά την Ιδιωτική «Μαιευτική Κλινική Σουμάκη» στον Πειραιά.
09/12/96-03/04/06	Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ στο Αναισθησιολογικό Τμήμα του Τζανείου Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά.
03/04/06-05/08/11	Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ στο Αναισθησιολογικό Τμήμα του Τζανείου Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά.
05/08/11- Σήμερα	Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. στο Αναισθησιολογικό Τμήμα του Τζανείου Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά.
01/11-07/13	Επί Δυο και Μισό έτη Στην Α' Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική Κλινική Του Αρεταιείου Νοσοκομείου Αθηνών, στην Ενδοσκοπική Μονάδα της Πανεπιστημιακής Χειρουργικής Κλινικής του Αρεταιείου Νοσοκομείου Αθηνών στα πλαίσια της Εκπονούμενης Διδακτορικής μου Διατριβής με Εκπαιδευτική Άδεια.
21/07/16-21/07/18	Δύο έτη Στην Α' Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική Κλινική Του Αρεταιείου Νοσοκομείου Αθηνών στα πλαίσια της Εκπονούμενης Διδακτορικής μου Διατριβής με Εκπαιδευτική Άδεια και έμμισθα ως Εφημερεύουσα.
11 ^{ος} /15-12 ^{ος} /17	Δύο Έτη έμμισθα στο Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας ως Ιατρός Εφημερίας και Ιατρός Συντονιστής Πεδίου στα Κέντρα Φιλοξενίας Προσφύγων-Μεταναστών.

Z. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Z. 1. ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

20 Δεκεμβρίου 2010 – 01 Οκτωβρίου 2020: Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στην Α΄ Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών θέμα: «Βαθιά καταστολή για ενδοσκοπική χολαγγειοπαγκρεατογραφία με ή χωρίς τη χρήση οπιοειδών».

22 Απριλίου 2021 : Έγκριση της ανωτέρω Διδακτορικής Διατριβής και βαθμολόγησης της με «**ΑΡΙΣΤΑ**»

Z. 2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Θέμα: «Έρευνα στην επίδραση νέων μυοχαλαρωτικών στη χρησιμοποίηση 2 ηλεκτρονικών αναρροφητήρων διαθερμίας για την εξωσωματική αφαίρεση του ήπατος με αυτομεταμόσχευση».

Ερευνητικό έργο με μίσθωση από 1-11-1993 έως 30-4-1994 με ανάθεση μετά από την υπ' αριθμ.Β2/1920/11-5-1993 απόφαση του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων και την Προεδρία της Κυβερνήσεως και η οποία εγκρίθηκε με την από 18-6-1993 απόφαση της Εφορίας του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου και πραγματοποιήθηκε στο Πειραματικό Χειρουργείο του Αρεταίειου Νοσοκομείου (σε χοίρους).

Z. 3. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Z.3.α. Συμμετοχή στην πολυκεντρική μελέτη POSE (Peri-interventional Outcome Study in the Elderly) που έγινε από την **ESA** (European Society of Anaesthesiology) **Research Group** (Ερευνητική Ομάδα της Ευρωπαϊκής Αναισθησιολογικής Εταιρίας) (Aachen, September 2017)

«Μελέτη MET-REPAIR: ReEvaluation for Perioperative cArdiac Risk. Επανεκτίμηση του περιεγχειρητικού καρδιολογικού κινδύνου: μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη.» (the MET REPAIR study) Re-evaluation of peri-operative cardiac risk (the MET REPAIR study)

Study protocol of a prospective, multicenter cohort study sponsored by the European Society of Anaesthesiology. Eckhard Mauermann, Stefan De Hert, Salome Dell-Kuster, Miodrag Filipovic, Simon Howell, Daniela Ionescu, Manfred D. Seeberger, Wojciech Szczeklik and Giovanna A.L. Lurati Buse (European Journal of Anaesthesiology 2017; 34:709–712)

Z.3.β. . Συμμετοχή στην πολυκεντρική μελέτη επισκόπησης “*Current Practice in Obstetric Anesthesia and Analgesia in Public Hospitals of Greece: A 2016 National Survey*” Chryssoula Staikou, Alexandros Makris, Kassiani Theodoraki, Athanasia Tsaroucha, Amalia

Douma Eleni Moka, Eleni Arnaoutoglou, Tilemahos Paraskevoopoulos, Ioanna Siafaka, Efi Stavropoulou, Eriphili Argyra. Balkan Medical Journal 2018;35(5):394-397.

H. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ -ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΩΝ

Έχω παρακολουθήσει:

- 57 Ελληνικά Συνέδρια- Επιστημονικές Συναντήσεις από τις οποίες συγκέντρωσα
- 131 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο (Π.Ι.Σ.)
- 16 Διεθνείς Επιστημονικές Συναντήσεις από τις οποίες συγκέντρωσα τα ακόλουθα μόρια:
- «216» CME European CME Credits (ECMEC) [(European Accreditation Council for Continuing Medical Education)]
- «15» CEPD from Royal College of Anaesthetists
- «800» UFC of Institute National d' Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) agréation
- «23» credit of American Medical Association (AMA)

Θ. ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΡΤΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Θ. 1. ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΡΤΗΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. 9th Congress of the European Pain Federation (EFIC), Vienna, Austria, 2-5 September 2015. "Effectiveness and Tolerability of Tapentadol Prolonged Release compared with prior opioid therapy for chronic knee arthritis". Mantouvalou M, Chrona E, Fountoulaki T, Iatrelli I, Palgimezi A.
2. Österreichischen Schmerzwochen der ÖSG (Αυστριακές Εβδομάδες Πόνου της Αυστριακής Εταιρείας Πόνου), Wien 25/10/2013. "High- concentration Capsaicin 8% patch Qutenza in treatment of Post-Herpetic Neuralgia". Mantouvalou M, Fraggedakis G, Nikolaidis C, Iatrelli I, Karabetian I.
3. Winter Week of The European Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy, Davos, Switzerland 29/1-3/2/2006. "Comparison of two mixtures for Postoperative epidural patient-controlled analgesia after total knee replacement arthroplasty". Pipini E, Drymiotou M, Iatrelli I.
4. 13th World Congress of Anesthesiologists PARIS 18-23/4/2004. "Internal vs external cranial cooling in patients with severe head injury". Mantouvalou M, **Iatrelli I**, Georgakis T, Agelidi M, Nikolaidis C. (S116)

5. 13th World Congress of Anesthesiologists PARIS 18-23/4/2004. "The role of laryngeal mask in difficult airway management" Mantouvalou M, **latrelli I**, Georgakis T, Agelidi M, Pavlopoulos F.(P0070)
6. 13th World Congress of Anesthesiologists PARIS 18-23/4/2004. "Laryngeal mask airway compared to cuffed oropharyngeal airway in emergency medicine" Mantouvalou M, Nikolaidis C, latrelli I.(P0072)
7. 13th World Congress of Anesthesiologists PARIS 18-23/4/2004. "The use of bispectral index analysis in evaluating the level of sedation among three groups of I.C.U. patients receiving propofol, midazolam and a combination of these two drugs". Mantouvalou M, **latrelli I**, Tselioti P, Kyriazopoulos, Ressos C.(P0090)
8. 13th World Congress of Anesthesiologists PARIS 18-23/4/2004 "Effects of cranial hypothermia in severe head injury". Mantouvalou M, **latrelli I**, Georgakis T, Agelidi M, Nikolaidis C.(P0353)
9. 13th World Congress of Anesthesiologists PARIS 18-23/4/2004. " Cerebral salt wasting syndrome in I.C.U. A case report". Mantouvalou M, **latrelli I**, Georgakis T, Tselioti P, Stefanidou A.(P1026)
10. 13th World Congress of Anesthesiologists PARIS 18-23/4/2004. "Does the temperature of levobupivacaine solution affect the spread of subarachnoid analgesia?" Mantouvalou M, **latrelli I**, Tselioti P, Georgakis T, Ressos C.(P1083)
11. Euroanaesthesia 2006, Madrid, Spain, June 3-6, 2006. "Hemodynamic stability of patients under spinal anesthesia. Comparison of two methods of volume preloading" Economou, S.; **latrelli I**, Saridou, M, Roubos P, Kadilieraki N, Georgakis T, Chatzikonstandi C, Rali S, Pavlopoulos F.
12. Euroanaesthesia 2004, Lisbon, Portugal,5–8 June 2004. "Has the prone position any effect on mechanically ventilated patients with lung fibrosis?" M Mantouvalou, **I latrelli**, T Georgakis, G Kyriazopoulos, C Nikolaidis, D Sfiras.
13. Euroanaesthesia 2004, Lisbon, Portugal,5–8 June 2004. "Acute heart failure in ICU patients. Levosimendan compared to dobutamine as drugs of choice," Mantouvalou M, latrelli I, Georgakis T, Kyriazopoulos G, Nikolaidis C, Sfiras D.
14. Euroanaesthesia 2004, Lisbon, Portugal,5–8 June 2004. "The Paratrend sensor as a tool for continuous measurement of arterial blood gases" M Mantouvalou, **I latrelli**, G Kyriazopoulos, C Nikolaidis, D Sfiras.
15. Euroanaesthesia 2003, Glasgow, Scotland, May 31- June 3. "Effects of external cranial cooling on severe head injury" Mantouvalou M, latrelli I, Nikolaidis C, Georgakis T, Roubos P, Agelidi M, Pavlopoulos F.

16. Euroanaesthesia 2003, Glasgow, Scotland, May 31- June 3. "Is there a place for cuffed oropharyngeal airway (COPA) in resuscitation-emergency medicine?" Mantouvalou M, Iatrelli I, Nikolaidis C, Tselioti A, Prekates A, Pavlopoulos F.
17. Euroanaesthesia 2003, Glasgow, Scotland, May 31- June 3. "The laryngeal mask airway in emergency medicine" Mantouvalou M, Nikolaidis C, Koufoudakis D, Iatrelli I, et al.
18. 10th Annual Meeting European Society of Anaesthesiologists and 24th European Academy of Anaesthesiology meeting, Nice France 6-9 April 2002. "Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for intrathecal anesthesia in caesarean section" Mantouvalou M, Iatrelli I, Nikolaidis C, Pavlopoulos F.
19. 10th Annual Meeting European Society of Anaesthesiologists and 24th European Academy of Anaesthesiology meeting, Nice France 6-9 April 2002. "A comparison of levobupivacaine, morphine and their combination for patient –controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery" Mantouvalou M, Iatrelli I, Nikolaidis C, Roumbos P, Pavlopoulos F.
20. 9th Annual Meeting European Society of Anaesthesiologists with the Swedish Society of Anaesthesiology; Gothenburg, Sweden, 7-10 April 2001. "The use of bispectral index analysis evaluating the level of sedation among three groups of ICU patients receiving propofol, midazolam and a combination of these two drugs" Mantouvalou M, Nikolaidis Ch, Tselioti P, Maurou E, Iatrelli I, Papadimoulis I, Prekates A.

Θ.2. ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΡΤΗΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ.

1. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής. Βραυρώνα, Αττική. 10 - 13 Σεπτεμβρίου 2020. « Αντιμετώπιση νευροπαθητικού πόνου μετά από λαπαροσκόπηση με δερματικό επίθεμα καψαΐκίνης 8%» Σαμαρά Ευ., Αλεξοπούλου Κ., Παναγιώτου Ε., Ιατρέλλη Ι., Οικονόμου Σ.
2. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Φροντίδας. Ιωάννινα 26-29 Σεπτεμβρίου 2019. «Δώδεκα μήνες επαναλειτουργίας του ιατρείου πόνου του Τζανείου Νοσοκομείου- τα πεπραγμένα μας.» Σαμαρά Ευ, Παναγιώτου Ε, Αλεξοπούλου Κ, Τσίλη Δ, Ιατρέλλη Ι.
3. 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλγολογίας. Αθήνα, στις 8-10 Νοεμβρίου 2018. «Παρουσίαση περιστατικού: Ασθενής με Συγγενή Αρθρογρύπωση που λάμβανε ΜΣΑΦ επί 28 έτη» Σαμαρά Ε, Χατζήκου Β, Ιατρέλλη Ι, Οικονόμου Στ.
4. 15^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής. Θεσσαλονίκη, 20-23 Σεπτεμβρίου 2018. «Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού: Λέμφωμα Burkitt

- Ωοθηκών που οδηγήθηκε στο χειρουργείο μιμούμενο σήψη» Σαμαρά Ε, Ιατρέλλη Ι, Αλεξοπούλου Κ, Παναγιώτου Ε, Οικονόμου Σ.
5. 15^ο Συνεδρίου Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής. Θεσσαλονίκη, 20-23 Σεπτεμβρίου 2018. «Case report: Cardiac Arrest after administration of Sugammadex as neuromuscular blockage reversal agent and full recovery from anesthesia». Σαμαρά Ε, Ιατρέλλη Ι, Αβρααμίδου Α, Αλεξοπούλου Κ, Γεωργάκης Θ.
 6. 14^ο Πανελλήνιου Συνεδρίου της Ελληνικής Γεροντολογικής και Γηριατρικής Εταιρείας, 29-31 Μαρτίου 2018. «Αναισθησία σε Υπερήλικες και Νευρογνωσιακή Έκπτωση. Συγκριτική μελέτη». Σαμαρά Ε, Ιατρέλλη Ι, Οικονόμου Στ., Γεωργάκης Θ.
 7. 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Σπονδυλικής Στήλης & 41ο Συμπόσιο «Ν.Γιαννέστρας - Π. Σμυρνής» Τμήματος Σπονδυλικής Στήλης της Ε.Ε.Χ.Ο.Τ. Αθήνα, 2-5 Νοεμβρίου 2017. «Η αξιολόγηση της ασφαλούς τοποθέτησης των διαυχενικών βιδών με τη χρήση του ηλεκτρομυογραφικού πρωτοκόλλου μονού παλμού» Παπαδόπουλος Γ, Γρίβας Θ, Πανταζή Μ, Ιατρέλλη Ι, Βυνηχάκης Γ, Λυκούρης Δ.
 8. 21^ο Συνέδριο Πανελλήνιο Αναισθησιολογίας. Ιωάννινα, 23-26 Απριλίου 2015. «Μετεγχειρητικές Βραχυπρόθεσμες και Μακροπρόθεσμες Νευρογνωσιακές Διαταραχές». Ανδρίτσος Ε, Πετροπούλου Ο, Ιατρέλλη Ι, Σκάρπος Α, Χριστοπούλου Ε, Παπαδόπουλος Γ.
 9. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Σπονδυλικής Στήλης, Λάρισα 24-26 Οκτωβρίου 2014. «Postoperative Meningitis complicating Degenerated Congenitally Spinal Lumbar Stenosis: a case report». Grivas TB, Sakelaridis N, Spyridakis P, Voutsinas D, Drimis S, Iatrelli I.
 10. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Αλεξανδρούπολη, 12-15 Μαΐου 2011. «Μελέτη της αξιοπιστίας της Προεγχειρητικής Εκτίμησης της Δύσκολης Διασωλήνωσης και Αντιμετώπιση αυτής». Οικονόμου Σ, Ιατρέλλη Ι, Γούλας Σ, Τσισπαρά Α, Κολοκούρης Β, Βαγγέλης Σ, Αβρααμίδου Α., Παυλόπουλος Φ.
 11. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Αλεξανδρούπολη, 12-15 Μαΐου 2011. «Ιππουριδική Συνδρομή μετά από αναισθησία για Ορθοπεδική Επέμβαση: παρουσίαση περίπτωσης.» Ιατρέλλη Ι, Αβρααμίδου Α, Οικονόμου Σ, Κωνσταντάκη Β, Παυλόπουλος Φ.
 12. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Αλεξανδρούπολη, 12-15 Μαΐου 2011. «Κακώθες Νευροληπτικό Σύνδρομο: παρουσίαση περιστατικού» Ιατρέλλη Ι, Σακαβέλης Κ, Οικονόμου Σ, Γούλας Σ, Παυλόπουλος Φ.
 13. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Αλεξανδρούπολη, 12-15 Μαΐου 2011. «Παροξυσμική ταχυκαρδία σε επέμβαση αμυγδαλεκτομής σε ασθενή με ελεύθερο

- καρδιολογικό ιστορικό.» Γούλας Σ, Τσισπαρά Α, Κολοκούρης Β, Οικονόμου Σ, Ιατρέλλη Ι.
14. 34^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 20-24 Μαΐου 2008. «Σύγκριση αναλγητικών αποτελεσμάτων CELECOXIB-PREGABALIN σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Οσφυϊκή Δισκεκτομή». Οικονόμου Σ, Κολοκούρης Β, Τσισπαρά Α, Ιατρέλλη Ι, Βλάχος Δ, Σακαβέλης Κ, Παυλόπουλος Φ.
 15. 34^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 20-24 Μαΐου 2008. «Μετεγχειρητική Αναλγησία σε επεμβάσεις Ολικής Αρθροπλαστικής Γόνατος». Ιατρέλλη Ι, Οικονόμου Σ, Ζωγράφου Γ, Κολοκούρης Β, Αβρααμίδου Α, Παυλόπουλος Φ.
 16. 26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 12-15 Νοεμβρίου 2008. «Συγκριτική αξιολόγηση Τραμαδόλης και Πεθιδίνης στην αντιμετώπιση του Μετεγχειρητικού Ρίγους». Ιατρέλλη Ι, Σφηκάκης Π, Βλάχος Δ, Γούλας Σ, Βαγγέλης Σ, Σακαβέλης Κ, Παυλόπουλος Φ.
 17. 26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 12-15 Νοεμβρίου 2008. «Συγκριτική αξιολόγηση του αναλγητικού αποτελέσματος Τραμαδόλης και Πεθιδίνης (με αντλία συνεχούς ΕΦ χορήγησης) σε επεμβάσεις ανοικτής χολοκυστεκτομής». Ιατρέλλη Ι, Σφηκάκης Π, Ανδρίτσος Ε, Οικονόμου Σ, Αβρααμίδου Α, Τσισπαρά Α, Παυλόπουλος Φ.
 18. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτομικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής. Λευκωσία Κύπρος 20-23 Νοεμβρίου 2008. «Συγκριτική αξιολόγηση του αναλγητικού αποτελέσματος Τραμαδόλης και Πεθιδίνης (με αντλίες συνεχούς έγχυσης) σε οσφυϊκές δισκεκτομές». Ιατρέλλη Ι, Οικονόμου Σ, Βλάχος Δ, Ανδρίτσος Ε, Βαγγέλης Σ, Κασπύρη Σ, Αβρααμίδου Α, Παυλόπουλος Φ.
 19. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτομικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής. Λευκωσία Κύπρος 20-23 Νοεμβρίου 2008. «Σύγκριση αναλγητικών αποτελεσμάτων CELECOXIB-PREGABALIN σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Νεφρεκτομή». Οικονόμου Σ, Βλάχος Δ, Ιατρέλλη Ι, Αβρααμίδου Α, Τσισπαρά Α, Κολοκούρης Β, Σακαβέλης Κ, Παυλόπουλος Φ.
 20. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτομικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής. Λευκωσία Κύπρος 20-23 Νοεμβρίου 2008. «Σύγκριση της επίδρασης της δοκιμασίας Valsava και της εφαρμογής Κρέμας Λιδοκαΐνης-Πριλοκαΐνης (EMLA) στον πόνο της φλεβοπαρακέντησης.» Οικονόμου Σ, Ιατρέλλη Ι, Γεωργάκης Θ, Βλάχος Δ, Ανδρίτσος Ε, Γούλας Σ, Δημητροπούλου Ε, Παυλόπουλος Φ.
 21. 25^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο. Αθήνα 22-26/11/2006 «Στρατηγική διεγχειρητικής αντιμετώπισης του Χειρουργικού Ασθενή που δε συναινεί στη

- Μετάγγιση Αίματος και Παραγώγων αυτού». Σφηκάκης Π, Ιατρέλλη Ι, Παύλου Σ, Αντωνίου Α, et al.
22. 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Μύκονος 11-15 Μαΐου 2005. «Προεγχειρητική ενδομυϊκή χορήγηση Phenylephrine Hydrochloride για διατήρηση καρδιαγγειακής σταθερότητας στην Υπαραχνοειδή Αναισθησία». Ζωγράφου Γ, Οικονόμου Σ, Ράλλη Σ, Ιατρέλλη Ι, Καντηλιεράκη Ν, Παυλόπουλος Φ.
 23. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πόνου. Καστοριά 12-14 Νοεμβρίου 2004. «Συνεχής ενδοφλέβια μετεγχειρητική αναλγησία σε ορθοπεδικές επεμβάσεις ασθενών που έλαβαν διεγχειρητικά Ρεμιφεντανίλη». Ιατρέλλη Ι, Ρούμπος Π, Χατζή Ε, Καντηλιεράκη Ν, Καραβά Α, et al.
 24. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Κρήτη 14-18 Μαΐου 2003. «Ο ρόλος της μέτριας εγκεφαλικής υποθερμίας στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις». Μαντουβάλου Μ, Ιατρέλλη Ι, Τσελιώτη Π, Μπουρίκης Γ, Νικολαΐδης Χ, Ρέσσος Χ, Πρεκατές Α.
 25. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Κρήτη 14-18 Μαΐου 2003. «Σύγκριση μεθόδων μείωσης της Εγκεφαλικής Θερμοκρασίας σε ασθενείς με Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση». Μαντουβάλου Μ, Ιατρέλλη Ι, Τσελιώτη Π, Μπουρίκης Γ, Νικολαΐδης Χ, et al..
 26. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Κρήτη 14-18 Μαΐου 2003. «Αναισθησιολογική αντιμετώπιση ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.). Αναισθησία με Σεβοφλουράνιο και Ρεμιφεντανίλη». Ρούμπος Π, Πιπίνη Ε, Χατζή Ε, Χατζηκωνσταντή Χ, Γεωργάκης Θ, Οικονόμου Σ, Ιατρέλλη Ι, Παυλόπουλος Φ.
 27. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής. Δελφοί, 3-5 Οκτωβρίου 2003. «Επηρεάζει η θερμοκρασία του διαλύματος Λεβοβουπιβακαΐνης τη διασπορά της Υπαραχνοειδούς Αναισθησίας;». Μαντουβάλου Μ, Ιατρέλλη Ι, Γεωργάκης Θ, Νικολαΐδης Χ, Παυλόπουλος Φ.
 28. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής. Δελφοί, 3-5 Οκτωβρίου 2003. «Σύγκριση Ροπιβακαΐνης και Λεβοβουπιβακαΐνης για διήθηση χειρουργικής τομής. Μειώνονται οι ανάγκες για μετεγχειρητική αναλγησία;». Μαντουβάλου Μ, Ιατρέλλη Ι, Γεωργάκης Θ, Νικολαΐδης Χ, Παυλόπουλος Φ.
 29. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής. Δελφοί, 3-5 Οκτωβρίου 2003. «Επισκληρίδιος συνεχής έγχυση Ροπιβακαΐνης για μετεγχειρητική αναλγησία σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος». Πιπίνη Ε, Χατζηκωνσταντή Χ, Ζωγράφου Γ, Ράλλη Σ, Γεωργάκης Θ, Ιατρέλλη Ι, Παυλόπουλος Φ.

30. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής. Δελφοί, 3-5 Οκτωβρίου 2003. «Υπαραχνοειδής έγχυση διαλύματος Λεβοβουπιβακαΐνης 0,5% & διαλύματος Λεβοβουπιβακαΐνης 0,5% με 0,025mg Φεντανύλης σε Ενδοσκοπικές Ουρολογικές επεμβάσεις». Πιπίνη Ε, Αγγελίδη Μ, Ρούμπος Π, Καντηλιεράκη Ν, Καραβά Α, Οικονόμου Σ, Ιατρέλλη Ι, Παυλόπουλος
31. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Θεσσαλονίκη, 9-13 Μαΐου 2001. «Σύγκριση βάθους αναισθησίας μεταξύ δύο ομάδων ασθενών που έλαβαν Προποφόλη ή Κεταμίνη που μετρήθηκε με το Διαφασικό Δείκτη (Bispectral Index Analysis-BIS). Μαντουβάλου Μ, Κεσόγλου Κ, Ιατρέλλη Ι, Γεωργάκης Θ, Δρυμιώτου Μ, Παπαδημούλης Ι.
32. XXII Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 18-22 Νοεμβρίου 2000. «REMIFENTANYL-Το ιδεώδες αναλγητικό για την αντιμετώπιση του διεγχειρητικού stress». Ιατρέλλη Ι, Σφηκάκης Π, Καραβά Α, Σιούτας Α, Παυλόπουλος Φ.
33. Επιστημονική Διημερίδα 3^ο Νοσοκομείο Ι.Κ.Α. Αθήνας. Αθήνα 14-15 Φεβρουαρίου 1997. «Αιμοδυναμικές διαφορές στη χρήση Προποφόλης-Ισοφλουρανίου κατά τη Γενική Αναισθησία». Σταθοπούλου Θ, Μπιμπίκου Β, Ιατρέλλη Ι, Βαγδακλή Κ, Τσέτη Α, Παπασταματίου Μ.
34. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Θεσσαλονίκη, 22-25 Νοεμβρίου 1995. «Επιδρά αιμοδυναμικά η ενδοφλέβια χορήγηση φαμοτιδίνης σε κριτικούς ασθενείς σε Μ.Ε.Θ.» Παπουτσής Γ, Φουρνογεράκης Σ, Μαλτέζος Δ, Ιατρέλλη Ι, Ρέσσος Χρ, Παπαντωνάτος Δ.
35. 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, Αθήνα, 28 & 29 Ιανουαρίου 1995. «Μικροβιαμιά από εντερόκοκκο». Παπουτσής Γ, Αυγουστάτου Κ, Μαλτέζος Δ, Ιατρέλλη Ι, Κοτινά Ε, Παπαντωνάτος Δ.
36. 3^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής και Οδοντιατρικής. Αθήνα, 22-24 Νοεμβρίου 1991. «Πρόληψη καρδιαγγειακών διαταραχών κατά τη διασωλήνωση με τη χρήση Diltiazem». Οικονόμου Σ, Πρωτόπαπας Δ, Ιατρέλλη Ι, Μποτσάκη Μ, Κοτινά Ε, Κυριαζής Θ, Μπαλατσούρας Δ.
37. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ω.Ρ.Λ. Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου Θεσσαλονίκη 1991. «Σύγκριση Χρήσης Αλοθανίου-Αλφεντανύλης σε μικρής διάρκειας Λαρυγγολογικές επεμβάσεις σε παιδιά». Οικονόμου Σ, Καραβά Α, Κλούτσος Γ, Τζίτζας Δ, Πρωτόπαπας Δ, Ιατρέλλη Ι.
38. Επιστημονική Διημερίδα 3^ο Νοσοκομείου Ι.Κ.Α. Αθήνας 14-15 Φεβρουαρίου 1997. Πολεμικό Μουσείο Αθήνας. «Αιμοδυναμικές διάφορες στη χρήση Προποφόλης-Ισοφλουρανίου κατά τη Γενική Αναισθησία». Σταθοπούλου Θ, Μπιμπίκου Β, Ιατρέλλη Ι, Βαγδακλή Κ, Τσέτη Α, Παπασταματίου Μ.

I. ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

I.1. ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΈΡΓΟ ΣΕ ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Δίδαξα ως Ωρομίσθια καθηγήτρια στη Μέση Τεχνική και Επαγγελματική Νοσηλευτική Σχολή του Τζανείου Γ.Ν. Πειραιά το μάθημα των Πρώτων Βοηθειών (32 διδακτικές ώρες)

I.2. ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΈΡΓΟ ΣΕ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

. Δίδαξα στο Μεταπτυχιακό κύκλο : «Χειρουργική Νοσηλευτική Ειδικότητα» της Νοσηλευτικής σχολής του Τζανείου Γ.Ν.Πειραιά 3 ενότητες:

-«Αντιμετώπιση ασθενούς στη Μ.Ε.Θ.»

-«Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση»

-«Υπέρταση»

I.3. ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΈΡΓΟ ΣΕ ΕΝΔΟΤΜΗΜΑΤΙΚΑ ΕΤΗΣΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

I.3.α. Ενδοτμηματικό ετήσιο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Αναισθησιολογικού Τμήματος του Τζανείου Νοσοκομείου που εγκρίνεται από την Ιατρική Υπηρεσία και δημοσιεύεται στο Περιοδικό του Ιατρικού Συλλόγου Πειραιά, τις παρακάτω 14 ενότητες.

-Μυοχαλαρωτικά φάρμακα (1992)

-Σακχαρώδης Διαβήτης και Αναισθησία (1992)

-Νεφρική ανεπάρκεια και αναισθησία (2003-2004)

-Αναισθησία στην Ορθοπεδική-Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού(2004-2005)

-Συμπληρωματικά φάρμακα στην αναισθησία (2005-2006)

-Αναισθησία και Νεφρική λειτουργία. (2005-2006)

-Περιοχική Αναισθησία - Υπαραχνοειδής και Επισκληρίδια έγχυση φαρμάκων- Ενδείξεις και Επιπλοκές (2006-2007)

-Μετεγχειρητική Αναλγησία (2007-2008)

-Ενδοφλέβια Αναισθητικά (2009-2010)

-Αναισθησία στον Πολυτραυματία (2010-2011)

-«Έξοδος» από την Αναισθησία (2012-2013)

-Αναισθησία στον Ηπατοπαθή Ασθενή (2013-2014)

-Αναισθησία σε Νευροχειρουργικές Επεμβάσεις (2014-2015)

1.3.β. Στο ενδοτμηματικό ετήσιο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της Ορθοπεδικής Κλινικής Τζανείου Νοσοκομείου το μάθημα «Αναισθησία και Ορθοπεδικός ασθενής». 2018

Κ. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Κ.1. ΟΜΙΛΗΤΡΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΡΙΑ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΗΜΕΡΙΔΕΣ.

- 22 Φεβρουαρίου 2017 «Διαχείριση του Αεραγωγού εκτός Χειρουργείου». Μαθήματα της Επιτροπής Αναζωογόνησης. (Τζάνειο Γεν. Νοσοκομείο Πειραιά).
- 3 Δεκεμβρίου 2015 «Σύνδρομο Επαγγελματικής Εξουθένωσης». 2^ο Επιστημονικό Πολυθεματικό Συνέδριο που οργανώθηκε από Επιστημονικού Συμβουλίου του Τζανείου Νοσοκομείου. (Πειραιάς)
- 2 Νοεμβρίου 2015 Συντονίστρια στην παρουσίαση: «Διαχείριση Αεραγωγού εκτός Χειρουργείου». Χαλκιάς Α. στα πλαίσια των Εκπαιδευτικών Μαθημάτων της Επιτροπής Διαρκούς Εκπαίδευσης του Επιστημονικού Συμβουλίου του Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά.
- 2 Απριλίου 2008 «Αναισθησία στον υπερήλικα ασθενή» Διανοσοκομειακή Ημερίδα: «Ο υπερήλικας ουρολογικός ασθενής» της Ουρολογικής Εταιρείας (Νοσοκομείο Μεταξά Πειραιάς)

Κ.2. ΟΜΙΛΗΤΡΙΑ ΣΤΑ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ.

- 7 Μαρτίου 2017 «Καταστολή εκτός χειρουργείου και η φαρμακολογία των κατασταλτικών παραγόντων» Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Α΄ Πανεπιστημιακής Αναισθησιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. «Αναισθησία εκτός χειρουργείου. Ποιες είναι οι προκλήσεις». (Αρεταίειο Νοσοκομείο)

Κ.3. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΑ ΤΡΑΠΕΖΙΑ

- (6ος/2008) «Αντιμετώπιση του Δύσκολου αεραγωγού» Στρογγυλό τραπέζι στα πλαίσια του «Εκπαιδευτικού Προγράμματος της Επιτροπής Διαρκούς Εκπαίδευσης του Επιστημονικού Συμβουλίου Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά.

Κ.4. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 18-21 Οκτωβρίου 2012 Συμμετείχα στην Οργανωτική Επιτροπή του 14^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Περιοχικής Αναισθησίας Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής. [Costa Navarino, Μεσσηνία].

Λ. ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΈΡΓΟ

Λ.1. ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΜΟΝΟΓΡΑΦΗΣ

Συγγραφή μονογραφίας, με θέμα « ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ», που αποτέλεσε βιβλίο διδακτέας ύλης του Εκπαιδευτικού Προγράμματος της «Χειρουργική Νοσηλευτική Ειδικότητα» στο Τζάνειο Νοσοκομείο για το έτος 1995.

Λ.2. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Λ.2.α.1 Δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα Περιοδικά και βιβλία περιλήψεων Διεθνών Συνεδρίων

1. Samara Evangelia; Iatrelli Ioanna; Georgakis Theofilos; Tzimas Petros; *"Case report: Cardiac arrest after administration of sugammadex as neuromuscular blockage reversal agent and full recovery from anaesthesia."* Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology April 2020;36(2)
2. Fassoulaki A, Iatrelli I, Vezakis A, Polydorou A. *Deep sedation for endoscopic cholangiopancreatography with or without pre or intraprocedural opioids: A double-blind randomised controlled trial.* Eur J Anaesth 2015;32(Suppl 9):602–608
3. Sakellaridis N, Burtzinos G, Petsanas D, Spyridakis PH, Iatrelli I, Melidonis A, Grivas TH. *Can Post-Op Recurrent Lumbar Disc Disease be Prevented?* JSM Neurosurg Spine 2015;3(1):1050
4. Economou S, Iatrelli I, Saridou M, Roubos P, Kadilieraki N, Georgakis T, Chatzikonstandi C, Rali S, Pavlopoulos F. Hemodynamic stability of patients under spinal anesthesia. Comparison of two methods of volume preloading. Eur J Anaesth 2006;23(Suppl 37):108 (A-411)
5. Mantouvalou M, Iatrelli I, Georgakis T, Kyriazopoulos G, Nikolaidis C, Sfiras D. *Acute heart failure in ICU patients. Levosimendan compared to dobutamine as drugs of choice.* Eur J Anaesth 2004;21(Suppl 32):170/A692
6. Mantouvalou M, Iatrelli I, Georgakis T, Kyriazopoulos G, Nikolaidis C, Sfiras D. *Has the prone position any effect on mechanically ventilated patients with lung fibrosis.* Eur J Anaesth 2004;21(Suppl 32):161-162/A658
7. Mantouvalou M, Iatrelli I, Georgakis T, Kyriazopoulos G, Nikolaidis C, Sfiras D. *The Paratrend sensor as a tool for continuous measurement of arterial blood gases.* Eur J Anaesth 2004;21(Suppl 32):179/A730
8. Mantouvalou M, Iatrelli I, Nikolaidis C, Georgakis T, Roumbos P, Agelidi M, Pavlopoulos F. *Effects of external cranial cooling on severe head injury.* Eur J Anaesth 2003;20(S30):162

9. Mantouvalou M, Iatrelli I, Nikolaidis C, Tselioti A, Prekates A, Pavlopoulos F. *Is there a place for cuffed oropharyngeal airway (COPA) in resuscitation-emergency medicine?* Eur J Anaesth 2003;20(S 30):170
10. Mantouvalou M, Nikolaidis C, Koufoudakis D, Iatrelli I, Stefanidou A. *The laryngeal mask airway in emergency medicine.* Eur J Anaesth 2003;20(S 30):172
11. Mantouvalou M, Iatrelli I, Nikolaidis C, Pavlopoulos F. *Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for intrathecal anesthesia in caesarean section.* Eur J Anesth 2002;19(Suppl 29),S29, 2002).
12. Mantouvalou M, Iatrelli I, Nikolaidis C, Roubos P, Pavlopoulos F. *A comparison of levobupivacaine, morphine and their combination for patient –controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery.* Eur J Anesth. . vol 19,S29, 2002)
13. Mantouvalou M, Nikolaidis Ch, Tselioti P, Iatrelli I, Maurou E, Papadimoulis I, Prekates A. *The use of bispectral index analysis evaluating the level of sedation among three groups of ICU patients receiving propofol, midazolam and a combination of these two drugs.* Eur J Anesth 2001;18(Suppl 21):115/A406

Λ.2.α.2. Συμμετοχή σε πολυκεντρικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε ξενόγλωσσα Περιοδικά

1. Jammer Ib, Creagh-Brown Ben. Μετεγχειρητική χρήση αγγειοσυσπαστικών: διεθνής προοπτική μελέτη παρατήρησης NCT03805230 Squeeze European Society of Anaesthesiology
2. Staikou C, Makris A, Theodoraki K, Tsaroucha A, Douma A, Moka E, Arnaoutoglou E, Paraskevopoulos T, Siafaka I, Stavropoulou E. *Current Practice in Obstetric Anesthesia and Analgesia in Public Hospitals of Greece: A 2016 National Survey.* Balkan Medical Journal 2018;35(5):394-397.
3. Mauermann E, Hert SD, Dell-Kuster S, Filipovic M, Howell S, Ionescu D, Seeberger MD, Szczeklik W, Lurati Buse G. *Re-evaluation of peri-operative cardiac risk (the MET REPAIR study): Study protocol of a prospective, multicenter cohort study sponsored by the European Society of Anaesthesiology.* European Journal of Anaesthesiology 2017;34:709–712

Λ.2.β Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά Περιοδικά και Τόμους Περιλήψεων Συνεδρίων

1. Δώδεκα μήνες επαναλειτουργίας του ιατρείου πόνου του Τζανείου Νοσοκομείου- τα πεπραγμένα μας. Σαμαρά Ευ, Παναγιώτου Ε, Αλεξοπούλου Κ, Τσίλη Δ, Ιατρέλλη Ι.
Ανακοίνωση: 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Φροντίδας. Ιωάννινα, 26-29/9/2019
Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων: 101/ΕΑ 60
2. Παρουσίαση περιστατικού: Ασθενής με Συγγενή Αρθρογρύπωση που λάμβανε ΜΣΑΦ επί 28 έτη. Σαμαρά Ε, Χατζήκου Β, Ιατρέλλη Ι, Οικονόμου Στ.
Ανακοίνωση: 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλγολογίας, Αθήνα 8-10 Νοεμβρίου 2018
Δημοσίευση: Βιβλίο πρακτικών, 2018:96/Α8
3. Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού: Λέμφωμα Burkitt Ωθηκών που οδηγήθηκε στο χειρουργείο μιμούμενο σήψη. Σαμαρά Ε., Ιατρέλλη Ι, Αλεξοπούλου Κ, Παναγιώτου Ε, Οικονόμου Σ.
Ανακοίνωση: 15ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, Σεπτέμβριος 2018
Δημοσίευση: The Greek E-Journal of Perioperative Medicine 2018;17(c)(Suppl B):83
4. Case report: Cardiac Arrest after administration of Sugammadex as neuromuscular blockage reversal agent and full recovery from anesthesia Samara E, Iatrelli I, Avraamidou A, Alexoroulou K, Georgakis T.
Ανακοίνωση: 15ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, Σεπτέμβριος 2018
Δημοσίευση: The Greek E-Journal of Perioperative Medicine 2018;17(c)(Suppl B):79
5. Αναισθησία σε Υπερήλικες και Νευρογνωσιακή Έκπτωση. Συγκριτική μελέτη. Σαμαρά Ε, Ιατρέλλη Ι, Οικονόμου Σ., Γεωργάκης Θ.
Ανακοίνωση: 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλγολογίας της Ελληνικής Γεροντολογικής και Γηριατρικής Εταιρείας, Αθήνα, 29-31 Μαρτίου 2018.
Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων:35/ΠΑ032
6. Ιππουριδική Συνδρομή μετά από αναισθησία για Ορθοπεδική Επέμβαση: παρουσίαση περίπτωσης. Ιατρέλλη Ι, Αβρααμίδου Α, Οικονόμου Σ, Κωνσταντάκη Β, Παυλόπουλος Φ. Δημοσίευση Ελληνική Αναισθησιολογία 2011;44(1):109/ΡΟ53
7. Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο: παρουσίαση περιστατικού. Ιατρέλλη Ι, Σακαβέλης Κ, Οικονόμου Σ, Γούλας Σ, Παυλόπουλος Φ.
Δημοσίευση Ελληνική Αναισθησιολογία 2011;44(1):117/ΡΟ611
8. Παροξυσμική ταχυκαρδία σε επέμβαση αμυγδαλεκτομής σε ασθενή με ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό. Γούλας Σ, Τσισπαρά Α, Κολοκούρης Β, Οικονόμου Στ, Ιατρέλλη Ι.
Δημοσίευση Ελληνική Αναισθησιολογία 2011;44(1):167/Ρ130

9. Μελέτη της αξιοπιστίας της προεγχειρητικής εκτίμησης της δύσκολης διασωλήνωσης και αντιμετώπιση αυτής. Οικονόμου Σ, Ιατρέλλη Ι, Γούλας Σ, Τσισπαρά Α, Κολοκούρης Β, Βαγγέλης Σ, Αβρααμίδου Α, Παυλόπουλος Φ.

Δημοσίευση Ελληνική Αναισθησιολογία 2011;44(1):88/PO22

10. Συγκριτική αξιολόγηση του αναλγητικού αποτελέσματος Τραμαδόλης και Πεθιδίνης (με αντλίες συνεχούς έγχυσης) σε οσφυϊκές δισκεκτομές. Ιατρέλλη Ι, Οικονόμου Σ, Βλάχος Δ, Ανδρίτσος Ε, Βαγγέλης Σ, Κασπύρη Σ, Αβραμίδου Α, Παυλόπουλος Φ.

Ανακοίνωση: 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής, Λευκωσία, Κύπρος, 20-23 Νοεμβρίου 2008

Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων: 91/EA6

11. Σύγκριση αναλγητικών αποτελεσμάτων CELECOXIB-PREGABALIN σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Νεφρεκτομή. Οικονόμου Σ, Βλάχος Δ, Ιατρέλλη Ι, Αβραμίδου Α, Τσισπαρά Α, Κολοκούρης Β, Σακαβέλης Κ, Παυλόπουλος Φ.

Ανακοίνωση: 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής, Λευκωσία, Κύπρος, 20-23 Νοεμβρίου 2008

Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων: 91/EA7

12. Σύγκριση της επίδρασης της δοκιμασίας Valsava και της εφαρμογής Κρέμας Λιδοκαΐνης-Πριλοκαΐνης (EMLA) στον πόνο της φλεβοπαράκεντησης. Οικονόμου Σ, Ιατρέλλη Ι, Γεωργιάκης Θ, Βλάχος Δ, Ανδρίτσος Ε, Γούλας Σ, Δημητροπούλου Ε, Παυλόπουλος Φ.

Ανακοίνωση: 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής, Λευκωσία, Κύπρος, 20-23 Νοεμβρίου 2008

Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων: 93/EA9

13. Συγκριτική αξιολόγηση τραμαδόλης και πεθιδίνης στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού ρίγους. Ιατρέλλη Ι, Σφηκάκης Π, Βλάχος Δ, Γούλας Σ, Βαγγέλης Σ, Σακαβέλης Κ, Παυλόπουλος Φ.

Ανακοίνωση: 26ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα 2008

Δημοσίευση: Hellenic Journal of Surgery 2008; 80(6 I):227/AA102

14. Συγκριτική αξιολόγηση του αναλγητικού αποτελέσματος τραμαδόλης και πεθιδίνης (με αντλία συνεχούς ΕΦ χορήγησης) σε επεμβάσεις ανοικτής χολοκυστεκτομής.

Ιατρέλλη Ι, Σφηκάκης Π, Ανδρίτσος Ε, Οικονόμου Σ, Αβρααμίδου Α, Τσισπαρά Α, Παυλόπουλος Φ.

Ανακοίνωση: 26ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα 2008

Δημοσίευση: Hellenic Journal of Surgery 2008; 80(6 I):280/AA204

15. Σύγκριση αναλγητικών αποτελεσμάτων CELECOXIB-PREGABALIN σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Οσφυϊκή Δισκεκτομή. Οικονόμου Σ, Κολοκούρης Β, Τσισπαρά Α, Ιατρέλλη Ι, Βλάχος Δ, Σακαβέλης Κ, Παυλόπουλος Φ.
Ανακοίνωση: 34ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2008
Δημοσίευση: Περιοδικό της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών 2008;25(1):18/64
16. Μετεγχειρητική Αναλγησία σε επεμβάσεις Ολικής Αρθροπλαστικής Γόνατος. Ιατρέλλη Ι, Οικονόμου Σ, Ζωγράφου Γ, Κολοκούρης Β, Αβρααμίδου Α, Παυλόπουλος Φ.
Ανακοίνωση: 34ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2008
Δημοσίευση: Περιοδικό της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών 2008;25(1):19/66
17. Συνεχής ενδοφλέβια μετεγχειρητική αναλγησία σε ορθοπεδικές επεμβάσεις ασθενών που έλαβαν διεγχειρητικά Ρεμιφεντανίλη. Ιατρέλλη Ι. Ρούμππος Π. Χατζή Ε. Καντηλιεράκη Ν. Καραβά Α. Παυλόπουλος Φ.
Ανακοίνωση: 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πόνου. Καστοριά 12-14 Νοεμβρίου 2004
Δημοσίευση: CD Περιλήψεων: Α6
18. Ο ρόλος της μέτριας εγκεφαλικής υποθερμίας στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Μαντουβάλου Μ, Ιατρέλλη Ι, Τσελιώτη Π, Μπουρίκης Γ, Νικολαΐδης Χ, Ρέσσος Χ, Πρεκατές Α.
Ανακοίνωση: 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Κρήτη 14-18 Μαΐου 2003
Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων: AA26
19. Σύγκριση μεθόδων μείωσης της Εγκεφαλικής Θερμοκρασίας σε ασθενείς με Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση. Μαντουβάλου Μ, Ιατρέλλη Ι, Τσελιώτη Π, Μπουρίκης Γ, Νικολαΐδης Χ, Ρέσσος Χ, Πρεκατές Α.
Ανακοίνωση: 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Κρήτη 14-18 Μαΐου 2003
Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων: AA27
20. Αναισθησιολογική αντιμετώπιση ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.). Αναισθησία με Σεβοφλουράνιο και Ρεμιφεντανίλη. Ρούμππος Π, Πιπίνη Ε, Χατζή Ε, Χατζηκωνσταντή Χ, Γεωργάκης Θ, Οικονόμου Σ, Ιατρέλλη, Παυλόπουλος Φ.
Ανακοίνωση: 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Κρήτη 14-18 Μαΐου 2003
Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων: EA032
21. Επηρεάζει η θερμοκρασία του διαλύματος Λεβοβουπιβακαΐνης τη διασπορά της Υπαραχνοειδούς Αναισθησίας; Μαντουβάλου Μ, Ιατρέλλη Ι, Γεωργάκης Θ, Νικολαΐδης Χ, Παυλόπουλος Φ.
Ανακοίνωση: 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής, Δελφοί 3-5 Οκτωβρίου 2003
Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων: 115/P3

22. Σύγκριση Ροπιβακαΐνης και Λεβοβουπιβακαΐνης για διήθηση χειρουργικής τομής. Μειώνονται οι ανάγκες για μετεγχειρητική αναλγησία; Μαντουβάλου Μ, Ιατρέλλη Ι, Γεωργάκης Θ, Νικολαΐδης Χ, Παυλόπουλος Φ.

Ανακοίνωση: 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής, Δελφοί 3-5 Οκτωβρίου 2003

Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων:115/P4

23. Επισκληρίδιος συνεχής έγχυση Ροπιβακαΐνης για μετεγχειρητική αναλγησία σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος. Πιπίνη Ε, Χατζηκωνσταντή Χ, Ζωγράφου Γ, Ράλλη Σ, Γεωργάκης Θ, Ιατρέλλη Ι, Παυλόπουλος Φ.

Ανακοίνωση: 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής, Δελφοί 3-5 Οκτωβρίου 2003

Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων:117/P8

24. Υπαραχοειδής έγχυση διαλύματος Λεβοβουπιβακαΐνης 0,5% & διαλύματος Λεβοβουπιβακαΐνης 0,5% με 0,025mg Φεντανύλης σε Ενδοσκοπικές Ουρολογικές επεμβάσεις. Πιπίνη Ε, Αγγελίδη Μ, Ρούμππος Π, Καντηλιεράκη Ν, Καραβά Α, Οικονόμου Σ, Ιατρέλλη Ι.

Ανακοίνωση: 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής, Δελφοί 3-5 Οκτωβρίου 2003

Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων:117/P9

25. Σύγκριση βάθους αναισθησίας μεταξύ δύο ομάδων ασθενών που έλαβαν Προποφόλη ή Κεταμίνη που μετρήθηκε με το Διφασικό Δείκτη (Bispectral Index Analysis-BIS).

Μαντουβάλου Μ, Κεσόγλου Κ, Ιατρέλλη Ι, Γεωργάκης Θ, Δρυμιώτου Μ, Παπαδημούλης Ι.

Ανακοίνωση: 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Θεσσαλονίκη 9-13 Μαΐου 2001.

Δημοσίευση: Τόμος Εργασιών: 261/AA 259

26. Αναισθησιολογική αντιμετώπιση ασθενούς με Μυοτονική Δυστροφία. Ιατρέλλη Ι, Παυλόπουλος Φ, Οικονόμου Σ, Σιούτας Α, Καλλιφείδα Μ, Μαντουβάλου Μ, Χατζή Ε.

Δημοσίευση: ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 2001;10:7

27. REMIFENTANYL-Το ιδεώδες αναλγητικό για την αντιμετώπιση του διεγχειρητικού stress. Ιατρέλλη Ι, Σφηκάκης Π, Καραβά Α, Σιούτας Α, Παυλόπουλος Φ.

Ανακοίνωση: 22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα 2008

Δημοσίευση: Τόμος περιλήψεων:230/EA440

M. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΜΒΟΥΛΙΑ- ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ- ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ.

1. Έχω διατελέσει μέλος της Επιτροπής Αξιολόγησης και Κρίσης εργασιών προς δημοσίευση για το ξενόγλωσσο επιστημονικό Περιοδικό: Journal of Medical Case Reports, κατά το έτος 2013. (Το έτος αυτό το Impact Factor του περιοδικού ήταν 1).
2. Έχω διατελέσει μέλος του Επιστημονικού Συμβουλίου του Τζανείου Γ.Ν. Πειραιά για 2 διετίες (2007-2008 και 2009-2010).
3. Έχω διατελέσει μέλος της Επιτροπής Επαγρύπνησης για Ιατροτεχνολογικά Προϊόντα του Επιστημονικού Συμβουλίου του Τζανείου Γ.Ν. Πειραιά για 2 έτη (2007-2009).
4. Ήμουν μέλος στην Επιτροπή καθορισμού προδιαγραφών για Προμήθεια Ιατροφαρμακευτικού Εξοπλισμού του Νοσοκομείου μου. (Αναλώσιμα Υλικά Χειρουργείου και Αναισθησίας , Ιατρικά Αέρια 2015-2016).
5. Είμαι εισηγήτρια σε κρίσεις αξιολόγησης για Επιμελητές Β' στο Ε.Σ.Υ.
6. Είμαι εισηγήτρια στο Συμβούλιο Αξιολόγησης προς εξέλιξη των υπηρετούντων ιατρών Ε.Σ.Υ. του Χειρουργικού Τομέα.
7. Είμαι αναπληρωματικό μέλος στην Εξεταστική Επιτροπή της Αναισθησιολογικής Ειδικότητας στην Α' ΔΥΠΕ.
8. Είμαι μέλος της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας.
9. Είμαι Μέλος της European Society of Anaesthesiology (ESA). (Αριθμός Μέλους 106648)
10. Είμαι μέλος της European Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy (ESRA).

N. ΔΙΟΚΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

1. Εργάστηκα (μετά από αξιολόγηση κατόπιν Γραπτών Εξετάσεων) έμμισθα στο Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας- ΕΚΕΠΥ- δύο(2) έτη με αρμοδιότητες που αφορούσαν τη διαχείριση επείγουσών καταστάσεων στον συντονισμό της καθημερινής εφημερίας των Νοσοκομείων του ΕΣΥ, με στόχο τον άρτιο χειρισμό περιπτώσεων έκτακτης ανάγκης και κρίσεων υγειονομικής φύσεως με τοπική ή εθνική εμβέλεια και με γνώμονα τη βέλτιστη παροχή υπηρεσιών υγείας προς τον Πολίτη.
2. Επιπροσθέτως εργάστηκα ως Ιατρός Συντονιστής Πεδίου στα Κέντρα Φιλοξενίας Προσφύγων- Μεταναστών, με αρμοδιότητα τη διαχείριση θεμάτων υγειονομικής φύσεως των φιλοξενουμένων στις δομές αυτές σε συνεργασία με εκπροσώπους του Υπουργείου Μεταναστευτικής Πολιτικής, το Ε.Κ.Α.Β. καθώς και Μη Κυβερνητικές Οργανώσεις που δραστηριοποιούνται στην παροχή υγειονομικής και ψυχοκοινωνικής φροντίδας στα Κέντρα Φιλοξενίας.

Ξ.. ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΠΡΟΣΦΟΡΑ

1. Στα πλαίσια της διετούς εργασίας μου στο Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας πρόσφερα τις υπηρεσίες μου στα Κέντρα Φιλοξενίας Προσφύγων- Μεταναστών, με αρμοδιότητα τη διαχείριση θεμάτων υγειονομικής φύσεως των φιλοξενουμένων στις δομές αυτές σε συνεργασία με εκπροσώπους του Υπουργείου Μεταναστευτικής Πολιτικής, το Ε.Κ.Α.Β. καθώς και Μη Κυβερνητικές Οργανώσεις με δραστηριότητες σχετικές με παροχή υγειονομικής και ψυχοκοινωνικής φροντίδας στα Κέντρα Φιλοξενίας.
2. Είμαι εθελόντρια Αιμοδότης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΣΕΛ
ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΝΕΙΩΜΑ.....	8-29
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	30-33
ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	34-36
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	37-38
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ABSTRACT	39-40
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	41-127
A1. Καταστολή.....	42-86
A1.1 Στάδια της Καταστολής.....	43-45
Διαχωριστική Καταστολή.....	45
Καταστολή υπό Παρακολούθηση (Monitored Anesthesia Care, MAC)	45
A1.2.Κανονισμοί για καταστολή.....	46-53
A1.3.Συνήθη χρησιμοποιούμενα φάρμακα για καταστολή.....	53-86
A1.3.1.Προποφόλη.....	53-59
Μεταβολισμός.....	54
Φαρμακοκινητική.....	54
Φαρμακολογία.....	55-58
Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	59
Σύνδρομο Έγχυσης Προποφόλης.....	59
A1.3.2. Κεταμίνη.....	60-63
Μεταβολισμός.....	61
Φαρμακοκινητική.....	61
Φαρμακολογία.....	61-63
A1.3.3. Βενζοδιαζεπίνες.....	64-70
Μεταβολισμός.....	64
Φαρμακοκινητική.....	64
Φαρμακολογία.....	65-68
Διαζεπάμη.....	68
Λοραζεπάμη.....	68
Μιδαζολάμη.....	68-70
Φλουμαζελίνη.....	70
A1.3.4. Οπιοειδή.....	70-84
Ταξινόμηση των οπιοειδών.....	71

Φαρμακολογία των οπιοειδών.....	71-74
Φαρμακοκινητική των οπιοειδών.....	74
Μορφίνη.....	75
Πεθιδίνη.....	76
Φεντανύλη.....	76
Αλφεντανίλη.....	77
Ρεμιφεντανίλη.....	77-79
Οπιοειδή ενδορρινικά.....	79-84
A1.3.5. Δεξμεδετομιδίνη.....	84-86
A2. Αναισθησία για ενδοσκόπηση του πεπτικού συστήματος.....	87-96
A2.1 Παράγοντες που χρησιμοποιούνται για καταστολή και αναλγησία σε ενδοσκοπήσεις πεπτικού.....	89-91
A2.2. Χορήγηση προποφόλης από μη αναισθησιολόγο.....	92
A2.2.1 Οι συστάσεις.....	92-93
A2.3. Χρήση προποφόλης για πολύπλοκες ενδοσκοπικές παρεμβάσεις στο πεπτικό	93-94
A2.4. Αναισθησιολογική Κάλυψη για ενδοσκοπικές επεμβάσεις.....	94-96
A2.4.1. Συστάσεις	95-96
A3. Mini mental state examination test	97-102
Υποδείγματα του ερωτηματολογίου του Mini-Mental State Examination στα Ελληνικά.....	101-102
A4. Συσσκευές Ανίχνευσης Βάθους Αναισθησίας (DoA).....	103-114
A4.1. Διφασματικός Δείκτης (Bispectral Index System - BIS).....	107-114
A4.1.1. Κλινικές Χρήσεις του BIS.....	111-114
A5. Κλίμακες Βαθμολόγησης της Καταστολής.....	115-117
A5.1. Ramsay Sedation Scale – RSS.....	115,116
A5.2. Observer Assessment of Alertness/Sedation scale (OAA/S scale).....	115,117
A6. Ικανοποίηση ασθενούς μετά από ERCP.....	118-121
A7. Ενδοσκοπική παλίνδρομος χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP).....	122-127
A7.1. Τεχνική – εργαλεία.....	122
A7.2. Ενδείξεις.....	123
A7.3. Επιπλοκές.....	124
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	128-138
B1. Εισαγωγή.....	129-130
B2. Υλικό και Μέθοδος.....	131-138
Γ. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	139-141

Δ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	142-183
Δ1. Στατιστική μεθοδολογία	143-144
Δ2. Ανάλυση Δεδομένων.....	145-183
Δ2.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά.....	145-148
Δ2.1.1. Αριθμός ασθενών ανά ομάδα.....	145,146
Δ2.1.2. Φύλο και κατάταξη κατά ASA I/ II/ III.....	145,146
Δ2.1.3. Βάρος, ύψος, δείκτη μάζας σώματος (BMI), ηλικία.....	147-148
Δ2.2. Διαγνωσθείσα νόσο.....	149-150
Δ2.2.1. Κακοήθεια.....	149
Δ2.2.2. Ήκτερος.....	150
Δ2.3. Απαιτήσεις σε Προποφύλη.....	151-153
Δ2.3.1. Συνολικά χορηγηθείσα Προποφύλη.....	151
Δ2.3.2. Δόση Έγχυσης Προποφύλης.....	152
Δ2.3.3. Διάρκεια ERCP σε λεπτά (min).....	153
Δ2.4. Αιμοδυναμικές Παράμετροι.....	154-157
Δ2.4.1.α. Μη Αιματηρή Συστολική – Διαστολική Αρτηριακή Πίεση Πριν.....	154
Δ2.4.1.β Μη Αιματηρή Συστολική – Διαστολική Αρτηριακή Πίεση Μετά.....	155
Δ2.4.2. Καρδιακή Συχνότητα	156-157
Δ2.5. Παράμετροι Αναπνευστικής Λειτουργίας.....	158-161
Δ2.5.1. Αναπνευστική Συχνότητα.....	158-159
Δ2.5.2. Κορεσμός περιφερικού αίματος σε οξυγόνο (SpO ₂).....	160-161
Δ2.6. Παράμετροι αξιολόγησης Βάθους Καταστολής - Διφασματικός Δείκτης (BIS)	162-163
Δ2.4-6. Συγκεντρωτικός Πίνακας ΣΑΠ-ΔΑΠ,HR,RR, SpO ₂ , BIS.....	164
Δ2.7. Παρεμβάσεις για την διόρθωση διαταραχών αερισμού ή οξυγόνωσης	165-165
Δ2.7.1. Αριθμός των ατόμων στους οποίους απαιτήθηκε παρέμβαση.....	165-166
Δ2.7.2. Αριθμός παρεμβάσεων συνολικά ανά άτομο με παρέμβαση.....	167
Δ2.8. Αριθμός ασθενών που εμφάνισαν Αντίδραση (βήχα ή κίνηση).....	168-169
Αριθμός αντιδράσεων ανά άτομο με αντίδραση.....	170
Δ2.9. Γνωσιακή λειτουργία.....	171-173
Δ2.9.1. Σκορ Mini Mental State Test πριν.....	171
Δ2.9.2. Σκορ Mini Mental State Test 30 λεπτά μετά το τέλος της ERCP	172
Δ2.9.3. Σκορ Mini Mental State Test 60 λεπτά μετά το τέλος της ERCP	173
Συγκεντρωτικός Πίνακας Mini Mental State Test (MMST)	173

Δ2.10. Ποιότητα Ανάνηψης.....	174-175
Δ2.10.1. Observer Assessment of Alertness/Sedation OAAS	174
Δ2.10.2. Ramsay Sedation Scale.....	175
Δ2.11. Αξιολόγηση του πόνου.....	176-181
Δ2.11.1. Θεραπευτικές και διαγνωστικές ιατρικές πράξεις.....	176
Δ2.11.2. Παρουσία Πόνου 30 λεπτά) μετά το πέρας της διαδικασίας.....	177-178
Δ2.11.3. Ανάγκη για Αναλγησία στα 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP.....	179-180
Δ2.12. Εμφάνιση ναυτίας είτε εμέτου.....	181
Δ2.13. Ικανοποίηση των Ασθενών και του Ενδοσκόπου.....	182-183
Δ2.13.1. Ικανοποίηση ασθενών.....	182
Δ2.13.2. Ικανοποίηση Ενδοσκόπου.....	183
E. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	184-186
ΣΤ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	187-193
Z. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	194-198
Z1. Παράρτημα I: ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ.....	195
Z2. Παράρτημα II: Mini-Mental State Examination Test.....	196-197
Z3 Παράρτημα III: Ramsay Scale.....	198
Z4 Παράρτημα IV: The Observer’s Assessment Of Alertness/Sedation (OAAS) Score	199
Z5. Παράρτημα V: VAS Αξιολόγηση Πόνου -Ικανοποίησης Ασθενούς	200
Z6. Παράρτημα VI: VAS Αξιολόγησης Ικανοποίησης Ενδοσκόπου	201
H. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	202-223
Θ ΚΑΤΑΛΟΓΟΙ ΕΙΚΟΝΩΝ-ΠΙΝΑΚΩΝ-ΣΧΗΜΑΤΩΝ-ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ	224-229
Θ1. Κατάλογος Εικόνων.....	225
Θ2. Κατάλογος Πινάκων.....	226-227
Θ3. Κατάλογος Σχημάτων.....	228
Θ4. Κατάλογος Γραφημάτων	228
I. ΑΠΟΔΟΣΗ ΟΡΩΝ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ - ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΟΡΩΝ	229-233
ΙΑ. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	234-236
ΙΒ. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ.....	237-244

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αφειρητία της Αναισθησιολογίας ως ειδικότητα θεωρείται η δημόσια επίδειξη της αναισθησίας με αιθέρα από τον William T. Morton στις 16 Οκτωβρίου 1946. Οι χειρουργικές επεμβάσεις πριν την ανακάλυψη της αναισθησίας ήταν αναγκαστικά μικρής διάρκειας. Ο Raper αναφέρει ότι χειρουργικές επεμβάσεις που διαρκούσαν περισσότερο από 20 λεπτά οδηγούσαν στο θάνατο του ασθενή, επειδή το stress που συνόδευε τέτοιο πόνο εξαντλούσε τις αντοχές του. Από τότε σημαντικές πρόοδοι έχουν επιτευχθεί στις αναισθησιολογικές τεχνικές

Οι ανάγκες για ποιότητα, επάρκεια και ενιαίες διαδικασίες αλλάζουν τον τρόπο που χορηγείται αναισθησία. Τα τελευταία 40 χρόνια υπήρξε μια ενδιαφέρουσα περίοδο για την αναισθησιολογία, κυρίως γιατί η περιέργεια και η δυνατότητα να μοιράζεται η κλινική και ερευνητική εμπειρία έκανε την άσκησή της ασφαλέστερη όσο ποτέ. Χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο τυποποιημένες διαδικασίες και πρωτόκολλα. Αυτό επιτρέπει περισσότερη αξιολόγηση και έρευνα ως προς το ποια είναι η καταλληλότερη αναισθησία και τί απαιτείται να κάνουν ικανοί Αναισθησιολόγοι. Μια δε από της μεγαλύτερες προόδους είναι η διάδοση της γνώσης της ιατρικής αρτιότητας, και έτσι τελικά η επιδίωξη να ασκηθεί η Αναισθησιολογία στο υψηλότερο δυνατό επίπεδο κατέστη εφικτή.

Για οικονομικούς κυρίως λόγους, υπάρχει πίεση για επιτέλεση λιγότερο επεμβατικών χειρουργικών επεμβάσεων και σε χώρους εκτός χειρουργικών αιθουσών. Έτσι οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές συνεχώς αυξάνονται και μαζί αυξάνεται και ο όγκος των επεμβάσεων που πραγματοποιούνται σε χώρους εκτός χειρουργικών αιθουσών. Τα αλληλοσυμπληρούμενα πεδία χειρουργικής και αναισθησιολογίας ωρίμασαν και εξελίχθηκαν μαζί και νέες δεξιότητες απαιτήθηκαν από τον Αναισθησιολόγο. Η ανάγκη χορήγησης αναισθησίας εκτός χειρουργικών αιθουσών –συνήθως από ήπια έως βαθιά καταστολή- καθίσταται αναγκαία συχνότερα. Και καθώς οι χειρουργικές τεχνικές είναι λιγότερο επεμβατικές η αναισθησία θεωρείται ως ο μεγαλύτερος κίνδυνος για τους ασθενείς αυτούς.

Η μονάδα των ενδοσκοπήσεων της Γαστρεντερολογίας είναι ένας από τους χώρους όπου η αναισθησία παίζει αυξανόμενα εξέχοντα ρόλο. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται συνδυασμός ποικίλων φαρμάκων.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνηθεί η επίδραση των οπιοειδών, -όταν αυτά δίνονται πριν ή κατά τη διάρκεια βαθιάς καταστολής για ενδοσκοπική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, ERCP)- στις απαιτήσεις σε προποφόλη καθώς και στην ανάνηψη, τον πόνο, την γνωσιακή λειτουργία μετά την επέμβαση.

Η παρούσα κλινική μελέτη εκπονήθηκε στο χώρο διενέργειας ERCP της Β' Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο χειρουργείο του Αρεταίειου Νοσοκομείου.

Η πραγματοποίηση αυτής της μελέτης θα ήταν ανέφικτη χωρίς τη βοήθεια και την συμπαράστασή συγκεκριμένων ατόμων που αισθάνομαι υποχρέωση να αναφέρω και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου.

Πρώτιστα θέλω να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια της Α' Αναισθησιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αργυρώ Φασουλάκη στις οποίας την εμπειρία, την έμπρακτη βοήθεια και την συνεχή, αυστηρή αλλά και γεμάτη αγάπη καθοδήγηση της οφείλω την εκπόνηση αυτής της διατριβής καθώς και για την καθοδήγησή της στην συγγραφή της ξενόγλωσσης δημοσίευσης και την αποδοχή και δημοσίευση της στο European Journal of Anaesthesiology. Και η δική της επιμονή και συνεχή ενθάρρυνση είναι αυτά που με έκαναν να ολοκληρώσω τη συγγραφή αυτής της διατριβής. Υπήρξε μεγάλη τιμή για μένα η συνεργασία μου με μια επιστήμονα του βεληνεκούς και του ήθους της Κα Φασουλάκη και την ευχαριστώ θερμά για όσα μου δίδαξε.

Θερμά ευχαριστώ δε και τα άλλα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής της διατριβής μου Άντεια Παρασκευά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας και Ανδρέα Πολυδώρου, Καθηγητή Χειρουργικής για την παρακολούθηση της διεξαγωγής της μελέτης και της συγγραφής της παρούσης διδακτορικής διατριβής.

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής Αντώνη Βεζάκη και στον Καθηγητή Χειρουργικής Α. Πολυδώρου των οποίων η επιδεξιότητα και η μαεστρία στην εκτέλεση των ERCP καθώς και η αφιέρωση πολύτιμου χρόνου εκ μέρους τους, κατέστησαν δυνατή την

εκτέλεση αυτής της κλινικής μελέτης και ξεχωριστά να ευχαριστήσω τον πρώτο εξ αυτών για συμβολή του στην συγγραφή και επιμέλεια της διδακτορικής διατριβής:

Ιδιαίτερος επίσης ευχαριστώ την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Αναισθησιολογίας κ. Αθανασία Τσαρουχά για την πολύτιμες συμβολές της, που με προθυμία μου παρείχε σε κάθε δυσκολία που συναντούσα κατά την συγγραφή και την υποστήριξη αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Αισθάνομαι την ανάγκη να μνημονεύσω και να ευχαριστήσω τον Διευθυντή Χειρουργικής Πέτρο Σφηκάκη, χωρίς τη παρότρυνση και παρέμβαση του οποίου δεν θα είχε ποτέ ξεκινήσει την εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Τέλος ευχαριστώ τον Νοσηλευτή της Μονάδας Ενδοσκοπήσεων κ. Ν. Καρακώστα για την υπομονή του και την συμπαράστασή του και την κυρία Αικ. Δημητρίου για την βοήθεια της στην στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι απαιτήσεις για καταστολή και αναλγησία σε επεμβάσεις που γίνονται εκτός χειρουργείου αυξάνεται εκθετικά παράλληλα με την αύξηση τόσο του αριθμού όσο και της πολυπλοκότητας των επεμβάσεων αυτών. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται συνδυασμός ποικίλων φαρμάκων. Τα τελευταία χρόνια η χρήση προποφόλης μόνη της ή σε συνδυασμό με οπιοειδή έχει γίνει ιδιαίτερα δημοφιλής σε χορήγηση καταστολής για επεμβάσεις εκτός χειρουργείου.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνηθεί η επίδραση των οπιοειδών, όταν αυτά δίνονται πριν ή κατά τη διάρκεια βαθιάς καταστολής για ενδοσκοπική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, ERCP) στις απαιτήσεις σε προποφόλη καθώς και στην ανάνηψη, τον πόνο, την γνωστική λειτουργία μετά την επέμβαση.

Μεθοδολογία: Η παρούσα έρευνα διεξήχθη σε ένα κέντρο (single-center), ήταν διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη και με τρεις παράλληλες ομάδες. Έλαβαν μέρος 180 ασθενείς, ηλικίας μεταξύ 45 και 75 ετών, που χωρίστηκαν τυχαία σε 3 ομάδες. Σε όλους χορηγήθηκε βαθιά καταστολή με προποφόλη. [Στόχος τιμές Bispectral Index (BIS) από 40 μέχρι 70]. Στην ομάδα της ρεμιφεντανίλης (R), οι ασθενείς έλαβαν πριν την ERCP ενδορρινικά εικονικό φάρμακο, και κατά τη διάρκεια της ERCP ρεμιφεντανίλη σε ενδοφλέβια έγχυση 0,1ml/kg/h διαλύματος με συγκέντρωση ρεμιφεντανίλης 10μg/ml. Στην ομάδα της φεντανύλης (F), οι ασθενείς έλαβαν πριν την ERCP ενδορρινικά φεντανύλη 200 μg ενώ κατά την ERCP έγχυση διαλύματος εικονικού φαρμάκου με ρυθμό 0,1ml/kg/h. Στην ομάδα των εικονικών φαρμάκων (P), οι ασθενείς έλαβαν πριν την ERCP ενδορρινικά εικονικό φάρμακο και κατά την ERCP ενδοφλέβια διάλυμα εικονικού φαρμάκου με ρυθμό 0,1ml/kg/h. Πρωταρχικός στόχος ήταν η καταγραφή των συνολικών απαιτήσεων σε προποφόλη. Δευτερευόντως αξιολογήθηκαν 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP η ανάνηψη με τις κλίμακες Ramsay Sedation Scale Score και Observers Assessment of Alertness/Sedation Score (OAAS), ο πόνος {με τη χρήση της οπτικής αναλογικής κλίμακας [Visual Analogue Scale (VAS)] από 0 έως 100} ενώ η γνωστική λειτουργία αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία Mini Mental State Test (μέγιστη τιμή 25 βαθμοί) 30 λεπτά πριν και 30 λεπτά μετά την ERCP.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν 57 ασθενείς στην ομάδα R, 59 στην ομάδα F και 57 στην ομάδα P. Οι απαιτήσεις σε προποφόλη ήταν ίδιες σε όλες τις ομάδες (13mg/kg: $p = 0,97$) Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ανάνηψη. Οι τιμές στις κλίμακες Ramsay Sedation Scale και (OAAS) ήταν παρόμοιες σε όλες τις ομάδες ($p=0,18$ και $p =0,55$) αντίστοιχα. Η διάμεση τιμή του πόνου στη VAS (0 - 100) διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων ($p =0,007$): 10 στην ομάδα R, 0 στην ομάδα F, 5 στην ομάδα P. Κατά την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας βρέθηκαν υψηλές τιμές τόσο πριν όσο και μετά την ERCP (διάμεση τιμή Mini Mental State Test 23/25 με 24/25) χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Συμπέρασμα: Η προσθήκη οπιοειδούς προ και κατά την διάρκεια της βαθιάς καταστολής δεν επηρέασε τις απαιτήσεις σε προποφόλη. Όμως οι ασθενείς που έλαβαν φεντανύλη εμφάνισαν σε λιγότερο ποσοστό ακούσια αντίδραση κατά τη διάρκεια της ERCP ($p=0,032$), και λιγότερο πόνο μετά ($p = 0.007$).

Θεματική Περιοχή: Αναισθησιολογία

Λέξεις κλειδιά: Καταστολή εκτός χειρουργείου, ERCP, Προποφόλη, ρεμιφεντανίλη, φεντανύλη, BIS, γνωστική λειτουργία, ανάνηψη.

ABSTRACT

The demand for sedation and analgesia, in procedures outside the operation room, has increased exponentially along with the increase in both the number and the complexity of these procedures. For this purpose, a combination of various drugs is used. In recent years the administration of propofol alone or in combination with opioids has become particularly popular practice for sedation outside the operation room.

Purpose: The aim of the present study was to investigate the effect of pre or intraprocedural opioids on propofol requirements during deep sedation for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP), and on recovery, pain, and cognitive function postoperatively.

Material and method: This was a single-center, placebo-controlled, double-blinded randomized trial with three parallel groups. 180 patients participated in the study, aged between 45 and 75 years, assigned randomly to three groups (60 patients in each group). All patients received propofol for deep sedation [target Bispectral Index (BIS) 40 to 70]. In the remifentanil group (R), the patients received intranasal placebo before ERCP while remifentanil infusion (concentration 10 µg/ml) was administered at a rate of 0,1ml/kg/h during ERCP. In fentanyl group (F), the patients received intranasal fentanyl 200 µg before ERCP, and placebo infusion during ERCP. In placebo group (P), the patients received intranasal placebo before ERCP and placebo infusion at a rate of 0,1ml/kg/h during ERCP. The primary outcome documentation was the total propofol requirements. Secondary outcomes were recovery [using the Ramsay Sedation Scale Score and Observer's Assessment of Alertness/Sedation Score (OAAS)], postoperative pain [measured by the visual analogue scale (VAS) 0 to 100mm}], both assessed 30 min after ERCP and cognitive function [using a Mini Mental state test (max. 25 points) and assessed 30 min before and 30 min after ERCP].

Results: 57 patients were analyzed in group R, 59 in group F, and 57 in group P. Propofol requirements for deep sedation were similar in all groups. (13mg/kg: $p=0,97$). There was no difference in recovery- Ramsay Sedation Scale scores and (OAAS) scores were similar in all groups ($p=0,18$ και $p=0,55$, respectively). The incidence of postoperative pain was different-statistically significant-among the

groups ($p=0,007$). The median VAS (scale 100) scores for pain were 10 in group R, 0 in group F, 5 in group P. The cognitive function was assessed high pre and postprocedural (median Mini Mental State Test 23/25 to 24/25) and not different among the groups.

Conclusion: The addition of pre or intraprocedural opioids had no effect on propofol requirements for deep sedation, but patients who received IN fentanyl had less involuntary reactions during ERCP ($p=0,032$) and minor pain after the procedure ($p =0,007$).

Subject Area: Anaesthesiology

Keywords: Sedation outside operation room, ERCP, propofol, remifentanyl, fentanyl, BIS, cognitive function, recovery

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A1. ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

Ως καταστολή ορίζεται η ελάττωση της δραστηριότητας, της ετοιμότητας και/ή της εγρήγορσης. Αποτελεί την καταστολή της κατάστασης εγρήγορσης του ασθενούς σε σχέση με το περιβάλλον και τη μείωση της ανταπόκρισης του στα εξωτερικά ερεθίσματα.

Το American College of Emergency Physicians (ACEP), ορίζει την καταστολή για επεμβάσεις, ως την τεχνική χορήγησης κατασταλτικών ή διαχωριστικών φαρμάκων με ή χωρίς αναλγητικά ώστε να προκληθεί μια κατάσταση που επιτρέπει στον ασθενή να ανέχεται δυσάρεστες επεμβάσεις ενώ διατηρείται η καρδιοαναπνευστική του λειτουργία. Η καταστολή και αναλγησία για επεμβάσεις έχει σαν σκοπό την μείωση της συνείδησης του ασθενούς, ενώ διατηρείται η οξυγόνωση και η ομαλή βατότητα του αεραγωγού. ⁽¹⁾

Ερεθίσματα	Απαντήσεις									
	Προφορικός	Μνήμη		Κίνηση		Αερισμός	Ιδρωτοποιός		Αιμοδυναμικός	
		Άρρητη	Ρητή	Σκόπιμος	Ακούσιος		Δακρύρροια	Εφίδρωση	Αρτηριακή πίεση	Καρδιακή συχνότητα
Ήπια Κάλεσμα ονόματος Ελαφρύ άγγιγμα Φωνή Φωνή και ταρακούνημα Επώδυνα Τσίμπημα βελόνας Ηλεκτρική σύσπαση Ηλεκτρικός τέτανος Σφιξίμο τραπεζοειδούς Κλείσιμο δέρματος Τομή Διερεύνηση κοιλίας Συγκράτηση πλευρών Λαρυγγοσκόπηση Διασωλήνωση τραχείας										

Αυξανόμενο βάθος αναισθησίας

Εικόνα 1. Το συνεχές της καταστολής-

Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα επίπεδα καταστολής ακολουθούν ένα συνεχές μονοπάτι (Εικόνα 1) και η Αμερικανική Αναισθησιολογική Εταιρία [American Society of Anesthesiologists (ASA)] έχει δημοσιεύσει ορισμούς και διευκρινήσεις για τα 4 βασικά στάδια της φαρμακευτικώς επαγόμενης καταστολής. Με τη χορήγηση των φαρμάκων ο ασθενής μεταβαίνει από το επίπεδο της πλήρους εγρήγορσης στα αυξανόμενα επίπεδα της καταστολής ή ελαττώσεως της συνείδησης στο άλλο άκρο του μονοπατιού που ο ασθενής βρίσκεται σε γενική αναισθησία. ⁽²⁾ Καθώς οι ασθενείς μεταπίπτουν ανάμεσα στα επίπεδα καταστολής, χάνουν σταδιακά το επίπεδο

εγρήγορσης, τον έλεγχο του αεραγωγού, της αυτόματης αναπνοής και στο τέλος της διαδρομής σε κάποιο ποσοστό τον έλεγχο του αυτόνομου συστήματος στη καρδιαγγειακή λειτουργία.

A1.1.Στάδια της καταστολής

Τα τέσσερα βασικά στάδια της καταστολής είναι **ήπια καταστολή ή αγχώλυση, μέτρια καταστολή/αναλγησία** (παλαιότερα αναφερόμενη ως ενσυνείδητη καταστολή), **βαθιά καταστολή/αναλγησία** και **γενική αναισθησία**.

Ήπια καταστολή (γνωστή και ως αγχώλυση) είναι η φαρμακευτικά προκαλούμενη κατάσταση, κατά την οποία ο ασθενής ανταποκρίνεται πλήρως σε προφορικές εντολές που δίνονται με κανονική ένταση φωνής με λεκτική ή σωματική αντίδραση. Η ήπια καταστολή προκαλείται συνήθως με χορήγηση ενός μόνου παράγοντα σε μικρή δόση. Σε αυτό το στάδιο καταστολής, ο ασθενής πρέπει να διατηρεί φυσιολογική ανταπόκριση σε λεκτικά ερεθίσματα και πρέπει να έχει τον έλεγχο και την ικανότητα διατήρησης ανοικτού αεραγωγού. Η αυτόματη αναπνοή πρέπει να διατηρείται φυσιολογική και η αυτόνομη καρδιαγγειακή λειτουργία δεν πρέπει να επηρεάζεται καθόλου. Ο ασθενής μπορεί να έχει ήπιες αλλαγές στις νοητικές του λειτουργίες ή στο συντονισμό των κινήσεων, όμως η αναπνευστική και καρδιαγγειακή λειτουργία πρέπει να παραμένουν σε μεγάλο ποσοστό ανεπηρέαστες και να μην απαιτούνται εξωγενείς παρεμβάσεις. Παράδειγμα ήπιας καταστολής αποτελεί η χορήγηση μιας και μόνο δόσης λοραζεπάμης για την άμβλυση του άγχους κατά την τοποθέτηση ενός ρινογαστρικού σωλήνα. ⁽²⁾

Μέτρια καταστολή/ αναλγησία (ενσυνείδητη καταστολή) είναι η φαρμακευτικά προκαλούμενη κατάσταση, κατά την οποία ο ασθενής αντιδρά με προσπάθεια σε προφορικές εντολές, είτε μόνες τους είτε συνοδευόμενες από ήπια απτικά ερεθίσματα πχ ανοίγοντας τα μάτια, στρέφοντας το κεφάλι προς την κατεύθυνση της φωνής, αλλά στα μεσοδιαστήματα των ερεθισμάτων κοιμάται. Η μέτρια καταστολή προκαλείται συνήθως με χορήγηση παραγόντων σε μεγαλύτερες δόσεις ή με συνδυασμό φαρμάκων. Οι ασθενείς σε αυτό το στάδιο θα πρέπει να είναι ικανοί να διαφυλάττουν ανοικτό αεραγωγό χωρίς να χρειάζονται καθόλου παρεμβάσεις για το σκοπό αυτό και δεν θα πρέπει να γίνεται αντιληπτή κανενός είδους διαταραχή της αυτόματης αναπνοής. Για την συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών σε αυτό το επίπεδο καταστολής, η καρδιαγγειακή λειτουργία δεν πρέπει να

διαταράσσεται ούτε να απαιτούνται παρεμβάσεις σταθεροποίησης της. Μια συνήθης εφαρμογή μέτριας καταστολής είναι όταν χορηγούνται στον ασθενή μιδαζολάμη και φεντανύλη για να επιτευχθεί η άνεση του, για επεμβατικές ενδοσκοπικές επεμβάσεις, όπως η κολonosκόπηση. ⁽²⁾

Βαθιά καταστολή/αναλγησία είναι η φαρμακευτικά επαγόμενη καταστολή της συνείδησης κατά την οποία ο ασθενής δεν μπορεί εύκολα να αφυπνιστεί, αλλά αντιδρά συνειδητά μετά από επαναλαμβανόμενα ή επώδυνα ερεθίσματα. Η αντανakλαστική απόσυρση από επώδυνα ερεθίσματα δε θεωρείται συνειδητή αντίδραση. Σε αυτό το επίπεδο της καταστολής, οι ασθενείς αρχίζουν να χάνουν την ικανότητα της αυτόνομης διατήρησης ανοικτού αεραγωγού και η αυτόματη αναπνοή μπορεί να διαταραχθεί ή να γίνει ανεπαρκής. Σε αυτή την κατάσταση πρέπει ο υπεύθυνος της καταστολής να είναι προετοιμασμένος να παρέμβει σε ένα βαθιά κατεσταλμένο ασθενή για να διατηρήσει ανοικτό αεραγωγό και επαρκή αερισμό. Οι ασθενείς και σε αυτό το στάδιο πρέπει να διατηρούν ανεπηρέαστη ή ελάχιστα επηρεασμένη την επίδραση του αυτόνομου συστήματος στην καρδιαγγειακή λειτουργία.

Γενική αναισθησία είναι η φαρμακευτικά επαγόμενη απώλεια της συνείδησης κατά την οποία ο ασθενής δεν είναι δυνατό να αφυπνισθεί ακόμη και μετά από επώδυνα ερεθίσματα. Σε αυτό το στάδιο, οι ασθενείς μπορεί να είναι αδύνατον να διατηρήσουν ανοικτό αεραγωγό και επαρκή αερισμό χωρίς εξωγενή υποστήριξη, όπως ειδικούς χειρισμούς ή αερισμό με θετική πίεση και ενδοτραχειακή διασωλήνωση ή άλλες προηγμένες συσκευές αερισμού. Σε αυτό το επίπεδο καταστολής οι αυτόνομες καρδιαγγειακές λειτουργίες μπορεί να αρχίσουν να επιδεινώνονται. Εξαιτίας αυτών των δυνητικά απειλητικών για την ζωή διαταραχών στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, γενική αναισθησία χορηγείται μόνο από ειδικευμένους αναισθησιολόγους. ⁽²⁾

Παρότι αυτά τα επίπεδα καταστολής φαίνεται να έχουν τα ευδιάκριτα και σαφή χαρακτηριστικά που αναφέρονται παραπάνω, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι η καταστολή ακολουθεί μια συνέχεια και οι ασθενείς μπορεί κάλλιστα να μεταπέσουν από το ένα επίπεδο στο άλλο. Επιπλέον η διαφορετικότητα των ασθενών στην ανοχή των φαρμάκων και στην φαρμακοκινητική μπορεί να προκαλέσει βαθύτερη καταστολή από την αρχικά προγραμματισμένη. Έτσι, ένας ασθενής που υποβάλλεται πχ σε κολonosκόπηση και το αρχικό πλάνο ήταν να λάβει μέτρια καταστολή μπορεί

κατά τη διάρκεια της εξέτασης να μην μπορεί να διατηρήσει τη βατότητα του αεραγωγού του ανεπηρέαστη και να απαιτηθούν παρεμβάσεις για τη διατήρηση επαρκούς αερισμού. Κάτω από αυτό το πρίσμα, οποιοσδήποτε χορηγεί φάρμακα για καταστολή, πρέπει να είναι προετοιμασμένος και εκπαιδευμένος, ώστε να μπορεί να παρέμβει σε περίπτωση που ένας ασθενής μεταπέσει σε βαθύτερο από το αναμενόμενο επίπεδο καταστολής.

Διαχωριστική καταστολή είναι η καταστολή που προκαλείται με την χορήγηση παραγόντων της ομάδας της φαινυκυκλιδίνης (κεταμίνης) και θεωρείται ως μέτρια καταστολή. Η κεταμίνη είναι ένα μοναδικό φάρμακο καθώς προκαλεί αποσύνδεση μεταξύ του θαλαμο-νεοφλοιώδους συστήματος και του μταιχμιακού συστήματος. Η διαδικασία αυτή, δημιουργεί αυτό που ορίζεται, ως λειτουργική αποδιοργάνωση των μη ειδικών οδών στο μεσεγκέφαλο και στις περιοχές του θαλάμου. Η διαχωριστική καταστολή χαρακτηρίζεται από έντονη αναλγησία και αμνησία με ταυτόχρονη διατήρηση των προστατευτικών αντανακλαστικών, της αυτόματης αναπνοής και της καρδιαγγειακής σταθερότητας. ⁽³⁾

Στο σημείο αυτό πρέπει να γίνει ο εξής διαχωρισμός: ο **όρος καταστολή υπό παρακολούθηση-(Monitored Anesthesia Care, MAC)**], δεν προσδιορίζει επίπεδο συνείδησης κατά μια φαρμακευτικά επαγόμενη καταστολή, αλλά χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ειδική αναισθητική τεχνική, κατά την οποία ο αναισθησιολόγος καλείται να συμμετάσχει στην φροντίδα του ασθενή, που υποβάλλεται σε διαγνωστικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις ενώ ο ασθενής παρακολουθείται στενά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η MAC μπορεί να αφορά κάθε επίπεδο καταστολής που ο αναισθησιολόγος κρίνει απαραίτητο, ώστε να διευκολυνθεί η άνεση του ασθενούς για τη συγκεκριμένη επέμβαση. Το επίπεδο της καταστολής υποδεικνύεται από τη φύση της επέμβασης ή/και τη συνοσηρότητα του ασθενούς. Ένας αναισθησιολόγος που χορηγεί MAC, είναι ικανός να τιτλοποιήσει τις δόσεις των φαρμάκων, ώστε να εξασφαλίσει την ανοχή του ασθενή και την επιτυχή περάτωση της επέμβασης. Μια παρεμβατική πράξη μπορεί να χρειάζεται μόνο ελαφρά καταστολή αλλά μπορεί να απαιτηθεί καταστολή υπό παρακολούθηση, καθώς ακόμα και μικρές δόσεις κατασταλτικών φαρμάκων, μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις, σε ασθενείς που είναι εξασθενημένοι και υποφέρουν από σοβαρές καρδιαγγειακές και αναπνευστικές παθήσεις. Σε όλες τις περιπτώσεις, ο αναισθησιολόγος που χορηγεί MAC σε οποιοδήποτε επίπεδο καταστολής, πρέπει να

είναι προετοιμασμένος για μετατροπή σε γενική αναισθησία, εφόσον αυτό απαιτηθεί.⁽⁵⁾

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της ASA, όσο και των πρόσφατα διατυπωθεισών από τις ESA και EBA⁽⁴⁾, η οποιαδήποτε χορήγηση αναισθητικών παραγόντων, είτε για ήπια καταστολή, είτε για γενική αναισθησία, απαιτεί τον ίδιο βαθμό προετοιμασίας, επίβλεψης και ανάνηψης. Πρέπει να έχει γίνει προαναισθητική εκτίμηση, να εφαρμόζεται το ενδεδειγμένο monitoring και το ίδιο ποσοστό επίβλεψης. Επίσης είναι απαραίτητη η μετα-αναισθητική φροντίδα.⁽⁶⁾

A1.2.Κανονισμοί για καταστολή

Πολλές εταιρείες έχουν δημοσιεύσει κανονισμούς, πρότυπα και κατευθυντήριες οδηγίες, όσον αφορά τη διαχείριση και τις πρακτικές καταστολής σε νοσοκομεία και σε εξωτερικά ιατρεία. Η ASA πρώτη δημοσίευσε κανόνες, όσον αφορά το βασικό monitoring κατά τη διάρκεια καταστολής υπό παρακολούθηση, περιλαμβάνοντας οποιοδήποτε στάδιο καταστολής, συμπεριλαμβανομένης και της γενικής αναισθησίας ή της περιοχικής αναισθησίας. Ο πρώτος από αυτούς τους κανόνες αναφέρει ότι είναι απαραίτητη η παρουσία ειδικευμένου αναισθησιολόγου καθ' όλη τη διάρκεια χορήγησης γενικής ή περιοχικής αναισθησίας. Ο δεύτερος κανόνας διασαφηνίζει ποιες παράμετροι είναι απαραίτητο να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της χορήγησης καταστολής, περιλαμβανομένων της οξυγόνωσης, του αερισμού, της κυκλοφορίας και της θερμοκρασίας.⁽⁷⁾ Οι οδηγίες αυτές ταυτίζονται με τις κατευθυντήριες οδηγίες που διατυπώθηκαν από την ESA για καταστολή και αναλγησία σε ιατρικές πράξεις και δημοσιεύθηκαν το 2018.⁽⁴⁾

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASA, κατά τη διάρκεια κάθε μορφής χορηγούμενης αναισθησίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς με φωτοπαλμικό οξύμετρο με ηχητικό τόνο, ηλεκτροκαρδιογράφημα και με μη αιματηρή μέτρηση αρτηριακής πίεσης με μεσοδιάστημα πέντε λεπτών. Επιπλέον, σε κάθε ασθενή πρέπει να εξασφαλίζεται επαρκής παρακολούθηση του αερισμού με καπνογραφία και μέτρηση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου (EtCO₂), εκτός και αν αυτό δεν είναι εφικτό, λόγω των ιδιομορφιών της επέμβασης.⁽⁷⁾

Η χρησιμότητα της παλμικής οξυμετρίας, αφορά καθαρά μόνο την μέτρηση της οξυγόνωσης και δεν είναι κατάλληλη να αναπληρώσει την παρακολούθηση του αερισμού. Ανεπαρκής αερισμός ή άπνοια, μπορεί να προηγηθούν της εμφάνισης

υποξίας, όπως αυτή ανιχνεύεται με το παλμικό οξύμετρο και για το λόγο αυτό η παλμική οξυμετρία θεωρείται ανεπαρκής για την ανίχνευση διαταραχών του αερισμού⁽⁸⁾.

Στην πρόσφατη επαναδιατύπωση των κατευθυντήριων οδηγιών από την ASA δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στην παρακολούθηση του τελοεκπνευστικού CO₂ σε συνδυασμό με την παρακολούθηση κλινικών ενδείξεων του αερισμού (όπως είναι η ανύψωση του θώρακα). Στις προηγούμενες οδηγίες, συνίστατο η με καπνογραφία συνεχή παρακολούθηση του τελοεκπνευστικού CO₂ μόνο όταν χρησιμοποιείτο τραχειοσωλήνας ή λαρυγγική μάσκα. Σύμφωνα με τις νέες οδηγίες, ακόμη και κατά τη μέτρια ή βαθιά καταστολή, πρέπει να παρακολουθούμε για ύπαρξη εκπνεόμενου CO₂ σε συνδυασμό με τα κλινικά σημεία, εκτός βέβαια αν αυτό αποκλείεται από τη φύση της επέμβασης. Αυτή η καινούργια προσθήκη που αφορά αναισθησιολόγους έρχεται επίσης σε συμφωνία με τη «Δήλωση σχετικά με τη παραχώρηση προνομίων για χορήγηση μέτριας καταστολής σε επαγγελματίες υγείας που δεν είναι ειδικευμένοι Αναισθησιολόγοι», στην οποία η ASA προτείνει τη χρήση και των δύο τεχνικών, δηλαδή, παρακολούθηση κλινικών σημείων και τελοεκπνευστικού CO₂.⁽⁹⁾ Αυτή η καινούργια απαίτηση δεν εκπλήσσει, καθώς οι μελέτες επανειλημμένα έχουν αναδείξει την υπεροχή της μέτρησης του τελοεκπνευστικού CO₂ στον καθορισμό της επάρκειας αερισμού. ^(8,10) Έχει αποδειχθεί, ότι η καπνογραφία μπορεί να ελαττώσει τα επεισόδια της υποξαιμίας κατά τη χορήγηση καταστολής για κολονοσκόπηση. ^(11,12)

Επίσης, παρότι δεν είναι ρυθμιστικός φορέας, η ASA έχει δημοσιεύσει ολοκληρωμένες κατευθυντήριες οδηγίες, όσον αφορά την πιστοποίηση μη αναισθησιολόγων στη χορήγηση καταστολής. ⁽⁹⁾ Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές, το άτομο που είναι υπεύθυνο για την εκτέλεση της επέμβασης δεν πρέπει να είναι το ίδιο άτομο που παρακολουθεί τον ασθενή. Το άτομο που παρακολουθεί τον ασθενή, πρέπει να έχει επίσημη εκπαίδευση στη χορήγηση καταστολής και στη διαχείριση αεραγωγού, καθώς και πιστοποίηση για καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση σε ενήλικες και παιδιά. ⁽⁹⁾

Η ASA, συστήνει ότι οι ασθενείς πρέπει να έχουν συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση, παλμική οξυμετρία με ηχητικό σήμα και συναγερμό, και μέτρηση αρτηριακής πίεσης με αναίμακτο τρόπο κάθε 5 λεπτά, καθώς και δυνατότητα παρακολούθησης του αερισμού. Το επίπεδο της καταστολής

πρέπει, επίσης, να αξιολογείται συνεχώς, για να αποφευχθεί καταστολή πάνω από το επιθυμητό επίπεδο. Οι τιμές των παραμέτρων του ασθενούς και ο κατάλογος των χορηγηθέντων φαρμάκων και υγρών πρέπει να καταγράφονται σε σχετικό διάγραμμα.⁽⁹⁾ Η ASA, επίσης, προτείνει ένα επίσημο πρόγραμμα βελτίωσης της απόδοσης, στο οποίο αξιολογείται και η ικανότητα των επαγγελματιών που χορηγούν καταστολή, αλλά και η έκβαση των ασθενών, ώστε να εξασφαλίζεται η ποιότητα και η συμμόρφωση με τους τρέχοντες κανόνες της χορήγησης καταστολής.⁽⁹⁾

Παρότι η ASA υπηρετεί τη κοινότητα των ειδικών Αναισθησιολόγων στις ΗΠΑ, πολλοί από τους ειδικούς κανόνες που έχει δημοσιεύσει, αναφορικά με την παρακολούθηση και προετοιμασία του ασθενή, έχουν υιοθετηθεί και από άλλους οργανισμούς, όπως π.χ. ο οργανισμός ελέγχου The Joint Commission (TJC). Ο συγκεκριμένος φορέας, αποτελεί έναν οργανισμό που έχει ως στόχο, την βελτίωση της ασφάλειας των ασθενών και της ποιότητας στην παροχή υγείας. Ο στόχος αυτός εξασφαλίζεται, προσφέροντας εκπαίδευση, δημοσιεύσεις, συμβουλευτικές υπηρεσίες και πιστοποιήσεις.⁽¹³⁾ Σε πολλούς από τους κανόνες του, ο TJC δεν διαφοροποιείται από αυτούς που ισχύουν για την παρακολούθηση και φροντίδα στην χειρουργική αίθουσα και από αυτούς που τηρούνται σε άλλους χώρους, όπου εφαρμόζεται μέτρια ή βαθιά καταστολή. Σε συμφωνία με την ASA, ο οργανισμός αυτός απαιτεί κατάλληλη παρακολούθηση κατά τη διάρκεια επέμβασης που γίνεται με μέτρια ή βαθιά καταστολή και διασαφηνίζει ποιο είναι το απαραίτητο monitoring για συνεχή παρακολούθηση της οξυγόνωσης, του αερισμού και της κυκλοφορίας.⁽¹⁴⁾

Ο TJC, επίσης, απαιτεί την ύπαρξη αναγκαίου εξοπλισμού και επαρκούς προσωπικού για τη χορήγηση καταστολής, για την κατάλληλη παρακολούθηση και εκτίμηση του ασθενούς τόσο κατά τη διάρκεια της καταστολής όσο και μετά, αλλά και για βοήθεια στο άτομο που διενεργεί την επέμβαση. Επιπρόσθετα ο TJC, ορίζει ότι τα άτομα που χορηγούν μέτρια ή βαθιά καταστολή πρέπει να έχουν την ικανότητα και την πιστοποίηση να διαχειριστούν τον ασθενή που πέφτει σε βαθύτερο επίπεδο καταστολής και πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος ο απαραίτητος εξοπλισμός για καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση.⁽¹⁴⁾

Υπάρχουν, επίσης, θεσπισμένοι κανόνες για την προετοιμασία του ασθενή πριν την επέμβαση καθώς και για την ανάνηψη. Σε αυτούς περιλαμβάνεται ο σχεδιασμός ενός πλάνου καταστολής και μετέπειτα φροντίδας, καθώς επίσης και ενημέρωσης και προετοιμασίας του ασθενούς για αυτό. Αμέσως πριν τη χορήγηση μέτριας ή βαθιάς

καταστολής, ο ασθενής πρέπει να επανεκτιμάται προκειμένου η διαχείριση του να πληρεί τους κανόνες του TJC.⁽¹⁴⁾ Μετά από μια επέμβαση υπό καταστολή, πρέπει να παρακολουθείται ο πόνος, η φυσιολογική και η διανοητική κατάσταση του ασθενούς. Ανάλογα με το αν ο ασθενής πληρεί ή όχι τα κριτήρια εξόδου, αποφασίζεται η έξοδος του ασθενούς από το νοσοκομείο. Οι ασθενείς που εξέρχονται από το νοσοκομείο πρέπει να συνοδεύονται από ένα άτομο που αναλαμβάνει την ευθύνη της φροντίδας του ασθενούς. Επίσης, οι ασθενείς που έλαβαν καταστολή και αποχωρούν ως εξωτερικοί ασθενείς απαγορεύεται να χρησιμοποιήσουν οποιοδήποτε μέσο μαζικής μεταφοράς χωρίς τη συνοδεία ενήλικα ατόμου. Ο TJC συστήνει, ότι αν ένας ασθενής έχει πάρει καταστολή για οποιαδήποτε επέμβαση, πρέπει μέσα σε 48 ώρες -από την επέμβαση- να πραγματοποιείται μεταναισθητική εκτίμηση, από πιστοποιημένο άτομο για χορήγηση αναισθησίας.⁽¹⁴⁾ Τέλος, έχουν τεθεί κανόνες που απαιτούν τη συλλογή δεδομένων από τα νοσοκομεία, αναφορικά με τις επιπλοκές που σχετίζονται με τη μέτρια ή τη βαθιά καταστολή, καθώς και την υποχρέωση να περιλαμβάνονται στον ιατρικό φακέλου του ασθενή λεπτομερείς πληροφορίες, σχετικά με την πριν την επέμβαση εκτίμηση, την φροντίδα κατά τη διάρκεια της επέμβασης και την ανάνηψη μετά από αυτή.⁽¹⁴⁾

Ένας άλλος φορέας προδιαγραφών, το Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), με την παραδοχή ότι η βαθιά καταστολή δεν πρέπει να θεωρείται μορφή καταστολής, αλλά μορφή αναισθησίας, θέτει πιο αυστηρές απαιτήσεις για αυτούς που θα την χορηγούν (αναισθησιολόγος, εκπαιδευμένος γιατρός ή πιστοποιημένος νοσηλευτής ή βοηθός αναισθησιολόγου με την απαραίτητη επίβλεψη των δύο τελευταίων).⁽¹⁵⁾

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ισχύει η συνθήκη ότι για να επιτρέπεται σε ένα Νοσοκομείο να παρέχει οποιοδήποτε είδος αναισθησιολογικής φροντίδας, πρέπει να υφίσταται σε αυτό μια ενιαία υπηρεσία αναισθησίας, που θα επιβλέπεται συνολικά από έναν ειδικό γιατρό. Αυτός είναι κατά κανόνα ο Διευθυντής του Αναισθησιολογικού Τμήματος. Ο διευθυντής του Αναισθησιολογικού τμήματος είναι υπεύθυνος να καθορίσει την πολιτική και τις διαδικασίες για όλες τις αναισθησιολογικές πράξεις, συμπεριλαμβανομένης και της καταστολής. Όλες οι δραστηριότητες που αφορούν την καταστολή πρέπει να βρίσκονται υπό την επίβλεψη αυτού του γιατρού. Τέλος, η δυνατότητα να παρέχεται ολοκληρωμένη αναισθησιολογική κάλυψη στις επεμβάσεις εκτός χειρουργικών αιθουσών, είναι κριτήριο που αξιολογείται κατά την ποιοτική

αξιολόγηση του Νοσοκομείου και του προγράμματος βελτιστοποίησης της αποδοτικότητας του.⁽¹⁵⁾

Η θέσπιση ποιότητας αναισθησίας της ASA, παρέχει ένα κατάλογο των δυνητικών κριτηρίων «μέτρησης ποιότητας», που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της καταστολής σε επεμβάσεις μέσα σε Νοσοκομείο. Αυτά τα κριτήρια περιλαμβάνουν το είδος και τον αριθμό των επεμβάσεων που πραγματοποιούνται, την καταστολή που χρησιμοποιείται (μέτρια σε αντιπαραβολή με βαθιά καταστολή) και του ατόμου που χορηγεί την καταστολή. Συνιστάται να παρακολουθούνται τουλάχιστον τα αποτελέσματα που περιλαμβάνουν τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η χρήση βοηθημάτων για την εξασφάλιση αεραγωγού ή άλλων παραγόντων αναστροφής, η εμφάνιση υποξίας ή υπότασης ή άλλων σοβαρών επιπλοκών (αναφυλαξία, διάτρηση, καρδιακή ανακοπή). Επιπρόσθετα, μπορεί να καταγραφούν πιο ειδικές πληροφορίες, για παράδειγμα δόσεις φαρμάκων και διάρκεια παραμονής.⁽¹⁶⁾

Είναι ενδιαφέρον, ότι κατά το CMS, δεν ορίζονται κατηγορηματικές κατευθυντήριες οδηγίες για την παρακολούθηση πριν, κατά και μετά την επέμβαση και οποιαδήποτε καταγραφή δεδομένων. Αντίθετα, αναφέρεται ότι η συνήθης πρακτική είναι να γίνεται με αυτό τον τρόπο. Όμως, επειδή η βαθιά καταστολή θεωρείται ως Monitored Anesthesia Care – MAC και ως εκ τούτου, αναφέρεται ως αναισθησία, είναι θέμα που υπόκειται σε αυστηρές οδηγίες από το CMS, σχετικά με την καταγραφή και τεκμηρίωση. Με βάση τις οδηγίες του CMS, η προαναισθητική εκτίμηση του ασθενούς πρέπει να έχει γίνει μέσα σε χρονικό διάστημα 48 ωρών, πριν τη χορήγηση βαθιάς καταστολής. Αναφέρουν, επίσης, ότι απαιτείται ανασκόπηση του ιστορικού του ασθενούς και των εξετάσεων του, να λαμβάνεται υπόψιν, η κατά ASA κατάταξη του (Πίνακας 1) και να σχεδιάζεται σαφές πλάνο για την αναισθησιολογική του αντιμετώπιση.

Πίνακας 1. Σύγχρονη ταξινόμηση κατά ASA της φυσικής κατάστασης⁽¹⁷⁾

ASA Physical Status Classification System: ASA Physical Status Classification System Developed By: ASA House of Delegates/Executive Committee [Last Amended: October 23, 2019 (original approval: October 15, 2014)]

Κατηγορία κατά ASA	Ορισμός	Παραδείγματα για ενήλικες, (συμπεριλαμβανομένων, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτό μόνο)
ASA I	Φυσιολογικός υγιής ασθενής.	Χωρίς οργανικές, φυσιολογικές ή ψυχιατρικές διαταραχές. Εξαιρούνται οι πολύ μικρές και μεγάλες ηλικίες. (π.χ. Υγιείς με καλή ανοχή στην άσκηση, μη καπνιστές, χωρίς ή ελάχιστο αλκοόλ).
ASA II	Ασθενείς με ήπια συστηματική νόσο.	Ήπιες ασθένειες μόνο χωρίς ουσιαστικούς λειτουργικούς περιορισμούς στη δραστηριότητα. Καλά ελεγχόμενη πάθηση ενός συστήματος του σώματος. [π.χ. ελεγχόμενη υπέρταση ή διαβήτης χωρίς συστηματικές επιπλοκές, κάπνισμα χωρίς χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π), κοινωνικός πότης, ήπια παχυσαρκία, εγκυμοσύνη].
ASA III	Ασθενείς με σοβαρή συστηματική νόσο.	Ουσιαστικοί λειτουργικοί περιορισμοί στη δραστηριότητα. Μία ή περισσότερες μέτριες έως σοβαρές ασθένειες. Ελεγχόμενη πάθηση περισσότερων του ενός συστημάτων ή ενός μείζονος συστήματος του σώματος. Δεν υπάρχει άμεσος κίνδυνος θανάτου. [π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ), σταθερή στηθάγχη, παλαιό καρδιακό επεισόδιο, μέτρια μείωση του κλάσματος εξώθησης, $Stet > 3$ μήνες, μη ελεγχόμενη υπέρταση ή διαβήτης, εμφυτευμένος βηματοδότης, νοσηρή παχυσαρκία ($BMI \geq 40$), χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τακτική προγραμματισμένη αιμοκάθαρση, ενεργός ηπατίτιδα, εξάρτηση από το αλκοόλ ή κατάχρηση, βρογχικό άσθμα με περιοδικά συμπτώματα, Χ.Α.Π, πρόωρο βρέφος < 60 εβδομάδες]

ASA IV	Ασθενής με νοσηρότητα απειλητική για τη ζωή του. Δεν αναμένεται να επιβιώσει χωρίς την επέμβαση εντός 24 ωρών.	Υπάρχει τουλάχιστον μια σοβαρή νόσος που δεν ελέγχεται επαρκώς ή είναι σε τελικό στάδιο.[Π.Χ Ασταθής στηθάγχη, πρόσφατα (<3 μήνες) έμφραγμα μυοκαρδίου (Ε.Μ.), .stents<3 μήνες, σε εξέλιξη καρδιακή ισχαιμία ή σοβαρή δυσλειτουργία της βαλβίδας, σοβαρή μείωση του κλάσματος εξώθησης, σηψαιμία, συμπτωματική ΧΑΠ, ηπατονεφρική ανεπάρκεια, σηψαιμία, DIC, ARDS.]
ASA V	Ασθενής με νοσηρότητα απειλητική για τη ζωή του.	Υπάρχει άμεσος κίνδυνος θανάτου. Πολυοργανική ανεπάρκεια, σηπτικό σύνδρομο με αιμοδυναμική αστάθεια, ρήξη κοιλιακού / θωρακικού ανeurύσματος, ισχαιμία εντέρου επί εδάφους σοβαρής καρδιακής νόσου ή πολυοργανικής ανεπάρκειας, υποθερμία, μη ελεγχόμενες διαταραχές πήξεως.
ASA VI	Ασθενής εγκεφαλικά νεκρός που πρόκειται να γίνει δότης οργάνων	
«Ε»	Επείγουσες καταστάσεις	Ως επείγουσα ορίζεται η κατάσταση όταν η καθυστέρηση στη θεραπεία του ασθενούς θα αποβεί απειλητική για τη ζωή του ή τμήμα του σώματος του.

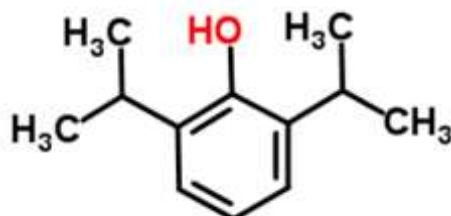
Η εκτίμηση αυτή πρέπει να γίνεται από άτομο που να είναι πιστοποιημένο στη χορήγηση καταστολής.⁽¹⁵⁾ Κατά τη διάρκεια της επέμβασης, πρέπει να γίνεται συνεχής καταγραφή, στην οποία θα αναγράφονται τα ονόματα αυτών που εμπλέκονται στη χορήγηση βαθιάς καταστολής, τα φάρμακα, οι δόσεις και η οδός χορήγησής τους και τέλος, τα χορηγούμενα υγρά. Τα ζωτικά σημεία πρέπει να καταγράφονται μαζί με παραμέτρους που αφορούν την οξυγόνωση και τον αερισμό, αλλά οι οδηγίες δεν γίνονται περισσότερο συγκεκριμένες, όσον αφορά τον ακριβή τρόπο monitoring και τα απαραίτητα μεσοδιαστήματα. Οι οδηγίες, επίσης, ορίζουν ότι πρέπει να γίνεται λεπτομερής καταγραφή κάθε ανεπιθύμητης αντίδρασης ή προβλήματος που συμβαίνει κατά τη χορήγηση αναισθησίας. Τέλος, το CMS απαιτεί μεταναισθητικό σημείωμα για τους ασθενείς που παίρνουν βαθιά καταστολή, το οποίο πρέπει να συντάσσεται, μέσα σε 48 ώρες, από άτομο εκπαιδευμένο στη

χορήγηση καταστολής και πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση των ζωτικών σημείων, της αναπνευστικής λειτουργίας, της νοητικής κατάστασης, του πόνου, της θερμοκρασίας και της ενυδάτωσης του ασθενούς, καθώς και την παρουσία ναυτίας ή εμέτου.⁽¹⁵⁾

A1.3. Συνήθη χρησιμοποιούμενα φάρμακα για καταστολή

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για να επιτευχθεί επαρκής καταστολή για διάφορες επεμβάσεις. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι η **προποφόλη**, οι **βενζοδιαζεπίνες**, τα **οπιοειδή**, η **κεταμίνη** και η **δεξμεδετομιδίνη**. Οι επαγγελματίες υγείας (νοσηλεύτες, ενδοσκόπιοι), που χορηγούν καταστολή και δεν είναι αναισθησιολόγοι, πρέπει να χορηγούν φάρμακα που μπορούν να αναστραφούν εύκολα, σε περίπτωση ακούσιας υπερδοσολογίας. Οι βενζοδιαζεπίνες μικρής διάρκειας (π.χ. μιδαζολάμη) και τα οπιοειδή (π.χ. φεντανύλη) είναι τα φάρμακα στα οποία στηρίζεται η καταστολή που χορηγείται από μη αναισθησιολόγους⁽⁵⁾

A1.3.1. Προποφόλη



Σχήμα 1. Δομή της Προποφόλης

Η **προποφόλη** (Σχήμα 1) είναι ένα από τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην αναισθησιολογική πρακτική. Ανήκει στην ομάδα των αλκυλφαινολών. Οι αλκυλφαινόλες, είναι έλαια σε θερμοκρασία δωματίου, αδιάλυτες σε υδατικό διάλυμα, αλλά είναι πολύ λιποδιαλυτές. Η προποφόλη, κυκλοφόρησε το 1977, σε υδατικό διάλυμα με διαλυτικό μέσο το Cremophore. Ωστόσο, λόγω της υψηλής συχνότητας ανεπιθύμητων αλλεργικών αντιδράσεων, αναπτύχθηκε πλέον ως ένα γαλάκτωμα λιπιδίου σε σογιέλαιο. Τα εμπορικά σκευάσματα είναι πολλά στις μέρες

μας. Αποτελούνται από 1% (βάρος/όγκο) προποφόλη, 10% σογιέλαιο, 2,25% γλυκερόλη και 1,2% κεκαρθαμένο φωσφατίδιο αυγού. Το σκεύασμα έχει pH 7 και η όψη του είναι μια ελαφρά παχύρρευστη γαλακτώδης ουσία. Υπάρχει επίσης σκεύασμα 2% προποφόλης. Τα διαθέσιμα σκευάσματα είναι σταθερά σε θερμοκρασία δωματίου και δεν είναι φωτοευαίσθητα. Σύντομα αναμένεται η φωσφοπροποφόλη, ένα φωσφορυλιωμένο προφάρμακο της προποφόλης, με ιδιαίτερες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.

Μεταβολισμός

Η προποφόλη μεταβολίζεται ταχέως στο ήπαρ με σύζευξη με γλυκουρονίδιο και θειικό οξύ. Από αυτή τη σύζευξη παράγονται υδατοδιαλυτά μόρια, τα οποία στη συνέχεια αποβάλλονται από τους νεφρούς. Ποσοστό μικρότερο του 1% αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα και μόνο το 2% απεκκρίνεται από τα κόπρανα. Οι μεταβολίτες της προποφόλης δεν είναι δραστικοί. Οι νεφροί ευθύνονται για το 30% της ολικής κάθαρσης της προποφόλης από τον οργανισμό. ⁽¹⁸⁾

Οι πνεύμονες, επίσης, φαίνεται να παίζουν ρόλο στον εξωηπατικό μεταβολισμό της προποφόλης. Μετά από εφάπαξ δόση είναι υπεύθυνοι για το 30% της πρόσληψης και το μεταβολισμό πρώτης δίοδου. ⁽¹⁹⁾

Είναι πιθανό να υπάρχουν και άλλες θέσεις μεταβολισμού της προποφόλης, ενώ αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 και μπορεί να μεταβάλλει το μεταβολισμό φαρμάκων που εξαρτώνται από το συγκεκριμένο ενζυμικό σύστημα για το μεταβολισμό τους. ⁽²⁰⁾

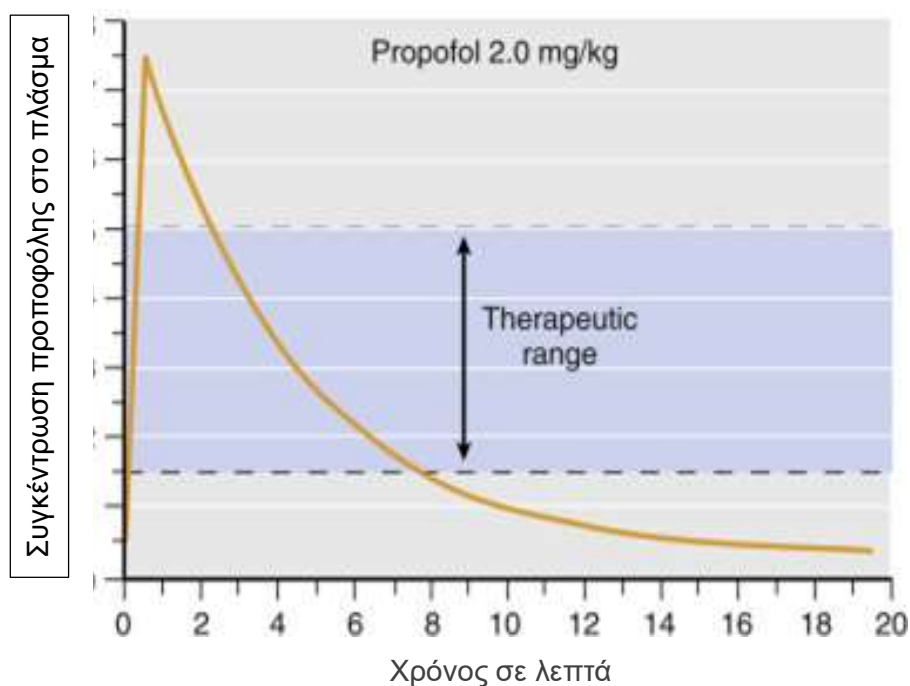
Φαρμακοκινητική

Η φαρμακοκινητική της προποφόλης έχει περιγραφεί με μοντέλο δύο και τριών διαμερισμάτων. Μετά από εφάπαξ χορήγηση, τα επίπεδα του φαρμάκου στο ολικό αίμα ελαττώνονται ταχέως, ως αποτέλεσμα ανακατανομής και αποβολής. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αρχικής κατανομής της προποφόλης είναι 2-8 min⁽²¹⁾ (Σχήμα.2).

Μελέτες που έχουν περιγράψει την κατανομή της προποφόλης με μοντέλο τριών διαμερισμάτων, αναφέρουν χρόνους ημίσειας ζωής αρχικής και βραδείας κατανομής 1-8 min και 30-70 min, αντίστοιχα και χρόνο ημίσειας αποβολής 4 -23,5 ώρες. ^(22,23)

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της προποφόλης μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση (context sensitive half time) για εγχύσεις έως 8 ώρες είναι μικρότερος από 40 min ⁽²⁴⁾

Σημαντικό πλεονέκτημα της προποφόλης είναι η ταχεία ανάνηψη ακόμα και μετά από παρατεταμένες εγχύσεις. Το πλεονέκτημα αυτό, οφείλεται στο ότι η απαιτούμενη μείωση της συγκέντρωσης της προποφόλης για την αφύπνιση μετά την αναισθησία ή την καταστολή είναι γενικά μικρότερη από 50%.⁽²⁵⁾



Σχήμα 2. Σχηματική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης της προποφόλης στο αίμα σε συνάρτηση με τον χρόνο μετά από δόση εισαγωγής 2.0 mg/kg. Τα επίπεδα που απαιτούνται για αναισθησία είναι 2 έως 5 mg/ml , ενώ η αφύπνιση συνήθως συμβαίνει σε τιμές κάτω των 1,5 mg/l (<https://aneskey.com/intravenous-anesthetics-8/>: Fig. 23.2)

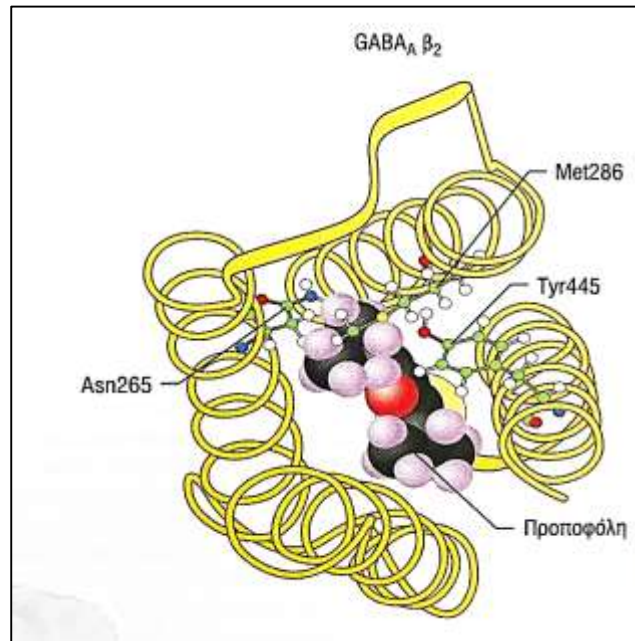
Ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος είναι 20 έως 40 L και ο όγκος κατανομής στη σταθερή κατάσταση έχει υπολογισθεί σε 150-700 L. Η κάθαρση της προποφόλης είναι υψηλή 1,5-2,2 L/min.⁽²⁵⁾

Η φαρμακοκινητική της προποφόλης μπορεί να τροποποιηθεί από πολλούς παράγοντες (πχ φύλο, βάρος, ηλικία, φάρμακα).⁽²⁵⁾

Φαρμακολογία

Ο μηχανισμός δράσης της προποφόλης είναι άγνωστος. Δρα στο σύμπλεγμα των υποδοχέων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (υποδοχείς GABA), ενισχύοντας τη δράση τους, με αποτέλεσμα την αναστολή της προσυναπτικής και μετασυναπτικής μεταβίβασης στο επίπεδο τόσο των νωτιαίων όσο και υπερινωτιαίων συνάψεων. Η υπνωτική της δράση μεσολαβεί κυρίως από την ενίσχυση του ρεύματος χλωρίου

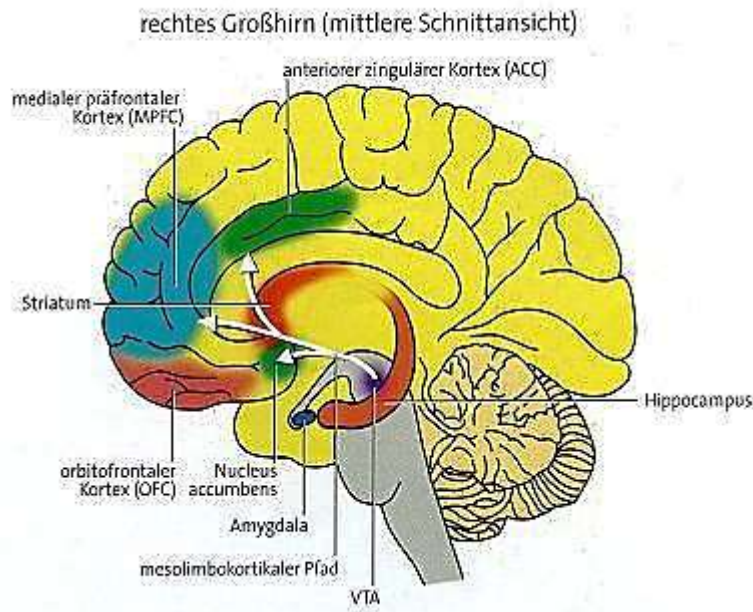
που επάγεται από το γ-αμινοβουτυρικό οξύ μέσω σύνδεσης του στη β-υπομονάδα του GABA_A υποδοχέα. (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Πιθανή θέση δέσμευσης της προποφόλης στον υποδοχέα του GABA

Η δράση της προποφόλης στους GABA_A υποδοχείς στον ιππόκαμπο, έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης στον ιππόκαμπο και στον προμετωπιαίο φλοιό. ⁽²⁶⁾ (Εικόνα 3)

Η προποφόλη, φαίνεται ότι έχει άμεση κατασταλτική δράση στους νευρώνες του νωτιαίου μυελού, ενώ στερείται αναλγητικών ιδιοτήτων. Προκαλεί στους ασθενείς μια αίσθηση ευεξίας, αυξάνοντας τη συγκέντρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα του εγκεφάλου. ⁽²⁷⁾



Εικόνα 3. Δεξιό ημισφαίριο εγκεφάλου: Hippocampus:Ιππόκαμπος, orbitofrontaler cortex: προμετωπιαίος λοβός, Nucleus accumbens: Επικλινής πυρήνας

Παρουσιάζει, επίσης και ανιμετικές ιδιότητες που οφείλονται στη μείωση των επιπέδων σεροτονίνης στην έξω λευκή πτέρυγα του ΚΝΣ δράση που μεσολαβείτε και πάλι μέσω των υποδοχέων GABA. ⁽²⁸⁾

Μια δόση προποφόλης 2,5 mg/kg προκαλεί γρήγορα ύπνο με έναρξη δράσης σε ένα χρόνο βραχίονα εγκεφάλου (30-45s)⁽²⁹⁾ και μέγιστο αποτέλεσμα στα 90-100 δευτερόλεπτα. Η μέγιστη αποτελεσματική δόση (effective dose ED₅₀) είναι 1-1,5 mg/kg μετά από bolus χορήγηση. Η διάρκεια ύπνου είναι εξαρτώμενη της δόσης και κυμαίνεται μεταξύ των 5 και 15 λεπτών μετά από χορήγηση 2-2,5 mg/kg. Ένας παράγοντας που επηρεάζει πολύ τη δόση εισαγωγής, είναι η ηλικία. Σε ηλικίες κάτω των 2 ετών, η δόση εισαγωγής είναι υψηλότερη και μειώνεται καθώς αυξάνεται η ηλικία. Σε δόσεις μικρότερες αυτών που προκαλούν ύπνωση, προκαλείται καταστολή και αμνησία.⁽²⁵⁾ Μετά από μια δόση εισαγωγής με προποφόλη, προκαλείται άπνοια σε ποσοστό 25-30%, της οποίας η επίπτωση και η διάρκεια, εξαρτώνται από τη δόση, την ταχύτητα χορήγησης και τη συχορήγηση άλλων παραγόντων. ⁽³⁰⁾ Η διάρκεια της άπνοιας μπορεί να παραταθεί πέραν των 30 δευτερολέπτων.

Η προποφόλη μειώνει την ανταπόκριση στην υποξία, πιθανώς δρώντας με άμεσο τρόπο στους χημειοϋποδοχείς του καρωτιδικού σωματίου. ⁽³¹⁾ Μειώνει, επίσης, το βαθμό της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης. ⁽³²⁾

Η κυριότερη επίδραση της προποφόλης στο καρδιαγγειακό σύστημα, είναι η μείωση που προκαλεί στην αρτηριακή πίεση κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Έχει παρατηρηθεί μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 25-40%, με δόση εισαγωγής 2-2,5mg/kg, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι καρδιαγγειακής νόσου⁽³³⁾. Παρόμοιες μεταβολές παρατηρούνται και στη διαστολική και στη μέση αρτηριακή πίεση. Οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με ελάττωση στην καρδιακή παροχή, στον όγκο παλμού και στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις. ⁽³⁴⁾

Ο καρδιακός ρυθμός δεν μεταβάλλεται σημαντικά μετά από μια δόση εισαγωγής, ενώ κατά τη διατήρηση με προποφόλη ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί, να μειωθεί ή να παραμείνει αμετάβλητος. ⁽³⁵⁾

Μια σημαντική δράση της προποφόλης είναι η αντιεμετική της δράση σε χαμηλές δόσεις (υπό-υπνωτικές). Για αυτό το λόγο έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου σε μια εφάπαξ δόση των 10mg. ⁽³⁶⁾

Η προποφόλη έχει μελετηθεί για καταστολή σε χειρουργικές επεμβάσεις και σε ασθενείς, υπό μηχανικό αερισμό, στη ΜΕΘ. Η προποφόλη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση παρέχει ένα εύκολα τιτλοποιούμενο επίπεδο καταστολής και προσφέρει ταχεία ανάνηψη με τη διακοπή της χορήγησης της, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της έγχυσης⁽³⁷⁾.

Ο ρυθμός έγχυσης που απαιτείται για καταστολή συμπληρωματικά της τοπικής αναισθησίας σε υγιείς ασθενείς είναι 30-60 μg/kg/min, δηλαδή ο μισός από αυτόν που απαιτείται για γενική αναισθησία. Σε ηλικιωμένα άτομα, ο ρυθμός αυτός είναι ακόμα μικρότερος. Γενικά απαιτείται προσεκτική τιτλοποίηση της χορήγησης της προποφόλης ⁽³⁸⁾

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι ο πόνος στο σημείο έγχυσης^(39,40) μυοκλονίες, άπνοια, υπόταση και σπάνια θρομβοφλεβίτιδα της φλέβας από την οποία χορηγήθηκε. Το **σύνδρομο της έγχυσης προποφόλης** είναι ένα σπάνιο και θανατηφόρο σύνδρομο που εμφανίζεται μετά από έγχυση προποφόλης με ρυθμό 4mg/kg/h ή και μεγαλύτερο και για χρονικό διάστημα 48 ωρών ή περισσότερο. Πρώτη φορά περιγράφηκε σε παιδιά αλλά εμφανίζεται και σε ενήλικες. Η κλινική εικόνα του συνδρόμου αποτελείται από την εμφάνιση οξείας ανθεκτικής βραδυκαρδίας και την παρουσία ενός ή περισσότερων από τα εξής: μεταβολική οξέωση, ραβδομυόλυση, υπερλιπιδαιμία και λιπώδη διήθηση ήπατος.⁽⁴¹⁾

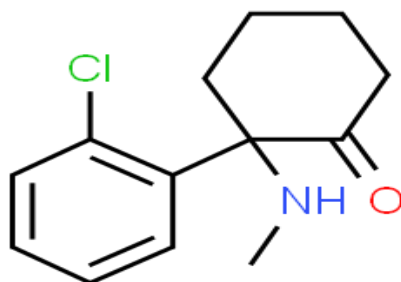
Υπάρχουν διάφορες θεωρίες σχετικά με την αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου, ενώ οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του, είναι μειωμένη προσφορά οξυγόνου, σήψη, σοβαρή εγκεφαλική βλάβη και μεγάλες δόσεις προποφόλης.⁽⁴²⁾

Η μακροχρόνια χορήγηση προποφόλης σε ΜΕΘ έχει ενοχοποιηθεί ότι σχετίζεται με πρόκληση παγκρεατίτιδας, πιθανώς μέσω προκαλούμενης υπερτριγλυκεριδαιμία⁽⁴³⁾

Ένα σημαντικό μειονέκτημα της προποφόλης, είναι ότι δεν υπάρχει διαθέσιμος παράγοντας αναστροφής καθώς και ο πόνος που προκαλεί στο σημείο έγχυσης. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετά ανάλυση του 2011 αναφέρει ότι η δυσάρεστη αυτή αίσθηση, μπορεί να αντιμετωπισθεί με ήπιους χειρισμούς, όπως επιλογή φλέβας στο αντιβράχιο αντί για την άκρα χείρα, προχορήγηση λιδοκαΐνης ή χρήση διαλυμάτων που εμπειρεύουν λιδοκαΐνη ή κεταμίνη.⁽⁴⁴⁾

Η προποφόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με αλλεργία στη σόγια ή στο αυγό⁽⁴⁵⁾.

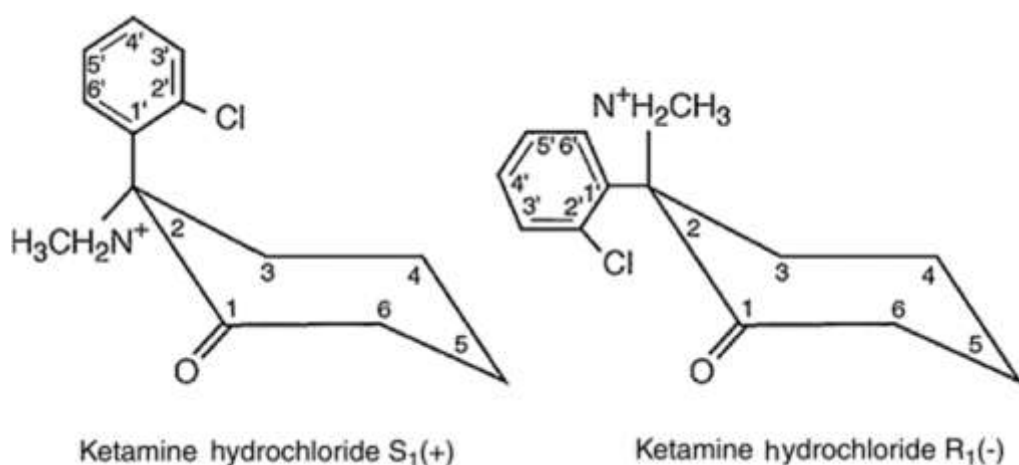
A1.3.2. Κεταμίνη



Σχήμα 3 . Δομή της Κεταμίνης

Η κεταμίνη ανήκει στην κατηγορία των φενκυκλιδινών (Σχήμα 3). Έχει συντεθεί το 1962, από τον Stevens και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε άνθρωπο το 1965, από τους Corssen και Domino. Για κλινική χρήση δόθηκε το 1970. Είναι ένα φάρμακο με ιδιαιτερότητες και που διαφέρει από τα συνήθως χρησιμοποιούμενα για εισαγωγή στην αναισθησία. Αυτό που διαφοροποιεί την κεταμίνη είναι η σημαντική αναλγητική της δράση και το ότι δεν καταστέλλει το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα. Έχει όμως τις ψυχολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες των φενκυκλιδινών και αυτό αποτελεί το πλέον σημαντικό μειονέκτημα της.

Η κεταμίνη έχει μοριακό βάρος 238 Kd, είναι εν μέρει υδατοδιαλυτή και σχηματίζει λευκό κρυσταλλικό άλας με pKa 7,5. Η λιποδιαλυτότητα της είναι 5-10 φορές μεγαλύτερη από τη θειοπεντάλη. ⁽⁴⁷⁾



Σχήμα 4: Στερεοϊσομερή της Κεταμίνης

Η κεταμίνη αποτελείται από δύο στερεοϊσομερή τα S(+) και R(-) (Σχήμα 4). Το ισομερές που είναι πιο ισχυρό είναι το S(+) και είναι αυτό που σχετίζεται με τις

λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε κάποιες χώρες κυκλοφορεί τον τελευταίο καιρό το απομονωμένο στερεοϊσομερές της S(+) κεταμίνης και έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για την κεταμίνη. ⁽⁴⁶⁾

Μεταβολισμός

Μεταβολίζεται από τα μικροσωμιακά ηπατικά ένζυμα. Η κύρια οδός μεταβολισμού περιλαμβάνει τη N-απομεθυλίωση, μέσω της οποίας, σχηματίζεται νορκεταμίνη που στη συνέχεια υδροξυλιώνεται σε υδρόξυ-νορκεταμίνη. Τα προϊόντα αυτά στη συνέχεια, συνδέονται σε υδατοδιαλυτά παράγωγα γλυκουρινιδίου και απεκκρίνονται στα ούρα. ⁽⁴⁸⁾

Η νορκεταμίνη έχει μικρότερη δραστηριότητα από τη μητρική ουσία και θεωρείται ότι συμβάλλει στην παράταση της αναλγησίας, είτε η κεταμίνη χορηγείται ενδοφλεβίως εφάπαξ, είτε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

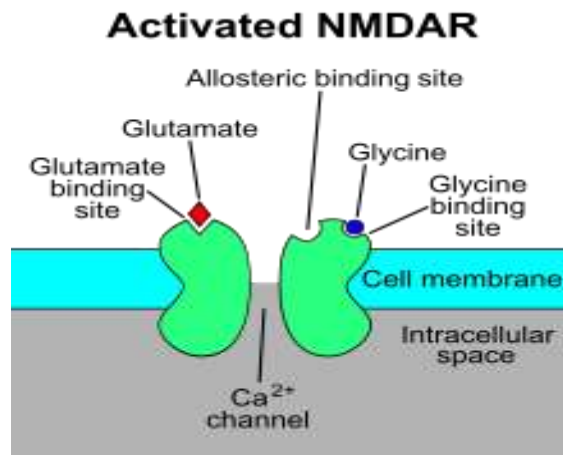
Φαρμακοκινητική

Η φαρμακοκινητική της κεταμίνης μπορεί να περιγραφεί από το μοντέλο δύο διαμερισμάτων. ⁽⁴⁹⁾

Είναι αξιοσημείωτη η ταχεία επανακατομή, όπως αντανακλάται από το σχετικά βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής κατανομής, της τάξεως των 11 με 16 λεπτών. Έχει υψηλή λιποδιαλυτότητα και άρα, μεγάλο όγκο κατανομής ίσο με 3 L/kg. Η κάθαρση του φαρμάκου είναι επίσης, υψηλή. Η φαρμακοκινητική των δύο ισομερών διαφέρει με την S(+) κεταμίνη να έχει μεγαλύτερη κάθαρση και μεγαλύτερο όγκο κατανομής από την R(-)⁽⁵⁰⁾.

Φαρμακολογία

Η κεταμίνη δρα ως ανταγωνιστής στους NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) υποδοχείς, οι οποίοι αποτελούν το στόχο δράσης του γλουταμινικού, ενός διεγερτικού νευρομεταβιβαστή (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Δομή NMDA υποδοχέα

Η κύρια θέση δράσης της κεταμίνης είναι το θαλαμο-νεοφλοιώδες σύστημα. Διακόπτει ή διαχωρίζει αυτήν την επικοινωνία και προκαλεί δόσοεξαρτώμενη απώλεια συνείδησης και αναλγησία. Το είδος αναισθησίας που προκαλεί έχει ορισθεί ως διαχωριστική αναισθησία (dissociative anaesthesia), καθώς οι ασθενείς έχουν αναλγησία αλλά διατηρούν ανοιχτά τα μάτια τους και διατηρούν πολλά από τα αντανακλαστικά τους. Δεν μπορούν να ανακαλέσουν στη μνήμη τους το χειρουργείο ή την αναισθησία. Με δόση 1-2 mg/kg ενδοφλέβια, έχει έναρξη δράσης 30-60 δευτερόλεπτα με μέγιστο αποτέλεσμα στο 1 λεπτό και διάρκεια της δράσης είναι 10-20 λεπτά, λόγω της ταχείας ανακατανομής. Η γρήγορη αυτή έναρξη δράσης, οφείλεται στην υψηλή λιποδιαλυτότητα του φαρμάκου καθώς περνά τάχιστα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό⁽⁵¹⁾. Ο τερματισμός της επίδρασής της, μετά από μόνο μία δόση, οφείλεται στην επανακατομή της από καλά αιματούμενους ιστούς σε λιγότερο καλά αιματούμενους.⁽⁵²⁾

Η χορήγηση της κεταμίνης συνδυάζεται, πολύ συχνά, με έντονα όνειρα -σε ποσοστό 15-30%-, με παραισθήσεις και εξωσωματικές εμπειρίες και για το λόγο αυτό, συνήθως, συγχορηγείται μια βενζοδιαζεπίνη⁽⁵²⁾. Τα περιστατικά ονείρων και παραισθήσεων συνοδεύονται, συνήθως, από έντονο φόβο και διέγερση, εμφανίζονται την πρώτη ώρα της ανάνηψης και συνήθως υποχωρούν σε 1 ή περισσότερες ώρες⁽⁵³⁾. Παράγοντες που σχετίζονται με τις αντιδράσεις ανάνηψης είναι η ηλικία, η δόση, το φύλο, η ψυχική επιρρέπεια και τα συγχορηγούμενα φάρμακα⁽⁵³⁾.

Η επίδραση της κεταμίνης στο αναπνευστικό είναι ευνοϊκή. Διατηρεί ανέπαφα τα προστατευτικά αντανακλαστικά των αεραγωγών και προκαλεί χάλαση στους λείους μυς των βρόγχων. Λόγω των βρογχοδιασταλτικών ιδιοτήτων της, η κεταμίνη έχει χρησιμοποιηθεί για θεραπεία ασθματικής κρίσης που δεν ανταποκρίνεται σε συμβατική αγωγή⁽⁵⁴⁾.

Ένα πρόβλημα από τη χορήγηση κεταμίνης, είναι η αυξημένη σιελόρροια που προκαλεί -ειδικά σε παιδιά- και που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λαρυγγόσπασμου⁽⁵⁵⁾.

Η κεταμίνη διεγείρει το καρδιαγγειακό σύστημα και σχετίζεται με αύξηση της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και της καρδιακής παροχής. Λόγω των επιδράσεων της στο καρδιαγγειακό σύστημα, αντενδείκνυται η χορήγησή της σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, στεφανιαία νόσο και υπέρταση⁽⁵⁶⁾.

Πρέπει να επισημανθεί ότι η κεταμίνη σχετίζεται με αυξημένη ενδοκράνια και ενδοφθάλμια πίεση και για αυτό, πρέπει να εξετάζεται με προσοχή η χρήση αυτού του φαρμάκου σε ασθενείς που μπορεί να έχουν ήδη υψηλή τιμές σε αυτές τις παραμέτρους.

Γενικά, η κεταμίνη χρησιμοποιείται για καταστολή σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις εκτός χειρουργείου⁽⁵⁷⁾.

Σε ενήλικες και παιδιά, η κεταμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βοηθητικό φάρμακο για περιοχικές τεχνικές καθώς και για καταστολή κατά τη διάρκεια πολύωρων ή και άβολων παρεμβάσεων. Σε εξωτερικούς ασθενείς συνιστάται η προνάρκωση με μιδαζολάμη, η σύγχρονη έγχυση προποφόλης σε χαμηλή δόση και η διαλείπουσα χορήγηση κεταμίνης σε δόσεις μικρότερες από 3mg/kg ή σε συνεχή στάγδην έγχυση σε δόση 0,15-0,3mg/kg⁽⁵⁸⁾.

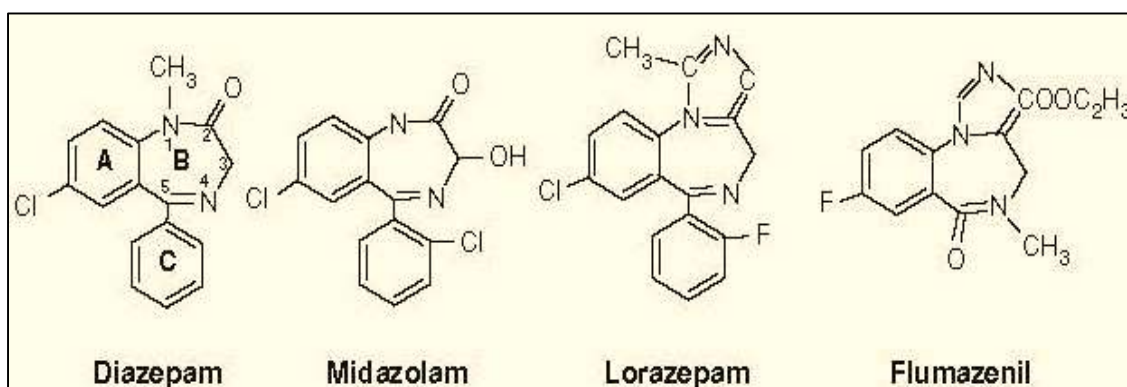
Για καταστολή μπορεί να χορηγηθεί και ενδομυϊκά σε δόση 2-4 mg/kg. Σε απουσία ενδοφλέβιων γραμμών (π.χ. σε παιδιά) η κεταμίνη μπορεί να χορηγηθεί σαν αναισθητικό, IM (4-10 mg/kg), αλλά η έναρξη της δράσης της καθυστερεί (5-10 λεπτά)⁽⁵⁹⁾.

Έχει επίσης χορηγηθεί και από το στόμα σε δόσεις 3-10 mg/kg. Ναυτία και έμετος είναι πιο συχνά σε IM χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων⁽⁶⁰⁾.

A1.3.3.Βενζοδιαζεπίνες

Οι **βενζοδιαζεπίνες** αποτελούν τα πιο συχνά και πλέον συμβατικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για καταστολή, ανεξάρτητα από το επιθυμητό βάθος καταστολής ή την οδό χορήγησης. Οι βενζοδιαζεπίνες έχουν υψηλό θεραπευτικό δείκτη (η δόση του φαρμάκου που απαιτείται για το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι πολύ πιο χαμηλή από τη δόση που προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες) και σχετικά ήπια καμπύλη δόσης-αποτελέσματος (η απαιτούμενη δόση για την πρόκληση ήπιας έως μέτριας καταστολής είναι αρκετά μικρότερη από τη δόση που προκαλεί ύπνο)⁽⁶⁰⁾.

Οι πιο συχνά χορηγούμενες βενζοδιαζεπίνες στην πρακτική της αναισθησίας είναι η **μιδαζολάμη**, η **διαζεπάμη** και η **λοραζεπάμη** (Σχήμα 5). Και οι τρεις ουσίες είναι μόρια σχετικά μικρά και λιποδιαλυτά σε φυσιολογικό pH. Η μιδαζολάμη είναι το πιο λιποδιαλυτό φάρμακο in vivo, αλλά εξαιτίας της εξαρτώμενης από το pH διαλυτότητας της, είναι υδατοδιαλυτό όταν παρασκευάζεται σε όξινο ρυθμιστικό μέσο (pH 3,5)⁽⁶¹⁾.



Σχήμα 5. Οι Δομές των συχνότερα χρησιμοποιούμενων στην αναισθησία Βενζοδιαζεπινών και του παράγοντα αναστροφής τους

Μεταβολισμός

Οι βενζοδιαζεπίνες μεταβολίζονται στο ήπαρ με δύο κύριες οδούς: α) οξείδωση από ηπατικά μικροσώματα (N-αποακετυλίωση ή αλειφατική υδροξυλίωση και β) σύζευξη με γλυκουρονίδια. Οι μεταβολίτες των βενζοδιαζεπινών μπορεί να είναι σημαντικοί. Η διαζεπάμη, έχει δύο ενεργούς μεταβολίτες: την οξαζεπάμη και τη δεσμεθυλδιαζεπάμη, οι οποίες παρατείνουν τη δράση του φαρμάκου. Η μιδαζολάμη μετατρέπεται σε υδροξυμιδαζολάμες που είναι ενεργείς και αθροίζονται σε παρατεταμένη χορήγηση⁽⁶²⁾. Η λοραζεπάμη έχει πέντε μεταβολίτες, αλλά ο πιο σημαντικός συνδέεται με γλυκουρονίδιο, είναι ανενεργός και απομακρύνεται ταχέως από τους νεφρούς⁽⁶²⁾.

Φαρμακοκινητική

Τα τρία αυτά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία ταξινομούνται ως βραχείας (μιδαζολάμη), ενδιάμεσης (λοραζεπάμη) και μακράς δράσης (διαζεπάμη) σύμφωνα με το μεταβολισμό τους και την κάθαρση τους από το πλάσμα. Η φαρμακοκινητική τους μπορεί να περιγραφεί με ένα μοντέλο δύο ή τριών διαμερισμάτων. Η σύνδεση με πρωτεΐνες και οι όγκοι κατανομής δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους, αλλά η κάθαρση τους είναι αρκετά διαφορετική και άρα έχουν διαφορετικούς χρόνους ημίσειας ζωής μετά από συνεχή έγχυση⁽²⁵⁾.

Ο τερματισμός της δράσης των βενζοδιαζεπινών είναι, κυρίως, το αποτέλεσμα της επανακατανομής του φαρμάκου από το ΚΝΣ στους άλλους ιστούς. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την φαρμακοκινητική των φαρμάκων αυτών είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η επαγωγή ενζύμων καθώς και ηπατική ή νεφρική νόσος⁽²⁵⁾.

Φαρμακολογία

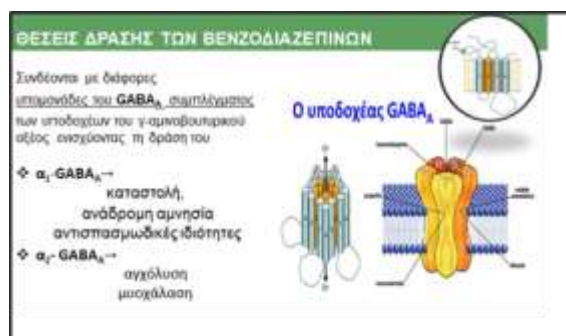
Ο μηχανισμός δράσης των βενζοδιαζεπινών στηρίζεται στη σύνδεση τους με τους υποδοχείς του γ-αμινοβουτυρικού οξέος GABA, ενισχύοντας την ανασταλτική δράση τους. Αυτός ο ενδογενής νευρομεταβιβαστής (GABA) και το σύμπλεγμα των υποδοχέων του είναι από τα πλέον μελετημένα και κατανοητά σημεία δράσης φαρμάκων, που καταστέλλουν το ΚΝΣ. Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ είναι ο πιο σημαντικός ανασταλτικός νευρομεταβιβαστής στον εγκέφαλο των θηλαστικών. Έχουν ταυτοποιηθεί 3 υποτύποι υποδοχέων GABA οι GABA_A, οι GABA_B, και οι GABA_C, αλλά μόνο ο υποδοχέας GABA_A ρυθμίζει διαύλους ιόντων χλωρίου στους εγκεφαλικούς νευρώνες και αποτελεί τον στόχο πολλών κατασταλτικών φαρμάκων και αναισθητικών παραγόντων⁽⁶⁰⁾.

Όταν το γ-αμινοβουτυρικό οξύ συνδέεται στον υποδοχέα, προκαλείται διάνοιξη των διαύλων χλωρίου και είσοδος χλωρίου μέσα στο κύτταρο. Η είσοδος αρνητικών ιόντων υπερπολώνει το νευρώνα καθιστώντας τον, με αυτόν τον τρόπο, λιγότερο ανταποκρίσιμο σε διεγερτικά σήματα⁽⁶⁰⁾.

Το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα του υποδοχέα GABA_A αποτελείται από διάφορες υπομονάδες, από τις οποίες οι άλφα, βήτα και γάμμα είναι οι πιο ταυτοποιημένες. Οι διάφορες αυτές υπομονάδες αποτελούν θέσεις δέσμευσης για διάφορες κατηγορίες φαρμάκων που δρουν ως κατασταλτικά του ΚΝΣ και για το λόγο αυτό χαρακτηρίζονται όπως οι υποδοχείς τους, πχ υποδοχείς βενζοδιαζεπινών. Η

καταστολή, η ανάδρομη αμνησία και μερικά οι αντισπασμωδικές ιδιότητες οφείλονται στη δράση τους στους α_1 -υποδοχείς του GABA_A , ενώ η αγχόλυση και μυοχάλαση στους α_2 - GABA_A ⁽⁶³⁾. (Εικόνα 5)

Οι βενζοδιαζεπίνες συνδέονται με διάφορες άλφα υπομονάδες του συμπλέγματος των υποδοχέων GABA . Η σύνδεση αυτή δεν οδηγεί σε άνοιγμα του διαύλου χλωρίου, αλλά ενισχύει το άνοιγμα τους από το γ -αμινοβουτυρικό οξύ. Είναι ενδιαφέρον, ότι οι βενζοδιαζεπίνες από μόνες τους δεν μπορούν να ανοίξουν τα κανάλια χλωρίου αλλά μόνο να ενισχύσουν τη δράση του GABA . Αντίθετα, άλλα κατασταλτικά όπως η προποφόλη και τα βαρβιτουρικά είναι ικανά να συνδέονται σε άλλες θέσεις και να ανοίγουν διαύλους ανεξάρτητα από το GABA ⁽⁶⁰⁾.



Εικόνα 5: Υποδοχέας GABA_A

Όλες οι βενζοδιαζεπίνες παρουσιάζουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα ως κατασταλτικά. Επιπρόσθετα από τις κατασταλτικές τους ιδιότητες, προσφέρουν σε διαφορετικό βαθμό ανάδρομη αμνησία. Επίσης, μειώνουν τον εγκεφαλικό μεταβολικό ρυθμό και την εγκεφαλική αιματική ροή με δόσοεξαρτώμενο τρόπο⁽⁶⁴⁾.

Όπως και τα περισσότερα ενδοφλέβια αναισθητικά, προκαλούν δόσοεξαρτώμενη καταστολή του αναπνευστικού συστήματος. Η επίπτωση της άπνοιας μετά από εισαγωγή στην αναισθησία με θειοπεντάλη ή μιδαζολάμη είναι παρόμοια. Η άπνοια είναι πιο πιθανό να παρουσιασθεί όταν έχουν χορηγηθεί και οπιοειδή⁽⁶⁵⁾.

Ένα ενδιαφέρον σημείο είναι πως οι βενζοδιαζεπίνες μειώνουν τον μυϊκό τόνο του ανώτερου αεραγωγού και μπορεί να οδηγήσουν σε απόφραξη του. Πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική διαταραχή και σε ασθενείς με υπνική άπνοια⁽⁶⁰⁾.

Οι βενζοδιαζεπίνες όταν χορηγούνται ως μόνοι παράγοντες έχουν ήπιες αιμοδυναμικές επιδράσεις. Όταν όμως χορηγούνται σε μεγαλύτερες δόσεις όλες οι

βενζοδιαζεπίνες μπορεί να προκαλέσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης η οποία τις περισσότερες φορές συνοδεύεται από αντανακλαστική αύξηση των σφίξεων. Προσοχή όταν χορηγούνται σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε υποτασικά και λιποθυμικά επεισόδια. Η μιδαζολάμη προκαλεί μια ελαφρά μεγαλύτερη ελάττωση στην αρτηριακή πίεση από τις άλλες βενζοδιαζεπίνες

Πίνακας 2. Δόσεις ενδοφλέβιων Βενζοδιαπινών ανάλογα με τη χρήση ⁽²⁵⁾

	Μιδαζολάμη	Διαζεπάμη	Λοραζεπάμη
Εισαγωγή	0,15-0,3 mg/kg	0,3-0,5 mg/kg	0,1 mg/kg
Διατήρηση	0.05 mg/kg prn 1μg/kg/min	0.1 mg/kg prn	0,02 mg/kg prn
Καταστολή*	0.5-1mg/kg επαναληπτικά 0.07 mg/kg IM	2 mg επαναληπτικά	0.25 mg επαναληπτικά
* Χορηγούνται αυξανόμενες δόσεις μέχρι να επιτευχθεί ο επιθυμητός βαθμός καταστολής.			
prn: Όσο απαιτείται για να παραμένει ο ασθενής σε καταστολή .			

Οι βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται για καταστολή ως προεγχειρητική αγωγή, διεγχειρητικά κατά τη διάρκεια περιοχικής ή τοπικής αναισθησίας, αλλά και μετεγχειρητικά. Οι βενζοδιαζεπίνες προκαλούν αγχόλυση, αμνησία και αυξάνουν τον ουδό εμφάνισης σπασμών από τα τοπικά αναισθητικά. Οι ιδιότητες αυτές, τις καθιστούν κατάλληλα φάρμακα για καταστολή. Απαιτείται τιτλοποίηση της δόσης τους και σημεία στόχοι της τιτλοποίησης, είναι η επαρκής καταστολή ή η εμφάνιση δυσαρθρίας (Πίνακας 2).

Οι διαφορές μεταξύ των βενζοδιαζεπινών οφείλονται κατ' εξοχήν στην φαρμακοκινητική τους και με βάση αυτές τις διαφορές γίνεται και η εκλογή τους. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών επηρεάζουν τον χρόνο έναρξης δράσης, τη διάρκεια και την αποτελεσματικότητα καθώς και την πλήρη ανάνηψη του ασθενούς. Για την καταστολή ασθενούς σε εξωτερική βάση, προτιμώνται παράγοντες που είναι ιδιαίτερα λιποδιαλυτοί και έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, χωρίς όμως αυτό να αποτελεί πανάκεια. Σε ασθενείς με χρόνια αγχώδη διαταραχή, μπορεί να εμφανισθεί οξέος άγχος και αυξημένη μετεγχειρητική ευαισθησία στον πόνο, αν οι υπολειπόμενες δράσεις του φαρμάκου εξαφανισθούν πολύ γρήγορα. Για

την κατηγορία των ασθενών αυτών είναι προτιμότεροι παράγοντες με μακρά διάρκεια δράσης⁽⁶⁰⁾.

Η **διαζεπάμη** (Σχήμα 5), αποτελεί την πρότυπη βενζοδιαζεπίνη. Μπορεί να προκαλέσει πόνο κατά την ενδοφλέβια χορήγηση και για αυτό το λόγο πρέπει να χορηγείται αργά και σε όσο το δυνατό μεγάλη φλέβα. Η διαζεπάμη βιομετατρέπεται στο ήπαρ σε ενεργούς μεταβολίτες, τη νορδιαζεπάμη και την οξαζεπάμη. Οι μεταβολίτες αυτοί, μπορούν να συμπυκνωθούν στη χολή και να απεκκριθούν στο έντερο, από όπου μπορεί να επαναρροφηθούν. Ο εντεροηπατικός αυτός κύκλος μπορεί να προκαλέσει μια ακόμη αιχμή δράσης -αν και μικρότερης έντασης- αρκετές ώρες μετά από μια και μόνο ενδοφλέβια δόση του φαρμάκου⁽⁶⁶⁾. Μια δόση διαζεπάμης 0.3-0.5mg/kg ενδοφλεβίως προκαλεί ήπια καταστολή και αγχώλυση ενώ για διατήρηση της καταστολής μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλεβίως επαναληπτικές δόσεις των 2 mg ⁽²⁵⁾ (Πίνακας 2).

Η **λοραζεπάμη** (Σχήμα 5), έχει σχετικά μικρή λιποδιαλυτότητα, που προκαλεί καθυστέρηση στην έναρξη δράσης, σε τέτοιο βαθμό, που η τιτλοποίηση για καταστολή είναι δύσκολη. Η συνιστώμενες δόσεις για καταστολή είναι 0.1mg/kg ενώ για διατήρηση της καταστολής επαναληπτικές δόσεις 0.25mg ενδοφλέβια. (Πίνακας 2). Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η αιχμή έναρξης παρουσιάζεται σε 20-30 λεπτά. Επίσης, έχει παρατεταμένο χρόνο δράσης που προκαλεί προβλήματα σε ασθενείς σε εξωτερική βάση νοσηλείας. Για το λόγο αυτό δεν προτιμάται για ενδοφλέβια καταστολή σε αυτές τις περιπτώσεις⁽⁶⁶⁾.

Η **μιδαζολάμη** (Σχήμα 5), έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την διαζεπάμη, ως επιλογή για IV καταστολή. Συγκρινόμενη με τις άλλες δύο βενζοδιαζεπίνες, η μιδαζολάμη είναι περισσότερο λιποδιαλυτή και έχει μικρότερη διάρκεια δράσης και χρόνο ημίσειας ζωής. Έχει έναν ενεργό μεταβολίτη, την άλφα υδροξυμιδαζολάμη.

Η μιδαζολάμη προσφέρει γρηγορότερη έναρξη δράσης, ελαφρά μικρότερη διάρκεια και πιθανά μεγαλύτερο βαθμό αμνησίας σε σχέση με τη διαζεπάμη⁽⁶⁷⁾. Η μιδαζολάμη είναι υδατοδιαλυτή σε διάλυμα, αλλά σε αντίθεση με τη διαζεπάμη δε διαλύεται σε προπυλενική γλυκόλη. Για το λόγο αυτό, δεν πονάει κατά την ενδοφλέβια χορήγηση της. Μετά την έγχυση και την έκθεση της σε φυσιολογικό pH, η μοριακή της δομή μετατρέπεται σε ιδιαίτερα λιπόφιλο μόριο⁽⁶⁸⁾.

Η ισχύς της μιδαζολάμης κυμαίνεται μεταξύ 2 και 5 φορές αυτή της διαζεπάμης. Ο White και συνεργάτες⁽⁶⁹⁾ σύγκριναν την ισχύ της διαζεπάμης και της μιδαζολάμης και αναφέρουν πως η καμπύλη δόσης αποτελέσματος είναι πιο βαθμιαία για τη διαζεπάμη. Η αύξηση των δόσεων αυξάνει και τη διαφορά στην ισχύ τους. Το εύρημα αυτό, ίσως εξηγεί τη διαφωνία που υπάρχει στη βιβλιογραφία σχετικά με τις ισοαντίστοιχες δόσεις. Η συγκεκριμένη μελέτη επιβεβαιώνει την ισχύουσα κατευθυντήρια σύσταση για χορήγηση της μιδαζολάμης σε σταδιακές δόσεις του 1mg⁽⁶⁹⁾.

Μετά από μια ενδοφλέβια εφάπαξ δόση μιδαζολάμης 0.05-0.15 mg/kg δρα σε 30-60 δευτερόλεπτα, με τη μέγιστη δράση να επιτυγχάνεται μετά 3-5 λεπτά και η διάρκεια της δράσης είναι 20-80 min λόγω ανακατανομής⁽⁵⁹⁾. Προκειμένου δε να διατηρηθεί η καταστολή χορηγούνται επαναληπτικές εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις 0,5-1mg τιτλοποιούμενες με ρυθμό 1mg/2min (Πίνακας 2) ή ακόμη και συνεχής έγχυση της μιδαζολάμης με ρυθμό 0.5-1.0 μg / kg / min⁽²⁵⁾.

Απαιτείται προσοχή στη χορήγηση της μιδαζολάμης σε ηλικιωμένους ή εύθραυστους ασθενείς, καθώς μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική και καρδιαγγειακή καταστολή. Οι επαναληπτικές δόσεις πρέπει να διαιρούνται στο μισό στους γηριατρικούς ασθενείς ή στους ιδιαίτερα εξασθενημένους⁽⁷⁰⁾.

Οι βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται και για μακρότερες περιόδους καταστολής στη ΜΕΘ. Η παρατεταμένη έγχυση προκαλεί άθροιση του φαρμάκου και στην περίπτωση της μιδαζολάμης σημαντική συγκέντρωση του ενεργού της μεταβολίτη⁽⁷¹⁾.

Τα βασικά πλεονεκτήματα της καταστολής με βενζοδιαζεπίνες είναι η αμνησία και η αιμοδυναμική σταθερότητα που προσφέρουν σε σχέση με την προποφόλη, ενώ το μειονέκτημα είναι η μακρύτερη διάρκεια δράσης όταν διακοπεί η έγχυση⁽⁷¹⁾.

Υπήρχαν μελέτες που εξέφραζαν ανησυχία για τη χορήγηση καταστολής με βενζοδιαζεπίνες σε θηλάζουσες μητέρες. Δυο σχετικά πρόσφατες μελέτες, μελετούν ακριβώς αυτήν την ανησυχία. Συγκεκριμένα, ο Frolich και συν αναφέρουν ότι μια μόνο ενδοφλέβια δόση μιδαζολάμης (0,02mg/kg) σε συνδυασμό με μία μόνο δόση φεντανύλης (1 μg/kg) πριν από καισαρική τομή, είναι ασφαλής πρακτική τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό⁽⁷²⁾.

Ο Nitsun και συν βρήκαν ότι μόνο 0,005% της μητρικής δόσης μιδαζολάμης μεταφέρεται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια συλλογής γάλακτος 24ώρου⁽⁷³⁾.

Η **φλουμαζελίνη** (Σχήμα 5), είναι ένα ειδικό φάρμακο, ανταγωνιστής, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αναστρέψει την παρατεταμένη δράση των βενζοδιαζεπινών. Όμως πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, η δυνητική επανακαταστολή, εάν ένας ασθενής χρειάστηκε αναστροφή, καθώς η δράση της αρχικά χορηγούμενης βενζοδιαζεπίνης μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από τη δράση του φαρμάκου αναστροφής. Η φλουμαζελίνη συνδέεται με τον υποδοχέα των βενζοδιαζεπινών με υψηλή συγγένεια, μεγάλη ειδικότητα και ελάχιστη ενδογενή δράση. Είναι συναγωνιστικός ανταγωνιστής και ο ανταγωνισμός είναι αναστρέψιμος⁽⁷⁴⁾. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται ταχέως από το πλάσμα. Έχει τρεις ενεργούς μεταβολίτες τη Ν-δεσμεθυλφλουμαζελίνη, το Ν- δεσμεθυλ-φλουμαζενιλικό οξύ και το φλουμαζενιλικό οξύ⁽⁷⁵⁾.

Η φλουμαζελίνη έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, περίπου 1 ώρα. Όταν χορηγείται σε ασθενείς με καταστολή του ΚΝΣ από χορήγηση βενζοδιαζεπινών, προκαλεί γρήγορη και εξαρτώμενη αναστροφή της απώλειας συνείδησης, της καταστολής του αναπνευστικού, της αμνησίας και της ψυχοκινητικής δυσλειτουργίας. Η κλινική της χρήση είναι η διαγνωστική και θεραπευτική αναστροφή των βενζοδιαζεπινών. Οι συνηθισμένες δόσεις για αναστροφή των βενζοδιαζεπινών είναι 0,2 mg με επαναλαμβανόμενες δόσεις μέχρι τα 3mg, ενώ για τη διάγνωση σε κώμα είναι 0,5 mg με επαναλαμβανόμενες δόσεις μέχρι τα 5 mg. Απαιτείται εγρήγορση όταν αναστρέφεται βενζοδιαζεπίνη μακράς δράσης, λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της φλουμαζελίνης. Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί σε συνεχή έγχυση ώστε να προληφθεί η επανακαταστολή⁽²⁵⁾.

A1.3.4. Οπιοειδή

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν παρέχουν κανένα επίπεδο αναλγησίας. Τα **οπιοειδή**, είναι τα συνήθως χρησιμοποιούμενα φάρμακα τα οποία βοηθούν στην παροχή της απαραίτητης αναλγησίας για την πραγματοποίηση επώδυνων επεμβάσεων. Υπάρχουν πολλά διαφορετικά οπιοειδή που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική.

Ταξινόμηση των οπιοειδών

Γενικά ο όρος **οπιοειδή** αναφέρεται σε όλες τις ουσίες που έχουν σχέση με το όπιο, εννοώντας το φάρμακο που προέρχεται από το χυμό της παπαρούνας.

Τα οπιοειδή μπορούν να ταξινομηθούν ως φυσικά, ημισυνθετικά και συνθετικά. (Πίνακας 3) Τα φυσικά οπιοειδή διακρίνονται στα φαινανθρένια (μορφίνη και κωδεΐνη) και στις βενζυλισοκινολίνες (παπαβερίνη). Τα ημισυνθετικά οπιοειδή είναι παράγωγα της μορφίνης ενώ τα συνθετικά διακρίνονται σε τέσσερις ομάδες: τα παράγωγα της μορφινάνης, τα παράγωγα της μεθαδόνης, τις βενζομορφάνες και τα παράγωγα της φενυλπιπεριδίνης (πεθιδίνη, φεντανύλη, αλφεντανίλη, σουφεντανίλη και ρεμιφεντανίλη).

Πίνακας 3. Ταξινόμηση Οπιοειδών

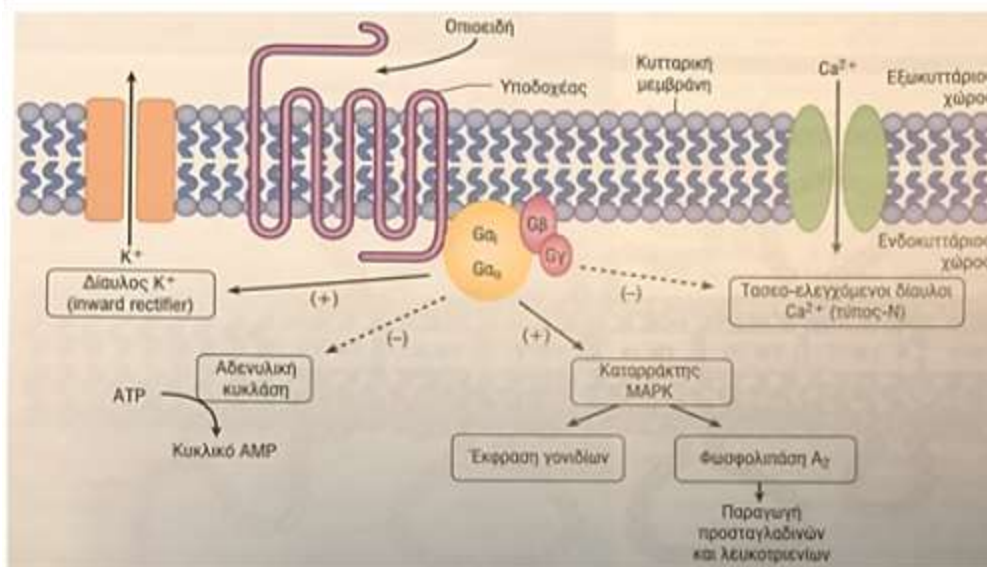
Φυσικά <ul style="list-style-type: none">• Μορφίνη• Κωδεΐνη• Παπαβερίνη• Θηβαΐνη
Ημισυνθετικά <ul style="list-style-type: none">• Ηρωΐνη• Διυδρομορφόνη/μορφινόνη• Παράγωγα Θηβαΐνης (π.χ. ετορφίνη, βουπρενορφίνη)

Φαρμακολογία των οπιοειδών

Τα οπιοειδή δρουν στους υποδοχείς των ενδογενών οπιοειδών (ενδορφίνες). Διακρίνονται τρεις υποτύποι υποδοχέων των οπιοειδών: οι υποδοχείς μ , που ονομάστηκαν μ για τον τύπο της μορφίνης, οι κ για τον τύπο της κετοκυκλαζοκίνης και οι δ για τον τύπο SKF 10047⁽⁷⁶⁾. Τελευταίες έρευνες έδειξαν και την ύπαρξη ενός νέου υποδοχέα ORL1 (orphan receptor opioid-like) με ασαφή δράση ή κλινική σημασία.

Οι υποδοχείς μ , εντοπίζονται στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό και έχει προταθεί η περαιτέρω ταξινόμηση τους σε μ_1 , μ_2 και μ_3 . Η ενεργοποίηση των υποδοχέων οδηγεί σε αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης, με αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Σχετίζονται με διαύλους ιόντων επιφέροντας αύξηση της μετασυναπτικής εκροής K^+ (υπερπόλωση) και μείωση της προσυναπτικής εισροής Ca^{++}

εμποδίζοντας έτσι την πυροδότηση νευρωνικών ερεθισμάτων και την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. (Εικόνα 6)



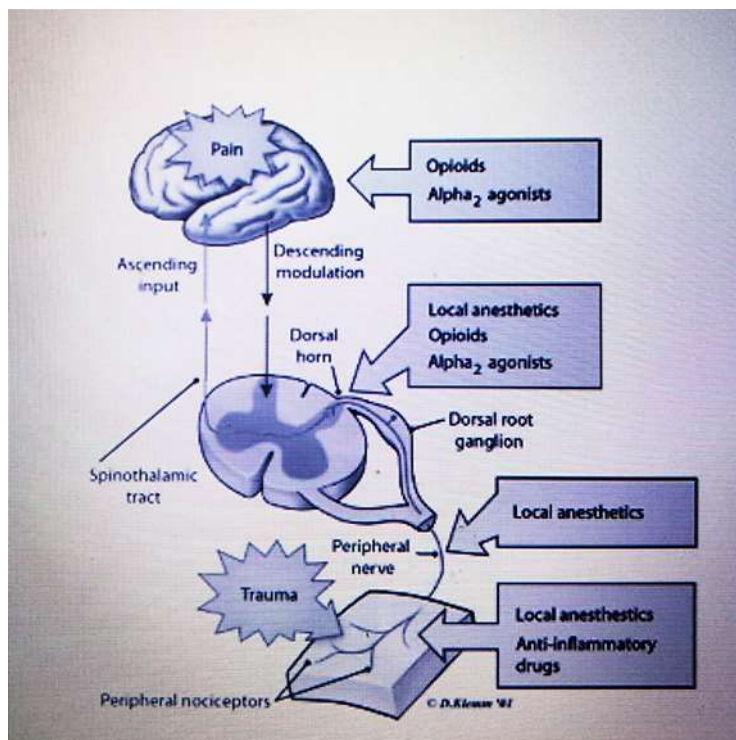
Εικόνα 6. Υποδοχέας των οπιοειδών.

Οι αγωνιστές των οπιοειδών συνδέονται με πρωτεΐνες G του υποδοχέα. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων οδηγεί σε καταστολή α) της αδενυλικής κυκλάσης, με αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). β) της δραστηριότητας των τασσεουποδοχέων Ca^{++} (in Miller's Anesthesia. 7th ed,2009;p774)

Οι υποδοχείς των οπιοειδών κατανέμονται στις εξής 5 περιοχές του ΚΝΣ:

- α) Στέλεχος του εγκεφάλου (αναπνοή, βήχα, ναυτία, έμετο, διατήρηση αρτηριακής πίεσης, διάμετρο κόρης του οφθαλμού και έλεγχο των γαστρικών εκκρίσεων)
- β) Έσω θάλαμος (βαθύς πόνος - επιρροή από συναισθήματα)
- γ) Νωτιαίος μυελός (υποδοχή και ολοκλήρωση εισερχόμενων αισθητήριων πληροφοριών)
- δ) Υποθάλαμος (επιρροή της νευροενδοκρινικής έκκρισης)
- ε) Μεταιχμιακό σύστημα (αμυγδαλοειδείς πυρήνες)

Υποδοχείς οπιοειδών υπάρχουν και σε περιφερικές αισθητικές νευρικές ίνες καθώς και στα ανοσοποιητικά κύτταρα⁽⁷⁷⁾. (Εικόνα 7)



Εικόνα 7: Σημεία δράσης των οπιοειδών

- Ανάλογα με τη δράση των οπιοειδών στους υποδοχείς τους, αυτοί διακρίνονται σε:
- αγωνιστές: όταν συνδέονται με τους υποδοχείς προκαλούν την ενεργοποίησή τους
 - μικτοί αγωνιστές – ανταγωνιστές: έχουν δράση αγωνιστή σε ένα υποδοχέα και δράση ανταγωνιστή σε άλλο τύπο υποδοχέα
 - ανταγωνιστές: όταν συνδέονται με τον υποδοχέα προκαλούν την απενεργοποίησή του.

Η χρόνια έκθεση των υποδοχέων των οπιοειδών σε αγωνιστές επάγει προσαρμοστικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανοχή των οπιοειδών καθώς και στα συμπτώματα στέρησης. Η μακροχρόνια ανοχή στα οπιοειδή έχει θεωρηθεί ότι σχετίζεται με υπερενεργοποίηση της δράσης της αδενυλικής κυκλάσης⁽⁷⁸⁾.

Οι αναλγητικές δράσεις των οπιοειδών προκύπτουν λόγω της ικανότητας τους να αναστέλλουν άμεσα την προς τα άνω μεταβίβαση των πληροφοριών του άλγους από τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και να ενεργοποιούν τις ανασταλτικές κατιούσες οδούς του πόνου⁽⁷⁶⁾.

Μπορούν επίσης να προκαλέσουν αναλγησία μέσω περιφερικών μηχανισμών⁽⁷⁹⁾.

Αναλύσεις μοριακής φαρμακολογίας έχουν δείξει ότι τα οπιοειδή μπορούν και αλληλοεπιδρούν με μόρια διαφορετικά από τους υποδοχείς των οπιοειδών. Πχ στα

κύτταρα του μυοκαρδίου, η μορφίνη αναστέλλει τη δίοδο Na στους εξαρτώμενους από το δυναμικό διαύλους Na⁽⁸⁰⁾. Παραμένει, όμως, να διευκρινισθεί αν η δράση τους αυτή έχει κλινικές ή φυσιολογικές συνέπειες.

Τα οπιοειδή, εκτός από την προφανή αναλγησία την οποία προσφέρουν επηρεάζουν πολλά οργανικά συστήματα, όπως το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό και προκαλούν ποικιλία ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με σωστή δοσολογία και κατάλληλο monitoring. Μέσω της δράσης τους στους μ και κ υποδοχείς των οπιοειδών, εκτός από το αναλγητικό τους αποτέλεσμα, προκαλούν και καταστολή. Η δράση τους αυτή είναι λιγότερη έντονη και σαφώς πιο απρόβλεπτη από αυτή των βενζοδιαζεπινών, αλλά ο συνδυασμός τους μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη συνέργεια. Ο Vinik και συν σε μελέτη τους αναφέρουν μια δραματική δόσοεξαρτώμενη ελάττωση στην ED₅₀ με το συνδυασμό μιδαζολάμης και αλφεντανίλης⁽⁸¹⁾.

Σε μια από τις λίγες σχετικά μελέτες για μέτρια καταστολή, ο Dionne και συν αναφέρουν θετικό αποτέλεσμα, όταν τα οπιοειδή συγχορηγήθηκαν με άλλους κατασταλτικούς παράγοντες, στη διαχείριση δύσκολων ασθενών, αλλά μικρό πλεονέκτημα σε άλλες κατηγορίες ασθενών⁽⁸²⁾.

Φαρμακοκινητική των οπιοειδών.

Τα οπιοειδή είναι ασθενείς βάσεις που όταν προστίθενται σε διάλυμα διαχωρίζονται σε πρωτονιωμένα κλάσματα και κλάσματα ελευθέρων βάσεων, ανάλογα με το pH και τη σταθερά διάστασης (pKa). Τα οπιοειδή με υψηλή λιποδιαλυτότητα έχουν ταχύτερη έναρξη δράσης. Όλα τα οπιοειδή συνδέονται με άλλοτε άλλο βαθμό πρωτεΐνης πλάσματος και ως γνωστό μόνο το μη ιονισμένο και μη συνδεδεμένο φάρμακο είναι αυτό που είναι δραστικό. Έτσι η ταχύτητα έναρξης της δράσης των οπιοειδών επηρεάζεται τόσο από τη λιποδιαλυτότητα όσο και από τη σύνδεση τους με πρωτεΐνες.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, οι συγκεντρώσεις των οπιοειδών αυξάνονται σε μια μέγιστη τιμή μέσα στο χρόνο μιας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια εμφανίζουν μια φάση ταχείας επανακατανομής και μια πιο αργή φάση αποβολής. Τα οπιοειδή αποβάλλονται από το πλάσμα με βιομετατροπή από το ήπαρ. Παρόλα αυτά για ορισμένα οπιοειδή, ο εξωηπατικός μεταβολισμός είναι μεγάλος. Τα οπιοειδή έχουν υψηλή λιποδιαλυτότητα και κατανέμονται ευρέως στους ιστούς και άρα έχουν μεγάλο όγκο κατανομής. Η μείωση της συγκέντρωσης τους οφείλεται σε επανακατομή. Η

πρόσληψη οπιοειδών από τους πνεύμονες είναι επίσης σημαντικό στοιχείο της φαρμακοκινητικής τους. Ο χρόνος που απαιτείται για να φθάσει ένα οπιοειδές στη μέγιστη συγκέντρωση του εξαρτάται από το ποσοστό πρόσληψης του από τους πνεύμονες. Η πρόσληψη από τον πνεύμονα των οπιοειδών μπορεί να επηρεάσει και τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων⁽⁷⁶⁾.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των διαφόρων οπιοειδών είναι εκείνες που καθορίζουν πολλά στοιχεία σχετικά με την δράση τους.

Η φαρμακοκινητική της **μορφίνης** είναι πολύ διαφορετική από αυτή των παραγώγων της φενυλπιπεριδίνης. Η μορφίνη έχει σχετικά μικρή λιποδιαλυτότητα και μια μικρή παροδική πρόσληψη πρώτης δόσης από τον πνεύμονα. Το pKa της μορφίνης είναι 8,0 και σε φυσιολογικό pH ένα μόνο μικρό κλάσμα 10-20% του φαρμάκου είναι μη ιονισμένο. Η μορφίνη συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος και κυρίως με λευκωματίνη σε ποσοστό 20-40%. Μεταβολίζεται στο ήπαρ, με το νεφρό να παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στον εξωηπατικό μεταβολισμό του φαρμάκου. Ο κύριος μεταβολίτης της είναι το 3-γλυκουρονίδιο της μορφίνης που δεν συνδέεται με τους υποδοχείς και άρα δεν έχει αναλγητικές ιδιότητες. Το 6-γλυκουρονίδιο της μορφίνης είναι ο ενεργός μεταβολίτης που είναι ισχυρός αγωνιστής των μ-υποδοχέων. Η συσσώρευση του 6-γλυκουρονιδίου είναι ιδιαίτερα μεγάλη σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και μπορεί να οδηγήσει σε πληθώρα ανεπιθύμητων ενεργειών. Φαίνεται δε, πως το 6-γλυκουρονίδιο της μορφίνης αποτελεί το κύριο ενεργό συστατικό όταν η μορφίνη χορηγείται από το στόμα⁽⁷⁶⁾. Η δίοδος της μορφίνης προς τον εγκέφαλο είναι πιο βραδεία σε σχέση με τα υπόλοιπα οπιοειδή. Έχει βραδεία έναρξη δράσης και δεν επιτρέπει την ταχεία τιτλοποίηση της⁽⁷⁶⁾. Για το λόγω αυτό παρότι η μορφίνη είναι το οπιοειδές φάρμακο αναφοράς, τα συνθετικά οπιοειδή, όπως η φεντανύλη, αλφεντανίλη, και ρεμιφεντανίλη είναι πιο κατάλληλα για συγχορήγηση με τα κατασταλτικά σε επώδυνες επεμβάσεις. Αντίθετα η χρήση της μορφίνης είναι δημοφιλής στη προληπτική μετεγχειρητική αναλγησία,⁽⁸³⁾ χορηγούμενη είτε επισκληριδίως^(84,85) είτε ενδοφλεβίως με αντλίες PCA⁽⁸⁶⁾ σε τιτλοποιούμενες δόσεις.

Τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα φαίνονται στον πίνακα 4. Σε δόσεις 0,75μg/kg/min έχει χρησιμοποιηθεί για να προσφέρει ανακούφιση σε αλγογόνες καταστάσεις στη ΜΕΘ⁽⁸⁷⁾.

Πίνακας 4. Προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα μορφίνης για μετεγχειρητική αναλγησία					
	Εφάπαξ Δόση bolus dose	Μεσοδιάστημα χορήγησης lock-out	Συνεχής έγχυση με αντλία	Ταυτόχρονη συνεχής έγχυση	Όριο χρήσης
Επισκληρίδια ⁽⁸⁴⁾	1-5 mg	8-12 ώρες	0,1-1 mg/hr		
Ενδοφλεβίως PCA ⁽⁸⁶⁾	1-2 mg,	7-11 min		0-2 mg/hr	1-4 ώρες

Η μορφίνη ενοχοποιείται για σπασμό του σφικτήρα του Oddi και αύξηση των πιέσεων στα χοληφόρα⁽⁸⁸⁾.

Η **πεθιδίνη**, σε αντίθεση με τη μορφίνη, όταν χορηγείται ενδοφλεβίως έχει αυξημένη πρόσληψη πρώτης δόδου από τους πνεύμονες σε ποσοστό περίπου 65%. Συνδέεται σε υψηλότερο ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (70%) και κυρίως με την α₁-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Κύριος μεταβολίτης του φαρμάκου είναι η νορμεπεριδίνη, που είναι ενεργή, έχει αναλγητική δράση και προκαλεί σε διπλάσιο ποσοστό σπασμούς σε ζώα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του μεταβολίτη της είναι αρκετά πιο μεγάλος από της πεθιδίνης και για αυτό το λόγο επαναλαμβανόμενες δόσεις μπορούν να προκαλέσουν άθροιση της νορμεπεριδίνης και σπασμούς σε ασθενείς με νεφρική νόσο⁽⁷⁶⁾.

Η συνιστώμενη αρχική δόση για επίτευξη καταστολής και αναλγησίας σε ενδοσκοπικές παρεμβάσεις είναι 25-50 mg, με μέγιστη τα 100 mg⁽⁸⁹⁾.

Η **φεντανύλη** είναι ένα ισχυρό συνθετικό οπιοειδές χωρίς ενδογενείς αγχολυτικές ή αμνησιακές ιδιότητες⁽⁹⁰⁾. Το αναλγητικό της αποτελέσματα είναι 80 έως 100 φορές πιο ισχυρό από της μορφίνης⁽⁵⁹⁾.

Η φαρμακοκινητική της φεντανύλης ακολουθεί μοντέλο τριών διαμερισμάτων. Οι πνεύμονες παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία πρώτης δόδου (first pass effect) προσλαμβάνοντας το 75% του φαρμάκου. Η φεντανύλη συνδέεται με πρωτεΐνες σε ποσοστό 80%, ενώ ένα ποσοστό 40% προσλαμβάνεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και κύριος μεταβολίτης είναι η νορφεντανύλη, η οποία ανιχνεύεται στα ούρα μέχρι και 48 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της φεντανύλης⁽⁷⁶⁾.

Η ενδοφλέβια φεντανύλη μπορεί να τιτλοποιηθεί εύκολα και γρήγορα . Για καταστολή σε ενδοσκοπικές γαστρεντερολογικές επεμβάσεις μια δόση φεντανύλης

1-3 μg/kg, με μέγιστη δόση 100 έως 150 μg, χορηγούμενη ενδοφλεβίως προσφέρει ισχυρή και μικρής διάρκειας αναλγησία στους περισσότερους ενήλικες ασθενείς.⁽⁹¹⁾ Οι συνιστώμενες δόσεις συντήρησης είναι 0,01-0,03 μg/kg/min⁽⁹²⁾. (Πίνακας 5). Για να συμπληρώσει την καταστολή σε επώδυνες επεμβάσεις, συνήθως χορηγείται σε δόση 0.5-1.5 μg/kg ενδοφλεβίως. Η έναρξη της δράσης της είναι 2-3 λεπτά, με μέγιστο αποτέλεσμα μετά από 15-20 λεπτά. Η δράση της μετά μειώνεται ταχύτατα λόγω της ανακατανομής της και ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 2-4 ώρες. Ωστόσο, μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις / ή μετά από συνεχή έγχυση, ο μετά τη διακοπή της χρόνος ημίσειας ζωής της αυξάνει σημαντικά εξαιτίας της συσσώρευσης της. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη αναπνευστική καταστολή μετά τη διακοπή της⁽⁵⁹⁾.

Η φεντανύλη διατίθεται ακόμη σε συστήματα διαδερμικής χορήγησης (transdermal therapeutic system, TTS), διαβλεννογόνιας χορήγησης σαν γλειφιτζούρι (oral transmucosal fentanyl citrate, OTFC- Συνιστώμενες δόσεις 5-20 μg/kg) καθώς και ως ενδορρινικό εκνέφωμα (ακολουθεί αναλυτική περιγραφή) και υπόθετο για χορήγηση από το ορθό (30 mg)⁽⁷⁶⁾.

Η φαρμακοκινητική της **αλφεντανίλης** ακολουθεί μοντέλο είτε δύο είτε τριών διαμερισμάτων. Έχει το 1/3-1/5 της ισχύος της Φεντανύλης. Η αλφεντανίλη συνδέεται με πρωτεΐνες σε ποσοστό 90%, ποσοστό μεγαλύτερο της φεντανύλης. Όταν βρίσκεται σε φυσιολογικό pH είναι σε μη ιονισμένη μορφή, επειδή έχει χαμηλή pKa. Άρα, διαχέεται σε υψηλότερο ποσοστό από τη φεντανύλη. Μεταβολίζεται και αυτή στο ήπαρ και οι μεταβολίτες της δεν έχουν δράση οπιοειδών⁽⁷⁶⁾. Μετά από μια δόση εφόδου 10-15μg/kg, η έναρξη δράσης της είναι ελαφρώς ταχύτερη, (2 λεπτά), της φεντανύλης και η διάρκεια δράσης ελαφρώς μικρότερη (10-20 λεπτά), λόγω ανακατανομής. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλφεντανύλη είναι μικρότερος από της φεντανύλης (60-90 λεπτά). Μετά από επανειλημμένες δόσεις ή συνεχή έγχυση, ο χρόνος υποδιπλασιασμού του φαρμάκου παρατείνεται αλλά όχι τόσο πολύ όπως συμβαίνει με τη φεντανύλη⁽⁵⁹⁾.

Για καταστολή και αναλγησία συνιστάται ενδοφλεβίως μια δόση φόρτισης 10-25 μg/kg με ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση με ρυθμό 0,25-1 μg/kg/min⁽⁹²⁾. (Πίνακας 5).

Η **ρεμιφεντανίλη**, παρά το γεγονός ότι σχετίζεται ως προς τη δομή της με την ομάδα της φεντανύλης έχει μια μοναδική φαρμακοκινητική λόγω των χημικών

δεσμών της. Έχει εστερική δομή και για αυτό υδρολύεται από μη ειδικές εστεράσες του πλάσματος και των ιστών. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι, περίπου, 5-7 λεπτά και οι ατομικές διακυμάνσεις στην δραστικότητα των εστερασών είναι πολύ μικρή ακόμα και στις ακραίες ηλικίες. Η ρεμιφεντανίλη λόγω του ταχέως μεταβολισμού της αποτελεί το πρώτο οπιοειδές υπερβραχείας δράσης. Η φαρμακοκινητική της ρεμιφεντανίλης ακολουθεί μοντέλο τριών διαμερισμάτων ⁽⁹³⁾.

Η ρεμιφεντανίλη συνδέεται σε ποσοστό 70% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Δε μεταβολίζεται αλλά και ούτε αθροίζεται στους πνεύμονες. Ο κύριος τρόπος μεταβολισμού, είναι μέσω των ειδικών εστερασών του πλάσματος και σχηματίζεται ένας μεταβολίτης του καρβοξυλικού οξέος, το G190291, το οποίο έχει μικρή συγγένεια με τον υποδοχέα μ των οπιοειδών και χαμηλή διαπερατότητα στον εγκέφαλο και είναι ανενεργός. Στο αίμα μεταβολίζεται κυρίως από ένζυμα των ερυθροκυττάρων⁽⁷⁶⁾.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της ρεμιφεντανίλης επιτρέπει στους κλινικούς ιατρούς να εξασφαλίσουν το επιθυμητό επίπεδο της αναλγησίας, ανεξάρτητα από την ηλικία και τα συνοδά νοσήματα, χωρίς τον κίνδυνο της παράτασης της ανάνηψης και μειώνει σημαντικά τις απαιτήσεις στα άλλα κατασταλτικά φάρμακα. Λόγω του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως βραδυκαρδία, υπόταση, άπνοια, ακαμψία, δεν συνιστώνται δόσεις εφόδου, αλλά χορήγηση σε συνεχή έγχυση με ένα ρυθμούς 0.025-0.4μg / kg / min⁽⁹⁰⁾.

Κατά την επιτηρούμενη καταστολή (MAC) η Ρεμιφεντανίλη χορηγείται με ρυθμό έγχυσης 0,025-0,1 μg/kg/min χωρίς αρχική δόση φόρτισης⁽⁹²⁾. (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Δόσεις οπιοειδών για Καταστολή ή Αναλγησία * ⁽⁹²⁾

	Πεθιδίνη	Φεντανύλη	Αλφεντανίλη	Ρεμιφεντανίλη
Δόση φόρτισης	50-100 mg	1-3 μg/kg	10-25 μg/kg	+
Ρυθμός έγχυσης για διατήρησης		0,01-0,03 μg/kg/min	0,25-1 μg/kg/min	0,025-0,1 μg/kg/min
<p>*Μετά τη δόση φόρτισης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αρχικά υψηλός ρυθμός έγχυσης που να εξισορροπεί την επανακατομή και ύστερα να γίνεται τιτλοποίηση προς το χαμηλότερο ρυθμό έγχυσης που διατηρεί επαρκή αναλγησία. + Για αναλγησία ή καταστολή δεν απαιτείται αρχική δόση φόρτισης με τη Ρεμιφεντανίλη.</p>				

Οι δόσεις τόσο της ρεμφεντανίλης όσο και των άλλων οπιοειδών πρέπει να τιτλοποιούνται και να εξατομικεύονται ανά ασθενή και ανάλογα με τη συγχορήγηση άλλων κατασταλτικών φαρμάκων καθώς και να τροποποιούνται ανάλογα με τον τύπο της παρέμβασης ^(92,94) .

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και την φαρμακοδυναμική των οπιοειδών είναι αρκετοί. Συγκεκριμένα οι παράγοντες αυτοί είναι το βάρος του σώματος, η νεφρική και η ηπατική ανεπάρκεια, μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας καθώς και η αιμορραγική καταπληξία.

Η επιλογή του οπιοιδούς στηρίζεται στις επιμέρους ιδιότητες κάθε παράγοντα. Το ιδανικό οπιοειδές είναι αυτό το οποίο θα επέτρεπε ταχεία τιτλοποίηση, θα προλάμβανε τυχόν αντίδραση σε επώδυνο ερέθισμα, δε θα προκαλούσε καταστολή της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας, θα ήταν γρήγορα και εύκολα αντιστρεπτό και θα πρόσφερε και ένα βαθμό μετεγχειρητικής αναλγησίας. Από τους υπάρχοντες διαθέσιμους παράγοντες, η ρεμφεντανίλη και η αλφεντανίλη παρέχουν τη μέγιστη δυνατότητα για ταχεία τιτλοποίηση. Η ρεμφεντανίλη, επίσης, δεν απαιτεί φαρμακολογικό ανταγωνισμό, καθώς ο χρόνος απομάκρυνσης της από τον οργανισμό είναι ταχύτατος, μετά τη διακοπή της χορήγησης της.

Οπιοειδή ενδορρινικά: (Intranasal Opioids-IN)

Οι παραδοσιακές οδοί χορήγησης των οπιοειδών από του στόματος ή ενδοφλεβίως έχουν περιορισμούς, ανεπιθύμητες ενέργειες, κόστος και μπορεί να σχετίζονται και με πόνο και ενόχληση. Η σημαντική χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση από το στόμα προκαλεί σύγχυση. Μελετώνται διάφοροι καινούργιοι τρόποι χορήγησης οπιοειδών, με την δια μέσου των βλεννογόνων χορήγηση, να αποκτά όλο και μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Η ενδορρινική χορήγηση (IN) οπιοειδών είναι μια βολική μορφή διαβλεννογονίας χορήγησης που μπορεί να εφαρμοσθεί σε οπιοειδή που είναι έντονα λιπόφιλα και δεν ερεθίζουν τους βλεννογόνους. Σε κλινικό επίπεδο, η IN χορήγηση αποτελεί αξιόπιστο τρόπο χορήγησης και φιλικό προς τον ασθενή. Η χορήγηση με αυτόν τον τρόπο προσφέρει γρήγορη έναρξη δράσης και άμεση τιτλοποίηση, καθιστώντας τη με αυτό το σκεπτικό κατάλληλη και για ελεγχόμενη από τον ασθενή μέθοδο αναλγησίας (PCA).

Στους ενήλικες ο βλεννογόνος της μύτης προσφέρει μια μεγάλη επιφάνεια (150-180 cm²) με σχετικά λεπτό και διαπερατό φραγμό (2-4 mm πάχος) και υψηλή αιματική

ροή. Η αιματική ροή είναι μεγαλύτερη ανά κυβικό εκατοστό ιστού συγκρινόμενη με αυτή των μυών, του εγκεφάλου και του ήπατος. Ο ρινικός βλεννογόνος διατηρεί ένα pH της τάξης του 5,5-6,5, γεγονός που προάγει την ομαλή λειτουργικότητα των γλυκοπρωτεϊνών. Η απορρόφηση φαρμάκων από το ρινικό βλεννογόνο εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητα και τον ιονισμό του φαρμάκου και είναι σε άμεση συσχέτιση με την απομάκρυνση από το κροσσωτό επιθήλιο^(95,96). Τα χαρακτηριστικά αυτά εξασφαλίζουν αξιόπιστη και γρήγορη απορρόφηση των σχετικά λιπόφιλων οπιοειδών, αποφεύγοντας ταυτόχρονα τον μεταβολισμό πρώτης δόσης.

Τα οπιοειδή μπορεί να χορηγηθούν είτε ως σκόνη είτε ως εκνεφέωμα. Τα ρινικά εκνεφέωματα ψεκασμού είναι αυτά που έχουν επικρατήσει στην κλινική πράξη. Ο συνολικός όγκος των σταγονιδίων του εκνεφέωματος, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 0,15 ml ανά ρουθούνι ώστε να μην ρέουν προς το φάρυγγα⁽⁹⁷⁾. Ιδανικά, η συνολική θεραπευτική δόση πρέπει να μπορεί να χορηγείται σε 1 ή 2 δόσεις των 0,15 ml, καθώς η μεγαλύτερη δόση μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητα συμβάματα. Για το λόγω αυτό θα πρέπει να επιλέγονται οι κατάλληλες συγκεντρώσεις των ενδορρινικών σκευασμάτων, για παράδειγμα φεντανύλη 300 µg/ml (σαν διάλυμα φεντανύλης σε ισοτονικό διάλυμα φωσφορικών αλάτων με pH 6-8) παρέχει 30 µg σε κάθε 0,1 ml. Για να χορηγηθεί η ίδια δόση με σκεύασμα φεντανύλης 50 µg/ml απαιτούνται 6 εισπνοές των 0,1 ml⁽⁹⁸⁾. Η φαρμακευτική φόρμουλα είναι, επίσης δυνατό, να περιέχει πρόσθετες ουσίες για να αυξηθεί η ρινική διείσδυση, όπως πολυαιθυλενική γλυκόλη, χηλικά σύμπλοκα και επιφανειοδραστικούς παράγοντες⁽⁹⁸⁾.

Έχει μελετηθεί η IN χορήγηση πολλών διαφορετικών οπιοειδών. Μελέτες αφορούν την αλφεντανίλη, τη φεντανύλη, τη σουφεντανίλη, τη μορφίνη την οξικωδόνη, τη διαμορφίνη τη βουπρενορφίνη και την πεθιδίνη. Η πεθιδίνη αποτελεί το μοναδικό οπιοειδές που προκαλεί ερεθισμό στο ρινικό βλεννογόνο σε υψηλό ποσοστό, όπως πικρή καυστική γεύση⁽⁹⁹⁾.

Άλλη πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια των IN οπιοειδών είναι η διαταραχή της λειτουργικότητας του κροσσωτού ρινικού επιθηλίου σε παρατεταμένη διάρκεια χορήγησης. Όλες οι υπόλοιπες τυπικές ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών μπορούν να εμφανισθούν (κνησμός, ναυτία και έμετος αναπνευστική καταστολή και υπόταση).

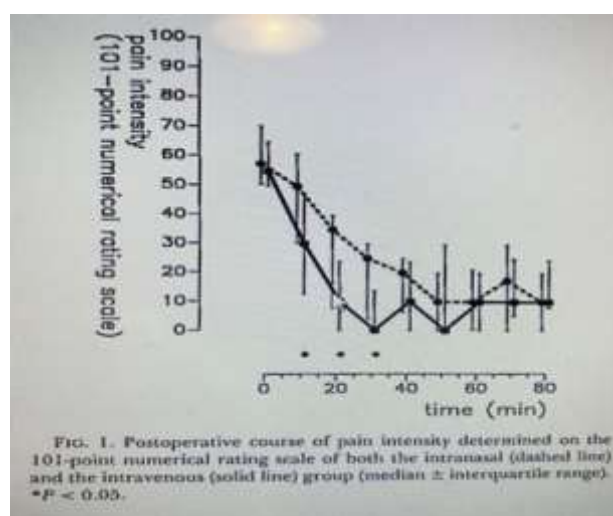
Τα οπιοειδή που απορροφώνται από το φλεβικό δίκτυο του ρινικού βλεννογόνου μεταφέρονται στην έξω και έσω σφαγίτιδα φλέβα μη ερχόμενα με αυτόν τον τρόπο σε επαφή με εξωηπατικά και ηπατικά μεταβολικά συστήματα και άρα δεν

παρατηρείται μεταβολισμός πρώτης δόδου. Έτσι, η βιοδιαθεσιμότητα των οπιοειδών που χορηγούνται IN είναι μεγαλύτερη από αυτή των χορηγουμένων από το στόμα⁽⁹⁸⁾.

Η πλειοψηφία των περισσότερων λιπόφιλων οπιοειδών απορροφάται γρήγορα και σε μια μελέτη αναφέρεται θεραπευτική συγκέντρωση φεντανύλης μέσα σε 2 λεπτά από τη χορήγηση⁽⁹⁸⁾. Το χρονικό διάστημα επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος (Tmax) είναι 9 λεπτά για την αλφεντανίλη, 5 λεπτά για τη φεντανύλη και τη διαμορφίνη, και 1-30 λεπτά για τη σουφεντανίλη⁽⁹⁸⁾. Ο Tmax είναι πιο παρατεταμένος κατά 25 λεπτά για τα λιγότερο λιπόφιλα οπιοειδή, όπως η οξυκωδώνη και η υδρομορφόνη⁽⁹⁸⁾.

Η βιοδιαθεσιμότητα διαφέρει για τα διάφορα οπιοειδή με αναφερόμενες μέσες τιμές 78% για τη σουφεντανίλη, 65% για την αλφεντανίλη, 55% για την υδρομορφόνη, 46% για την οξυκωδώνη και 48% για τη βουπρενορφίνη⁽¹⁰⁰⁾. Η βιοδιαθεσιμότητα επηρεάζεται από το pH του διαλύματος και άρα από τον ιονισμό του φαρμάκου. Ο Lim και συν αναφέρουν βιοδιαθεσιμότητα της IN φεντανύλης 55% σε pH 6 και 71% σε pH 8⁽⁹⁶⁾.

Οι κλινικές εφαρμογές των IN οπιοειδών περιλαμβάνουν τόσο την ενδοανοσοκομειακή όσο και την εξωανοσοκομειακή διαχείριση του πόνου σε πληθυσμό τόσο ενηλίκων όσο και παιδιών. Οι κλινικές μελέτες που είναι έως τώρα διαθέσιμες είναι μικρές. Δείχνουν, όμως, συγκρίσιμη ικανοποίηση των ασθενών ως προς το αναλγητικό αποτέλεσμα και για τις δύο μεθόδους ελεγχόμενης από τον ασθενή λήψης αναλγητικών (ενδοφλέβια ή ενδορρινική). (Σχήμα 6).



Σχήμα 6. Προσδιορισμός της πορεία της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου που βαθμολογήθηκε με αριθμητική κλίμακα 1- 101 σε ομάδα που έλαβε ενδορρινικά φεντανύλη και σε ομάδα που την έλαβε ενδοφλέβια (EganTD, Sharma A, et al: Anesthesiology:Mar;92(3):665-673,2000)

Σε 3 μελέτες που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα εφάπαξ δόσεων φεντανύλης ενδοφλέβια και ενδορρινικά για την αντιμετώπιση έντονο μετεγχειρητικού πόνου, βρήκαν ότι κατά την ενδορρινική χορήγηση της απαιτήθηκαν 1,3 φορές υψηλότερες δόσεις για ισοδύναμα αναλγητικά αποτελέσματα, γεγονός που δικαιολογείται από τη βιοδιαθεσιμότητα της φεντανύλης (περίπου 70%) κατά την ενδορρινική χορήγηση⁽⁹⁸⁾. Οι ισοδύναμες δόσεις οπιοειδών χορηγούμενων ενδορρινικώς είτε ενδοφλεβίως για αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου φαίνονται στον πίνακα 6 ⁽¹⁰¹⁾.

Πίνακας 6: Σύγκριση χορηγούμενων οπιοειδών ενδορρινικώς ή ενδοφλεβίως για αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου⁽¹⁰¹⁾.

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΔΟΣΗ	ΕΝΑΡΞΗ ΔΡΑΣΗΣ (min)		ΜΕΓΙΣΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	
			Ενδορρινικά	Ενδοφλέβια	Ενδορρινικά	Ενδοφλέβια
Φεντανύλη ⁽¹⁰³⁾	Ενδορρινικά	0.027mg /5 λεπτά μέχρι το επιθυμητό αποτέλεσμα	16.0 (12,6) ²	10,8 (9.0) ²	26.3 (15) ²	20,2 (12) ²
	Ενδοφλέβια					
Φεντανύλη ⁽¹⁰⁴⁾	Ενδορρινικά	0.025mg PCINA ³ / 6 λεπτά μέχρι το επιθυμητό αποτέλεσμα	21 (11) ²	22 (16) ²	106 (67) ²	107 (47) ²
	Ενδοφλέβια	0.0175mg PCA ³ /6ο λεπτά μέχρι το επιθυμητό αποτέλεσμα				
Πεθιδίνη ⁽¹⁰⁵⁾	Ενδορρινικά	27mg /5 λεπτά μέχρι το επιθυμητό αποτέλεσμα	12.0 (5,9) ²	9.7 (3,6) ²	32.6 (9,4) ²	23.8 (9,5) ²
	Ενδοφλέβια					

2. Μέση Τιμή (Τυπική Απόκλιση)

3. PCA, patient-controlled analgesia; PCINA, patient-controlled intranasal analgesia

Τα IN οπιοειδή είναι το ίδιο αποτελεσματικά σε παιδιατρικό και σε πληθυσμό ενηλίκων για τη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου, προσφέροντας σημαντική ανακούφιση από τον πόνο μέσα σε 10 λεπτά και χωρίς να παρουσιάζουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την ενδοφλέβια χορήγησή τους. Με βάση τις φαρμακοκινητικές αρχές και τα περιορισμένα κλινικά δεδομένα τα IN οπιοειδή είναι πιο εύκολα να τιτλοποιηθούν και είναι καλύτερα ανεκτά από τα ενδομυϊκώς χορηγούμενα. Συγκρινόμενα με τα από του στόματος χορηγούμενα οπιοειδή, η IN χορήγησή τους έχει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και ταχύτερη έναρξη δράσης καθώς και ευκολότερη τιτλοποίηση⁽⁷⁶⁾.

Μετά από εισπνοή φεντανύλης (300μg) η συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από 15 λεπτά είναι χαμηλή 0,1ng/ml και η αναλγησία δυσανάλογα ισχυρότερη από την αναμενόμενη ⁽⁷⁶⁾. Δόσεις ενδορρινικής φεντανύλης κυμαινόμενες από 100 έως 800 μg /εισπνοή βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματικές και να υπερέχουν στην έναρξης

δράσης στην αντιμετώπιση των παροξυσμών του καρκινικού πόνου σε σχέση με τη λήψη μορφίνης από το στόμα ή από τα σκευάσματα από του στόματος χορήγησης φεντανύλης, Οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν ναυτία, έμετο, ίλιγγο και ζάλη⁽¹⁰²⁾.

Οι συσκευές για κατ' επίκληση από τον ασθενή ενδορρινικά χορηγούμενων οπιοειδών, [Patient-Controlled Intra-Nasal Administration] (PCINA) που



Εικόνα 8. Συσκευή Ενδορρινικά Χορηγούμενων Οπιοειδών.

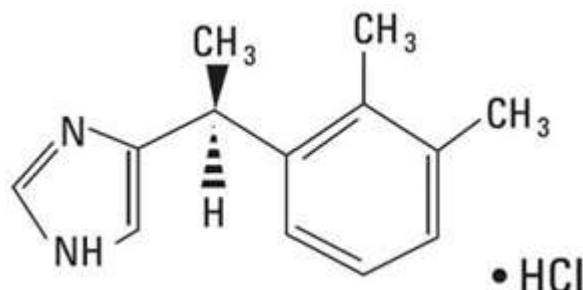
περιγράφονται στη βιβλιογραφία είναι γενικά απλές, συμπαγείς, φορητές και οικίες για τους ασθενείς (εικόνα 8). Με τις συσκευές αυτές υπάρχει η πιθανότητα κατάχρησης και υπερδοσολογίας του φαρμάκου και μπορεί να απαιτούνται απαραίσιες συσκευές για ορισμένους ασθενείς. Οι Striebel et al. περιέγραψαν την πρώτη ελεγχόμενη από τον ασθενή συσκευή για ενδορρινικά χορηγούμενη αναλγησία. Ήταν ένα τροποποιημένο Baxter PCA σύστημα που περιλάμβανε μια φιάλη σπρέι σχεδιασμένη να

χορηγεί μία δόση μόνο 0,5ml/εισπνοή και με περίοδο κλειδώματος 6 ή 15 λεπτά και ακόμη περιλάμβανε δικλείδες ασφαλείας παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται στην ενδοφλέβια ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία (PCA)⁽⁹⁸⁾. Μια άλλη συσκευή, που χρησιμοποιήθηκε σε αρκετές κλινικές μελέτες, είναι η αντλία PCINA της Go Medical Industries (Perth, Αυστραλία), η οποία παρέχει σταγονίδια μεγέθους περίπου 80 μικρών σε συνολικό όγκο 0,18 ml (με διάστημα κλειδώματος 3 λεπτά). Και άλλες συσκευές για χορήγηση ρινικών εκνεφωμάτων είναι διαθέσιμες στο εμπόριο (Erik Pfeiffer, GMBH, Γερμανία και Valois, SA, Γαλλία) που παρέχουν όγκους ψεκασμού 0,1 ml⁽⁹⁸⁾.

Αυτή τη στιγμή απουσιάζουν μεγάλες ασφαλείς μελέτες για τη χρήση IN οπιοειδών. Δεν είναι γνωστό αν μακροχρόνια χρήση οδηγεί σε ερεθισμό της μύτης και επηρεάζει τη λειτουργικότητα του βλεννοκροσσωτού επιθηλίου της μύτης. Όπως με κάθε καινούργια συσκευή, πρέπει και εδώ να αναμένεται μια καμπύλη εκμάθησης για το προσωπικό και τους ασθενείς, πριν η μέθοδος γίνει αποτελεσματική στον

μέγιστο βαθμό. Κατάλληλες δικλίδες ασφαλείας πρέπει επίσης να καθιερωθούν ώστε να μεγιστοποιηθεί η ασφάλεια των ασθενών⁽⁹⁸⁾.

A1.3.5. Δεξμεδετομιδίνη



Σχήμα 7. Δομή της Δεξμεδετομιδίνης

Ένα άλλο φάρμακο που έχει αναλγητικές και κατασταλτικές ιδιότητες είναι η δεξμεδετομιδίνη, ένας α₂ αδρενεργικός αγωνιστής. Οι α₂ αδρενεργικοί αγωνιστές προκαλούν καταστολή, αγχόλυση, ύπνωση, αναλγησία και καταστολή του συμπαθητικού. Η δεξμεδετομιδίνη είναι ένας πολύ πιο εκλεκτικός α₂ αγωνιστής με 1600 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για το α₂ υποδοχέα σε σχέση με τον α₁ υποδοχέα (κλάσμα ειδικότητας με υποδοχέα α₂/α₁ 1600:1) . Συγκρινόμενη με την κλονιδίνη (α₂/α₁ 200:1) θεωρείται ότι είναι ένας σχεδόν αμιγώς α₂ αγωνιστής. Η δεξμεδετομιδίνη, είναι το d-εναντιομερές της μεδετομιδίνης, (Σχήμα 7), μιας ουσίας που έχει χρησιμοποιηθεί για καταστολή και αναλγησία στην κτηνιατρική για πολλά χρόνια⁽¹⁰⁶⁾.

Η δεξμεδετομιδίνη είναι υδατοδιαλυτή⁽¹⁰⁷⁾. Κατανέμεται γρήγορα και μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ και απεκκρίνεται σε ούρα και κόπρανα. Υφίσταται σύζευξη (41%), N-μεθυλίωση (21%) ή υδροξυλίωση και εν συνεχεία σύζευξη. Συνδέεται κατά 94% με πρωτεΐνες και το κλάσμα συγκέντρωσης της μεταξύ ολικού αίματος και πλάσματος είναι 0,66. Η δεξμεδετομιδίνη, μέσω των καρδιαγγειακών επιδράσεων της μπορεί να μεταβάλλει η ίδια την φαρμακοκινητική της. Σε υψηλές δόσεις, προκαλεί εκσεσημασμένη αγγειοσύσπαση που προκαλεί ελάττωση του όγκου κατανομής της. Η φαρμακοκινητική της Δεξμεδετομιδίνης ακολουθεί μη γραμμικό μοντέλο και περιγράφεται με μοντέλο τριών διαμερισμάτων. Οι φαρμακοκινητικοί αυτοί παράγοντες είναι ανεξάρτητοι από ηλικία ή βάρος ή νεφρική ανεπάρκεια. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 2-3 ώρες με context-sensitive half-time

(χρόνος ημισείας ζωής μετά από συνεχή έγχυση) που κυμαίνεται από 4 λεπτά μετά από έγχυση 10 λεπτών και μέχρι 250 λεπτά μετά από έγχυση 8 ωρών⁽¹⁰⁸⁾.

Οι α_2 αδρενεργικοί υποδοχείς είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς που συνδέονται με τις πρωτεΐνες G. Το ενδοκυττάριο μονοπάτι περιλαμβάνει αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης και τροποποίηση καναλιών ιόντων. Έχουν περιγραφεί τρεις υποτύποι α_2 αδρενεργικών υποδοχέων στον άνθρωπο, οι α_{2A} , α_{2B} και α_{2C} . Οι α_{2A} βρίσκονται κυρίως στην περιφέρεια, ενώ οι α_{2B} και α_{2C} στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Οι μετασυναπτικοί α_2 υποδοχείς προκαλούν αγγειοσύσπαση, ενώ οι προσυναπτικοί α_2 υποδοχείς αναστέλλουν την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης. Η γενική απάντηση στη διέγερση των α_2 υποδοχέων από αγωνιστές σχετίζεται με την ενεργοποίηση υποδοχέων που βρίσκονται στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό⁽¹⁰⁸⁾. Οι υποδοχείς αυτοί σχετίζονται με την καταστολή του συμπαθητικού, την καταστολή και την αναλγησία. Η δεξμεδετομιδίνη προκαλεί την κατασταλτική- υπνωτική της δράση μέσω σύνδεσης στους α_2 υποδοχείς που βρίσκονται στον υπομέλανα τόπο. Η αναλγητική της δράση προκαλείται από διέγερση α_2 υποδοχέων στον υπομέλανα τόπο και στο νωτιαίο μυελό⁽¹⁰⁹⁾.

Η καταστολή που προκαλείται από τους α_2 αγωνιστές διαφέρει από αυτή που προκαλούν παράγοντες που δρουν μέσω των υποδοχέων GABA. Ασθενείς που παίρνουν δεξμεδετομιδίνη για καταστολή σε ΜΕΘ, ξυπνούν πιο εύκολα και μπορούν να υπακούουν σε εντολές και να συνεργάζονται ενώ είναι διασωληνωμένοι. Παρά το ικανοποιητικό επίπεδο καταστολής, δεν παρατηρείται μεγάλη αναπνευστική καταστολή και άρα η δεξμεδετομιδίνη προσφέρει μεγαλύτερα όρια ασφάλειας⁽¹¹⁰⁾.

Οι αναλγητικές ιδιότητες της δεξμεδετομιδίνης είναι σύνθετες. Οι α_2 αγωνιστές έχουν πράγματι ένα αναλγητικό αποτέλεσμα όταν χορηγούνται υπαραχνοειδώς ή επισκληριδίως. Ο κύριος τρόπος δράσης για το αναλγητικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι ο νωτιαίος μυελός, αλλά φαίνεται να συμμετέχουν και υπερνωτιαία κέντρα⁽¹¹¹⁾. Η διέγερση των α_2 υποδοχέων στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό, αναστέλλει την νευρωνική διέγερση και προκαλεί υπόταση και βραδυκαρδία. Διέγερση των υποδοχέων σε άλλα σημεία, προκαλεί ελάττωση στην παραγωγή σιέλου, μείωση εκκρίσεων και κινητικότητας του εντέρου, αναστολή της έκκρισης ρενίνης, σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και άλλων λείων μυών, αυξημένη σπειραματική διήθηση και αυξημένη έκκριση νατρίου και ύδατος στο νεφρό, μειωμένη ενδοφθάλμια πίεση και μείωση της έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας⁽¹¹²⁾.

Στους διασωληνωμένους ασθενείς της ΜΕΘ που θέλουμε να αφυπνιστούν η δεξμεδετομιδίνη χορηγείται με αρχικό ρυθμό έγχυσης 0,7 μg/kg/h που ανάλογα με το βαθμό της επιθυμητής καταστολής μπορεί να ρυθμιστεί σταδιακά σε ένα δοσολογικό εύρος από 0,2 έως μέγιστο 1,4 μg/kg/h (Η δόση των 1,4 μg/kg/h δεν πρέπει να υπερβαίνεται).

Η δεξμεδετομιδίνη έχει χορηγηθεί για προνάρκωση σε δόσεις από 0.33 έως 0.67 μg/kg, χορηγούμενες 15 λεπτά προεγχειρητικά. Διεγχειρητικά με μέσο ρυθμό έγχυσης 0.7 μg/kg/h οι τιμές του Διφασματικού δείκτη (Bispectral Index- BIS) διατηρήθηκαν μεταξύ 70 και 80. Μετά τον τερματισμό της έγχυσης της, οι ασθενείς εμφάνισαν πιο παρατεταμένη καταστολή, σε σχέση με τη προποφύλη, όταν η τελευταία χορηγήτο σε ρυθμό 75 μg/kg/min, αλλά οι απαιτήσεις σε αναλγησία ήταν χαμηλότερες την πρώτη ώρα στους ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη⁽¹¹³⁾.

Σε μη διασωληνωμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια διαγνωστικών ή χειρουργικών ιατρικών πράξεων η δεξμεδετομιδίνη χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση εφόδου 1- 0,5 μg/kg μέσα σε 10 λεπτά ακολουθούμενη με συνεχή έγχυση που κυμαίνεται από 0,2 έως 1 μg/kg/h. (Μέχρι να τιτλοποιηθεί η δόση, ο ρυθμός έγχυσης ξεκινά με 0,6 -0,7 μg/kg/h). Έχει βραδύτερη έναρξη δράσης από ισοδύναμες δόσεις προποφύλης αλλά παρόμοιες καρδιοπνευμονικές επιδράσεις. Ωστόσο, μόνη της η δεξμεδετομίνη είναι λιγότερο αποτελεσματική από την προποφύλη / φεντανύλη για καταστολή κατά τη διάρκεια της Ενδοσκοπικής Ανάστροφης Χολαγγειο-παγκρεατογραφίας (ERCP)⁽¹¹⁴⁾.

Η χορήγηση δεξμεδετομιδίνης πρέπει γίνεται με στενή παρακολούθηση για πρώιμα σημεία καταστολής της καρδιαγγειακής και αναπνευστικής λειτουργίας καθώς και της αιμοδυναμικής σταθερότητας του ασθενούς. Για καταστολή σε γαστρεντερολογικές ενδοσκοπικές επεμβάσεις η χρήση της δεξμεδετομιδίνης περιορίζεται από τις παρενέργειες που προκαλεί -την έντονη αιμοδυναμική αστάθεια, την παρατεταμένη ανάνηψη- και το περίπλοκο σχήμα χορήγησης της⁽⁹⁰⁾.

A2. ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΓΙΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Κατά τη διάρκεια ενδοσκοπήσεων του πεπτικού έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι τύποι καταστολής και αναλγησίας. Το ποιά είναι η καλύτερη μέθοδος αναλγησίας και καταστολής αποτελεί ακόμα και σήμερα σημείο διχογνωμίας. Η επίτευξη ενός ικανοποιητικού συνδυασμού καταστολής/αναλγησίας μπορεί να θεωρηθεί μορφή τέχνης, επηρεάζοντας μάλιστα διάφορες συνιστώσες των ενδοσκοπικών επεμβάσεων, όπως την ποιότητα της εξέτασης, τη συνεργασία του ασθενούς και την ικανοποίηση του ενδοσκόπου.⁽¹¹⁵⁾

Στην επίτευξη ικανοποιητικής καταστολής και αναλγησίας καθώς και κλινικής σταθερότητας του ασθενούς με τη χρήση του ενδεδειγμένου monitoring κατά τη διάρκεια ενδοσκοπικών επεμβάσεων, έχει δοθεί ιδιαίτερη σπουδαιότητα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 10 ετών.⁽²⁾ Σκοπός της καταστολής σε αυτούς τους ασθενείς, είναι η αύξηση της άνεσης του ασθενούς, η βελτίωση στην εφαρμογή της ενδοσκοπικής τεχνικής και η αύξηση της ικανοποίησης ασθενούς και ενδοσκόπου. Ο τύπος της καταστολής, αποφασίζεται με βάση το είδος της παρέμβασης, τη χρονική διάρκεια, το βαθμό δυσκολίας τη φυσική κατάσταση του ασθενούς, την εμπειρία και τις προτιμήσεις του ενδοσκόπου.⁽¹¹⁶⁾

Η ενδεδειγμένη στρατηγική καταστολής πρέπει να σχεδιάζεται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή και να στηρίζεται στην εκτίμηση των πιθανών κλινικών κινδύνων και στο είδος της επέμβασης που πρόκειται να πραγματοποιηθεί.⁽³⁾ Καταστολή ορίζεται η επαγόμενη από φάρμακα ελάττωση του επιπέδου συνείδησης.⁽¹¹⁷⁾

Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα επίπεδα καταστολής ακολουθούν ένα συνεχές μονοπάτι και η American Society of Anesthesiologists (ASA) έχει δημοσιεύσει ορισμούς και διευκρινήσεις για τα 4 βασικά στάδια της φαρμακευτικώς επαγόμενης καταστολής. Με τη χορήγηση των φαρμάκων ο ασθενής μεταβαίνει από το επίπεδο της πλήρους εγρήγορσης στα αυξανόμενα επίπεδα της καταστολής (ή ελαττώσεως της συνείδησης) μέχρι στο άλλο άκρο του μονοπατιού που ο ασθενής βρίσκεται σε γενική αναισθησία.⁽²⁾ (Εικόνα 1).

Τα τέσσερα βασικά στάδια της καταστολής είναι ελάχιστη καταστολή ή αγχόλυση, μέτρια καταστολή/αναλγησία (παλαιότερα αναφερόμενη ως ενσυνείδητη καταστολή), βαθιά καταστολή/αναλγησία και γενική αναισθησία.

Η πλειοψηφία των ενδοσκοπικών επεμβάσεων πραγματοποιούνται με μέτρια καταστολή και η βιβλιογραφία συστήνει ότι ο συνδυασμός μιας βενζοδιαζεπίνης με

ένα οπιοειδές προσφέρει ένα ικανοποιητικό επίπεδο καταστολής. Ο στόχος μέτριας καταστολής αποτελεί μια πιο ικανοποιητική προσέγγιση από ότι το πλάνο βαθιάς καταστολής και προσφέρει και μεγαλύτερα όρια ασφάλειας, όταν υπεύθυνος για την καταστολή δεν είναι αναισθησιολόγος. ⁽¹¹⁷⁾

Ο Patel και συν, όταν μελέτησαν τα επίπεδα καταστολής κατά τη διάρκεια ενδοσκοπικών επεμβάσεων στις οποίες είχε χορηγηθεί προποφόλη και μιδαζολάμη ανέφεραν ότι η μη ηθελημένη μετάβαση σε ένα βαθύτερο στάδιο καταστολής από αυτό που είχε αρχικά σχεδιασθεί δεν μεταφραζόταν σε ανεπιθύμητα συμβάματα. Η παρατήρηση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το όριο ασφαλείας σχετικά με στοχοκατευθυνόμενη μέτρια καταστολή είναι ευρύ. ⁽¹¹⁸⁾

Η ιδανική συνταγή για καταστολή σε ενδοσκοπήσεις πεπτικού παραμένει άγνωστη και διαφοροποιείται αρκετά στα διάφορα κέντρα. Το σύνηθες είναι αυτή να πραγματοποιείται από μη αναισθησιολόγους. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ASA είναι αυτές που συνήθως κατευθύνουν τα διάφορα κέντρα στο σχεδιασμό των δικών τους πρωτοκόλλων⁽⁶⁾. Οι οδηγίες αυτές έχουν εγκριθεί και υιοθετηθεί και από την Αμερικανική Εταιρεία Ενδοσκοπικής Γαστρεντερολογίας (ASGE) (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) ^(116.119.120)

Το επίπεδο καταστολής πρέπει να τιτλοποιείται έτσι ώστε να επιτυγχάνεται μια ασφαλής, άνετη και τεχνικά επιτυχημένη ενδοσκόπηση. Γνώση του φαρμακολογικού προφίλ των παραγόντων που χρησιμοποιούνται για καταστολή, είναι απαραίτητη με στόχο την επίτευξη του επιθυμητού επιπέδου καταστολής. Οι ασθενείς διαφέρουν μεταξύ τους στον τρόπο που ανταποκρίνονται στους παράγοντες καταστολής και για αυτό οι επαγγελματίες που χορηγούν την καταστολή πρέπει να είναι εκπαιδευμένοι για ανάνηψη ενός ασθενούς με βαθύτερο επίπεδο καταστολής από το αρχικά σχεδιασμένο.⁽⁴⁾

Με βάση τις κατευθυντήριες συστάσεις πρέπει να γίνεται εκτίμηση πριν την επέμβαση και προετοιμασία. Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται σχετικά με την όλη διαδικασία και να συγκατατίθενται. Πρέπει να λαμβάνεται ιστορικό και να γίνεται φυσική εξέταση την ημέρα της ενδοσκόπησης. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στα εξής: 1) σοβαρή συνοσηρότητα 2) παρουσία συριγμού, ροχαλητό ή υπνική άπνοια 3) φαρμακευτικές αλλεργίες, φαρμακευτική αγωγή και πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων 4) προηγούμενες ανεπιθύμητες επιδράσεις σε φάρμακα καταστολής ή αναισθητικούς παράγοντες 5) τελευταία λήψη τροφής 6) χρήση καπνού, αλκοόλης, εθιστικών ουσιών.⁽⁶⁾

Η φυσική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα: μέτρηση ζωτικών σημείων, καθορισμό του επιπέδου συνείδησης, ακρόαση καρδιάς, πνευμόνων και εξέταση αεραγωγού.⁽⁶⁾ Επιπρόσθετα όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να ερωτώνται για την πιθανότητα κύησης. Η πριν την επέμβαση, εκτίμηση πρέπει να γίνεται εγγράφως και ο ασθενής να καταστέλλεται αφού προηγηθεί ένα χρονικό διάλειμμα. Οι ασθενείς πρέπει να είναι νηστικοί τουλάχιστον 6 ώρες από στερεά τροφή και 2 ώρες από καθαρά υγρά. ⁽¹¹⁶⁾

A2.1 Παράγοντες που χρησιμοποιούνται για καταστολή και αναλγησία σε ενδοσκοπήσεις πεπτικού

Το επίπεδο καταστολής που απαιτείται για μια επιτυχημένη ενδοσκόπηση κυμαίνεται μεταξύ ήπιας καταστολής και γενικής αναισθησίας. Οι παράγοντες που αφορούν τον ασθενή και που καθορίζουν το επίπεδο καταστολής που απαιτείται για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος, είναι η ηλικία του ασθενούς, η φυσική του κατάσταση, η ύπαρξη συνοσηροτήτων, η φαρμακευτική του αγωγή, το επίπεδο άγχους και η ανοχή του στον πόνο.

Πολλές Εταιρείες Αναισθησιολόγων και Γαστρεντερολόγων έχουν δημοσιεύσει, πρωτόκολλα με δοσολογικά σχήματα για τα συνήθη χρησιμοποιούμενα φάρμακα, για καταστολή σε ενδοσκοπήσεις του πεπτικού.(Πίνακες 7 και 8). Η επιλογή των παραγόντων για καταστολή εξαρτάται κυρίως από την προτίμηση του ατόμου που είναι υπεύθυνο για την καταστολή και στηρίζεται στο στόχο να αυξηθεί η άνεση του ασθενούς με ταυτόχρονη μείωση των πιθανών κινδύνων. Συνήθως χορηγούνται βενζοδιαζεπίνες μόνες ή σε συνδυασμό με οπιοειδή. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες βενζοδιαζεπίνες είναι η μιδαζολάμη και η διαζεπάμη. Η αποτελεσματικότητα και των δύο αυτών παραγόντων είναι συγκρίσιμη. ⁽¹²¹⁾

Οι περισσότεροι όμως προτιμούν τη μιδαζολάμη, λόγω της γρήγορης έναρξης της δράσης της, τη μικρή της διάρκεια και την αμνησία που προσφέρει. Τα οπιοειδή όπως η πεθιδίνη και η φεντανύλη χορηγούμενα ενδοφλεβίως προσφέρουν αναλγησία και καταστολή. Οι βενζοδιαζεπίνες και τα οπιοειδή δρουν συνεργικά. Οι ανταγωνιστές των οπιοειδών (ναλοξόνη) και των βενζοδιαζεπινών (φλουμαζελίνη) πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμοι στο χώρο των ενδοσκοπικών μονάδων..

Ένας άλλος παράγοντας που χρησιμοποιείται συχνά είναι η προποφόλη για την οποία έχει γίνει εκτεταμένη αναφορά στο κεφάλαιο περί καταστολής. Να τονισθεί πως διαπερνά γρήγορα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και προκαλεί καταστολή στη

συνείδηση που οφείλεται πιθανά στην ενίσχυση της δράσης του υποδοχέα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος στον εγκέφαλο. ⁽¹²²⁾

Πίνακας 7. Φάρμακα για την καταστολή και την αναλγησία					
Wiggins TF, Khan AS, Winstead NS. Sedation and Analgesia and Monitoring. CLINICS IN COLON AND RECTAL SURGERY 2010; 23: (1) [Table 3: Sedation and Analgesia Medications]					
Drug	Dosing	Dosing	Onset	Duration	Comments
	Pediatric	Adult			
Midazolam (Versed®, Hoffman LaRoche, Nutley, NJ)	Initial: 0.05–0.1 mg/kg	Initial: 0.5–2.5 mg/kg slowly over 2 min	1–5 min	1–2.5 hrs	Major side effect is respiratory depression.
	Titrate: 0.025 mg/kg every 5 min	Titrate: 0.5 mg/kg			
Diazepam (Valium®, Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ)	0.1–0.3 mg/kg	Initial: 2.5–10 mg slowly	30 sec–5 min	2–6 hrs	Painful on injection
		Titrate: 2–5 mg every 5–10 min			
		Max: 20 mg/kg			
Meperidine hydrochloride (Demerol®, Sanofi - Aventis Pharmaceuticals, Paris, France)	Initial: 1–1.5 mg/kg	Initial: 10 mg	1–5 min	1–3 hrs	
		Titrate: 1 mg/kg increments	Titrate: 10 mg increments		
Fentanyl (Sublimaze®, Akorn, Inc., Buffalo Grove, IL)	Not recommended	Initial: 0.005–2 µg/kg slowly	30–60 sec	30–60 min	
		Titrate: 1 µg/kg every 30 min			
		Max: 4 µg/kg			
Propofol (Diprivan®, Astra Zeneca Corporation, Wilmington, DE)		Initial: 20–60 mg	30–45 sec	4–8 min	Deep sedation possible
		Titrate: 10–30 mg every 30–60 sec			

Πίνακας 8. Φαρμακολογικό προφίλ φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για ενδοσκοπική καταστολή (Pharmacologic Profile of Drugs Used for Endoscopic Sedation) ⁽²⁹⁾

Pharmacologic Profile of Drugs Used for Endoscopic Sedation								
Drug	Onset of action (min)	Peak effect (min)	Duration of effect (min)	Dosing for endoscopic sedation ¹		FDA pregnancy category	Pharmacologic antagonist	Significant adverse effects
				Initial dose	Maximum dose			
Dexmedetomidine (µg)	<5	15	Unknown	1/kg	200	C	None	Hypotension, bradycardia
Diazepam (mg)	2–3	3–5	360	5–10	20	D	Flumazenil	Respiratory depression, chemical phlebitis
Diphenhydramine (mg)	2–3	60–90	>240	25–50	400	C/B 3rd trimester	None	Dizziness, prolonged sedation
Droperidol (mg)	3–10	30	120–240	1.25–2.5	10	C	None	QT prolongation, ventricular arrhythmia, extrapyramidal effects
Fentanyl (µg)	1–2	3–5	30–60	50–100	200	C	Naloxone	Respiratory depression, vomiting
Flumazenil (mg)	1–2	3	60	0.1–0.3	>5	C		Agitation, withdrawal symptoms
Ketamine (mg)	<1	1	10–15	0.5/kg	Titrate to effect	B	None	Emergence reaction, apnea, laryngospasm
Meperidine (mg)	3–6	5–7	60–180	25–50	150	C	Naloxone	Respiratory depression, pruritus, vomiting, interaction with MAOI
Midazolam (mg)	1–2	3–4	15–80	1–2	6	D	Flumazenil	Respiratory depression, disinhibition
Naloxone (mg)	1–2	5	30–45	0.2–0.4	>2	B		Narcotic withdrawal
Nitrous oxide	2–3	Dose-dependent	15–30	Titrate to effect	Titrate to effect	?	None	Respiratory depression, headache
Promethazine (mg)	2–5	Unknown	>120	12.5–25	100	C	None	Hypotension, respiratory depression, extrapyramidal effects
Propofol (mg)	<1	1–2	4–8	10–40	400	B	None	Respiratory depression, cardiovascular instability

1. For healthy individual <60 yrs of age.

A2.2. Χορήγηση προποφόλης από μη αναισθησιολόγο.

Η χορήγηση προποφόλης από μη αναισθησιολόγο για ενδοσκόπηση πεπτικού ονομάζεται **gastroenterologist-directed propofol (GD-P)**. Είναι όμως ασφαλής η χορήγηση προποφόλης από μη αναισθησιολόγους;

Υπάρχουν πολλές μελέτες που θεωρούν ασφαλή και αποτελεσματική τη χορήγηση προποφόλης για ενδοσκοπήσεις του γαστρεντερικού είτε από ιατρούς είτε από νοσηλευτικό προσωπικό. Το 2005 υπήρχαν αναφορές για χορήγηση προποφόλης σε ενδοσκοπήσεις πεπτικού από μη αναισθησιολόγους σε περισσότερους από 8000 ασθενείς. ⁽¹²³⁻¹³¹⁾ Στις αναφορές αυτές δεν αναφέρονται περιστατικά που χρειάστηκε να διασωληθούν ή θάνατος. Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης ο Rex και συν ⁽¹³¹⁾ μελέτησαν 646080 περιπτώσεις που χορηγήθηκε προποφόλη από γαστρεντερολόγους για ενδοσκοπήσεις. Ενδοτραχειακή διασωλήνωση απαιτήθηκε σε 11 περιστατικά, ενώ μόνιμη νευρολογική βλάβη δεν παρουσιάστηκε σε κανένα περιστατικό. Σημειώθηκαν 4 θάνατοι που όλοι αφορούσαν ασθενείς με βαριά συνοσηρότητα. Στη σειρά αυτή των περιστατικών η χορήγηση προποφόλης φαίνεται πως έχει χαμηλότερη θνητότητα από αυτήν που αναφέρεται με την παραδοσιακή χορήγηση καταστολής με βενζοδιαζεπίνες και οπιοειδή και παρόμοια της γενικής αναισθησίας από αναισθησιολόγους. ⁽¹²³⁻¹³¹⁾

Λόγω της ύπαρξης πολλών δεδομένων που υποστηρίζουν την ασφάλεια της GD-P, η ASGE, η American Gastroenterological Association (aga) και το American College of Gastroenterology (ACG) υποστηρίζουν την χρήση GD-P. ⁽¹³²⁾ Και οι τρεις αυτές εταιρείες σε κοινή δήλωση τους, ενθαρρύνουν την χρήση προποφόλης από ειδικά εκπαιδευμένο νοσηλευτικό προσωπικό υπό την επίβλεψη ιατρικού προσωπικού. ⁽¹³²⁾

2.2.1 Οι συστάσεις σχετικά με τη χορήγηση προποφόλης για ενδοσκοπήσεις είναι οι ακόλουθες:

- ✓ Να εμπλέκεται ομάδα για χορήγηση καταστολής που έχει την απαραίτητη εκπαίδευση και γνώση. Να συμμετέχει σε αυτή την ομάδα, τουλάχιστον ένα άτομο που να είναι εκπαιδευμένο στην εξειδικευμένη Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (αεραγωγός, απινίδωση, φάρμακα)
- ✓ Το άτομο που χορηγεί την καταστολή πρέπει να είναι διαφορετικό από αυτά που ασχολούνται με την ενδοσκοπική διαδικασία.

- ✓ Να παρίσταται εκπαιδευμένο άτομο το οποίο να ασχολείται μόνο με την παρακολούθηση των ζωτικών παραμέτρων του ασθενούς
- ✓ Το ενδεδειγμένο monitoring περιλαμβάνει παλμική οξυμετρία, ηλεκτροκαρδιογράφημα, μη αιματηρή αρτηριακή πίεση σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Πρέπει να γίνεται σκέψη και για καπνογραφία καθώς μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή βαθιάς καταστολής.
- ✓ Το προσωπικό πρέπει να είναι ικανό να αναζωογονήσει τον ασθενή που έχασε αισθήσεις ή τον έλεγχο του αεραγωγού του ή που παρουσίασε αναπνευστική ή καρδιαγγειακή καταστολή
- ✓ Πρέπει να υπάρχει άμεση διαθεσιμότητα εξοπλισμού για εξασφάλιση του αεραγωγού και για καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση.
- ✓ Πρέπει ένας ιατρός να είναι συνεχώς παρών κατά τη διάρκεια χορήγησης της προποφύλης και να παραμένει άμεσα διαθέσιμος μέχρι ο ασθενής να πληροί τα κριτήρια εξόδου ^(4,133)

A2.3. Χρήση προποφύλης για πολύπλοκες ενδοσκοπικές παρεμβάσεις στο πεπτικό.

Η προποφύλη υπερτερεί της χρήσης των συμβατικών παραγόντων καταστολής σε χρονοβόρες ή πολύπλοκες παρεμβάσεις, όταν απαιτείται βαθιά καταστολή. Υπάρχουν δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες με 80 και 198 ασθενείς αντίστοιχα στις οποίες συγκρίνεται η χορήγηση προποφύλης μόνης ή μιδαζολάμης μαζί είτε με προποφύλη είτε με οπιοειδές οπιοειδές για ERCP. ^(134,135) Καλύτερη συνεργασία ασθενούς και σημαντικά γρηγορότερη έναρξη ικανοποιητικής καταστολής καθώς και μείωση του χρόνου ανάνηψης και παραμονής στο δωμάτιο ανάνηψης σημειώθηκαν στην ομάδα της προποφύλης. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην αξιολόγηση της ποιότητας καταστολής από τον ασθενή. Δύο ασθενείς στην ομάδα προποφύλης παρουσίασαν παρατεταμένη άπνοια και απαιτήθηκε διακοπή της επέμβασης και αναπνευστική υποστήριξη. Σημαντικοί περιορισμοί αυτών των μελετών αποτελεί η έλλειψη συγχορήγησης οπιοειδών στην ομάδα της μιδαζολάμης και ότι δεν ήταν τυφλές στον ενδοσκόπο. ^(134,135)

Ο Vargo και συν ⁽¹³⁶⁾ σχεδίασαν μια τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη στην οποία συγκρίθηκε GD-P με πεθιδίνη/μιδαζολάμη για εκλεκτικές ERCP και ενδοσκοπικό υπέρηχο (EUS) σε 75 ασθενείς. Στη μελέτη αυτή ένας γαστρεντερολόγος ήταν υπεύθυνος μόνο για τη χορήγηση προποφύλης και το

monitoring, ενώ χρησιμοποιείτο και καπνογραφία για ανάδειξη άπνοιας ή υπερκαπνίας. Οι ασθενείς στην ομάδα της προποφύλης είχαν γρηγορότερη εισαγωγή και μέσο χρόνο ανάνηψης (19 vs 71 min), μετακινήθηκαν μόνοι τους στο τέλος της επέμβασης και επέστρεψαν γρηγορότερα στο baseline επίπεδο δραστηριότητας και λήψης φαγητού. Υπάρχει μια ακόμη μελέτη ⁽¹³⁷⁾ που αποδεικνύει την ασφάλεια της προποφύλης όταν αυτή χορηγείται σε ηλικιωμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου για ERCP. 150 ασθενείς ηλικίας 80 ετών κατηγορίας κατά ASA \geq III τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν προποφύλη ή μιδαζολάμη σε συνδυασμό με πεθιδίνη. Η ομάδα προποφύλης ήταν πιο συνεργάσιμη αλλά η ανοχή στην επέμβαση ήταν παρόμοια. Ο μέσος χρόνος ανάνηψης ήταν μικρότερος στην ομάδα προποφύλης με λιγότερα υποξικά επεισόδια. Στις μελέτες αυτές ανεπιθύμητα συμβάματα, όπως υπόταση και υποξαιμία εμφανίσθηκαν στο ίδιο ποσοστό. Φαίνεται λοιπόν πως για τις πολύπλοκες ενδοσκοπικές επεμβάσεις του πεπτικού η προποφύλη δείχνει να είναι το ίδιο αποτελεσματική και ασφαλής με τη συμβατική καταστολή. ^(136,137)

A2.4. Αναισθησιολογική Κάλυψη για ενδοσκοπικές επεμβάσεις

Παράμετροι που υποδεικνύουν την ανάγκη για παρουσία αναισθησιολόγου σε ενδοσκοπήσεις αποτελούν οι σχετικοί με την καταστολή κίνδυνοι, το επείγον και το είδος της επέμβασης. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή είναι οι ακραίες ηλικίες, νόσοι πνευμόνων, καρδιάς, ήπατος, νεφρών, μη συνεργάσιμος ασθενής, χρήση αλκοόλ ή ουσιών, κύηση, πιθανός δύσκολος αεραγωγός και αερισμός. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ASA ⁽¹¹⁶⁾ αναφέρουν πως παρουσία ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με πιθανή ανάγκη βαθιάς καταστολής αυξάνουν την πιθανότητα ανεπιθύμητων συμβαμάτων και συστήνεται η παρουσία αναισθησιολόγου. Συγκεκριμένα απαιτείται αναισθησιολογική επίβλεψη στις ακόλουθες καταστάσεις:

Παρατεταμένης διάρκειας ή θεραπευτικές ενδοσκοπικές παρεμβάσεις που απαιτούν βαθιά καταστολή

- ✓ Αναμενόμενη μη ανοχή στα συμβατικά κατασταλτικά
- ✓ Αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών λόγω σοβαρής συνοσηρότητας (ASA>III)
- ✓ Αυξημένος κίνδυνος απόφραξης αεραγωγού λόγω ανατομικών ιδιομορφιών.

2.4.1. Συστάσεις ⁽¹¹⁶⁾

1) Ικανοποιητική και ασφαλής καταστολή μπορεί να επιτευχθεί στην πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε έλεγχο ρουτίνας οισοφάγου, δωδεκαδακτύλου και κολοноσκόπηση με την χρήση συνδυασμού βενζοδιαζεπίνης και οπιοειδούς.

2) Σε ασθενείς που δεν επαρκεί για την επίτευξη ικανοποιητικής καταστολής ο συνδυασμός βενζοδιαζεπίνης και οπιοειδούς, μπορεί να προστεθούν και άλλοι παράγοντες όπως δροπεριδόλη, προμεθαζίνη και διφενυδραμίνη.

3) Οι επαγγελματίες υγείας που είναι υπεύθυνοι για τη χορήγηση καταστολής πρέπει να γνωρίζουν την φαρμακολογία των κατασταλτικών φαρμάκων και να είναι εκπαιδευμένοι στη διάγνωση και αντιμετώπιση καρδιοαναπνευστικών επιπλοκών.

4) Η μη αιματηρή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και το παλμικό οξύμετρο είναι συμπληρωματικά και δεν αντικαθιστούν την κλινική παρατήρηση του ασθενούς που υποβάλλεται σε ενδοσκόπηση.

5) Κατά τη διάρκεια μέτριας καταστολής, το υπεύθυνο για την καταστολή άτομο, μπορεί να ασχοληθεί και με άλλες υπευθυνότητες οι οποίες όμως είναι διακοπτόμενες και μικρής διάρκειας. Δεν ισχύει το ίδιο σε βαθιά καταστολή.

6) Οι πιο εξειδικευμένες τεχνικές παρακολούθησης, όπως το BIS, μπορεί να είναι πιο ευαίσθητες για την παρακολούθηση του ασθενούς αλλά από τη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει αρκετή τεκμηρίωση που να υποστηρίζει την σε ρουτίνα χρήση τους σε μέτρια καταστολή. Η ASA συστήνει καπνογραφία σε ασθενείς σε μέτρια και βαθιά καταστολή και σε αυτούς που δεν μπορεί να παρακολουθηθεί εύκολα η αναπνευστική τους λειτουργία.

7) Η προποφόλη προσφέρει γρηγορότερη έναρξη και μικρότερη διάρκεια ανάνηψης συγκρινόμενη με τα παραδοσιακά φάρμακα. Παρόλα αυτά κλινικά σημαντικά πλεονεκτήματα -αναφορικά με την ικανοποίηση και την ασφάλεια -σε ασθενείς μέτριου κινδύνου, που υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού και κολοноσκόπηση δεν έχουν αναφερθεί. Για το λόγο αυτό η χρήση προποφόλης σε ασθενείς μέτριου κινδύνου δεν μπορεί να υποστηριχθεί.

8) Η προποφόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια από μη αναισθησιολόγους ιατρούς και νοσηλεύτριες υπό την προϋπόθεση ότι έχουν την κατάλληλη και πιστοποιημένη εκπαίδευση στη χορήγηση και αντιμετώπιση πιθανών πνευμονικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών.

9) Ένας ασθενής για τον οποίο είχε σχεδιασθεί ένα συγκεκριμένο επίπεδο καταστολής μπορεί να κατασταλεί βαθύτερα από τα αναμενόμενο. Άρα ο υπεύθυνος

της καταστολής πρέπει να είναι εκπαιδευμένος να αντιμετωπίσει το ενδεχόμενο βαθύτερης καταστολής από την επιθυμητή. Επίσης να γνωρίζει πώς να ανανήψει έναν ασθενή από γενική αναισθησία όταν χορηγείται βαθιά καταστολή.

10) Βοήθεια από αναισθησιολόγο πρέπει να ζητάτε σε ασθενείς κατηγορίας ASA III, IV και V. Επίσης σε επείγουσες ενδοσκοπήσεις, πολύπλοκες ενδοσκοπήσεις, και σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων σε καταστολή, σε μη ικανοποιητική ανταπόκριση σε ήπια καταστολή, σε αναμενόμενη αντίσταση στα κατασταλτικά (χρήση αλκοόλ, παράνομων ουσιών), σε σοβαρή συνοσηρότητα, σε αναμενόμενο δύσκολο αεραγωγό (νοσογόνος παχυσαρκία, υπνική άπνοια). Ένας ειδικευμένος αναισθησιολόγος αυξάνει το κόστος για ασθενείς μετρίου κινδύνου που υποβάλλονται σε ενδοσκοπήσεις ρουτίνας του ανώτερου και κατώτερου πεπτικού⁽¹³³⁾

A3. MINI MENTAL STATE EXAMINATION TEST (MMSE)

Το **Mini-Mental State Examination (MMSE)** or **Folstein test** είναι ένα ερωτηματολόγιο 30 ερωτήσεων που χρησιμοποιείται ευρύτατα στην κλινική πράξη καθώς και σε ερευνητικά πρωτόκολλα με στόχο την εκτίμηση της γνωσιακής δυσλειτουργίας. ^(139,140) Χρησιμοποιείται κυρίως για την διάγνωση της άνοιας και για την εκτίμηση της σοβαρότητας και της εξέλιξης της γνωσιακής δυσλειτουργίας. Επίσης χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση των αλλαγών της γνωστικής λειτουργίας στον ίδιο ασθενή με την πάροδο του χρόνου βλέποντας έτσι την ανταπόκριση του στη θεραπευτική αγωγή. Το MMSE δεν μπορεί από μόνο του να προσφέρει διάγνωση για καμία νοσολογική οντότητα. ⁽¹³⁹⁾

Η χρήση tests ελέγχου της γνωσιακής δυσλειτουργίας έχει αυξηθεί πολύ τα τελευταία χρόνια, αλλά το MMSE είναι το πιο καθιερωμένο. ⁽¹⁴⁰⁾

Το MMSE αποτελεί ένα από τα test που συστήνονται από το National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke και την Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) για την κλινική διάγνωση πιθανής νόσου Alzheimer's. ⁽¹⁴¹⁾

Το MMSE δημιουργήθηκε από τους Folstein, Folstein και McHugh (Εικόνα 9) ⁽¹⁴⁰⁾ το 1975, με στόχο το διαχωρισμό οργανικών από λειτουργικά ψυχιατρικών ασθενών. Το MMSE δεν είχε ως στόχο να προσφέρει από μόνο του διάγνωση για καμία νοσολογική οντότητα.

Το test ολοκληρώνεται σε 5-10 λεπτά, αποτελείται από διάφορες ερωτήσεις και έχει ένα μέγιστο score 30 βαθμούς. Οι ερωτήσεις τυπικά κατηγοριοποιούνται σε 7 ενότητες που κάθε μία αντιπροσωπεύει μια συγκεκριμένη συνιστώσα της γνωσιακής λειτουργίας: Προσανατολισμός στο χρόνο (5 βαθμοί), εγχάραξη (3 βαθμοί), προσοχή και ικανότητα υπολογισμών (5 βαθμοί), ανάκληση (3 βαθμοί), γλώσσα (8 βαθμοί) και οπτική κατασκευή (1 βαθμός). (Πίνακας 10) Αρχικά όλες οι ερωτήσεις προσανατολισμού είχαν συγκεντρωθεί σε μια μόνο ενότητα προσανατολισμού και η οπτική ανακατασκευή είχε ενσωματωθεί στην ενότητα γλώσσα. ⁽¹³⁹⁾

Συνήθως το MMSE score είναι ο συνολικός αριθμός των σωστών απαντήσεων. Κάτι το οποίο, όμως, είναι αδύνατο να γίνει όταν ο εξεταζόμενος αρνείται να απαντήσει κάποιες ερωτήσεις. Ο Fillenbaum και συν ⁽¹⁴²⁾ καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τουλάχιστον για επιδημιολογικές μελέτες, η άρνηση του

εξεταζόμενου να απαντήσει, αντιπροσωπεύει μάλλον ανικανότητα για σωστή απάντηση της ερώτησης.

Μια συνολική βαθμολογία 23 ή λιγότερο έχει καθιερωθεί ως ενδεικτική της ύπαρξης γνωσιακής δυσλειτουργίας. Αυτή η τιμή «cut off» έχει στηριχθεί σε μετέπειτα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, παρά στο πρωτογενές άρθρο. Στις μέρες μας έχει καθιερωθεί η εξής βαθμονόμηση: βαθμολογία 24-30 μη γνωσιακή δυσλειτουργία, 18-23 ήπια γνωσιακή δυσλειτουργία και 0-17 σοβαρή γνωσιακή δυσλειτουργία. (Πίνακας 9)

Πίνακας 9: Εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας

Βαθμολογία MMSE	Γνωσιακή Λειτουργία
24-30	μη γνωσιακή δυσλειτουργία
18-23	ήπια γνωσιακή δυσλειτουργία
0-17	σοβαρή γνωσιακή δυσλειτουργία.

Τα βασικά πλεονεκτήματα του MMSE είναι ότι δεν απαιτείται συγκεκριμένος εξοπλισμός ή ιδιαίτερη εκπαίδευση για την εφαρμογή του και το ότι έχει εγκυρότητα και αξιοπιστία για τη διάγνωση και βαθμονόμηση της νόσου Alzheimer. Λόγω της γρήγορης εφαρμογής του και της ευκολίας στη χρήση του μπορεί να εφαρμοσθεί παρακλίνια ή στο ιδιωτικό ιατρείο.⁽¹⁴³⁾

Μειονεκτήματα της χρήση του MMSE είναι ότι επηρεάζεται από δημογραφικούς παράγοντες, με την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο να επηρεάζουν περισσότερο. Η συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου εκπαίδευσης και της απόδοσης στο MMSE έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες είτε με νοσοκομειακούς ασθενείς,⁽¹⁴⁴⁾ είτε σε μεικτό πληθυσμό υγιών και ανοϊκών,⁽¹⁴⁵⁾ είτε σε μεμονωμένα άτομα του γενικού πληθυσμού,^(146,147) είτε σε άτομα για διαφοροδιάγνωση άνοιας και παραληρήματος.^(148,149)

Η σημασία του επιπέδου εκπαίδευσης έχει αποδειχθεί από αναλύσεις παλινδρόμησης, όπου φαίνεται ότι η εκπαίδευση επηρεάζει περισσότερο από άλλους δημογραφικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.⁽¹⁵⁰⁾

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η ηλικία επηρεάζει τη βαθμολογία του MMSE.^(151,152) Συγκεκριμένα, το score μειώνεται καθώς αυξάνεται η ηλικία. Η αλλαγή αυτή αρχίζει να παρατηρείται περίπου στην ηλικία των 55 ή 60 ετών και στη συνέχεια

πέφτει δραματικά σε ηλικίες 75 ή 89 ετών.^(151,152) Οι αλλαγές αυτές επιμένουν ακόμα και όταν οι εξεταζόμενοι κατηγοριοποιούνται με βάση το επίπεδο εκπαίδευσης αποδεικνύοντας την επίδραση της ηλικίας και ότι δεν οφείλεται μόνο στο επίπεδο της εκπαίδευσης.⁽¹⁵³⁾

Ο George και συν σε μελέτη 20000 ατόμων αναφέρουν πως δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά στο φύλο, όσον αφορά τη γνωσιακή δυσλειτουργία.⁽¹⁵²⁾

Για τη φυλή και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο υπάρχει μια μελέτη 3000 ατόμων στο Los Angeles όπου συμμετείχαν Άγγλοι και Ισπανοί κάτοικοι.⁽¹⁵⁴⁾ Στη μελέτη αυτή οι Ισπανόφωνοι παρουσίασαν χαμηλότερες βαθμολογίες σε διάφορες ενότητες. Αντίθετα ο Murden και συν αναφέρουν πως δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ φυλής και βαθμολογίας στο MMSE.⁽¹⁴⁹⁾

Επίσης έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ κοινωνικού και οικονομικού επιπέδου και στην απόδοση στο MMSE.⁽¹⁵⁵⁾

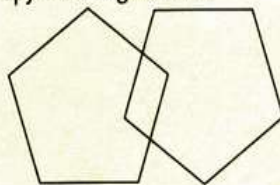
Το πιο συχνά, επίσης, παρατηρούμενο μειονέκτημα του MMSE σχετίζεται με την έλλειψη ευαισθησίας του σε ήπια γνωσιακή δυσλειτουργία και την αποτυχία διαχωρισμού μεταξύ ασθενών με ήπια νόσο Alzheimer και υγιών ατόμων. Επίσης έχει δεχθεί κριτική λόγω της αδυναμίας του να διακρίνει προοδευτικές μεταβολές κατά την πορεία σοβαρής νόσου Alzheimer. Επίσης, επειδή το περιεχόμενο του test είναι κυρίως λεκτικό δεν μπορεί να μετρήσει επαρκώς οπτικές, χωροταξικές και κατασκευαστικές λειτουργικές ικανότητες. Έτσι η αξία του σε ασθενείς με εστιακή βλάβη αμφισβητείται.⁽¹³⁹⁾

THE MINI-MENTAL STATE EXAM*

Patient: _____ Examiner: _____ Date: _____

MAXIMUM SCORE

- | MAXIMUM | SCORE | |
|---------|-------|---|
| 5 | () | Orientation |
| | | What is the (year) (season) (date) (day) (month)? |
| 5 | () | Where are we (state) (country) (town) (hospital) (floor)? |
| | | Registration |
| 3 | () | Name 3 objects: 1 second to say each. Then ask the patient all 3 after you have said them. Give 1 point for each correct answer. Then repeat them until he/she learns all 3. Count trials and record.
Trials _____ |
| | | Attention and Calculation |
| 5 | () | Serial 7s. 1 point for each correct answer. Stop after 5 answers. Alternatively spell "world" backward. |
| | | Recall |
| 3 | () | Ask for the 3 objects repeated above. Give 1 point for each correct answer. |
| | | Language |
| 2 | () | Name a pencil and watch. |
| 1 | () | Repeat the following "No ifs, ands, or buts." |
| 3 | () | Follow a 3-stage command:
"Take a paper in your hand, fold it in half, and put it on the floor." |
| 1 | () | Read and obey the following: "Close your eyes." |
| 1 | () | Write a sentence. |
| 1 | () | Copy the design shown. |



_____ Total Score

Assess level of consciousness along a continuum _____
Alert Drowsy Stupor Coma

* From Folstein, M.E., & Folstein, S.E. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198. Reprinted with permission of Pergamon Journals Ltd.

Εικόνα 9: Το ερωτηματολόγιο του Mini-Mental State Examination όπως διατυπώθηκε από τους Folstein M.E. & Folstein S.E. το 1975

Πίνακας 10: Υποδείγματα του ερωτηματολογίου του Mini-Mental State Examination στα Ελληνικά που χρησιμοποιήσαμε (Μέγιστος βαθμός της δοκιμασίας το 25)

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ :

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ : / /

MINI-MENTAL STATE EXAMINATION

01. Προσανατολισμός (5 βαθμοί).....Βαθμός

Τι έτος έχουμε;
Τι εποχή έχουμε;
Τι ημερομηνία έχουμε;
Τί μήνα έχουμε;
Τί μέρα έχουμε;

02. Εγχάραξη (3 βαθμοί)

Θα ονομάσω τρία αντικείμενα. Όταν τελειώσω, θα σας ζητήσω να τα επαναλάβετε.

Να θυμάστε ποια είναι γιατί θα σας ξαναρωτήσω σε λίγο.

Βιβλίο
Λουλούδι
Χαρτί

Επαναλάβετε όλα τα ονόματα έως ότου ο ασθενής τα μάθει και τα τρία.

03. Προσοχή και ικανότητα υπολογισμών (5 βαθμοί)

Τώρα θα ήθελα να αφαιρέσετε το 7 από το 100. Από αυτόν τον αριθμό αφαιρέστε άλλα 7.

Συνεχίστε τις αφαιρέσεις κατά 7, μέχρι να σας πω να σταματήσετε.

Καταχωρήστε ως σωστή μία απάντηση κάθε φορά που η διαφορά είναι 7, ακόμη κι αν η προηγούμενη απάντηση είναι λάθος. (1 βαθμός για κάθε σωστό)

93:	86:	79:	72:.....	65:	Σύνολο:
-----------	-----------	-----------	----------	-----------	---------

04. Ανάκληση (3 βαθμοί)

Ποια είναι τα τρία αντικείμενα που σας ζήτησα να θυμάστε;

Βιβλίο
Λουλούδι
Χαρτί

05. Γλώσσα (8 βαθμοί)

Ονομασία: Δείξτε δύο αντικείμενα (ρολόι, μολύβι) και ρωτήστε “Πως ονομάζεται αυτό το αντικείμενο;”

(2 βαθμοί) Ρολόι
Μολύβι

Επανάληψη: Πρόκειται να πω κάτι και θα ήθελα να το επαναλάβετε μετά από εμένα:

(1 βαθμός) (Επιτρέπεται μία επανάληψη)

“Όχι αν, και ή, αλλά:

Εντολές: Δώστε καθαρές οδηγίες με την πρώτη

(3 βαθμοί) «θα σας δώσω ένα κομμάτι χαρτιού. Πάρτε το χαρτί με το δεξί σας χέρι, (Δεξί χέρι)
διπλώστε το στη μέση (Δίπλωμα)
ακουμπήστε το στο πάτωμα» (Στο πάτωμα)

Ανάγνωση: Δείξτε την κάρτα που γράφει “Κλείστε τα μάτια σας” και ζητήστε από τον ασθενή να ακολουθήσει την οδηγία (1 βαθμός)

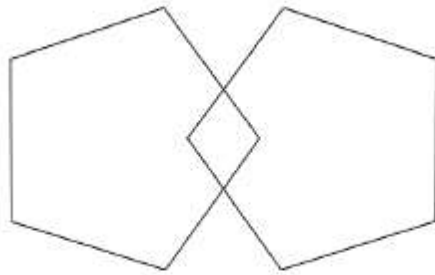
Γραφή: Υποδείξτε στον ασθενή το τέλος της σελίδας σχεδίου (επόμενη σελίδα) και ζητήστε του να γράψει μία οποιαδήποτε ολοκληρωμένη πρόταση. Κατόπιν ζητήστε από τον ασθενή να σας πει τι έγραψε. Η ορθογραφία και η γραμματική δεν είναι σημαντικά. Η πρόταση θα πρέπει να έχει ένα υποκείμενο (ή αυτό να υπονοείται) και ένα ρήμα. (1 βαθμός)

06. Αντιγραφή-Σχεδίαση (1 βαθμός)

Υποδείξτε στον ασθενή την επόμενη σελίδα και πείτε “Αντιγράψτε αυτό το σχέδιο”.

Κάθε πεντάγωνο, θα πρέπει να έχει 5 πλευρές και 5 καθαρές γωνίες και η τομή τους να σχηματίζει ένα ρόμβο.

Αφού δώσετε στον ασθενή το χαρτί, επαναλάβετε την εντολή.



Συνολική Βαθμολογία (ένας βαθμός για κάθε σωστή απάντηση)

A4. ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΒΑΘΟΥΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ (DoA) – Διφασματικός Δείκτης (Bispectral Index System- BIS)

Το βάθος του ύπνου αποτελεί βασική συνιστώσα της γενικής αναισθησίας. Επαρκές βάθος ύπνου εξασφαλίζει την κατάργηση της εγρήγορσης ή αντίληψης στη διάρκεια της αναισθησίας. Η χορήγηση αναισθησίας αποτελεί ένα ισοζύγιο μεταξύ της «ποσότητας» των χορηγουμένων αναισθητικών παραγόντων και της κατάστασης εγρήγορσης του ασθενούς. Δεδομένου του γεγονότος ότι η ένταση των χειρουργικών ερεθισμάτων μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της επέμβασης και οι αιμοδυναμικές επιδράσεις των αναισθητικών παραγόντων μπορεί να περιορίσουν την "ποσότητα" που χορηγείται ασφαλώς, δεν είναι ασύνηθες να υφίστανται σημαντικές μεταβολές μεταξύ των αναισθητικών απαιτήσεων και των τελικά χορηγουμένων αναισθητικών παραγόντων. Υποδοσολογία μπορεί να οφείλεται σε ανθρώπινο λάθος ή τεχνική βλάβη του αναισθησιολογικού εξοπλισμού. ⁽¹⁵⁶⁾

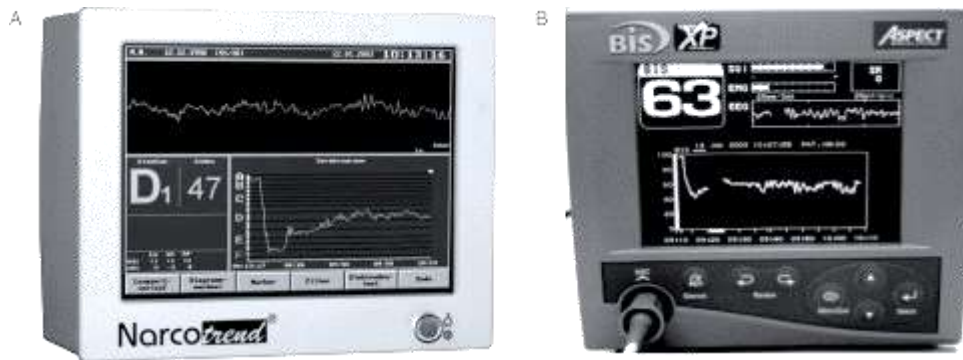
Αντίστοιχα, ακατάλληλη τιτλοποίηση οδηγεί σε αυξημένο βάθος αναισθησίας που μπορεί να επηρεάσει την έκβαση του ασθενούς. ⁽¹⁵⁷⁾

Η εγρήγορση αποτελεί φλοιώδη λειτουργία. Η κίνηση του ασθενούς ως αντίδραση στο επώδυνο ερέθισμα παραμένει ένα σημαντικό σημάδι ανεπαρκούς βάθους αναισθησίας αλλά είναι αναξιόπιστο και καταργείται από την χορήγηση μυοχάλασης. ⁽¹⁵⁸⁾

Τα παραδοσιακά κλινικά σημεία όπως υπέρταση, ταχυκαρδία και δακρύρροια αποτελούν αναξιόπιστους δείκτες βάθους αναισθησίας. ⁽¹⁵⁹⁾

Αποτελεί επιτακτική ανάγκη η ανεύρεση και εφαρμογή ενός αξιόπιστου monitor βάθους αναισθησίας και στο παρελθόν έχουν εξελιχθεί διάφορες τέτοιες μέθοδοι [αδρό EEG, isolated forearm technique (IFT) , auditory evoked potential (AEP)]. ⁽¹⁶⁰⁾

Η πρόοδος της τεχνολογίας και κυρίως των ηλεκτρονικών υπολογιστών οδήγησε στην εξέλιξη και εφαρμογή τροποποιημένων ηλεκτροεγκεφαλογραφικών μεθόδων, όπως ο διφασματικός δείκτης (Bispectral Index BIS) και η φασματική εντροπία (Spectral Entropy SE). ⁽¹⁶¹⁾ (Εικόνα 10)



Εικόνα 10. (Α). Πρόσθια όψη του Narcotrend Monitor (Narcotrend Monitor, Schiller AG, Baar, Switzerland και του (Β).BIS-XP Monitor A-2000 (Aspect Medical Inc., Newton, MA, ΗΠΑ).

Τα τελευταία 10 χρόνια έχει παρατηρηθεί μια πολύ μεγάλη αύξηση στη διεθνή βιβλιογραφία του αριθμού των μελετών που αξιολογούν τις καινούργιες συσκευές βάθους αναισθησίας. Οι σημερινά διαθέσιμες συσκευές αξιολόγησης του βάθους αναισθησίας χρησιμοποιούν συνήθως έναν «καθαρό» χωρίς μονάδες αριθμό ως ένδειξη του βάθους αναισθησίας, η τιμή του οποίου κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 100 (πλήρης εγρήγορση) και 0 (βαθύ κώμα).

Το ακριβές ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν εγρήγορση κατά τη διάρκεια της αναισθησίας είναι πολύ δύσκολο να υπολογισθεί με ακρίβεια. Ανεξάρτητες περιπτώσεις εγρήγορσης κατά την διάρκεια του χειρουργείου αναφέρονται συχνά στη διεθνή βιβλιογραφία. Ασθενείς με εμπειρία εγρήγορσης αναπτύσσουν συχνά διαταραχή μετατραυματικού stress και απαιτούν ικανοποιητικές εξηγήσεις για το τι πραγματικά τους συνέβη καθώς και διαβεβαίωση ότι δεν θα επαναληφθεί σε άλλους ασθενείς. ⁽¹⁶²⁾

Ο Sebel et al ⁽¹⁶³⁾ αναφέρει ένα ποσοστό εγρήγορσης της τάξης του 0,13% ανάμεσα σε 19575 ασθενείς με την πιθανότητα να αυξάνεται σε ασθενείς με υψηλό ASA και χωρίς να βρίσκει διαφορά σε σχέση με την ηλικία και το φύλο.

Ο Myles et al ⁽¹⁶⁴⁾, αναφέρει ένα ποσοστό εγρήγορσης της τάξης του 0,11% ανάμεσα σε 10811 ασθενείς, ο Ekman et al ⁽¹⁶⁵⁾ ένα ποσοστό 0,18% σε 7826 ασθενείς, ενώ ο Sandin ⁽¹⁵⁸⁾ 0,15% σε 11785 ασθενείς.

Αν τα δεδομένα αυτά είναι σωστά, είναι προφανές ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών παρουσιάζει διεγχειρητικά εγρήγορση. Το πρόβλημα είναι ακόμη μεγαλύτερο στον παιδιατρικό πληθυσμό όπου αναφέρεται εγρήγορση σε ποσοστό 0,8% ανάμεσα σε 1250 παιδιά ηλικίας 5-12 ετών. ^(166,167)

Παραμένει αδιευκρίνιστο αν αυτή η αυξημένη διαφορά αντανακλά υποκείμενες φυσιολογικές διαφορές, διαφορετικές τεχνικές αναισθησίας ή διαφορετικότητα στην καταγραφή. Παρόλα αυτά, η εγρήγορση προκαλεί απλή ανάλυση και κριτική και πιθανόν αυτοί οι υπερτονισμένοι αριθμοί να αντανακλούν ουσιαστικά μνήμες που αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια της αφύπνισης ή στην ΜΑΦ ή ακόμα και ψευδείς μνήμες που δημιουργήθηκαν από τις επαναλαμβανόμενες ιατρικές συνεντεύξεις. Ένα ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι αν έχει τελικά σημασία η εγρήγορση και τι πιστεύουν οι αναισθησιολόγοι για την επίπτωση της.

Κάθε περίπτωση εγρήγορσης είναι τραγική και για αυτό το λόγο η μόνη παραδεκτή επίπτωση είναι το μηδέν. Οι αναισθησιολόγοι παραδόξως θεωρούν την εγρήγορση μέτριο πρόβλημα παρά το γεγονός ότι σε μια μελέτη στην Αυστραλία, ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των αναισθησιολόγων αναφέρει έστω και ένα περιστατικό με εγρήγορση.⁽¹⁶⁸⁾

Φαίνεται ότι η πλειοψηφία των αναισθησιολόγων υποεκτιμούν την συχνότητα εμφάνισης εγρήγορσης και επίσης θεωρούν ότι στους δικούς τους ασθενείς συμβαίνει σε χαμηλότερο ποσοστό από το μέσο όρο των υπόλοιπων αναισθησιολόγων. Ένα ακόμη ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι αν οι συσκευές που ανιχνεύουν βάθος αναισθησίας μπορούν να αναδείξουν και εγρήγορση. Σε μια κλινική μελέτη του Schneider et al,⁽¹⁶⁹⁾ όπου μελετήθηκαν ασθενείς που μετέπιπταν μεταξύ μιας κατάστασης όπου είχαν συνείδηση και μιας που δεν είχαν, με χρήση είτε εισπνεόμενης είτε ενδοφλέβιας αναισθησίας, ούτε το BIS, ούτε ο «δείκτης κατάστασης ασθενούς» (Patients state index PSI) ήταν ικανά να διακρίνουν τη συνειδητότητα από την μη.

Έχει επίσης πολύ συχνά τεθεί υπό αμφισβήτηση αν μπορούν οι συσκευές που ανιχνεύουν βάθος αναισθησίας να ελαττώσουν το κόστος ή να βελτιώσουν την ιατρική φροντίδα. Παρά το γεγονός ότι η διεγχειρητική καταγραφή του βάθους αναισθησίας μπορεί να ελαττώσει την κατανάλωση των αναισθητικών παραγόντων και να επιταχύνει τη διαδικασία αφύπνισης αυτό δεν μεταφράζεται αυτόματα σε γρήγορο εξιτήριο ή καλύτερη έκβαση του ασθενούς.⁽¹⁷⁰⁻¹⁷³⁾ Αν η ελάττωση αυτή των φαρμάκων μεταφράζεται σε μείωση του κόστους ικανή να αντιρροπήσει το κόστος του monitoring, εξαρτάται από τις εκάστοτε συνθήκες και στρατηγικές που επικρατούν και ακολουθούνται στο κάθε νοσηλευτικό ίδρυμα. Τέλος αμφισβητείται αν οι συσκευές που ανιχνεύουν βάθος αναισθησίας μπορούν να προβλέψουν την έκβαση από την χειρουργική επέμβαση.

Η εγρήγορση ως διεγχειρητική επιπλοκή απασχολεί τόσο τους αναισθησιολόγους όσο και τους ασθενείς και το περιβάλλον τους. Έτσι η κλινική προσέγγιση ρουτίνας της πλειοψηφίας των αναισθησιολόγων γέρνει προς τη χορήγηση «γενναιόδωρων» δόσεων φαρμάκων με την ελπίδα αποφυγής εγρήγορσης. Η δοσολογία όμως αυτή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διεγχειρητικής υπότασης, καθυστερεί τον χρόνο αφύπνισης και αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης άλλων επιπλοκών. Έτσι η πιθανότητα εγρήγορσης επηρεάζει την αναισθησιολογική φροντίδα σε καθημερινή βάση.⁽¹⁶¹⁾

Πρόσφατα ο Monk et al ⁽¹⁵⁷⁾ αναγνώρισαν τρεις μεταβλητές σαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου θνητότητας: **i)** την συνοσηρότητα του ασθενούς, **ii)** τον αθροιστικό χρόνο που ο ασθενής βρίσκεται σε βαθιά ύπνωση ($BIS < 45$) και **iii)** την παρουσία διεγχειρητικά συστολικής υπότασης. Θάνατος κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου μετά την επέμβαση συσχετίζεται πρωταρχικά με προϋπάρχουσα παθολογία. Παρόλα αυτά ο αθροιστικός χρόνος ύπνωσης και η διεγχειρητική υπόταση αποτελούν επίσης ανεξάρτητους παράγοντες αυξημένης θνητότητας. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν ότι η διεγχειρητική αναισθησιολογική διαχείριση των ασθενών μπορεί να επηρεάσει την έκβαση τους για μεγαλύτερα χρονικά διάστημα από αυτό που θεωρείτο μέχρι σήμερα.⁽¹⁵⁷⁾

Οι συσκευές που έχουν κατά καιρούς εμφανισθεί στο εμπόριο και ανιχνεύουν βάθος αναισθησίας είναι πολλές. Τόσο το EEG όσο και τα ακουστικά προκλητά δυναμικά μέσης λανθάνουσας περιόδου MLAEP (Middle Latency Auditory Evoked Potential) προσφέρουν πληροφορίες για την κατάσταση εγρήγορσης του ασθενούς. Επειδή όμως οι αδρές κυματομορφές είναι δύσκολο να ερμηνευθούν είναι σύνηθες να μετατρέπονται τα δεδομένα σε ένα και μόνο αριθμό. Κάποιες τέτοιες συσκευές έχουν ήδη αποσυρθεί από την αγορά όπως τα EEG-derived SNAP Index και τα ARX-derived AER Index or AAI 1.5 derived from the MLAEP. Κάποιες άλλες έχουν πρόσφατα εμφανισθεί και απαιτούν πρόσθετη αξιολόγηση όπως τα EEG - derived cerebral state index AAI 1.6.⁽¹⁶¹⁾

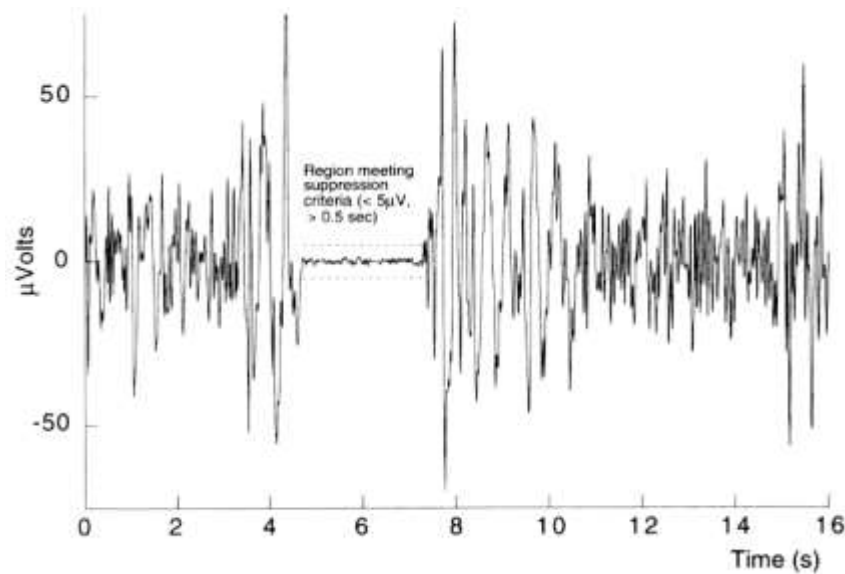
«Ο δείκτης κατάστασης ασθενούς» PSI ⁽¹⁵⁰⁾ στηρίζεται σε ποσοτικά δεδομένα EEG και ένα πολυπαραγοντικό αλγόριθμο και έχει τιμές που κυμαίνονται από 0-100 με τις χαμηλότερες τιμές να δεικνύουν μεγαλύτερο βάθος αναισθησίας. Είναι διαθέσιμος μόνο στις ΗΠΑ.⁽¹⁷⁴⁾

Στην Ευρώπη όσον αφορά αυτές τις συσκευές ανίχνευσης βάθους αναισθησίας κυκλοφορούν ο διφασματικός δείκτης «BIS», ο δείκτης «Narcotrend» και ο δείκτης φασματικής εντροπίας «State and Response Entropy».

Ο διφασματικός δείκτης (BIS) αποτελεί ένα ανιχνευτικό εργαλείο των επιπτώσεων της αναισθησίας και της καταστολής στον εγκέφαλο, ένα νέο «ζωτικό σημείο» που επιτρέπει στους αναισθησιολόγους να χορηγούν τα φάρμακα τους με μεγαλύτερη ακρίβεια και να ανταποκρίνονται πιο άμεσα σε μια αλλαγή της κλινικής κατάστασης του ασθενούς κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Η εξέλιξη του BIS διάρκεσε 10 χρόνια συνεχών προσπαθειών και οι έρευνες εξέλιξης του μέχρι την τελική κυκλοφορία του στο εμπόριο κόστισαν περισσότερο από 50 εκατομμύρια δολάρια.

Στον πυρήνα της τεχνολογίας των συσκευών ανίχνευσης του βάθους αναισθησίας βρίσκεται το επιφανειακό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ΗΕΓ.⁽¹⁷⁴⁾ Αυτό το σύνθετο φυσιολογικό σήμα αποτελεί μια κυματομορφή που αντιπροσωπεύει το άθροισμα της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφαλικού φλοιού. Προφανώς λοιπόν αντιπροσωπεύει καλύτερα λειτουργίες που ελέγχονται από τον φλοιό, όπως η εγρήγορση και η μνήμη. Το ΗΕΓ προκύπτει από την ανάμειξη των εντελώς ασύγχρονων μετασυναπτικών δυναμικών των πυραμοειδών δενδριτικών κυττάρων του εγκεφαλικού φλοιού.⁽¹⁷⁵⁾

Η φυσιολογική κυματομορφή χαρακτηρίζεται από: χαμηλό δυναμικό (20-200 μ Volts) και κυμαινόμενη συχνότητα (0-50 Hz). Είναι γνωστό εδώ και δεκαετίες ότι το ΗΕΓ μεταβάλλεται με την επίδραση των αναισθητικών παραγόντων. Παρά το γεγονός ότι κάποια φάρμακα προκαλούν ιδιαίτερες αλλαγές στο ΗΕΓ, το γενικό μοντέλο αλλαγών είναι το ίδιο για τους περισσότερους αναισθητικούς παράγοντες. Έτσι κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας χαρακτηριστικά παρατηρείται: αύξηση στο μέσο ύψος (δυναμικό) και μείωση στη μέση συχνότητα.



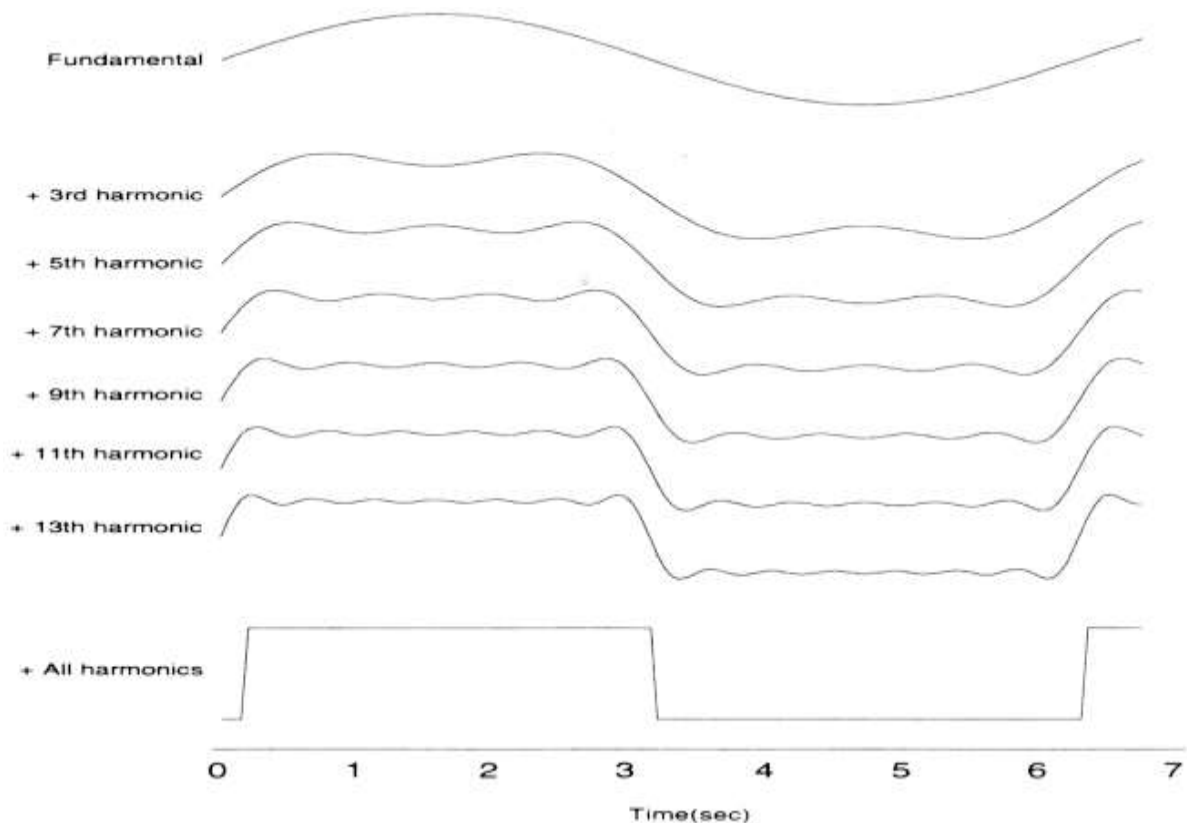
Σχήμα 8. Ο αλγόριθμος της μεταβλητότητας των κυματομορφών στη διάρκεια του χρόνου (time domain analysis), είναι μια τεχνική ανάλυσης των κυματομορφών που ποσοτικοποιεί τις ισοηλεκτρικές καταγραφές (έχουν δυναμικό το πολύ $\pm 5\mu\text{V}$). (burst suppression) στη διάρκεια συγκεκριμένων χρονικών περιόδων που διαρκούν τουλάχιστον 0,5 sec . Ο δείκτης ισοηλεκτρικών καταγραφών (BSR: Burst Suppression Ratio) υπολογίζεται ως το άθροισμα των περιόδων αυτών σε ένα δευτερόλεπτο διαιρούμενο με το χρόνο σε sec

Η σύνθετη κυματομορφή του ΗΕΓ ραφήματος μπορεί να αναλυθεί στα επιμέρους συνθετικά της. Η ανάλυση του ΗΕΓ ⁽¹⁵²⁾ μπορεί να γίνει με βάση τη μεταβλητότητα των κυματομορφών στη διάρκεια του χρόνου (time domain analysis). (σχήμα 8).

Υπάρχουν στατιστικές και εμπειρικές αναλύσεις του, αλλά εκείνη που ενδιαφέρει ουσιαστικά την κλινική περιεγχειρητική μελέτη είναι η ποσοτική ανάλυση των σχεδόν ισοηλεκτρικών καταγραφών (burst suppression) στη διάρκεια συγκεκριμένων χρονικών περιόδων. Πρόκειται για περιόδους όπου το φυσιολογικό ή αυξημένο δυναμικό των κυμάτων του ΗΕΓ εναλλάσσεται με ισοηλεκτρικές ή σχεδόν ισοηλεκτρικές καταγραφές, που διαρκούν τουλάχιστον 0,5 sec και έχουν δυναμικό το πολύ $\pm 5\mu\text{V}$. Ο αριθμός αυτών των περιόδων σε ένα δευτερόλεπτο ονομάζεται δείκτης ισοηλεκτρικών καταγραφών (BSR: Burst Suppression Ratio) (σχήμα 8).

Η ανάλυση όμως μπορεί να γίνει και με βάση τη μεταβλητότητα στη συχνότητα εμφάνισης κυμάτων συγκεκριμένου δυναμικού (frequency domain analysis). Τα κύρια χαρακτηριστικά εδώ είναι η ένταση, η συχνότητα και η γωνία φάσης ή απλά φάση. Η ένταση είναι το ήμισυ του δυναμικού μεταξύ των μεγίστων (θετική και αρνητική) αποκλίσεων εκατέρωθεν της ισοηλεκτρικής γραμμής. Η φάση εκφράζει την απόκλιση της καμπύλης από την ισοηλεκτρική γραμμή στην διάρκεια του χρόνου και καθορίζει και το σημείο εκκίνησης, που αντιστοιχεί στο πέρασμα της καμπύλης από

την ισοηλεκτρική γραμμή. Η *συχνότητα* εκφράζει τον αριθμό των κύκλων που ολοκληρώνονται στη μονάδα του χρόνου. Με αυτές τις τρεις μεταβλητές μπορεί να περιγραφεί πλήρως μια ημιτονοειδής καμπύλη. Σύμφωνα με το θεώρημα του Fourier κάθε περίπλοκη ταχέως μεταβαλλόμενη στον χρόνο καμπύλη μπορεί να περιγραφεί αναλυόμενη σε περισσότερες ημιτονοειδής καμπύλες. Θεωρητικά μια περιοδικά επαναλαμβανόμενη καμπύλη περιγράφεται άριστα με την ημιτονοειδή μετατροπή. Μια όχι απόλυτα περιοδική καμπύλη όπως το ΗΕΓ μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει εξαιρετικά μακρύ χρόνο επανάληψης που τείνει στο άπειρο. Έτσι σε μια ανάλυση κατά Fourier η καμπύλη περιγράφεται με ιστογράμματα που παριστούν την συχνότητα εμφάνισης των συγκεκριμένων εντάσεων και των αντιστοίχων φάσεων τους.⁽¹⁷⁵⁾ Το σχήμα 9 αποτελεί ένα παράδειγμα του θεωρήματος του Fourier.



Σχήμα 9. Ένα παράδειγμα του θεωρήματος Fourier ότι οποιαδήποτε επαναλαμβανόμενη κυματομορφή μπορεί να συντεθεί από, ή να αναλυθεί σε, μια σειρά απλών αρμονικών ημιτονοειδών κυμάτων. Τα αρμονικά είναι ημιτονοειδή κύματα των οποίων οι συχνότητες είναι ακέραια πολλαπλάσια του βραδύτερου κύματος συνιστωσών. Σε αυτή την περίπτωση, ένα τετράγωνο κύμα κατασκευάζεται προσθέτοντας διαδοχικά αραιά αρμονικά κύματα. Καθώς προστίθενται, το ανασυγκροτημένο κύμα πλησιάζει σε ένα ιδανικό τετραγωνικό κύμα. Το τελικό τετράγωνο κύμα, $x(t)$, μπορεί να γραφεί ως εξίσωση με μεταβλητές τη θεμελιώδη συχνότητα του τετραγωνικού κύματος και το πλάτος του. Στην περίπτωση τετραγωνικού κύματος, όλες οι γωνίες φάσης είναι μηδέν.

Τα τετράγωνα των εντάσεων δημιουργούν τα φάσματα ισχύος (power spectrum). Έτσι παράγονται απεικονίσεις τύπου CSA (compressed spectral array) που δείχνουν τη μεταβολή της ισχύος σε σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης και τον χρόνο που είναι τρισδιάστατες και δύσκολες στην κλινική εκτίμηση. Μια τροποποίηση τους η DSA (density spectral array) μετατρέπει την απεικόνιση σε δισδιάστατη. Μια περαιτέρω απλούστευση της ανάλυσης κατά Fourier χρησιμοποιεί ανώτερη στατιστική ανάλυση για να περιγράψει τις προαναφερθείσες απεικονίσεις. Η διφασματική ανάλυση (bispectrum) μετρά την σχέση δύο συχνοτήτων με το θεωρητικό άθροισμα τους ((και οι τρεις μαζί αποτελούν μια τριπλέτα) και επαναλαμβάνει το ίδιο σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς συχνοτήτων. Κάθε τριπλέτα περιλαμβάνει δεδομένα τόσο για τη φάση όσο και για την ισχύ των κυμάτων που περιγράφει.⁽¹⁷⁵⁾

Μια τρίτη μέθοδος ανάλυσης περιλαμβάνει την SEF (spectral edge frequency) δηλαδή την ανεύρεση της μέγιστης συχνότητας εμφάνισης συγκεκριμένων εντάσεων του ΗΕΓ.⁽¹⁷⁵⁾

Ο συνδυασμός δεικτών των τριών τύπων ανάλυσης και συγκεκριμένα της time domain, frequency domain και bispectral domain δημιούργησε το διφασματικό δείκτη BIS. Η έκδοση 3 του λογισμικού αποτελείται από μη δημοσιευμένο συνδυασμό των προαναφερθέντων δεικτών που συνδυάστηκαν με εμπειρική εκτίμηση του βάθους αναισθησίας (διάφορες κλινικές κλίμακες εκτίμησης της καταστολής και του βάθους αναισθησίας) σε περίπου 1500 αναισθησίες που απέδωσαν συνολικά 5000 ώρες καταγραφών. Ο διφασματικός δείκτης είναι ένας καθαρός αριθμός με εύρος τιμών 0 έως 100, όπου το 100 αντιστοιχεί στην πλήρη εγρήγορση και το 0 αντιστοιχεί στην απουσία ΗΕΓ δραστηριότητας. Στη διάρκεια της αναισθησίας όταν οι ενδείξεις του BIS κυμαίνονται μεταξύ 40 και 60 θεωρείται ότι το βάθος του ύπνου είναι επαρκές και οι πιθανότητες εγρήγορσης μηδενικές. Τιμές μεταξύ 60-70 αντιστοιχούν σε μέτριο βάθος ύπνου και οι πιθανότητες εγρήγορσης είναι κάτω του 5%.

A4.1.1. Κλινικές Χρήσεις του BIS

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες σχετικά με την χρήση του διφασματικού δείκτη. Μεγάλος αριθμός μελετών έχει αξιολογήσει τον δείκτη BIS ως μέτρο της αποτελεσματικότητας κάποιου αναισθητικού παράγοντα. Σε μελέτες εθελοντών αυτοί έλαβαν προποφόλη, μιδαζολάμη, ισοφλουράνιο, ή και συνδυασμούς των φαρμάκων αυτών.⁽¹⁷⁶⁻¹⁷⁸⁾ Τα πρωτοκόλλα της μελέτης περιελάμβαναν αυξομειώσεις των δοσολογικών σχημάτων και παράλληλη μέτρηση με την τιμή BIS του επιπέδου των φαρμάκων στο πλάσμα, της καταστολής, της ύπνωσης και της ικανότητας διατήρησης της μνήμης. Τα αποτελέσματα των μελετών αναφέρουν ότι ο δείκτης BIS αποδείχθηκε εξαιρετικά αξιόπιστος στην πρόβλεψη του βάθους αναισθησίας. Τονίζεται όμως ότι ο δείκτης BIS πρέπει να χρησιμοποιείται με μεγάλη προσοχή σαν προγνωστικός δείκτης αφού η ένδειξη του αφορά την λειτουργική κατάσταση του εγκεφαλικού φλοιού 30-45 sec πριν την αναγραφή της τιμής.

Ο Leslie et al ⁽¹⁷⁹⁾ σύγκριναν την συγκέντρωση προποφόλης στο πλάσμα με BIS και 95% spectral edge frequency σε εθελοντές. Η μέση συγκέντρωση προποφόλης στο αίμα, που ανέστειλε τη μάθηση κατά 50% ήταν 0,66 µg/ml. Η τιμή του BIS ελαττωνόταν γραμμικά με την αύξηση της συγκέντρωσης προποφόλης ενώ δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωση προποφόλης και spectral edge frequency.

Ο Doi et al, ⁽¹⁸⁰⁾ συνέκριναν την τιμή BIS, 95% spectral edge frequency, μέση συχνότητα (median frequency) και ακουστικά προκλητά δυναμικά (AEP) σε 10 ασθενείς κατά την ανάνηψη από την αναισθησία. Σύγκριναν τη συσχέτιση των δεικτών με την συγκέντρωση προποφόλης. (Η τιμή του r προσδιορίζει τη συσχέτιση). Κάθε μια από τις ηλεκτροφυσιολογικές μεταβλητές συσχετίστηκε με τις συγκεντρώσεις πλάσματος της προποφόλης (Η τιμή του r προσδιορίζει τη συσχέτιση): BIS $r = 0,74$, 95% spectral edge frequency $r = 0,69$, median frequency $r = 0,65$ AEP $r < 0,3$. Είναι ενδιαφέρον ότι παρά τη μικρή συσχέτιση μεταξύ AEP και συγκέντρωση προποφόλης, τα AEP ήταν αξιόπιστος διαχωριστικός δείκτης μεταξύ ύπαρξης συνειδητότητα και απουσίας της στο τέλος της αναισθησίας.

Τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκρισης χορήγησης αναισθησίας καθοδηγούμενης με συσκευές που ανιχνεύουν βάθος αναισθησίας με χορήγηση αναισθησίας

παραδοσιακά, προσφέρουν μια πολύ καλή εκτίμηση της χρησιμότητας των συσκευών ανίχνευσης βάθους, ιδιαίτερα όταν πραγματοποιούνται σε μεγάλες και διαφορετικές ομάδες ασθενών στους οποίους χορηγείται αναισθησία από ένα ευρύ φάσμα αναισθησιολόγων σε κλινικές συνθήκες ρουτίνας. Κάποιες τέτοιες μελέτες έχουν ήδη πραγματοποιηθεί. Ο Gan et al ⁽¹⁸¹⁾ σε τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη συμπεριέλαβαν 302 ασθενείς που έλαβαν προποφόλη-αλφεντανίλη-υποξειδίο του αζώτου με χρήση BIS ή όχι. Η χρήση BIS οδήγησε σε ελάττωση της χορηγούμενης προποφόλης και γρηγορότερη ανάνηψη.

Ο Liu et al ⁽¹⁸²⁾ σε μετα-ανάλυση 1383 ασθενών για χειρουργείο μιας ημέρας αναφέρει ότι με την χρήση BIS ελαττώθηκαν στατιστικά σημαντικά η κατανάλωση αναισθητικών παραγόντων κατά 19%, η επίπτωση μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου (PONV) κατά 23% και ο χρόνος παραμονής στη ΜΑΦ κατά 4 min.

Υπάρχουν όμως και μελέτες που δεν βρίσκουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον χρόνο αφύπνισης με την χρήση συσκευών DoA.⁽¹⁸³⁾

Επίσης έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες που έχουν ασχοληθεί με την διεγχειρητική ικανότητα για μάθηση ή την μνημονική εγγραφή με μετεγχειρητική αλλαγή συμπεριφοράς, test συμπλήρωσης λέξεων ή θεληματική κίνηση. Ο Lubke et al ⁽¹⁸⁴⁾ μελέτησαν την κατηγορηματική ή δηλωτική μνήμη και την σημασιολογική μνήμη κατά την διάρκεια επείγουσας καισαρικής τομής ΚΤ και χαμηλό βάθος αναισθησίας BIS=76. Ανέδειξαν διεγχειρητική μνημονική εγγραφή με την συμπλήρωση test λέξεων μετά το χειρουργείο.

Ο Ekman et al ⁽¹⁶⁵⁾ πραγματοποίησαν μια πριν και μετά συγκριτική μελέτη της χρήσης BIS σε 4945 ασθενείς που έλαβαν γενική αναισθησία με μυοχάλαση με 7826 ασθενείς από προηγούμενη μελέτη όταν το BIS δεν χρησιμοποιείτο. Παρατήρησαν μια σημαντική ελάττωση κατά 5 φορές του κινδύνου εγρήγορσης με την χρήση του BIS 0,04% vs 0,18%, $p=0,038$.

Ο Myles et al ⁽¹⁸⁵⁾ οργάνωσαν μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη σε 2643 ασθενείς με υψηλό δείκτη κινδύνου για εγρήγορση. Παρατηρήθηκαν 2 αναφορές εγρήγορσης στην ομάδα BIS και 11 στην άλλη ομάδα, $p=0,022$. Η χορήγηση αναισθησίας με χρήση BIS μείωσε τον κίνδυνο εγρήγορσης κατά 82%.

Ο Nishiyama et al⁽¹⁸⁶⁾ σύγκριναν την χρησιμότητα του BIS, του processed electroencephalogram (pEEG) και των AEP σε 90 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε

μαστεκτομή με χορήγηση προποφόλης και υποξειδίου του αζώτου. Αναφέρουν ότι το BIS παρουσίασε την μικρότερη αντίσταση δέρματος και άρα τα πιο αξιόπιστα σήματα, τα AEP την μεγαλύτερη ανταπόκριση στα ερεθίσματα και τα pEEG την γρηγορότερη «ανάρρωση» μετά την χρήση διαθερμίας.

Ο Vakkuri et al⁽¹⁸⁷⁾ πραγματοποίησαν μια συγκριτική μελέτη της φασματικής εντροπίας με το BIS σε 70 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε προποφόλη, θειοπεντάλη ή σεβοφλουράνιο. Κατά την ανάκτηση της συνείδησης η σχετική αύξηση ήταν υψηλότερη για την εντροπία σε σχέση με το BIS ($p < 0,01$).

Όπως σε όλα τα βιολογικά φαινόμενα έτσι και στο BIS παρατηρείται φυσιολογική διακύμανση της τιμής. Η εγκεφαλική ισχαιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας μπορεί να προκαλέσει μεταβολή του δείκτη BIS όταν η βαρύτητα είναι τέτοια που να προκαλεί ευρύτατη επιβράδυνση των κυμάτων του ΗΕΓ ή και σιγή.⁽¹⁵²⁾ Εστιακές βλάβες όπως για παράδειγμα σε εμβολικά επεισόδια δεν είναι εύκολο να εντοπιστούν με το BIS καθώς αφορούν περιπτώσεις εστιακής ισχαιμίας και μάλιστα μακριά από το μετωπιαίο λοβό που διαβάζει κυρίως το BIS.⁽¹⁷⁵⁾

Σε περιπτώσεις καρδιοαναπνευστικής ανακοπής και εφαρμογή CPR εικάζεται ότι υψηλές τιμές πιθανά αποτελούν ενθαρρυντικό παράγοντα για τη συνέχιση της αλλά χαμηλές τιμές δεν μπορούν να δικαιολογήσουν τη διακοπή της.⁽¹⁷⁵⁾

Η υποθερμία $< 33^{\circ} \text{C}$ γενικά προκαλεί σημαντική ελάττωση της τιμής BIS μέσω καταστολής του μεταβολικού ρυθμού του εγκεφάλου.^(188,189)

Σε περιστατικά που δεν χρησιμοποιούνται νευρομυϊκοί αποκλειστές η ηλεκτρική δραστηριότητα των μυών του προσώπου μπορεί να επηρεάσει την τιμή BIS. Γενικά η τιμή αυξάνει όταν αυξάνεται η μυϊκή δραστηριότητα των μυών του προσώπου, ενώ υποστηρίζεται ότι η τελευταία έκδοση του αλγόριθμου του BIS (BIS XP) είναι απαλλαγμένη από τέτοιες παρεμβολές.⁽¹⁹⁰⁾

Ο τρόπος αντιμετώπισης των παράσιτων στην τεχνολογία BIS είναι κρυφός. Είναι όμως πιθανό ότι δυο διαφορετικοί αλγόριθμοι εμπεριέχονται στην τεχνολογία του BIS. Ο πρώτος αλγόριθμος αναγνωρίζει ειδικά παράσιτα όπως η διαθερμία ή το ΗΚΓ, λόγω υπέρβασης ενός προκαθορισμένου οδού συχνότητας σε ένα συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων.⁽¹⁵¹⁾ Ο δεύτερος αλγόριθμος είναι πιο γενικός και λειτουργεί ως εξής: Αν η διακύμανση ενός συγκεκριμένου διαστήματος-ταινίας στο ΗΕΓ (epoch) που λαμβάνεται από το BIS διαφέρει σημαντικά από το μέσο όρο

πρόσφατων προηγούμενων epochs, τότε η καινούργια ταινία σημειώνεται ως με παράσιτα και δεν αναλύεται περαιτέρω. Η καινούργια όμως διακύμανση ενσωματώνεται σε ένα ανανεωμένο καινούργιο μέσο όρο. Έτσι αν η διακύμανση των καινούργιων epochs εξακολουθεί να είναι διαφορετική από τις προηγούμενες τιμές αναφοράς (baseline), το σύστημα θα υιοθετήσει με αργό ρυθμό τη νέα διακύμανση⁽¹⁷⁴⁾.

Όσον αφορά το κομμάτι των μελλοντικών εξελίξεων της τεχνολογίας BIS, βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο συστήματα κλειστού κυκλώματος που κατευθύνονται από τις ενδείξεις BIS. Φαίνεται ότι τα πρωτόκολλα αυτά καταφέρνουν να μεταβάλλουν αποτελεσματικά την έγχυση της προποφόλης ώστε να διατηρούν τον δείκτη BIS με αποκλίσεις περίπου 10% της τιμής στόχου. ⁽¹⁹¹⁾

Συνοψίζοντας φαίνεται ότι το BIS να είναι ο δείκτης με την πληρέστερη βάση δεδομένων και με την εκτενέστερη κλινική εμπειρία εκ μέρους των αναισθησιολόγων. Αντικατοπτρίζει ικανοποιητικά το βάθος αναισθησίας αλλά μειονεκτεί στην ικανότητα του να διακρίνει σαφώς, χωρίς επικάλυψη τιμών, την κατάσταση εγρήγορσης από την ελαφρά καταστολή. Βοηθά στην αποφυγή της υπερδοσολογίας των αναισθητικών παραγόντων χωρίς να αυξάνει την πιθανότητα εγρήγορσης. Με βάση τα μέχρι σήμερα δεδομένα ο διφασματικός δείκτης αποτελεί το μοναδικό απλό και εύκολο στη χρήση μέσο για την παρακολούθηση του βάθους του ύπνου κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

A5. ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΑΝΑΝΗΨΗΣ ΚΑΤΕΣΤΑΛΘΕΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

A5.1. Ramsay Sedation Scale - RSS

Υπάρχουν διαθέσιμα διάφορα επικυρωμένα συστήματα βαθμολόγησης για την ταξινόμηση του επιπέδου καταστολής και ανάνηψης κατεσταλθέντων ασθενών. Η κλίμακα Ramsay περιγράφηκε από τους Ramsay και συνεργάτες το 1974 με σκοπό την παρακολούθηση της καταστολής σε μια μελέτη συγκριτικής αξιολόγησης δύο φαρμακευτικών ουσιών (alphaxalone-alphadolone) (Πίνακας 11).⁽¹⁹²⁾ Συνεχίζει να είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση της καταστολής στην καθημερινή πρακτική, καθώς και στην κλινική έρευνα. Η RSS προσδιορίζει το επίπεδο συνείδησης, διέγερσης και ανησυχίας μέσω της παρατήρησης της συμπεριφοράς και της απάντησης του ασθενούς στη φωνή, σε ένα δυνατό ακουστικό ερέθισμα ή στο ήπιο χτύπημα στα βλέφαρα.^(192,193) Διαχωρίζει το επίπεδο εγρήγορσης σε έξι κατηγορίες που κυμαίνονται από σοβαρή διέγερση έως βαθύ κώμα. Παρά τη συχνή χρήση της, η Κλίμακα Ramsay παρουσιάζει ελλείψεις σε σύνθετες περιπτώσεις ασθενών, ενώ πολλοί ασθενείς φαίνεται να εντάσσονται σε περισσότερα από ένα επίπεδα καταστολής. Αν και καλύπτει το συνεχές της καταστολής, δεν διαχωρίζει σαφώς τις σκόπιμες από τις μη σκόπιμες αντιδράσεις.^(194,195)

A5.2. Observer Assessment of Alertness/Sedation scale (OAA/S scale)

Η Observer Assessment of Alertness/Sedation scale (OAA/S scale) είναι μια άλλη κλίμακα αξιολόγησης του επιπέδου συνείδησης. Αναπτύχθηκε το 1990 για να μετρηθεί το επίπεδο συνείδησης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καταστολή με μιδαζολάμη. Μια βαθμολογία 3-4 στην κλίμακα OAA/S αντιπροσωπεύει ένα μέτριο επίπεδο καταστολής και αναλγησίας ενώ μια βαθμολογία 1-2 αντιπροσωπεύει την απώλεια των αισθήσεων (Πίνακας 12)⁽¹⁹⁶⁾.

Πίνακας 11: Ramsay Sedation Scale ⁽¹⁹²⁾

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	ΒΑΘΜΟΣ	ΑΠΑΝΤΗΣΗ
Σε εγρήγορση (Awake)	1	Ασθενής ανήσυχος ή διεγερτικός (Patient anxious and agitated or restless or both)
	2	Ασθενής ήρεμος προσανατολισμένος και συνεργάσιμος (Patient cooperative, oriented, and tranquil)
	3	Ο Ασθενής ανταποκρίνεται μόνο σε εντολές Patient responds to commands only
Σε καταστολή (Asleep)	4	Έντονη απάντηση στο ήπιο χτύπημα στα βλέφαρα ή στα δυνατά ακουστικά ερεθίσματα (Brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus)
	5	Υποτονική απάντηση στο ήπιο χτύπημα στα βλέφαρα ή στα δυνατά ακουστικά ερεθίσματα. (Sluggish response to light glabellar tap or loud auditory stimulus)
	6	Καμία απάντηση στο ήπιο χτύπημα στα βλέφαρα ή στα δυνατά ακουστικά ερεθίσματα. (No response to light glabellar tap or loud auditory stimulus)

Πίνακας 12: Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAAS) ⁽¹⁹⁶⁾

Responsiveness	Speech	Facial expression	Eyes	Composite score level
Responds readily to name spoken in normal tone	Normal	Normal	Clear, no ptosis	5
Lethergic response to name spoken in normal tone	Mild slowing or thickening	Mild relaxation	Glazed or mild ptosis (less than half the eye)	4
Responds only after name is called loudly and/or repeatedly	Slurring or prominent slowing	Marked relaxation	Glazed and marked ptosis (half the eye or more)	3
Responds only after mild prodding or shaking	Few recognizable words			2
Does not respond to mild prodding or shaking				1

A6. ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ERCP

Η ικανοποίηση του ασθενούς αποτελεί πολύ σπουδαία παράμετρο στην αξιολόγηση των υπηρεσιών ιατρικής μέριμνας, καθώς επηρεάζει την κλινική έκβαση των ασθενών, την παραμονή των ασθενών καθώς και την πιθανή προσφυγή στη δικαιοσύνη. Επηρεάζει την ακριβή, αποτελεσματική και «ασθενοκεντρική» παροχή ιατρικής φροντίδας. Η ικανοποίηση του ασθενούς αποτελεί έναν πολύ αποτελεσματικό δείκτη αξιολόγησης ιατρικού προσωπικού και νοσοκομείων. Τα τελευταία 20 χρόνια, οι σχετικές έρευνες για την ικανοποίηση του ασθενούς, έχουν αποκτήσει ιδιαίτερη σημασία, ως πηγές άντλησης πληροφοριών. Οι πληροφορίες αυτές, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη γεφύρωση χασμάτων αλλά και για την ανάπτυξη ενός ορθολογικού σχεδίου σχετικού με την βελτίωση των οργανισμών υγείας. Είναι ενδεικτικό ότι η αξιολόγηση της ικανοποίησης του ασθενούς έχει σημειώσει αλματική άνοδο τα τελευταία χρόνια. Ο αριθμός των δημοσιεύσεων στο MEDLINE έχει αυξηθεί τις περασμένες δεκαετίες, από 761 την περίοδο 1975 έως 1979 σε 8505 από το 1993 έως το 1997 και σε 34005 από το 2013 έως το 2017.

Δεν υπάρχει καμία συμφωνία στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τον καθορισμό της ικανοποίησης του ασθενούς. Γενικά, οι περισσότεροι συγγραφείς τείνουν να έχουν διαφορετική αντίληψη για τον ορισμό της ικανοποίησης του ασθενούς. Ο Jenkinson και συν,⁽¹⁹⁷⁾ καθώς και ο Iftikhar και συν⁽¹⁹⁸⁾ αναφέρουν ότι η ικανοποίηση του ασθενούς φαίνεται κυρίως να αντιπροσωπεύει τις στάσεις τους όσον αφορά την φροντίδα υγείας ή συνιστώσες της.

Αντίθετα ο Rama και συν⁽¹⁹⁹⁾ αναφέρονται για την ικανοποίηση του ασθενούς στα συναισθήματα, στην αίσθηση και στην αντίληψη του ασθενούς σχετικά με την φροντίδα υγείας που του έχει παρασχεθεί.

Άλλοι συγγραφείς ορίζουν την ικανοποίηση του ασθενούς ως τη συμφωνία μεταξύ των προσδοκιών του ασθενούς σχετικά με την ιδανική φροντίδα υγείας και αυτή που τελικά έλαβαν.⁽¹⁹⁸⁾

Ειδικά για τις ενδοσκοπήσεις του πεπτικού, η American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), τοποθετεί την ικανοποίηση του ασθενούς στη λίστα των κριτηρίων για την αξιολόγηση γενικότερα της ποιότητας των ενδοσκοπήσεων του πεπτικού και της ανάστροφης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP), ειδικότερα.⁽²⁰⁰⁾

Τον όρο ικανοποίηση του ασθενούς, είναι πολύ δύσκολο να τον κατανοήσει κάποιος και να τον μετρήσει. Ο ορισμός της ικανοποίησης του ασθενούς, όπως έχει προαναφερθεί, μπορεί να γίνει με πολλούς και διαφορετικούς τρόπους. Μπορεί να περιγραφεί ως η διαφορά μεταξύ προσδοκιών και πραγματικότητας όταν η πραγματικότητα ξεπερνά τις προσδοκίες, ο ασθενής είναι ικανοποιημένος. Άλλος ορισμός, περιγράφει την ικανοποίηση, ως αξιολόγηση των διάφορων χαρακτηριστικών της ιατρικής φροντίδας όπως την προσβασιμότητα, την αποτελεσματικότητα, τη διαθεσιμότητα, τη συνεχόμενη φροντίδα, το κόστος, την ανθρωπιστική προσέγγιση, το είδος των πληροφοριών που δόθηκαν, το περιβάλλον, την ικανότητα και την ποιότητα φροντίδας.⁽²⁰¹⁾

Οι επαγγελματίες υγείας δεν είναι στο σύνολό τους πεπεισμένοι για την χρησιμότητα της μέτρησης της ικανοποίησης των ασθενών, ακριβώς επειδή η εκτίμηση είναι τόσο υποκειμενική, πολύ συχνά επηρεάζεται από παράγοντες πέρα από τον έλεγχο του εμπλεκόμενου ιδρύματος υγείας και από τις ικανότητες και τους τρόπους του ιατρού. Παρόλα αυτά είναι ζωτικής σημασίας να εμπλέκονται οι ασθενείς σε κάθε διαδικασία που έχει σαν στόχο την βελτίωση της ποιότητας.^(202,203)

Υπάρχει μια μελέτη από τη Mayo Clinic ⁽²⁰⁴⁾ σε περισσότερους από 500 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση και οι οποίοι ρωτήθηκαν ποιους παραμέτρους της επέμβασης θεωρούσαν ως τους πλέον σημαντικούς. Στην πρώτη θέση ήταν η ικανότητα του ενδοσκοπίου, στη συνέχεια η καλή αντιμετώπιση του πόνου, η ευγένεια του ενδοσκοπίου και του προσωπικού, και η πληρότητα των παρεχόμενων πληροφοριών πριν την επέμβαση. Η υποδομή και οι ανέσεις δεν ήταν στις πρώτες θέσεις προτεραιότητας.

Η ικανοποίηση του ασθενούς είναι αδιαμφισβήτητα πολύ δύσκολο να μετρηθεί. Η ASGE ⁽²⁰⁰⁾ προτείνει την χρήση του ερωτηματολογίου του Group Health Association of America 9 (GHAA-9) που διερευνά κάποιες παραμέτρους της επέμβασης, αλλά δεν μελετά τον πόνο κατά τη διάρκεια της επέμβασης που από τη μελέτη της Mayo φαίνεται πως αποτελεί σημαντική παράμετρο.

Το 2009, ο Masci και συν ⁽²⁰²⁾ σχεδίασαν μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη χρησιμοποιώντας ένα συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο σε ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε ERCP για λίθους στα χοληφόρα, τροποποιώντας το σε σχέση με τον πόνο και πιθανές εναλλακτικές (πίνακας 13). Στη μελέτη συμμετείχαν 15 κέντρα

και 700 ασθενείς. Στους ασθενείς δόθηκε για συμπλήρωση το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο 24 ώρες και 30 μέρες μετά την επέμβαση. Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε είναι αρκετά ευαίσθητο στην ανίχνευση μικρών ποσοστών δυσαρέσκειας. Σημαντική πλειοψηφία των ασθενών (80%) δήλωσαν ικανοποιημένοι με τη διαδικασία, χωρίς να υπάρχει διαφοροποίηση στις απαντήσεις στο ερωτηματολόγιο που δόθηκε σε διαφορετικό χρόνο. Σχετικά με τον πόνο, το 25% των ασθενών όρισαν τον πόνο τους ως ήπιο ή μέτριας έντασης. Το ποσοστό αυτό δεν είναι ικανοποιητικό καθώς έπρεπε το συνολικό ποσοστό να είναι χαμηλότερο. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν υπήρχε διαφορά στον πόνο και το είδος της χορηγούμενης καταστολής. Στους ασθενείς που είχαν χορηγηθεί βενζοδιαζεπίνες μαζί με οπιοειδή το ποσοστό που δεν ανέφεραν πόνο ήταν 76% και στην ομάδα που είχαν χορηγηθεί μόνο βενζοδιαζεπίνες 72%.

Αναλύοντας τα δεδομένα της μελέτης τους, οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι είναι δυνατή η καταγραφή της ικανοποίησης των ασθενών κατά τη διάρκεια ενδοσκοπήσεων στα χοληφόρα, ακόμα και σε μονάδες που δεν είναι μονάδες αναφοράς. Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε είναι αρκετά ευαίσθητο στην ανίχνευση μικρών ποσοστών δυσαρέσκειας. ⁽²⁰²⁾

Πίνακας 13:Ερωτηματολόγιο (Questionnaire) καταγραφή της ικανοποίησης των Masci et al.⁽²⁰²⁾

-
1. The personal manner (courtesy, respect, sensitivity, friendliness) of the physician and the nurses who performed the procedure
 - a. Excellent
 - b. Very good
 - c. Good
 - d. Fair
 - e. Poor
 2. The technical skills (thoroughness, carefulness, competence) of the physician who performed the procedure
 - a. Excellent
 - b. Very good
 - c. Good
 - d. Fair
 - e. Poor
 3. How do you rate pain control during the procedure?
 - a. Excellent
 - b. Very good
 - c. Good
 - d. Fair
 - e. Poor
 4. How do you rate the explanations you were given before the procedure?
 - a. Excellent
 - b. Very good
 - c. Good
 - d. Fair
 - e. Poor
 5. How do you rate the information you were given on alternatives to the procedure?
 - a. Excellent
 - b. Very good
 - c. Good
 - d. Fair
 - e. Poor
 6. Would you agree to repeat this procedure in the same hospital?
 - a. Yes
 - b. No
 7. Would you agree to repeat the procedure the same way?
 - a. Yes
 - b. No
 8. Would you ask for a surgical alternative to this procedure?
 - a. Yes
 - b. No
 9. Overall rating of the procedure
 - a. Excellent
 - b. Very good
 - c. Good
 - d. Fair
 - e. Poor
-

A7. ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΟΣ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΠΑΓΚΡΕΑΤΟΓΡΑΦΙΑ (ERCP)

Η ενδοσκοπική παλίνδρομος χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) αποτελεί ενδοσκοπική τεχνική με την οποία επιτυγχάνεται ο καθετηριασμός του φύματος του Vater και η σκιαγράφιση των χοληφόρων και του παγκρεατικού πόρου. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1968 και τα επόμενα χρόνια ακολούθησαν πολλές αναφορές σχετικά με την διαγνωστική της αξία στις παθήσεις χοληφόρων παγκρέατος. Η πρώτη ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή (ΕΣΦ) πραγματοποιήθηκε το 1974 και επέτρεψε την πραγματοποίηση και θεραπευτικών χειρισμών. Η εντυπωσιακή ανάπτυξη της τεχνολογίας οδήγησε στην εξέλιξη της ERCP από καθαρά διαγνωστική σε θεραπευτική μέθοδο. ⁽²⁰⁵⁾

Η ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο επί του οποίου στηρίζονται οι περισσότερες ενδοσκοπικές επεμβάσεις στα χοληφόρα και το πάγκρεας. Είναι η επέμβαση εκείνη που διατέμνοντας τον σφιγκτήρα του Oddi επιτρέπει την πρόσβαση στον χοληδόχο και παγκρεατικό πόρο των διάφορων ενδοσκοπικών εργαλείων και καθιστά δυνατή την εφαρμογή των διάφορων ενδοσκοπικών θεραπευτικών τεχνικών. Έτσι σήμερα είναι δυνατές απλές επεμβάσεις όπως αφαίρεση λίθων από τον χοληδόχο πόρο, η τοποθέτηση ενδοπροθέσεων σε κακοήθεις στενώσεις ή δυσκολότερες όπως η διαστολή καλοήθων στενώσεων, διάφορες μορφές λιθοτριψίας, χοληδοχοσκόπηση, παγκρεατοσκόπηση.

Η κυριότερη αιτία της ταχείας και ευρείας διάδοσης των ενδοσκοπικών τεχνικών οφείλεται κυρίως στα πολύ μικρά ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας, στο μικρό χρόνο νοσηλείας και στην ταχεία ανάρρωση των ασθενών.

A7.1. Τεχνική - εργαλεία

Η ERCP αποτελεί συνδυασμό ενδοσκόπησης και ακτινοσκόπησης. Τα σύγχρονα ακτινοσκοπικά μηχανήματα παρέχουν υψηλή ευκρίνεια εικόνας και συμβάλλουν σημαντικά στην απεικονιστική διάγνωση. Η ενδοσκόπηση πραγματοποιείται με την χρήση δωδεκαδακτυλοσκοπίου και με τον ασθενή σε αριστερή πλάγια θέση. Το δωδεκαδακτυλοσκόπιο είναι ενδοσκόπιο πλάγιας οράσεως, ώστε να επιτυγχάνεται καλύτερη θέση απέναντι στο φύμα. Ο καθετηριασμός διενεργείται με την χρήση ειδικών καθετήρων και συρμάτων οδηγών. Η απεικόνιση του χοληδόχου πόρου απαιτεί την έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού δια του καθετήρος (εικόνα 11). Η σφιγκτηροτομή προϋποθέτει τον εν τω βάθει καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου με ειδικό σφιγκτηροτόμο που να

διαθέτει και σύρμα κοπής (εικόνα 12). Η διατομή του σφιγκτήρα επιτυγχάνεται με την χρήση μονοπολικής διαθερμίας. Μετά την σφιγκτηροτομή είναι δυνατή η είσοδος διαφόρων εργαλείων στον χοληδόχο πόρο, όπως μπαλόνη ή καλάθι για την αφαίρεση λίθων. Η διασωλήνωση στενώσεων με συρμάτινο οδηγό επιτρέπει την προώθηση δια των στενώσεων σωλήνων παροχέτευσης (ενδοπροθέσεις).

Απαραίτητη προϋπόθεση για την διενέργεια των ανωτέρω χειρισμών αποτελεί η επαρκής καταστολή του ασθενή. Η ERCP διαρκεί συνήθως 15-60 λεπτά και δεν γίνεται εύκολα ανεκτή χωρίς την χορήγηση καταστολής. Επιπρόσθετα τόσο κατά την διάρκεια της ακτινοσκόπησης όσο και των ενδοσκοπικών χειρισμών ο ασθενής πρέπει να παραμένει ακίνητος.

Η ανάγκη συνύπαρξης ακτινοσκοπικού μηχανήματος, ενδοσκοπικού πύργου και μηχανημάτων παρακολούθησης και ανάνηψης του ασθενή κατά την διάρκεια της επέμβασης απαιτεί την δημιουργία ειδικά διαμορφωμένων χώρων που να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για την διενέργεια ERCP (εικόνα 13).

A7.2. Ενδείξεις

Κυριότερες ενδείξεις για ERCP αποτελούν η λιθίαση του χοληδόχου πόρου, οι κακοήθεις στενώσεις του χοληδόχου πόρου, οι καλοήθεις στενώσεις του χοληδόχου πόρου, η λιθίαση και οι καλοήθεις στενώσεις του παγκρεατικού πόρου καθώς και η μετεγχειρητική χολόρροια.

Η ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή και αφαίρεση των λίθων με καλάθι ή μπαλόνη είναι επιτυχής σε 85-90% των ασθενών (εικόνα 14). Τα αίτια αποτυχίας είναι συνήθως η μη πρόσβαση στο φύμα λόγω στένωσης του δωδεκαδακτύλου ή προηγηθεισών επεμβάσεων και το μέγεθος των λίθων (>15 χιλ.). Σε μεγάλους λίθους διάφορες τεχνικές λιθοτριψίας είναι διαθέσιμες. ⁽²⁰⁶⁾

Τα συχνότερα αίτια κακοήθων στενώσεων είναι ο καρκίνος κεφαλής παγκρέατος και το χολαγγειοκαρκίνωμα. Οι κακοήθεις στενώσεις προκαλούν συνήθως ανώδυνο αποφρακτικό ίκτερο και η ERCP έχει θέση στη διάγνωση, λήψη κυτταρολογικής αλλά και στην τοποθέτηση ενδοπροθέσεων δια της στένωσης με σκοπό την παροχέτευση του ικτέρου (εικόνα 15). Η τοποθέτηση ενδοπροθέσεων σε ασθενείς με κακοήθεις στενώσεις είναι επιτυχής σε ποσοστό > 90%. ⁽²⁰⁷⁾

Οι συχνότερες καλοήθεις στενώσεις του χοληδόχου πόρου είναι οι μετεγχειρητικές, οφειλόμενες σε χειρουργικές επεμβάσεις στα χοληφόρα. Η ERCP έχει θέση στην προοδευτική διαστολή των στενώσεων με την τοποθέτηση

ενδοπροθέσεων. Η μετεγχειρητική χολόρροια αποτελεί επιπλοκή των επεμβάσεων στα χοληφόρα και η ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή με ή χωρίς τοποθέτηση ενδοπρόθεσης ελαττώνει τις πιέσεις στο χοληφόρο δένδρο διευκολύνοντας την ροή της χολής στο δωδεκαδάκτυλο με αποτέλεσμα την επούλωση της διαφυγής. ⁽²⁰⁸⁾

Στενώσεις και λιθίαση του παγκρεατικού πόρου παρατηρούνται σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα. Η ERCP με διαστολή των στενώσεων, τοποθέτηση ενδοπροθέσεων και αφαίρεση των λίθων με διάφορες τεχνικές, συμβάλλει στην βελτίωση του πόνου στους ασθενείς αυτούς. ⁽²⁰⁹⁾

Οι μόνες αντενδείξεις στην διενέργεια ERCP και σφιγκτηροτομής αποτελούν η αιμοδυναμική αστάθεια και οι διαταραχές πήκτικότητας. Ιστορικό αλλεργίας στο σκιαγραφικό δεν αποτελεί αντένδειξη, καθόσον το σκιαγραφικό δεν ενίεται ενδοφλέβια, αλλά εγχύεται απλώς εντός του χοληδόχου πόρου.

A7.3. Επιπλοκές

Οι άμεσες επιπλοκές της ERCP και της σφιγκτηροτομής φαίνονται στον πίνακα 14 και κυμαίνονται μεταξύ 5-10% με κυριότερες την αιμορραγία και την παγκρεατίτιδα. Η θνητότητα είναι μικρότερη του 1%. Η συχνότερη αιτία θανάτου σχετιζόμενου με την επέμβαση είναι καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές που σχετίζονται περισσότερο με την καταστολή κατά την διάρκεια της ERCP. ^(210,211)

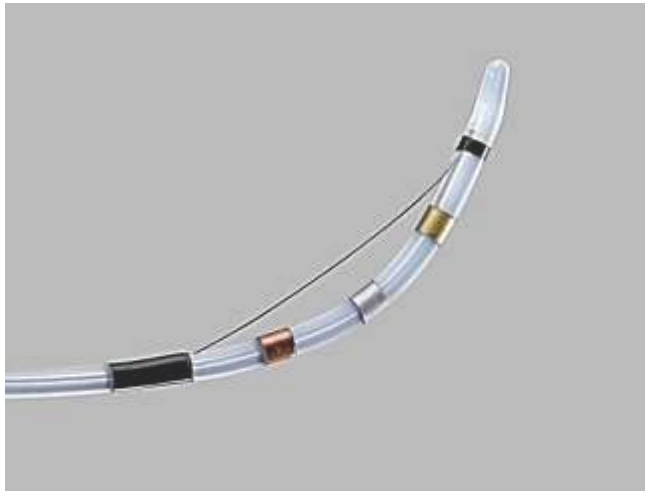
Σαν απώτερες επιπλοκές αναφέρονται η υποτροπή της λιθίασης και η πιθανότητα ανάπτυξης χολαγγειοκαρκινώματος. Υποτροπή της λιθίασης συμβαίνει γύρω στο 10% των ασθενών, αντιμετωπίζεται όμως εύκολα στη πλειονότητα των περιπτώσεων με νέα ενδοσκόπηση. Η ανάπτυξη ατυπίας στο επιθήλιο του χοληδόχου πόρου μετά ΕΣΦ αποτελεί δεδομένο, αλλά από μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες δεν έχει προκύψει αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης χολαγγειοκαρκινώματος σε ασθενείς με ΕΣΦ. ⁽²¹²⁾

Πίνακας 14. Επιπλοκές ERCP-σφιγκτηροτομής

	<i>Vaira 1989</i>	<i>Freeman 1996</i>
Παγκρεατίτιδα	0.9%	5.4%
Αιμορραγία	3.9%	2.0%
Διάτρηση	0.5%	0.3%
Χολαγγειίτιδα	1.6%	1.0%
Χολοκυστίτιδα	-	0.5%
Διάφορες	-	1.1%
Σύνολο	6.9%	9.8%
Θνητότητα	0.6%	0.4%



Εικόνα 11: Φυσιολογική χολαγγειογραφία μετά από έγχυση σκιαγραφικού



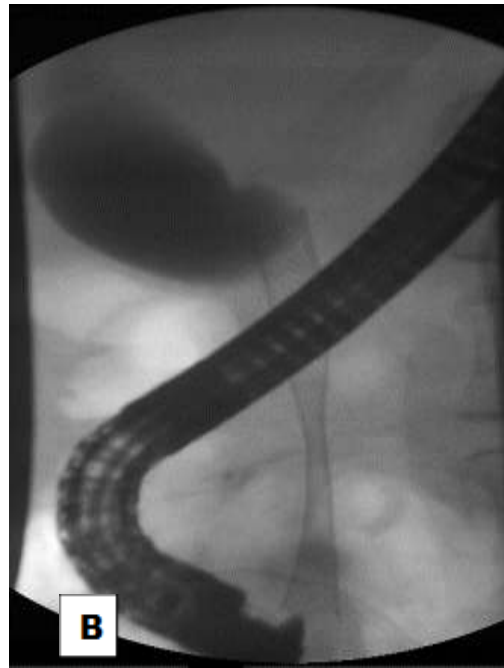
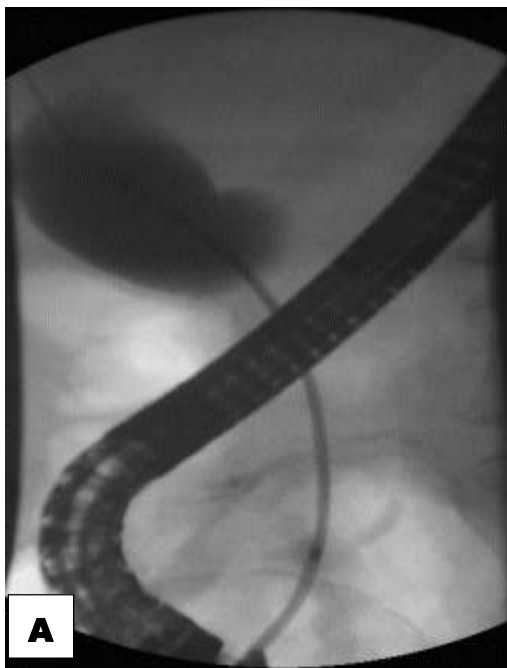
Εικόνα 12: Σφιγκτηροτόμος με σύρμα κοπής



Εικόνα 13: Χώρος διενέργειας ERCP στο Χειρουργείο του Αρεταίειου Νοσοκομείου.



Εικόνα 14:
A: Λιθίαση χοληδόχου πόρου
B: Οι λίθοι μετά την αφαίρεση τους στον αυλό του δωδεκαδακτύλου



Εικόνα 15:
A: Στένωση χοληδόχου πόρου οφειλόμενη σε καρκίνο κεφαλής παγκρέατος
B: Τοποθέτηση μεταλλικής αυτοδιατεινόμενης ενδοπρόθεσης δια της στένωσης

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρετογραφία (ERCP) είναι μια ενδοσκοπική τεχνική, η οποία ιδανικά, πρέπει, να πραγματοποιείται με συνθήκες βαθιάς καταστολής, καθώς είναι μια πολύπλοκη επέμβαση και με μεγαλύτερη διάρκεια από τις συνηθισμένες ενδοσκοπήσεις του πεπτικού συστήματος. Η βαθιά καταστολή είναι απαραίτητη καθώς προστατεύει τον ασθενή από ανεπιθύμητες κινήσεις και από την εμφάνιση βήχα κατά τη διάρκεια της επέμβασης που θα μπορούσαν να δυσχεράνουν το έργο του ενδοσκόπου. Επίσης, αυξάνει το επίπεδο ικανοποίησης και την άνεση του ασθενούς, κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Όπως, έχουν λεπτομερώς αναφερθεί στο γενικό μέρος της παρούσας διδακτορικής διατριβής, οι κίνδυνοι της βαθιάς καταστολής είναι ο υποαερισμός, η υποξαιμία και η πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Η προποφόλη, συχνά χρησιμοποιείται για βαθιά καταστολή σε ενδοσκοπήσεις πεπτικού, πλεονεκτεί λόγω της γρήγορης έναρξης και μικρής διάρκειας δράσης και λόγω της εύκολης τιτλοποίησης της. Έχει έτσι συμβάλλει αρκετά στην βελτίωση των συνθηκών για ERCP και στην ποιότητα της ανάνηψης.⁽²¹³⁻⁻²¹⁵⁾ Ακόμη λόγω, της αντιεμετικής της δράσης είναι ιδανικό φάρμακο καταστολής για ασθενείς σε νοσηλεία μιας ημέρας.^(216,217) Επιπροσθέτως, η καταστολή με προποφόλη, για ERCP, συγκρινόμενη με τα παραδοσιακά κατασταλτικά φάρμακα, σχετίζεται με γρηγορότερη ανάνηψη και με παρόμοια ανεπιθύμητα συμβάματα.^(218,219)

Πολύ συχνά, μαζί με την προποφόλη, χορηγούνται οπιοειδή με στόχο την ελάττωση των αναγκών σε προποφόλη. *Η χρήση προ της επέμβασης ενδορρινικής φεντανύλης (EP) για καταστολή σε ERCP δεν έχει ποτέ μελετηθεί.*

Η υπόθεση μας ήταν, ότι η χρήση οπιοειδών παραγόντων πριν ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης, θα μείωνε τις ανάγκες σε προποφόλη κατά τη διάρκεια ERCP για προκαθορισμένα επίπεδα καταστολής (προσδιοριζόμενα με την παρακολούθηση του Διφασματικού Δείκτη BIS), και έτσι θα σχετιζόταν με γρηγορότερη ανάνηψη (προσδιοριζόμενη από τις τιμές του BIS και την βαθμολογία στις κλίμακες των Ramsay, OASS) και μικρότερη πρώιμη γνωσιακή δυσλειτουργία (εκτιμώμενη με τη δοκιμασία MiniMental State Examination).

Πρωταρχικός στόχος της διατριβής, ήταν η μελέτη της επίδρασης των οπιοειδών ρεμιφεντανίλης ή ενδορρινικής (EP) φεντανύλης στις ανάγκες για προποφόλη, όταν αυτά χορηγούνταν πριν ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης, με

στόχο τη βαθιά καταστολή για ERCP. Δευτερογενώς, προσπαθήσαμε να αξιολογήσουμε την επίδραση των προ ή κατά τη διάρκεια χορηγούμενων οπιοειδών στην ανάνηψη, στη νοητική δυσλειτουργία και στον πρώιμο μετά την επέμβαση πόνο. Επιπροσθέτως παρακολουθήσαμε, καταγράψαμε και αναλύσαμε αιμοδυναμικές παραμέτρους (μη αιματηρή αρτηριακή πίεση στην αρχή και το τέλος της ERCP, καρδιακή συχνότητα), παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας (κορεσμό του αίματος σε O₂ με περιφερική οξυμετρία, αναπνευστική συχνότητα, παρεμβάσεις που απαιτήθηκαν για διόρθωση των διαταραχών της αναπνευστικής λειτουργίας ή της οξυγόνωσης), το βάθος της καταστολής (με καταγραφή των τιμών του δείκτη BIS, των αντιδράσεων των ασθενών με βήχα ή κίνηση).

B2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για την εκπόνηση της παρούσας διατριβής, πάρθηκε άδεια από την Επιτροπή Έρευνας και Ηθικής δεοντολογίας του Αρετাইείου Νοσοκομείου στις 21/12/2010. (No. M-18/21–12–2010). Η μελέτη καταχωρήθηκε στις κλινικές δοκιμές Clinical Trials gov. (www.ClinicalTrials.gov.) με το αναγνωριστικό: NCT01304342. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη υπέγραψαν έγγραφη συγκατάθεση,- Παράρτημα I, σελ195- ύστερα από λεπτομερή ενημέρωση, σχετικά με τη συμμετοχή τους στο συγκεκριμένο ερευνητικό πρωτόκολλο. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο τμήμα ενδοσκοπήσεων του Αρετাইείου Νοσοκομείου –ένα κέντρο αναφοράς που δέχεται ασθενείς από κέντρα πρωτοβάθμιας, δευτεροβάθμιας ή τριτοβάθμιας παροχής υγειονομικής περίθαλψης. (εικόνα 13). Ο πρώτος ασθενής που συμμετείχε στο συγκεκριμένο ερευνητικό πρωτόκολλο, υποβλήθηκε σε ERCP την 1^η Φεβρουαρίου του 2010 και ο τελευταίος στις 5 Ιουλίου του 2013.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ένα κέντρο (single-center), ήταν placebo-controlled, διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη και με τρία παράλληλα groups 60 ασθενών το καθένα εξίσου τυχαιοποιημένα (1:1:1). Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς οποιοδήποτε φύλου, ηλικίας μεταξύ 45 και 75 ετών και κατηγορίας κατά ASA I, II και III, οι οποίοι θα υποβάλλονταν σε προγραμματισμένη εκλεκτική ERCP. Η μελέτη παρέμεινε μέχρι τέλους τυφλή για όλους τους 180 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν ο χρόνιος πόνος, η χρήση οπιοειδών ή άλλων αναλγητικών φαρμάκων καθώς και η χρήση υπναγωγών ή κατασταλτικών παραγόντων τον τελευταίο μήνα. Άλλα κριτήρια αποκλεισμού ήταν το ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης σε κάποιο από τα φάρμακα της μελέτης καθώς και η άρνηση του ασθενούς να υπογράψει την έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής στο ερευνητικό πρωτόκολλο.

Οι ασθενείς με τυχαίο τρόπο χωρίστηκαν ανά 60 σε τρεις ομάδες: την ομάδα ρεμιφεντανίλης (R), την ομάδα της ενδορρινικής φεντανύλης (F) και την εικονική ομάδα (placebo group) (P). Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε προποφόλη για καταστολή. Στους ασθενείς της ομάδας της ρεμιφεντανίλης (R), χορηγούνταν- πριν την επέμβαση- ενδορρινικά εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου και στη συνέχεια, συνεχής έγχυση διαλύματος ρεμιφεντανίλη (10μg/ml) με ρυθμό έγχυσης 0,1 ml/kg/h -δηλαδή

1 μg/kg/h- καθόλη τη διάρκεια της ERCP. Η έγχυση της ρεμιφεντανίλης ξεκινούσε 5 λεπτά πριν την χορήγηση της προποφόλης. Στους ασθενείς της ομάδας της φεντανύλης (F), χορηγούνταν ενδορρινικά εκνέφωμα φεντανύλης 200 μg, σε μία εισπνοή πριν την επέμβαση και ένα εικονικό διάλυμα έγχυσης κατά τη διάρκεια της ERCP. Το εικονικό διάλυμα ήταν φυσιολογικός ορός NaCl 0,9%, η χορήγηση του οποίου ξεκινούσε 5 λεπτά πριν την χορήγηση της προποφόλης. Στην εικονική ομάδα (P), οι ασθενείς λάμβαναν εικονικό ρινικό εκνέφωμα πριν την ERCP και εικονικό διάλυμα έγχυσης (NaCl 0,9%) κατά τη διάρκεια της ERCP. Η χορήγηση του NaCl 0,9% ξεκινούσε 5 λεπτά πριν την χορήγηση της προποφόλης. Η ενδορρινική χορήγηση φεντανύλης ή εικονικού φαρμάκου γινόταν με τον ασθενή σε καθεστηκία θέση.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με την χρήση ενός προγράμματος τυχαίων αριθμών μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή. Χρησιμοποιήθηκαν 60 σετ αριθμών και 3 αριθμοί σε κάθε σετ για το σύνολο των 180 ασθενών, διατηρώντας κάθε αριθμό στο σετ μοναδικό και χωρίς να ταξινομούνται οι αριθμοί που αναπαράγονταν (<http://www.randomizer.org/>). Τη σειρά της τυχαιοποίησης γνώριζε μόνο ένας άλλος, ανεξάρτητος με την διαδικασία της ERCP, χειρουργός - ενδοσκόπος, ο οποίος και προετοίμαζε το διάλυμα της ρεμιφεντανίλης ή του φυσιολογικού ορού 50ml σε σύριγγες των 60 ml και χορηγούσε το ρινικό εκνέφωμα, σύμφωνα με την ομάδα τυχαιοποίησης του κάθε ασθενή.

Τα ενδορρινικά εκνεφώματα της φεντανύλης και του placebo ήταν μέσα σε σκούρα μπουκάλια παρόμοιας εμφάνισης. Το spray (ψεκασμός) placebo περιείχε φυσιολογικό ορό (NaCl 0,9%) και παρασκευαζόταν από το φαρμακείο του νοσοκομείου. Η ετικέτα με την ένδειξη φεντανύλη αφαιρέθηκε από τη συσκευασία και στα δύο μπουκάλια τοποθετήθηκαν αυτοκόλλητα, κωδικοποιημένα από το φαρμακείο του νοσοκομείου. Οι αναισθησιολόγοι που αξιολογούσαν και κατέγραφαν τα αποτελέσματα της μελέτης, οι χειρουργοί που πραγματοποιούσαν τις ενδοσκοπήσεις, ο υπεύθυνος για την ανάλυση των δεδομένων και ο ασθενής δεν ήξεραν την ομάδα που ανήκε ο ασθενής. Οι επεμβάσεις γινόταν από δύο εξίσου έμπειρους ενδοσκόπους με τυχαία κατανομή για τις τρεις ομάδες ασθενών.

Αφού υπέγραφαν τη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, και 30 λεπτά τουλάχιστον πριν από την χορήγηση καταστολής και την ERCP, όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη ασθενείς, υποβάλλονταν σε Mini Mental Test – (Παράρτημα II, σελ196-197)- και λαμβανόταν μια τιμή της δοκιμασίας πριν την

έναρξη της διαδικασίας. Με την άφιξη του ασθενούς στην ενδοσκοπική μονάδα, τοποθετούνταν δύο περιφερικοί φλεβοκαθετήρες διαμέτρου 20G στη δεξιά άκρα χείρα. Οι καθετήρες αυτοί στη συνέχεια συνδέονταν με δύο διαφορετικές αντλίες με δυνατότητα συνεχούς έγχυσης καθοριζόμενου ρυθμού αλλά και με δυνατότητα αυξομείωσης του ρυθμού κατά την έγχυση καθώς και χορήγησης εφάπαξ οριζόμενων δόσεων [(Graseby 3400; Graseby Medical Ltd., Watford, Herts, UK), (εικόνα 16)], προποφύλης και ρεμιφεντανίλης ή εικονικού φαρμάκου (placebo).



Εικόνα 16: Αντλία συνεχούς έγχυσης Graseby 3400

Στη συνέχεια ο ασθενής ανέπνεε, σε καθιστηκία θέση, 100% οξυγόνο για τουλάχιστον 5 λεπτά μέσω κλειστής μάσκας οξυγόνου που εφαρμοζόταν στεγανά και στη συνέχεια του χορηγούνταν το ενδορρινικό spray φεντανύλης ή εικονικού φαρμάκου, ανάλογα με την ομάδα τυχαιοποίησης. Ακολουθούσε η τοποθέτηση των ασθενών σε αριστερή πλάγια θέση (κατάλληλη θέση για ERCP). Εφαρμοζόταν ρινικός καθετήρας οξυγόνου σε ροή 5 l/min. Εφαρμοζόταν το βασικό monitoring το οποίο περιλάμβανε παρακολούθηση με παλμικό οξύμετρο του περιφερικού κορεσμού του αίματος σε O₂ (SpO₂), τις σφίξεις (HR), τον αριθμό αναπνοών (RR) με πληθυσμογράφο εμπέδησης (impedance pneumography), το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (P_{art}) με μη αιματηρό τρόπο, (Nichon Kohden, Bedside Monitor, Model BSM- 2301K; Tokyo, Japan),(εικόνα 17).

Επιπρόσθετα, γινόταν παρακολούθηση βάθους καταστολής βάσει των τιμών του Διφασματικού Δείκτη BIS (BIS View Monitoring System; Aspect Medical Systems Inc. One Upland Road, Norwood, Massachusetts, 02062, USA). (εικόνα 18).

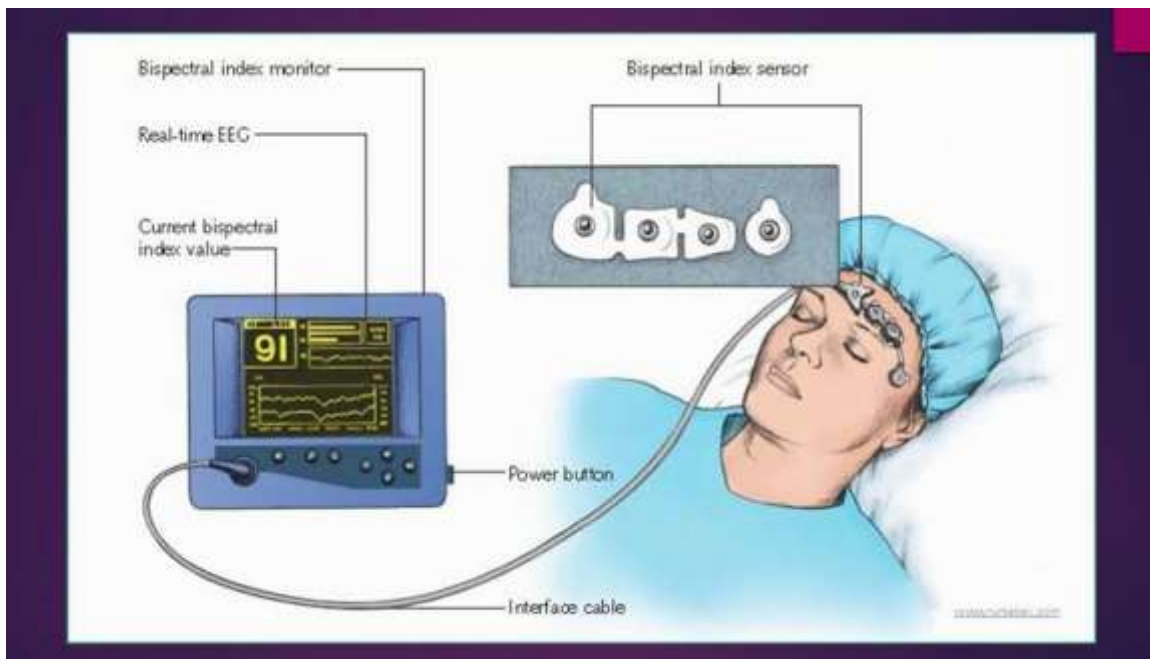
Σε όλους τους ασθενείς χορηγούνταν μια αρχική εφάπαξ δόση προποφόλης 1mg/kg και στη συνέχεια προποφόλη, με αντλία συνεχούς έγχυσης, με ρυθμό χορήγησης 5-9 mg/kg/h, (ξεκινούσε με 5 mg/kg/h και μεταβαλλόταν ανάλογα με τις απαιτήσεις), έτσι ώστε οι τιμές του BIS να κυμαίνονταν μεταξύ 40 και 70. Αν η τιμή του SpO₂ έπεφτε κάτω από 90%, ή παρατηρούσαμε μείωση του αναπνευστικού ρυθμού (RR≤5/min) ή του εύρους των αναπνευστικών κινήσεων ή ο ασθενής γινόταν απνοϊκός, ελαττωνόταν ο ρυθμός έγχυσης της προποφόλης και γίνονταν χειρισμοί από τον αναισθησιολόγο για να ανέβει ο κορεσμός, αύξηση της συγκέντρωσης του χορηγούμενου οξυγόνου, και χειρισμοί για να αποκατασταθεί ο αερισμός όπως ανύψωση της κάτω γνάθου, τοποθέτηση ρινικού αεραγωγού ή ακόμη και αερισμός με κλειστή μάσκα. Αυτοί οι χειρισμοί αποδείχθηκαν επαρκείς για την αποκατάσταση των διαταραχών. Αν ο ασθενής έβηχε ή κουνιόταν αυξανόταν ο ρυθμός χορήγησης της προποφόλης, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα να καταγράφονται περιστασιακά τιμές BIS χαμηλότερες από αυτές που καθορίζονταν από το σχεδιασμό της μελέτης, όμως ήταν απαραίτητο να γίνει για τη διευκόλυνση του ενδοσκόπου.

Καταγράφονταν οι τιμές αναφοράς (πριν τη χορήγηση προποφόλης και/ή οπιοειδούς) για το BIS, το SpO₂, τις σφίξεις (HR), και τον αριθμό αναπνοών (RR). Στη συνέχεια οι τιμές αυτές καταγράφονταν κάθε 3 λεπτά σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης. Επίσης κατά τη διάρκεια της ERCP σημειώνονταν ο αριθμός των ασθενών που αντέδρασαν είτε με κίνηση είτε με βήχα και απαιτήθηκε αύξηση του ρυθμού της χορηγούμενης προποφόλης, ο αριθμός των αντιδράσεων σε κάθε ένα από αυτούς, ο αριθμός των ασθενών στους οποίους απαιτήθηκαν χειρισμοί για διόρθωση του SpO₂, ώστε SpO₂>90%, και για αποκατάσταση τυχόν αναπνευστικής καταστολής όταν RR<5/min για περισσότερο από ένα λεπτό, καθώς και ο αριθμός των χειρισμών που απαιτήθηκαν σε κάθε ομάδα. Η μη αιματηρή συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση καταγράφονταν μόνο πριν την καταστολή και στο τέλος της επέμβασης, όταν διακοπτόταν η χορήγηση φαρμάκων μέσω των αντλιών, καθώς οι συχνές επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μπορεί να προκαλούσαν πόνο λόγω της διαστολής του αεροθαλάμου (cuff) και κατά προέκταση να προκαλούσαν παρεμβολές στις μετρήσεις του διφασματικού δείκτη (BIS).

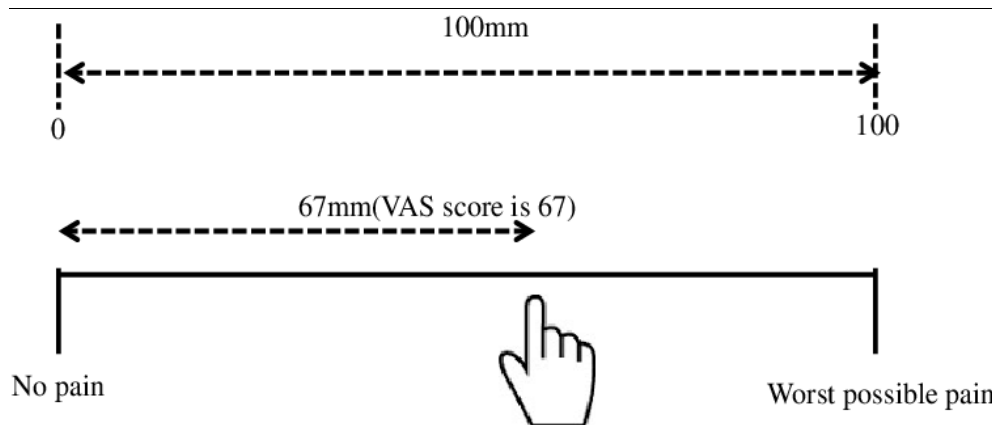
Όταν η επέμβαση τελείωνε και το ενδοσκόπιο είχε αφαιρεθεί, σταματούσε η χορήγηση φαρμάκων μέσω αντλίας και καταγραφόταν η χρονική διάρκεια χορήγησης της προποφόλης και η συνολική δόση της προποφόλης που χορηγήθηκε μέσω της αντλίας. 30 λεπτά μετά το τέλος της επέμβασης οι ασθενείς αξιολογούνταν με την χρήση των συστημάτων βαθμολόγησης της καταστολής Ramsay Sedation Scale ⁽¹⁹²⁾ Παράρτημα III, σελ. 198 και Observer Assessment of Alertness Sedation (OASS) ⁽¹⁹⁶⁾, Παράρτημα IV, σελ. 199 καθώς και της γνωστικής λειτουργίας με την χρήση του Mini Mental Test (Παράρτημα II, σελ. 196-197) . Στους ασθενείς που δεν είχαν πλήρη ανάνηψη μετά τα πρώτα 30 λεπτά, στα score καταστολής και γνωστικής λειτουργίας οι δοκιμασίες Ramsay Sedation Scale και OASS και η δοκιμασία Mini Mental επαναλαμβάνονταν στα 60 λεπτά και αν χρειαζόταν ξανά στα 120 λεπτά. Ο πόνος μετά την επέμβαση, αξιολογούνταν με την οπτικοαναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale) VAS σχήματα 10 α και 10 β (VAS: 0mm καθόλου πόνος, 100mm ο χειρότερος δυνατός πόνος), (Παράρτημα V, σελ. 200.) Σημειωνόταν, επίσης, οποιαδήποτε ανάγκη για χορήγηση αναλγητικού τα πρώτα 30 λεπτά μετά την επέμβαση. Τα αναλγητικά που χορηγούσαμε ήταν παρακεταμόλη 1000mg ενδοφλεβίως μόνη ή με την προσθήκη τραμαδόλης 50 mg ή προποξυφαίνης 75mg. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε και ρανιτιδίνη (zantac) 50 mg. Ακόμη καταγραφόταν ή εμφάνιση ναυτίας ή εμέτου και ανάλογα χορηγείτο είτε οντανσετρόνη 4 mg, είτε μετοκλοπραμίδη 10 mg.



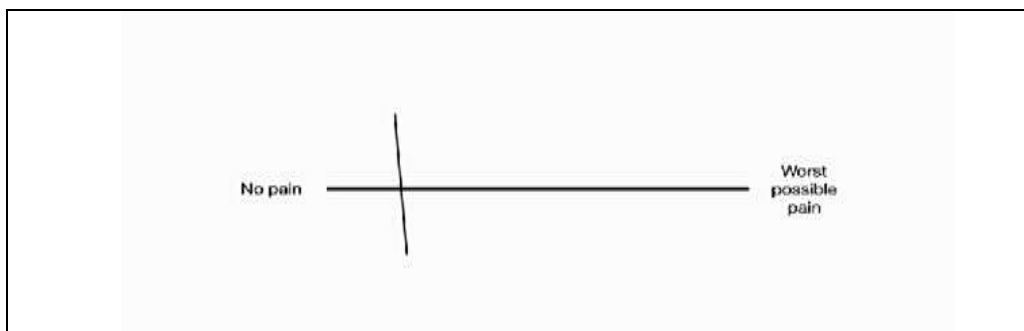
Εικόνα 17: Nichon Kohden, Bedside Monitor, Model BSM- 2301K



Εικόνα 18: Aspect Medical, BIS View Monitoring System.



Σχήμα 10α.Οπτικοαναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale) VAS
 (VAS: 0mm καθόλου πόνος, 100mm ο χειρότερος δυνατός πόνος).



Σχήμα 10β. Οπτικοαναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale) VAS

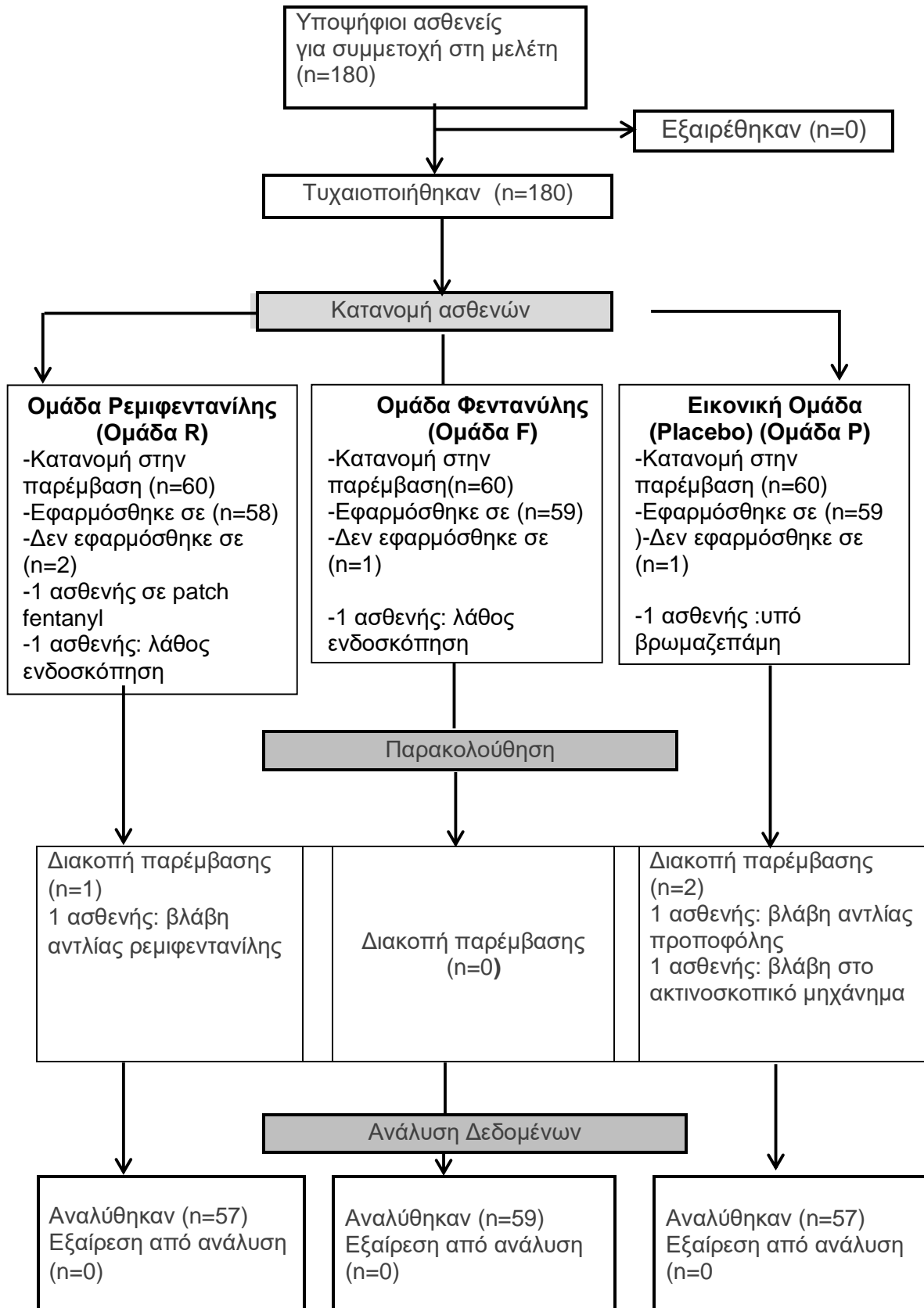
Η ικανοποίηση ασθενούς και ενδοσκόπου αξιολογούνταν με την χρήση μιας κλίμακας VAS 0 έως 100mm. (Παράρτημα V, σελ 200 και Παράρτημα VI, σελ 201 αντίστοιχα). Οι ασθενείς βαθμολογούσαν σφαιρικά την εμπειρία τους, με βάση την έλλειψη εγρήγορσης κατά τη διάρκεια της επέμβασης, την παρουσία πόνου και/ή ναυτίας και εμέτου μετά από αυτήν. Ο ενδοσκόπος βαθμολογούσε την ικανοποίηση του με βάση την παρουσία μη ηθελημένων κινήσεων του ασθενούς και/ή την παρουσία βήχα κατά τη διάρκεια της επέμβασης, όπως και την εμφάνιση συμβαμάτων, που απαιτούσαν διακοπή της επέμβασης ώστε να αποκατασταθεί η οξυγόνωση και ο αερισμός του ασθενούς. Το 0 αντιστοιχούσε στο καθόλου ικανοποιημένος και το 100 στο απόλυτα ικανοποιημένος.

Πρωταρχικός στόχος της διατριβής, ήταν η μελέτη της επίδρασης των οπιοειδών ρεμφεντανίλης ή ενδορρινικής φεντανύλης στις ανάγκες για προποφόλη,

όταν αυτά χορηγούνταν πριν ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης, με στόχο τη βαθιά καταστολή για ERCP. Δευτερογενείς στόχοι ήταν να προσδιορίσουμε την επίδραση των προ ή κατά τη διάρκεια της ERCP χορηγούμενων οπιοειδών στην ποιότητα ανάνηψης, αξιολογούμενη με τη χρήση των δοκιμασιών Ramsay Sedation Scale και της τιμής του Observer Assessment of Alertness Sedation (OAAS), στη πρώιμη μετά την επέμβαση νοητική δυσλειτουργία αξιολογούμενη με τη χρήση του Mini Mental Test, στον πρώιμο μετά την επέμβαση πόνο αξιολογούμενος με την Οπτικοαναλογική Κλίμακα VAS (Visual Analogue Scale) και το ποσοστό των ασθενών στους οποίους απαιτήθηκε χορήγηση αναλγητικών φαρμάκων μετά την επέμβαση. Όλα τα παραπάνω αξιολογήθηκαν 30 λεπτά μετά τη διακοπή στη χορήγηση της προποφόλης. Επιπροσθέτως παρακολουθήσαμε, καταγράψαμε και αναλύσαμε αιμοδυναμικές παραμέτρους (την μη αιματηρή συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση πριν την έναρξη και στο τέλος της ERCP, την Καρδιακή Συχνότητα πριν και ανά 3 λεπτά κατά τη διάρκεια της επέμβασης), παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας (την Αναπνευστική Συχνότητα, τον κορεσμό του αίματος σε Οξυγόνο SpO₂ πριν και ανά 3 λεπτά κατά τη διάρκεια της επέμβασης, τον αριθμό και την εκατοστιαία αναλογία % των ασθενών σε κάθε ομάδα στους οποίους απαιτήθηκε παρέμβαση λόγω της πτώσεις του SpO₂ κάτω από 90%, ή αναπνευστικής καταστολής RR<5), το βάθος της καταστολής με τον δείκτη BIS, τον αριθμό και την εκατοστιαία αναλογία % των ασθενών σε κάθε ομάδα που αντέδρασαν με βήχα ή κίνηση διεπεμβατικά, καθώς και την ικανοποίηση του ενδοσκόπου και των ασθενών σε κάθε ομάδα, στα 30 λεπτά μετά τη διακοπή στη χορήγηση της προποφόλης, με τις τιμές που σημειώθηκαν από αυτούς στην Οπτικοαναλογική Κλίμακα VAS .

Γ. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ



Σχήμα 11: Διάγραμμα ροής ασθενών

Στο διάγραμμα ροής των ασθενών του σχήματος 11 φαίνεται ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν, που κατανεμήθηκαν τυχαία, αυτών που ολοκλήρωσαν την δοκιμασία και αυτών που τελικά συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση.

Ο αριθμός των ασθενών που επιλέγει για την έρευνα ήταν 180, οι οποίοι και κατανεμήθηκαν τυχαία μέσω ηλεκτρονικού προγράμματος τυχαιοποίησης για μελέτες (<http://www.randomizer.org/>) σε 3 ομάδες, της ρεμιφεντανίλης (ομάδα R), της φεντανύλης (ομάδα F) και του εικονικού φαρμάκου (ομάδα P) με 60 ασθενείς σε καθεμιά.

Μετά την κατανομή τους εξαιρέθηκαν και δεν περιλήφθηκαν στην μελέτη από την ομάδα της ρεμιφεντανίλης R δύο (2) ασθενείς διότι διαπιστώθηκε ότι ο ένας έφερε διαθερμικό έμπλαστρο φεντανύλης, ο δε άλλος αποφασίστηκε να μην υποβληθεί σε ERCP, από την ομάδα της φεντανύλης F ένας (1) ασθενής διότι δεν θα υποβαλλόταν σε ERCP, και από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου P εξαιρέθηκε ένας (1) ασθενής διότι διαπιστώθηκε ότι λάμβανε βρωμαζεπάμη (παράγωγο βενζοδιαζεπινών με αγχολυτικές και κατασταλτικές ιδιότητες). Έτσι συνέχισαν στην παρέμβαση 58 ασθενείς από την ομάδα της ρεμιφεντανίλης R, 59 από την ομάδα της φεντανύλης F και 59 από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου P. Από αυτούς δεν ολοκληρώθηκε η μελέτη σε ένα (1) ασθενής από την ομάδα της ρεμιφεντανίλης R διότι παρουσιάστηκε βλάβη στην αντλία της ρεμιφεντανίλη και διεκόπη η έγχυση, και σε δύο (2) από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου P, στον ένα λόγω βλάβης στην αντλία της προποφόλης και στον άλλο λόγω βλάβης του ακτινοσκοπικού μηχανήματος. Τελικά ολοκληρώθηκε η μελέτη σε 173 άτομα τα οποία και συμπεριελήφθησαν στη στατιστική ανάλυση: 57 άτομα στην ομάδα της ρεμιφεντανίλης R, 59 άτομα στην ομάδα της φεντανύλης F και 57 άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου P.

Τα αποτελέσματα της μελέτη προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων των 173 ασθενών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Δ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Δ1. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για να βρούμε το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος θεωρήσαμε ότι θέλουμε να ανιχνεύσουμε μια διαφορά ως προς την προποφόλη της τάξεως του 15% μεταξύ των τριών ομάδων και με ισχύ 0,80 (ή 80%) και επίπεδο σημαντικότητας 5%. Για να το προσδιορίσουμε βασιστήκαμε στις μέσες τιμές και στις τυπικές αποκλίσεις των πρώτων 14 ασθενών για κάθε ομάδα που μπήκαν στη μελέτη (συνολικά πρώτων 42 ασθενών). Οι τιμές της μέσης τιμής \pm τυπική απόκλιση (SD) προποφόλης σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 14.9 ± 4.4 , 13.5 ± 4.2 και 11.9 ± 3.0 mg/kg για τις ομάδες R, F και P αντίστοιχα. Με αυτά τα δεδομένα το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος προσδιορίστηκε σε 57 ασθενείς σε κάθε ομάδα.

Στους πίνακες των αποτελεσμάτων της στατιστικής ανάλυσης παρουσιάζονται, για όλες τις συνεχείς μεταβλητές, η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση, ή η διάμεση τιμή, η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή. Ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται πίνακες συχνοτήτων και ποσοστών. Επίσης υπάρχουν και γραφήματα στα οποία παρουσιάζονται η μέση τιμή \pm η τυπική απόκλιση, και τα ποσοστά, ανά ομάδα.

Για να εκτιμηθούν οι διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών [(ηλικία, ύψος, δείκτης μάζας σώματος (BMI)], στα κλινικά χαρακτηριστικά [(συστολική (ΣΑΠ) και διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση, μετεγχειρητικός πόνος (τιμές στην κλίμακα VAS)], οι διαφορές στις απαιτήσεις σε προποφόλη και στις βαθμολογίες στη δοκιμασία Mini Mental Test μεταξύ των τριών ομάδων, καθώς και οι διαφορές ως προς την ικανοποίηση των ασθενών (τιμές στην κλίμακα VAS), και την ικανοποίηση του ενδοσκόπου (τιμές στην κλίμακα VAS), χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό μη παραμετρικό τεστ Kruskal Wallis, λόγω του γεγονότος ότι τα δεδομένα δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Στην συνέχεια αν η συνολική διαφορά έβγαине στατιστικά σημαντική, πραγματοποιήσαμε post-hoc συγκρίσεις (προσαρμοσμένες με την διόρθωση Bonferroni) για να εκτιμήσουμε τις διαφορές μεταξύ των ομάδων. Ο αριθμός των χειρισμών που απαιτήθηκαν για την διόρθωση της πτώσης του SpO₂ ή του αερισμού σε κάθε ομάδα συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τα Kruskal Wallis τεστ και Median test. Οι διαφορές στις βαθμολογίες για τις κλίμακες Ramsay και OAAS αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Fisher's exact test.

Για τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια της ERCP [BIS, Καρδιακή Συχνότητα (HR), Αναπνευστική Συχνότητα (RR), Κορεσμός Αρτηριακού Αίματος σε Οξυγόνο (SpO_2)] υπολογίζεται η μέση τιμή για όλες τις παρατηρήσεις (εκτός από τις τιμές αναφοράς πριν την έναρξη) για κάθε ομάδα και γίνεται ανάλυση της συνδιακύμανσης (ANCOVA) για να εκτιμηθεί η διαφορά ως προς τη συνολική μέση τιμή μεταξύ τριών ομάδων. Στην συνέχεια όπου η διαφορά αυτή έβγαίνει στατιστικά σημαντική πραγματοποιήσαμε post-hoc συγκρίσεις (προσαρμοσμένες με την διόρθωση Bonferroni) για να εκτιμήσουμε τις διαφορές μεταξύ των ομάδων σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή.

Τέλος, για τις κατηγορικές μεταβλητές (αριθμός ασθενών με κακοήθεια, ή ίκτερο, ο αριθμός των ασθενών που αντέδρασαν με βήχα και/ή κινήσεις κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ο αριθμός των ασθενών στους οποίους απαιτήθηκαν χειρισμοί για την αποκατάσταση της οξυγόνωσης και/ή του αερισμού, ο αριθμός αυτών στους οποίους χορηγήθηκαν αναλγητικά μετά την επέμβαση), χρησιμοποιήσαμε το στατιστικό τεστ chi-squared (χ^2) για να εκτιμηθούν οι διαφορές στη συχνότητα (ποσοστό) ανάμεσα στις ομάδες.

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο Spss 11.0v.Chicago USA

Δ2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Δ2.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Εφαρμόζοντας τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον αριθμό των ασθενών (πίνακας 15), (γράφημα 1), το φύλο, την κατηγορία φυσικής κατάστασης ASA, (πίνακας 16), (γράφημα 1) ούτε ως προς χαρακτηριστικά βάρος, ύψος, δείκτη μάζας σώματος (BMI), ηλικία, (πίνακας 17),(γράφημα 2) μεταξύ των τριών ομάδων.

Δ2.1.1. Αριθμός ασθενών

Πίνακας 15. Αριθμός ασθενών ανά ομάδα και ποσοστά.

Αριθμός ασθενών ανά ομάδα			
	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)	Ποσοστό επί πραγματικών δεδομένων (%)
Ομάδα R	57	32,9	32,9
Ομάδα F	59	34,1	34,1
Ομάδα P	57	32,9	32,9
Σύνολο	173	100,0	100,0

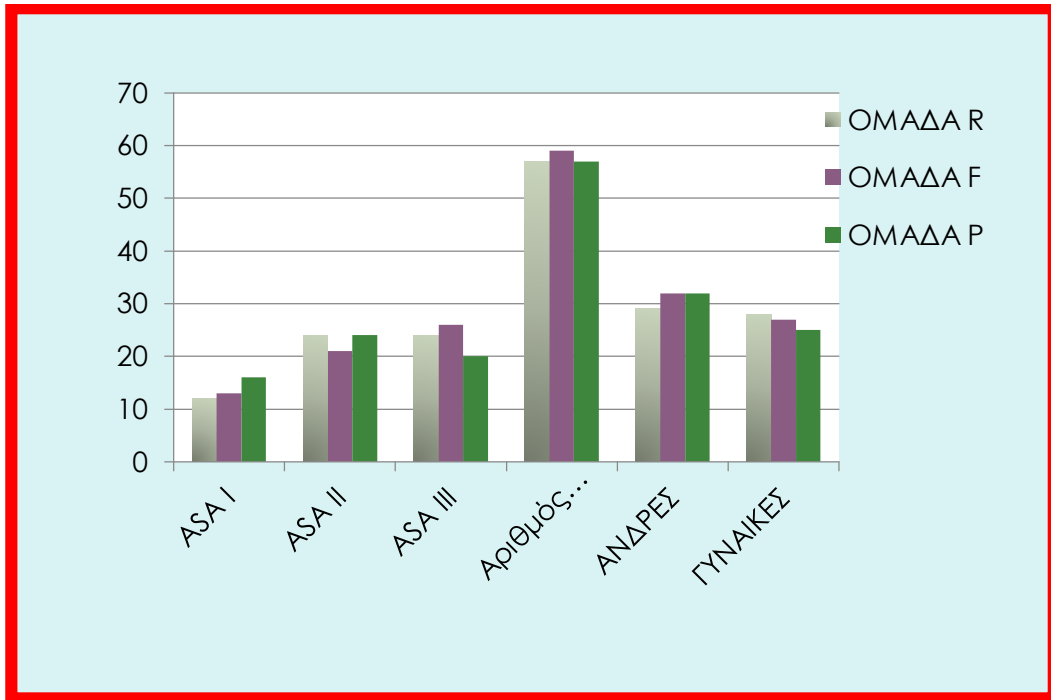
Οι τιμές αφορούν N= αριθμός ασθενών και εκατοστιαία αναλογία (%) στο σύνολο των ασθενών

Δ2.1.2. Φύλο και κατάταξη κατά ASA

Πίνακας 16. Φύλο και κατάταξη κατά ASA I/ II/ III

	Ομάδα R	Ομάδα F	Ομάδα P
N	57	59	57
Άνδρες	29	32	32
Γυναίκες	28	27	35
ASA I/ II/ III	12/24/24	13/21/26	16/24/20

N = αριθμός ασθενών, ASA η κατάταξη κατά την Αμερικανικά Αναισθησιολογική Εταιρία της βαρύτητας της φυσικής κατάστασης. (American Society of Anesthesiologists physical status) με αυξανόμενη βαρύτητα από το I προς το III (Πίνακας 1).



Γράφημα 1. Κατάταξη κατά ASA I/ II/ III, Αριθμός ασθενών και Φύλο ανά ομάδα

Δ2.1.3.Βάρος, ύψος, δείκτη μάζας σώματος (BMI), ηλικία.

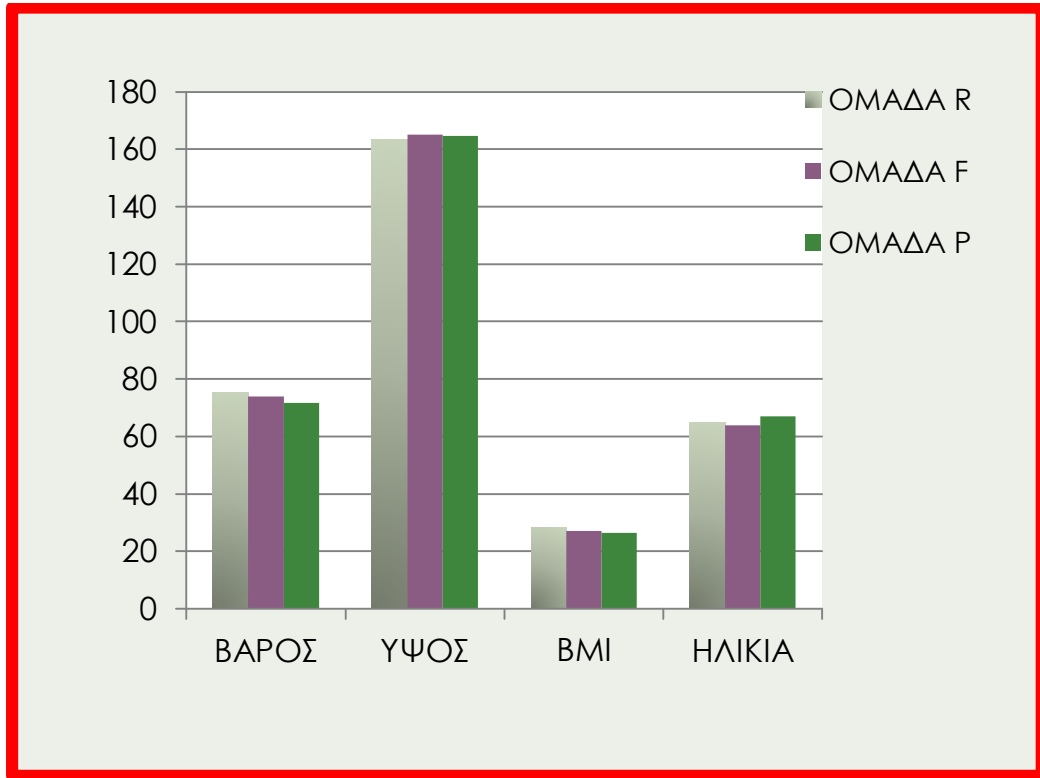
Πίνακας 17. Περιγραφικά χαρακτηριστικά βάρος, ύψος, δείκτη μάζας σώματος (BMI), ηλικία

ΟΜΑΔΑ		ΒΑΡΟΣ κιλά(kg)	ΥΨΟΣ (cm)	BMI (kg/m ²)	ΗΛΙΚΙΑ (έτη)
Ομάδα R	N	57	57	57	57
	Μέση τιμή	75,09	163,40	28,14	64,66
	Τυπική απόκλιση	12,11	7,65	4,29	7,39
	Διάμεσος	75,00	165,00	27,93	66,00
	Ελάχιστη τιμή	48,00	145,00	20,70	49,00
	Μέγιστη τιμή	100,00	182,00	37,11	75,00
Ομάδα F	N	59	59	59	59
	Μέση τιμή	73,93	165,17	27,10	63,81
	Τυπική απόκλιση	14,58	10,85	4,84	7,82
	Διάμεσος	70,00	165,00	26,71	65,00
	Ελάχιστη τιμή	45,00	140,00	17,36	42,00
	Μέγιστη τιμή	105,00	198,00	40,06	75,00
Ομάδα P	N	57	57	57	57
	Μέση τιμή	71,70	164,53	26,43	67,00
	Τυπική απόκλιση	13,47	9,32	4,01	7,07
	Διάμεσος	73,00	164,00	25,95	69,00
	Ελάχιστη τιμή	46,00	146,00	16,90	50,00
	Μέγιστη τιμή	105,00	183,00	34,63	76,00
Αποτελέσματα του τεστ Kruskal Wallis	χ^2	2,430	0,839	4,346	5,596
	df	2	2	2	2
	p value	0,297	0,657	0,114	0,061

N= αριθμός ατόμων, p value=επίπεδο σημαντικότητας,

df=βαθμοί ελευθερίας (degrees of freedom), χ^2 =στατιστική δοκιμασία chi-squared.

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 17 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** στα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών μεταξύ των ομάδων



Γράφημα 2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά βάρος, ύψος, δείκτη μάζας σώματος (ΒΜΙ), ηλικία, ανά ομάδα

Δ2.2. Διαγνωσθείσα νόσο

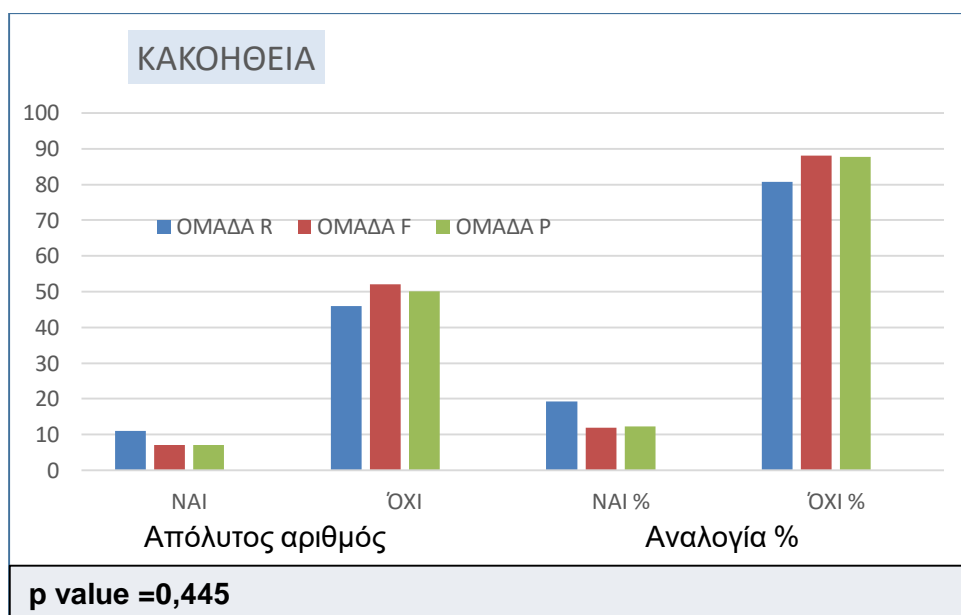
Δ2.2.1.Κακοήθεια

Πίνακας 18. Αριθμός ατόμων με κακοήθεια, ποσοστιαία αναλογία τους μέσα στην ομάδα και στο σύνολο του δείγματος

Ομάδα		Κακοήθεια		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Ομάδα R	Αριθμός	11	46	57
	Εκατοστιαία αναλογία (%)	19,3%	80,7%	100,0%
Ομάδα F	Αριθμός	7	52	59
	Εκατοστιαία αναλογία (%)	11,9%	88,1%	100,0%
Ομάδα P	Αριθμός	7	50	57
	Εκατοστιαία αναλογία (%)	12,3%	87,7%	100,0%
Σύνολο	Αριθμός	25	148	173
	Εκατοστιαία αναλογία (%)	14,5%	85,5%	100,0%

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 18 τη δοκιμασία Chi-Square για τα διχοτόμα χαρακτηριστικά της παρουσίας ή όχι κακοήθειας διαπιστώνουμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων.

(**p value =0,445**, $df=2$, $\chi^2=1.62$).



Γράφημα 3. Αριθμός ατόμων με κακοήθεια και αναλογία % ανά ομάδα.

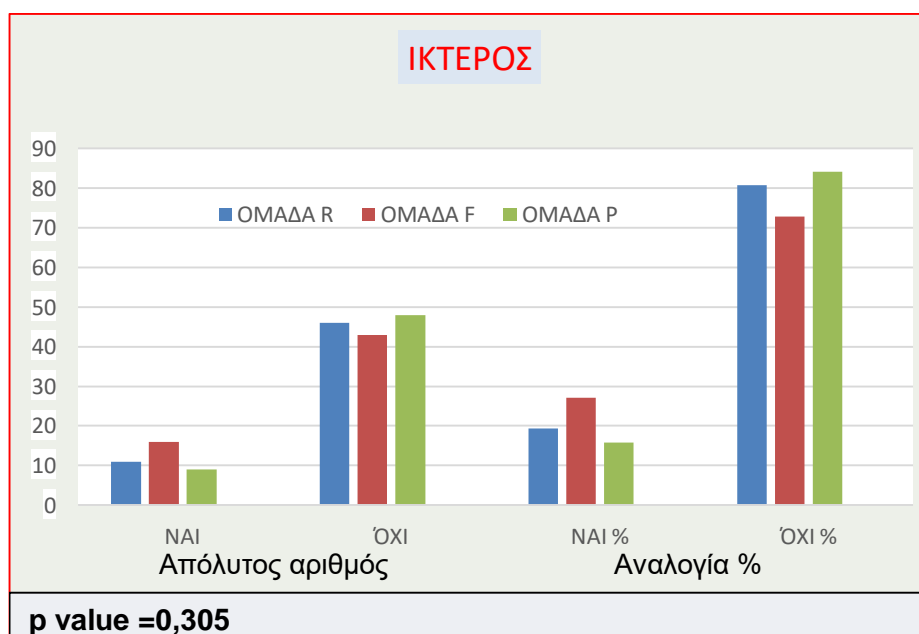
Δ2.2.2. Ίκτερος

Πίνακας 19. Αριθμός ατόμων με ίκτερο, ποσοστιαία αναλογία τους μέσα στην ομάδα και στο σύνολο του δείγματος

Ομάδα		Ίκτερος		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Ομάδα R	Αριθμός	11	46	57
	Εκατοστιαία αναλογία (%)	19,3%	80,7%	100,0%
Ομάδα F	Αριθμός	16	43	59
	Εκατοστιαία αναλογία (%)	27,1%	72,9%	100,0%
Ομάδα P	Αριθμός	9	48	57
	Εκατοστιαία αναλογία (%)	15,8%	84,2%	100,0%
Σύνολο	Αριθμός	36	137	173
	Εκατοστιαία αναλογία (%)	20,8%	79,2%	100,0%

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 19 τη δοκιμασία Chi-Square για τα διχοτόμα χαρακτηριστικά της παρουσίας ή όχι ίκτερου διαπιστώνουμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων.

(**p value =0,305**, $df=2$, $\chi^2=2.376$)



Γράφημα 4. Αριθμός ατόμων με ίκτερο και αναλογία % ανά ομάδα

Δ2.3. Απαιτήσεις σε Προποφόλη.

Ο **πρωταρχικός** στόχος της μελέτης μας ήταν να μελετήσουμε αν διέφερε η δόση της προποφόλης που χορηγήθηκε σε κάθε μια από τις τρεις ομάδες.

Δ2.3.1. Συνολικά χορηγηθείσα προποφόλη (αθροιστικά αρχική εφάπαξ δόση και δόση έγχυσης διεπεμβατικά) (σε mg/kg/h: χιλιογραμμάρια/κιλό/ώρα)

Ο **πίνακας 20** που ακολουθεί δείχνει τη μέση τιμή, την τυπική απόκλιση, τη διάμεση τιμή, την ελάχιστη και μέγιστη τιμή για τη συνολική δόση προποφόλης σε mg/kg/h ανά ασθενή σε κάθε μια από τις τρεις ομάδες και στο σύνολο του δείγματος.

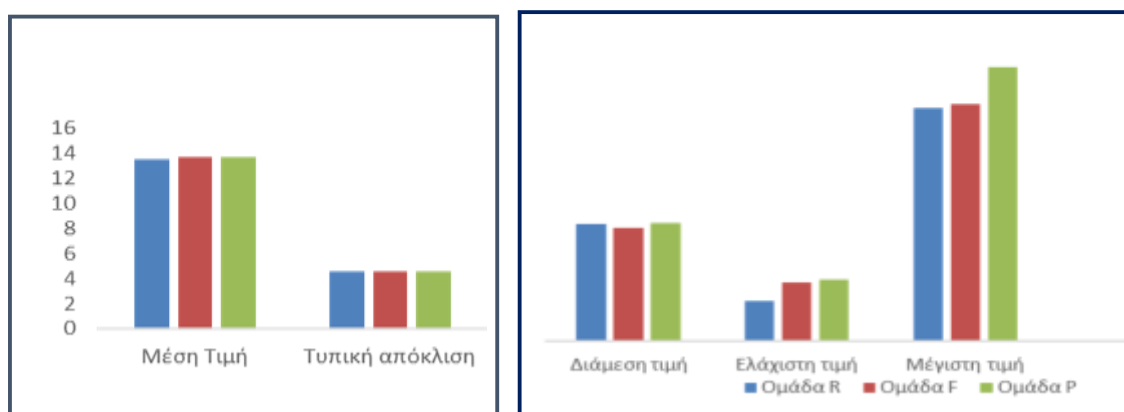
Πίνακας 20. Συνολικά χορηγηθείσα προποφόλη

Ομάδα	Αριθμός (N)	Μέση Τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ομάδα R	57	13,53	4,59	13,20	4,52	26,19
Ομάδα F	59	13,67	4,59	12,73	6,58	26,67
Ομάδα P	57	13,67	4,53	13,31	6,87	30,86
Συνολικά	173	13,62	4,55	13,20	4,52	30,86

Kruskal Wallis Test Statistics για τον πίνακα 20

$\chi^2 = 0,069$	df =2	p=0,966
------------------	-------	---------

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 20 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των ομάδων ως προς την ποσότητα της Συνολικά χορηγηθείσας Προποφόλης.



Γράφημα 5. Συνολικά χορηγηθείσα προποφόλη ανά ομάδα σε mg/kg/h [Εφάπαξ αρχική χορήγηση + Έγχυση]

Δ2.3.2. Δόση Έγχυσης Προποφόλης (σε mg/kg/h)

Στη συνέχεια μελετήσαμε αν διέφεραν οι ομάδες ως προς τη δόση προποφόλης που πήραν οι ασθενείς μόνο από την έγχυση της κατά τη διάρκεια της ERCP (χωρίς να προστεθεί η αρχική εφάπαξ δόση που χορηγείτο).

Στον **πίνακα 21** που ακολουθεί παρουσιάζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση, η διάμεση τιμή, η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή για τη δόση έγχυσης της προποφόλης μετρούμενη σε mg/kg/h ανά ασθενή σε κάθε μια από τις τρεις ομάδες και στο σύνολο του δείγματος των ασθενών.

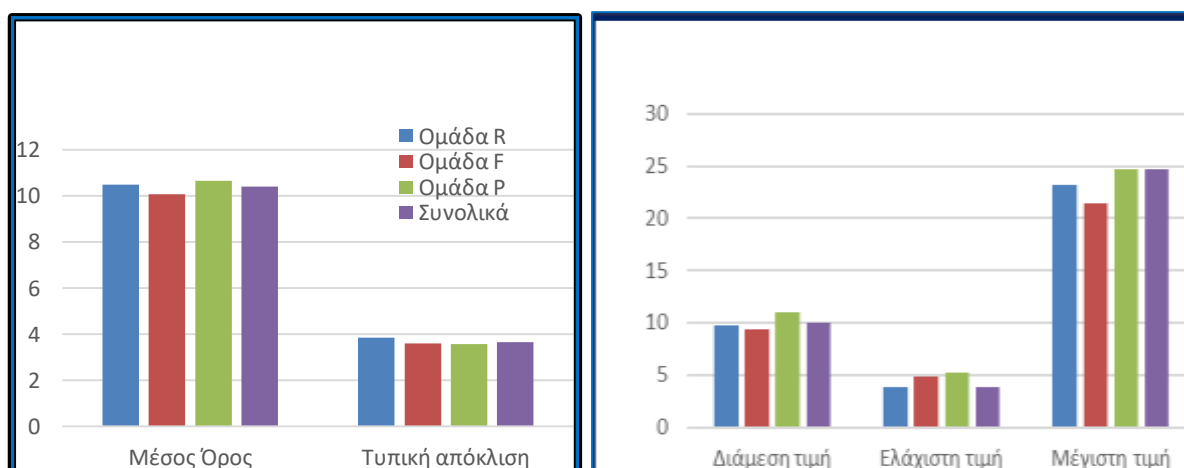
Πίνακας 21. Δόση Έγχυσης προποφόλης (mg/kg/h)

Ομάδα	Αριθμός (N)	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ομάδα R	57	10,48	3,86	9,78	3,81	23,21
Ομάδα F	59	10,07	3,61	9,35	4,84	21,48
Ομάδα P	57	10,66	3,56	10,96	5,28	24,69
Συνολικά	173	10,40	3,66	10,00	3,81	24,69

Kruskal Wallis Test Statistics για τον πίνακα 21 (Δόση Έγχυσης προποφόλης)

$\chi^2 = 1,223$	df=2	p value=0,542
------------------	------	----------------------

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 21 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των τριών ομάδων ως προς την δόση της Προποφόλης που τους χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της ERCP σε συνεχή έγχυση.



Γράφημα 6. Προποφόλη που χορηγήθηκε με έγχυση (σε mg/kg/h)

Δ2.3.3. Διάρκεια ERCP σε λεπτά (min)

Μελετήσαμε αν υπάρχει διαφορά ως προς τη χρονική διάρκεια ανά ασθενή των επεμβάσεων και κατά συνέπεια της χορήγησης προποφύλης ανάμεσα στις τρεις ομάδες παράγοντας που ίσως να επηρέαζε τη συνολικά χορηγηθείσα προποφύλη και τα συμπεράσματα μας.

Ο **πίνακας 22** που ακολουθεί δείχνει τη μέση τιμή, την τυπική απόκλιση, τη διάμεση τιμή, την ελάχιστη και μέγιστη τιμή της χρονική διάρκεια της ERCP σε λεπτά/ανά ασθενή και στο σύνολο του δείγματος των ασθενών σε κάθε μια από τις τρεις ομάδες.

Πίνακας 22. Διάρκεια επεμβάσεων σε λεπτά(min)

Ομάδα	Αριθμός (N)	Μέση Τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ομάδα R	57	26,42	15,76	21,00	9,00	84,00
Ομάδα F	59	24,25	20,21	18,00	9,00	117,00
Ομάδα P	57	26,79	16,72	21,00	9,00	78,00
Συνολικά	173	25,80	17,63	21,00	9,00	117,00

Kruskal Wallis Test Statistics για τον πίνακα 22

$\chi^2 = 3,756$	df=2	p value=0,153
------------------	------	----------------------

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 22 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των ομάδων ως προς την διάρκεια τους.

Δ2.4. Αιμοδυναμικές Παράμετροι

Δ2.4.1. Μη αιματηρή Συστολική (ΣΑΠ) και Διαστολική (ΔΑΠ) Αρτηριακή Πίεση

α) Πριν την έναρξη και β) Μετά το πέρας της διαδικασίας.

Στους πίνακες 23, 24 και 29 απεικονίζονται συγκεντρωτικά ο αριθμός των ατόμων ανά ομάδα (N), οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις, οι διάμεσες τιμές, οι ελάχιστες και μέγιστες τιμές για την μη αιματηρή συστολική (ΣΑΠ) και τη διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση πριν την έναρξη και μετά το πέρας της διαδικασίας αντίστοιχα.

Δ2.4.1.α.

Πίνακας 23. Μη αιματηρή Συστολική (ΣΑΠ) και Διαστολική (ΔΑΠ) Αρτηριακή Πίεση Πριν

Ομάδα		ΣΑΠ	ΔΑΠ
Ομάδα R	N	57	57
	Μέση τιμή	144,56	80,39
	Τυπική απόκλιση	18,24	13,19
	Διάμεση τιμή	142,00	80,00
	Ελάχιστη τιμή	107,00	47,00
	Μέγιστή τιμή	184,00	121,00
Ομάδα F	N	59	59
	Μέση τιμή	143,02	78,46
	Τυπική απόκλιση	21,03	11,59
	Διάμεσος	142,00	79,00
	Ελάχιστη τιμή	99,00	53,00
	Μέγιστή τιμή	196,00	106,00
Ομάδα P	N	56	56
	Μέση τιμή	145,64	79,80
	Τυπική απόκλιση	19,42	11,86
	Διάμεσος	145,00	80,00
	Ελάχιστη τιμή	106,00	43,00
	Μέγιστή τιμή	213,00	101,00
Αποτελέσματα του τεστ Kruskal Wallis	p value	0,671	0,633
	df	2	2
	χ^2	0,797	0,914

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 23 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των τριών ομάδων στην συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση πριν την έναρξη της διαδικασίας.

Δ2.4.1.β.

Πίνακας 24. Μη αιματηρή Συστολική (ΣΑΠ) και Διαστολική (ΔΑΠ) Αρτηριακή Πίεση Μετά

Ομάδα		ΣΑΠ	ΔΑΠ
Ομάδα R	N	57	57
	Μέση τιμή	127,95	74,53
	Τυπική απόκλιση	18,19	12,77
	Διάμεσος	127,00	75,00
	Ελάχιστη τιμή	87,00	35,00
	Μέγιστή τιμή	167,00	103,00
Ομάδα F	N	58	58
	Μέση τιμή	122,62	71,86
	Τυπική απόκλιση	20,30	12,74
	Διάμεσος	120,50	72,00
	Ελάχιστη τιμή	74,00	39,00
	Μέγιστή τιμή	186,00	97,00
Ομάδα P	N	56	56
	Μέση τιμή	129,73	74,52
	Τυπική απόκλιση	20,95	12,92
	Διάμεσος	125,00	70,50
	Ελάχιστη τιμή	93,00	32,00
	Μέγιστή τιμή	178,00	103,00
Αποτελέσματα του τεστ Kruskal Wallis	p value	0,220	0,504
	df	2	2
	χ^2	3,029	1,372

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 24 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των τριών ομάδων στην συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση μετά το πέρας της διαδικασίας.

Δ2.4.2. Καρδιακή Συχνότητα (HR)

Στον **πίνακα 25** παρουσιάζονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της καρδιακής συχνότητας πριν την έναρξη της ERCP και ανά 3 λεπτά κατά τη διάρκεια της, καθώς και το μέγεθος του δείγματος για κάθε μέτρηση (αριθμός ασθενών) και συγκεντρωτικά στον **πίνακα 29** για την κάθε ομάδα

Πίνακας 25. Καρδιακή Συχνότητα (HR).

ΧΡΟΝΟΣ Λεπτά επέμβασης	ΟΜΑΔΑ					
	Ομάδα R		Ομάδα F		Ομάδα P	
	Μέση Τιμή ± Τυπ.Απόκλισης	Αριθμός (N)	Μέση Τιμή ± Τυπ.Απόκλισης	Αριθμός (N)	Μέση Τιμή ± Τυπ.Απόκλισης	Αριθμός (N)
Πριν	80,67±17,09	57	78,27±16,00	59	77,11±14,21	56
3	77,96±16,28	57	77,47±14,94	59	78,46±13,54	57
6	83,18±17,29	57	79,93±15,66	58	83,95±14,78	57
9	82,37±15,58	57	79,19±14,66	59	85,70±14,17	57
12	84,75±16,42	53	80,68±14,20	53	84,56±15,43	54
15	86,44±14,96	45	83,00±14,12	44	82,96±17,50	49
18	87,65±13,17	37	82,48±14,50	33	85,24±12,93	41
21	88,00±12,09	34	82,57±12,95	23	85,91±13,82	32
24	80,90±24,93	29	80,16±23,59	19	87,54±13,81	26
27	89,46±10,40	24	85,23±13,70	13	89,62±13,83	21
30	89,05±11,46	20	84,33±14,39	12	86,74±14,53	19
33	87,67±11,65	15	86,20±16,46	10	83,75±11,58	16
36	90,83±12,10	12	86,50±15,14	10	81,58±13,03	12
39	95,00±19,99	10	82,71±13,43	7	79,40±10,56	10
42	77,75±30,46	8	77,75±30,46	6	81,78±11,21	9
45	92,50±16,26	8	84,00±11,26	6	81,63±15,69	8
48	92,25±18,76	8	85,67±12,79	6	80,57±8,90	7
51	85,50±11,84	6	80,67±13,97	6	81,00±6,89	5

54	87,60±11,78	5	80,17±14,05	6	81,00±5,43	5
57	88,00±12,25	4	78,80±16,50	5	82,25±4,79	4
60	81,33±4,04	3	85,00±16,87	4	75,25±2,22	4
63	79,00±5,66	2	88,25±14,03	4	77,75±6,65	4
66	75,00	1	77,00±11,14	3	76,50±6,56	4
69	77,00	1	75,00±12,77	3	75,25±6,65	4
72	74,00	1	75,00±13,23	3	74,25±5,97	4
75	74,00	1	78,00±9,54	3	70,00	1
78	76,00	1	78,50±6,36	2	70,00	1
81	73,00	1	80,00±8,49	2	.	0
84	72,00	1	74,50±3,54	2	.	0
87	.	0	70,00±5,66	2	.	0
90	.	0	69,00±1,41	2	.	0
93	.	0	73,00	1	.	0
96	.	0	73,00	1	.	0
99	.	0	72,00	1	.	0
102	.	0	68,00	1	.	0
105	.	0	73,00	1	.	0
108	.	0	68,00	1	.	0
111	.	0	67,00	1	.	0
114	.	0	66,00	1	.	0
117	.	0	69,00	1	.	0

Εφαρμόζοντας στον πίνακα 25 General Linear Model για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά**, ως προς την καρδιακή συχνότητα των ασθενών πριν και τις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας τους κατά τη διάρκεια της ERCP, ανάμεσα στις 3 ομάδες.

($f=0.180$, $df=2$, $p \text{ value} = 0.836$)

Δ2.5. Παράμετρος Αναπνευστικής Λειτουργίας

Δ2.5.1. Αναπνευστική Συχνότητα (Respiratory Rate).

Στον πίνακα 26 παρουσιάζονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της αναπνευστικής συχνότητα RR (αναπνοών ανά λεπτό όπως αυτές μετρούταν με την πληθυσμογραφία εμπέδησης) πριν την έναρξη της ERCP και ανά 3 λεπτά κατά τη διάρκεια της καθώς και το μέγεθος του δείγματος για κάθε μέτρηση (αριθμός ασθενών). και συγκεντρωτικά στον πίνακα 29 για την κάθε ομάδα

Πίνακας 26. Αναπνευστική Συχνότητα (RR).

ΧΡΟΝΟΣ Λεπτά επέμβασης	ΟΜΑΔΑ					
	Ομάδα R		Ομάδα F		Ομάδα P	
	Μέση Τιμή ± Τυπ.Απόκλιση	Αριθμός (N)	Μέση Τιμή ± Τυπ.Απόκλιση	Αριθμός (N)	Μέση Τιμή ± Τυπ.Απόκλιση	Αριθμός (N)
Πριν	18,63 ± 5,04	57	17,75 ± 3,82	59	17,95 ± 4,17	57
3	15,60 ± 5,98	57	16,40 ± 5,15	55	18,30 ± 4,93	56
6	16,86 ± 4,80	57	16,71 ± 5,03	58	17,86 ± 6,17	56
9	16,68 ± 5,03	56	16,93 ± 4,96	58	18,88 ± 5,89	56
12	18,57 ± 15,72	53	16,45 ± 5,11	53	17,59 ± 5,41	54
15	17,36 ± 4,91	45	17,00 ± 5,96	43	16,24 ± 6,24	49
18	16,59 ± 3,72	37	17,00 ± 5,47	34	17,78 ± 6,24	40
21	16,03 ± 4,47	34	17,88 ± 5,34	25	18,29 ± 6,28	31
24	16,25 ± 4,52	28	17,28 ± 6,49	18	19,04 ± 4,34	26
27	16,75 ± 5,14	24	16,69 ± 5,78	13	17,90 ± 5,04	21
30	16,45 ± 4,91	20	19,58 ± 6,92	12	18,84 ± 7,73	19
33	18,53 ± 5,46	15	20,80 ± 6,32	10	19,38 ± 7,01	16
36	16,25 ± 4,73	12	20,20 ± 4,59	10	16,50 ± 7,94	12
39	16,70 ± 3,74	10	16,86 ± 2,19	7	17,50 ± 6,31	10
42	17,63 ± 7,33	8	17,33 ± 4,89	6	17,89 ± 4,78	9
45	20,00 ± 6,28	8	21,17 ± 6,59	6	20,25 ± 9,48	8
48	16,75 ± 7,13	8	19,67 ± 7,87	6	19,00 ± 5,63	7
51	18,50 ± 5,09	6	20,67 ± 5,92	6	17,80 ± 4,55	5

54	19,40 ± 1,52	5	19,50 ± 8,96	6	15,60 ± 2,79	5
57	19,50 ± 6,14	4	24,80 ± 6,53	5	15,25 ± 1,71	4
60	20,00 ± 13,89	3	20,00 ± 4,55	4	20,25 ± 8,66	4
63	31,00 ± 1,41	2	21,00 ± 4,24	4	15,25 ± 2,87	4
66	24,00	1	19,67 ± 3,79	3	14,75 ± 2,22	4
69	20,00	1	19,00 ± 4,58	3	18,75 ± 3,59	4
72	28,00	1	20,67 ± 3,51	3	16,50 ± 2,65	4
75	26,00	1	21,33 ± 2,31	3	17,00	1
78	28,00	1	28,50 ± 7,78	2	19,00	1
81	25,00	1	23,50 ± 2,12	2	.	0
84	24,00	1	21,50 ± 2,12	2	.	0
87	.	0	18,00 ± 0,00	2	.	0
90	.	0	18,00 ± 4,24	2	.	0
93	.	0	25,00	1	.	0
96	.	0	16,00	1	.	0
99	.	0	18,00	1	.	0
102	.	0	22,00	1	.	0
105	.	0	16,00	1	.	0
108	.	0	17,00	1	.	0
111	.	0	20,00	1	.	0
114	.	0	21,00	1	.	0
117	.	0	19,00	1	.	0

Εφαρμόζοντας στον πίνακα 26 General Linear Model για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά**, ως προς την αναπνευστική συχνότητα των ασθενών πριν και τις μεταβολές της αναπνευστικής συχνότητας τους και κατά τη διάρκεια της ERCP, ανάμεσα στις 3 ομάδες.

($f=0.860$, $df=2$, $p \text{ value} = 0.434$)

Δ2.5.2. Κορεσμός περιφερικού αίματος σε οξυγόνο (SpO₂) μετρούμενος με το παλμικό οξύμετρο

Στον **πίνακα 27** παρουσιάζονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση του κορεσμού σε Οξυγόνου μετρούμενο με το παλμικό οξύμετρο (SpO₂), πριν την έναρξη της ERCP και ανά 3 λεπτά κατά τη διάρκεια της, καθώς και το μέγεθος του δείγματος για κάθε μέτρηση (αριθμός ασθενών) και συγκεντρωτικά στον **πίνακα 29** για την κάθε ομάδα.

Πίνακας 27. Κορεσμός περιφερικού αίματος σε Οξυγόνο (SpO₂)

ΧΡΟΝΟΣ Λεπτά επέμβαση ς	ΟΜΑΔΑ					
	Ομάδα R		Ομάδα F		Ομάδα P	
	Μέση Τιμή ± Τυπ. Απόκλιση	Αριθμός (N)	Μέση Τιμή ± Τυπ. Απόκλιση	Αριθμός ς (N)	Μέση Τιμή ± Τυπ. Απόκλιση	Αριθμός (N)
Πριν	97,65±1,54	57	97,61±1,65	59	97,39±1,82	57
3	98,98±1,65	57	97,71±3,13	59	99,12±0,98	57
6	98,11±3,00	57	97,17±5,12	59	98,81±1,76	57
9	98,05±3,72	57	96,56±13,02	59	98,70±1,67	57
12	98,34±2,19	53	98,04±2,71	53	98,87±1,06	54
15	96,17±14,66	46	98,40±1,58	43	98,34±2,37	47
18	95,97±16,10	38	98,68±1,17	34	98,88±1,35	41
21	98,89±1,57	35	98,48±1,23	25	98,88±0,98	32
24	98,64±1,42	28	98,67±1,64	18	99,04±1,04	26
27	98,46±2,36	24	98,77±1,30	13	98,90±1,30	21
30	98,95±1,05	20	97,92±1,31	12	98,79±1,32	19
33	98,93±1,33	15	98,20±1,75	10	98,56±2,00	16
36	99,08±0,90	12	97,60±1,84	10	99,00±1,48	12
39	98,80±0,92	10	97,86±1,86	7	98,90±1,37	10
42	98,75±1,28	8	97,50±1,87	6	98,89±1,27	9
45	99,00±1,41	8	98,00±1,10	6	98,75±1,75	8
48	98,88±1,36	8	98,50±0,55	6	98,86±1,77	7
51	98,50±1,64	6	97,83±1,47	6	98,60±2,07	5
54	98,80±1,64	5	97,67±1,86	6	98,80±1,64	5
57	98,25±1,71	4	98,60±0,89	5	97,75±1,89	4
60	99,33±0,58	3	97,50±2,38	4	98,00±1,41	4

63	99,00	1	97,50±1,73	4	98,00±2,16	4
66	99,00	1	98,33±0,58	3	98,25±0,96	4
69	99,00	1	98,33±0,58	3	98,25±0,96	4
72	99,00	1	98,67±0,58	3	98,00±1,41	4
75	99,00	1	98,67±0,58	3	99,00	1
78	99,00	1	99,500,71±	2	99,00	1
81	99,00	1	99,00	1	.	0
84	99,00	1	98,50±0,71	2	.	0
87	.	0	99,00	1	.	0
90	.	0	99,0±1,41	2	.	0
93	.	0	100,00	1	.	0
96	.	0	98,00	1	.	0
99	.	0	98,00	1	.	0
102	.	0	100,00	1	.	0
105	.	0	100,00	1	.	0
108	.	0	100,00	1	.	0
111	.	0	100,00	1	.	0
114	.	0	99,00	1	.	0
117	.	0	99,00	1	.	0

Εφαρμόζοντας στον πίνακα 27 General Linear Model για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά**, ως προς τον κορεσμό σε Οξυγόνο, μετρούμενο με το παλμικό οξύμετρο (SpO₂), ανάμεσα στις 3 ομάδες (f=1.407, df=2, **p value = 0.260**),

Δ2.6. Παράμετρος αξιολόγησης Βάθους Καταστολής

Διφασματικός Δείκτης (Bispectral Index) (BIS)

Εξετάσαμε αν οι τρεις ομάδες διέφεραν διεπεμβατικά στις τιμές του Διφασματικού Δείκτη (BIS) ως ένδειξη του βάθους αναισθησίας. Στον πίνακα 28 παρουσιάζονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για τις τιμές του Διφασματικού δείκτη (BIS) πριν την έναρξη της καταστολής και ανά 3 λεπτά κατά τη διάρκεια της ERCP, καθώς και το μέγεθος του δείγματος για κάθε μέτρηση (αριθμός ασθενών). και συγκεντρωτικά στον πίνακα 29 για την κάθε ομάδα

Πίνακας 28. Διφασματικός Δείκτης (BIS)

ΧΡΟΝΟΣ Λεπτά επέμβασης	ΟΜΑΔΑ					
	Ομάδα R		Ομάδα F		Ομάδα P	
	Μέση Τιμή ± Τυπ. Απόκλιση	Αριθμός (N)	Μέση Τιμή ± Τυπ. Απόκλιση	Αριθμός (N)	Μέση Τιμή ± Τυπ. Απόκλιση	Αριθμός (N)
Πριν	97,51±1,04	57	97,37±1,16	59	97,58±0,73	57
3	60,44±21,41	57	58,44±21,00	59	59,51±19,99	57
6	51,16±16,96	57	51,56±17,91	59	51,37±16,79	57
9	48,16±15,83	57	53,54±15,17	59	49,42±16,08	57
12	50,96±13,00	53	56,32±14,52	53	49,11±19,65	54
15	47,72±15,62±	46	53,79±14,73	42	50,80±16,43	49
18	52,73±14,98±	37	53,91±12,27	33	48,63±14,27	40
21	57,06±14,83	34	49,25±12,83	24	50,59±14,28	32
24	53,18±15,27	28	51,67±10,86	18	53,65±18,01	26
27	51,42±13,99	24	50,62±11,79	13	51,76±17,86	21
30	45,42±13,73	19	48,75±8,76	12	50,58±13,53	19
33	52,00±16,00	15	49,60±14,95	10	49,94±10,92	16
36	47,83±19,70	12	56,90±12,85	10	50,08±16,50	12
39	42,50±11,52	10	51,00±15,19	7	48,89±18,35	9
42	48,13±17,34	8	50,00±21,74	6	44,56±11,23	9
45	41,75±9,81	8	38,83±10,83	6	45,75±13,32	8
48	43,50±17,19	8	46,67±13,57	6	43,57±14,15	7

51	40,00±7,29	6	49,67±14,67	6	52,40±17,17	5
54	37,40±8,44	5	45,50±14,38	6	41,40±7,83	5
57	42,25±6,85	4	52,60±20,27	5	47,50±5,00	4
60	41,67±3,51	3	56,75±18,57	4	64,67±11,37	3
63	53,50±12,02	2	48,75±9,39	4	60,33±13,50	3
66	39,00	1	53,33±12,34	3	53,00±9,17	3
69	52,00	1	54,00±13,45	3	63,33±6,43	3
72	35,00	1	58,67±7,57	3	60,33±12,42	3
75	38,00	1	63,00±16,00	3	.	
78	35,00	1	56,50±19,09	2	.	
81	42,00	1	45,50±19,09	2	.	
84	68,0±	1	39,50±7,78	2	.	
87	.		74,00±14,14	2	.	
90	.		60,00±16,97	2	.	
93	.		40,00	1	.	
96	.		39,00	1	.	
99	.		59,00	1	.	
102	.		68,00	1	.	
105	.		52,00	1	.	
108	.		32,00	1	.	
111	.		43,00	1	.	
114	.		56,00	1	.	
117	.		48,00	1	.	

Εφαρμόζοντας στον πίνακα 28 General Linear Model για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις διαπιστώνουμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά, στις τιμές του Διφασματικού δείκτη (BIS) πριν την έναρξη της καταστολής και ανά 3 λεπτά κατά τη διάρκεια της ERCP ανάμεσα στις 3 ομάδες και συνεπώς **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο βάθος αναισθησίας** ανάμεσα στις 3 ομάδες.

($f=0.248$, $df=2$, $p\text{ value}=0.782$)

Δ2.4-6. Πίνακας 29 : Συγκεντρωτικά Μέση Τιμή ± Σταθερή Απόκλιση

για τις παραμέτρους:

- Μη αιματηρή Συστολική Αρτηριακή Πίεση πριν και μετά την ERCP (ΣΑΠ)
- Μη αιματηρή Διαστολική Αρτηριακή Πίεση πριν και μετά την ERCP (ΔΑΠ)
- Καρδιακή Συχνότητα (HR),
- Αναπνευστική Συχνότητα (RR),
- Κορεσμό του περιφερικού αίματος σε Οξυγόνου SpO₂
- Διφασματικό Δείκτη (Bispectral Index: BIS)

	Ομάδα Ρεμιφεντανίλης (R)	Ομάδα Φεντανύλης (F)	Ομάδα Εικονικού Φαρμάκου (P)	Επίπεδο σημαντικότητας
ΣΑΠ (mmHg) πριν ERCP	144,56 ± 18,24	143,02 ± 21,03	145,64 ± 19,42	0,671
ΣΑΠ (mmHg) μετά ERCP	127,95 ± 18,19	122,62 ± 20,30	129,73 ± 20,95	0,220
ΔΑΠ (mmHg) πριν ERCP	80,39 ± 13,19	78,46 ± 11,59	79,42 ± 11,86	0,633
ΔΑΠ (mmHg) μετά ERCP	74,53 ± 12,77	71,86 ± 12,74	74,52 ± 12,92	0,504
HR (σφίξεις ανά λεπτό) κατά τη διάρκεια της ERCP	91 ± 12	86 ± 15	81 ± 13	0.836
RR (αναπνοές ανά λεπτό) κατά τη διάρκεια της ERCP	16 ± 5	20 ± 5	16 ± 8	0.434
SpO₂ κατά τη διάρκεια της ERCP	99 ± 0.9	98 ± 1.8	99 ± 1.5	0.260
BIS κατά τη διάρκεια της ERCP	48 ± 19.7	57 ± 12.8	50 ± 16.5	0.782

Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς την αρτηριακή πίεση συστολική και διαστολική πριν ή μετά την ERCP, την καρδιακή συχνότητα, την αναπνευστική συχνότητα, τις τιμές του Διφασματικού Δείκτη BIS.

Δ2.7. Παρεμβάσεις για την διόρθωση διαταραχών αερισμού ή οξυγόνωσης

Δ2.7.1 Αριθμός των ατόμων στους οποίους απαιτήθηκε παρέμβαση.

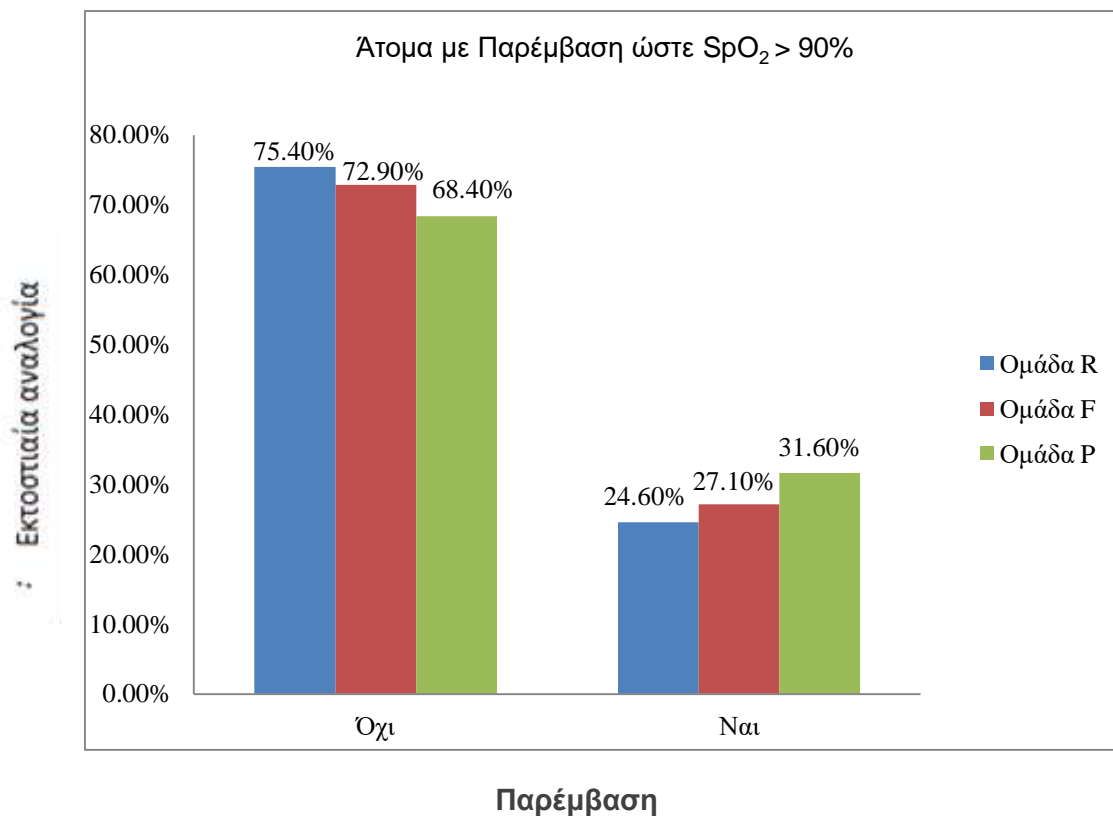
Στον πίνακα 30 φαίνεται ο αριθμός των ατόμων στους οποίους απαιτήθηκε κάποια μορφής παρέμβαση για την διόρθωση είτε διαταραχών του αερισμού είτε της πτώσεις του κορεσμού σε οξυγόνο μετρούμενο με το παλμικό οξύμετρο ($SpO_2 < 90\%$) στις τρεις ομάδες.

Πίνακας 30. Αριθμός ασθενών στους οποίους απαιτήθηκε παρέμβαση ή όχι ανά ομάδα για την διόρθωση διαταραχών αερισμού ή οξυγόνωσης

		ΟΜΑΔΑ			Συνολικά	
		Ομάδα R	Ομάδα F	Ομάδα P		
Παρέμβαση	Όχι	Αριθμός	43	43	39	125
		%	75,4%	72,9%	68,4%	72,3%
	Ναι	Αριθμός	14	16	18	48
		%	24,6%	27,1%	31,6%	27,7%
Συνολικά		Αριθμός	57	59	57	173
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 30 τη δοκιμασία Chi-Square Test διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** όσο αφορά των αριθμό των ατόμων στους οποίους απαιτήθηκε παρέμβαση μεταξύ των ομάδων, (Γράφημα 7)

(**p value= 0.698**, $df=2$, $\chi^2=0.718$).



Γράφημα 7. Ποσοστά επί της 100 των ασθενών στους οποίους απαιτήθηκε κάποιας μορφής παρέμβαση σε κάθε ομάδα.

Δ2.7.2. Αριθμός παρεμβάσεων συνολικά ανά άτομο που απαίτησε παρέμβαση.

Στη συνέχεια επιλέγοντας μόνο τα άτομα που απαίτησαν κάποια παρέμβαση εξαιτήσαμε τον αριθμο των παρεμβάσεων συνολικά για κάθε μια ομάδα (Πίνακας.31)

Πίνακας 31. Αριθμός των παρεμβάσεων ανα άτομο που απαίτησε παρέμβαση, σε κάθε μια ομάδα.

Ομάδα	Αριθμός (N)	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ομάδα R	14	1,43	0,76	1,00	1,00	3,00
Ομάδα F	16	2,06	1,69	1,00	1,00	6,00
Ομάδα P	18	1,06	0,24	1,00	1,00	2,00
Συνολικά	48	1,50	1,13	1,00	1,00	6,00

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 31 Kruskal-Wallis Test για να συγκρίνουμε τις μέσες τιμές και Median test για να συγκρίνουμε τις διάμεσες τιμές βρίσκουμε ότι **υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** ως προς των αριθμό των παρεμβάσεων μεταξύ των ομάδων.

Kruskal-Wallis Test: **p value= 0.029**, df=2, $\chi^2=7.07$

Median test: **p value= 0.035**, df=2, $\chi^2=6.72$

Συγκεκριμένα **στη ομάδα της Φεντανύλης** στα άτομα που χρειάστηκε παρέμβαση **απαιτήθηκαν περισσότερες παρεμβάσεις** προκειμένου να επιτευχθεί διατήρηση της μερικής πίεσης οξυγόνου SpO₂ σε τιμές μεγαλύτερες του 90%.

Δ2.8. Αριθμός ασθενών που εμφάνισαν Αντίδραση (βήχα ή κίνηση) και Αριθμός αντιδράσεων ανά κάθε ασθενή με αντίδραση

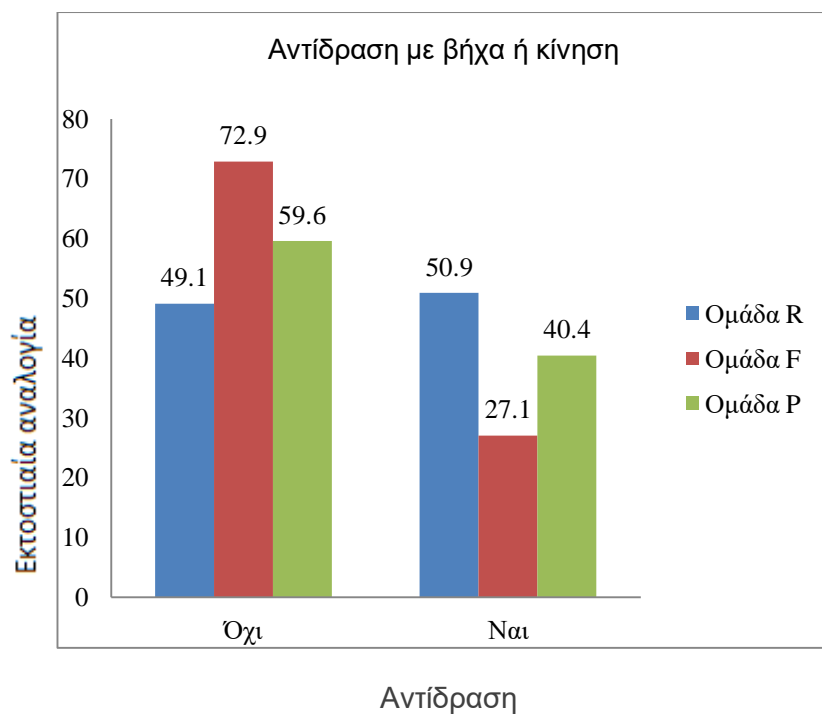
Εξετάζοντας τον αριθμό των ατόμων που αντέδρασαν με βήχα ή κίνηση κατά τη διάρκεια της επέμβασης διαπιστώσαμε ότι στην ομάδα της Ρεμιφεντανίλης R εμφάνισαν αντίδραση 29 άτομα (ποσοστό 50,9% από τα άτομα της ομάδας), στην ομάδα της Φεντανύλης F 16 άτομα (ποσοστό 27,1% από τα άτομα της ομάδας), και στην ομάδα των εικονικών φαρμάκων P 23 άτομα (ποσοστό 40,4% από τα άτομα της ομάδας) (πίνακας 32, γράφημα 8).

Πίνακας 32. Αριθμός ατόμων που εμφάνισαν Αντίδραση ή όχι ανά ομάδα

			ΟΜΑΔΑ			Συνολικά
			Ομάδα R	Ομάδα F	Ομάδα P	
Αντίδραση	Όχι	Αριθμός	28	43	34	105
		%	49,1%	72,9%	59,6%	60,7%
	Ναι	Αριθμός	29	16	23	68
		%	50,9%	27,1%	40,4%	39,3%
Συνολικά		Αριθμός	57	59	57	173
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 32 τη δοκιμασία Chi-Square Tests διαπιστώνουμε ότι **υπάρχει στατιστικά σημαντική** διαφορά μεταξύ των ομάδων στον αριθμό των ατόμων που εμφάνισαν αντίδραση **.(p value= 0.032, df=2, $\chi^2=6.90$).**

Πράγματι **στην Ομάδα της φεντανύλης F τα άτομα στην πλειοψηφία τους (72,9%) δεν αντέδρασαν** με βήχα ή κίνηση κατά τη διάρκεια της ERCP έναντι των άλλων δυο, που σχεδόν οι μισοί είχαν κάποιας μορφής αντίδραση. (γράφημα 8).



Γράφημα 8. Ποσοστά επί της 100 των ασθενών που αντέδρασαν είτε με βήχα είτε με κίνηση σε κάθε ομάδα

Στην συνέχεια επιλέγοντας μόνο αυτούς που Αντέδρασαν σε κάθε ομάδα θα εξετάσουμε αν διαφέρει και ο αριθμός των αντιδράσεων -βήχας ή κίνηση- ανά κάθε ασθενή με αντίδραση (πίνακας 33).

Πίνακας 33. Αριθμός αντιδράσεων ανά ομάδα για τους ασθενείς N που εμφάνισαν αντίδραση

Ομάδα	Αριθμός (N)	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ομάδα R	29	1,72	0,80	2,00	1,00	4,00
Ομάδα F	16	1,31	0,48	1,00	1,00	2,00
Ομάδα P	23	1,65	0,83	1,00	1,00	3,00
Συνολικά	68	1,60	0,76	1,00	1,00	4,00

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 33 Kruskal-Wallis Test για να συγκρίνουμε τους μέσους όρους και Median test για να συγκρίνουμε τις διάμεσες τιμές βρίσκουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** ως προς των αριθμό των αντιδράσεων ανά κάθε ασθενή με αντίδραση (στους 68 ασθενείς που εμφάνισαν αντίδραση) ανάμεσα στις τρεις ομάδες.

Kruskal-Wallis Test: **p value= 0.239**, df=2, $\chi^2=2.86$

Median test: **p value= 0.295**, df=2, $\chi^2=2.44$

Δ2.9. Γνωσιακή λειτουργία

Η επίδραση των χορηγούμενων φαρμάκων στη γνωσιακή λειτουργία των ασθενών αποτελούσε δευτερεύοντα στόχο της μελέτης μας. Αυτή αξιολογήθηκε συγκρίνοντας τις τιμές του MINI MENTAL STATE TEST στις τρεις ομάδα 1) πριν την έναρξη της διαδικασίας 2) στα 30 λεπτά μετά το τέλος της ERCP και 3) στο 60 λεπτά μετά το τέλος της ERCP.

Δ.2.9.1. Σκορ Mini Mental State Test πριν

Στους πίνακες 34 και 37 που ακολουθεί παρουσιάζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση, η διάμεση τιμή, η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή για το συνολικό σκορ του Mini Mental Test πριν την έναρξη της διαδικασίας.

Πίνακας 34. Συνολικό σκορ του Mini Mental State Test πριν.

Ομάδα	Αριθμός (N)	Μέση Τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ομάδα R	57	21,86	2,65	23,00	14,00	25,00
Ομάδα F	59	22,19	2,14	23,00	15,00	25,00
Ομάδα P	57	22,39	2,41	23,00	14,00	25,00
Συνολικά	173	22,14	2,40	23,00	14,00	25,00

Kruskal Wallis Test Statistics για τον πίνακα 34

$\chi^2 = 1,271$	df = 2	p value = 0,530
------------------	--------	------------------------

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 34 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των ομάδων ως προς το συνολικό σκορ στην γνωσιακή δοκιμασία του Mini Mental State Test πριν την επέμβαση .

Δ2.9.2. Σκορ Mini Mental State Test 30 λεπτά μετά το τέλος της ERCP.

Στους πίνακες 35 και 37 που ακολουθεί παρουσιάζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση, η διάμεση τιμή, η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή για το συνολικό σκορ του Mini Mental Test (για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτό) στα 30 λεπτά μετά το τέλος της ERCP.

Πίνακας 35. Συνολικό σκορ του Mini Mental State Test στα 30 λεπτά μετά το τέλος της ERCP.

Ομάδα	Αριθμός (N)	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ομάδα R	56	22,09	4,19	23,00	8,00	25,00
Ομάδα F	58	23,00	2,14	24,00	17,00	25,00
Ομάδα P	57	23,02	2,12	24,00	16,00	25,00
Συνολικά	172	22,70	2,99	24,00	0,00	25,00

Kruskal Wallis Test Statistics για τον πίνακα 35

$\chi^2 = 0.954$	df = 2	p value = 0,621
------------------	--------	------------------------

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 35 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των ομάδων ως προς το συνολικό σκορ στην γνωσιακή δοκιμασία του Mini Mental Test στα 30 λεπτά μετά το τέλος της ERCP.

Δ2.9.3. Σκορ Mini Mental State Test 60 λεπτά μετά το τέλος της ERCP.

Στους πίνακες 36 και 37 που ακολουθεί παρουσιάζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση, η διάμεση τιμή, η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή για το συνολικό σκορ του Mini Mental State Test στα 60 λεπτά μετά το τέλος της ERCP.

Πίνακας 36. Συνολικό σκορ του Mini Mental State Test στα 60 λεπτά μετά το τέλος της ERCP.

Ομάδα	Αριθμός (N)	Μέση Τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ομάδα R	11	23.18	1.94	24.00	19.00	25.00
Ομάδα F	9	23.11	1.76	24.00	20.00	25.00
Ομάδα P	8	24.00	1.41	25.00	22.00	25.00
Συνολικά	28	23.39	1.73	24.00	19.00	25.00

Kruskal Wallis Test Statistics για τον πίνακα 36.

$\chi^2 = 1.809$	$df = 2$	p value = 0.405
------------------	----------	------------------------

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 36 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των ομάδων ως προς το συνολικό σκορ στα 60 λεπτά.

Πίνακας 37. Συγκεντρωτικά Βαθμολογία Mini Mental State Test (MMST) πριν και μετά ERCP

	ΟΜΑΔΑ R	ΟΜΑΔΑ F	ΟΜΑΔΑ P	
MMST πριν ERCP ≥ 30 λεπτά*	23 (14 έως 25) (n=57)	23(15 έως 25) (n=59)	23(14 έως 25) (n=57)	p=0.530
MMST 30 λεπτά μετά ERCP**	23μ(8 έως 25) (n=56)	24μ(17 έως 25) (n=58)	24μ(16 έως 25) (n=57)	p=0.621
MMST 60 λεπτά μετά ERCP***	24 (19 έως 25) (n=11)	24 (20 έως 25) (n=9)	25 (22 έως 25) (n=8)	p=0.405
Οι τρεις ομάδες δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του Mini Mental State Test σε καμιά χρονική στιγμή				

Δ2.10. Ποιότητα Ανάνηψης

Η ποιότητα της ανάνηψης, που αποτελούσε και αυτή δευτερεύοντα στόχο της μελέτης μας, αξιολογήθηκε συγκρίνοντας τις βαθμολογίες στις κλίμακες αξιολόγησης του επιπέδου συνείδησης Observer Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S) και Ramsay Sedation Scale - RSS ανάμεσα στις 3 ομάδες.

Δ2.10.1. Observer Assessment of Alertness/Sedation OAAS

Στον **πίνακα 38** (πίνακας διπλής εισόδου) παρουσιάζονται οι απόλυτοι αριθμοί και τα ποσοστά ανα ομάδα για κάθε τιμή της κλίμακας Observer Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S)

Πίνακας 38: Observer Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S)

		Ομάδα				
			R	F	P	Αθροιστικά
OAA/S	3	Αριθμός Ασθενών	0	2	0	2
		% Αναλογία	0,0%	3,4%	0,0%	1,2%
	4	Αριθμός Ασθενών	1	0	1	2
		% Αναλογία	1,8%	0,0%	1,8%	1,2%
	5	Αριθμός Ασθενών	56	57	56	169
		% Αναλογία	98,2%	96,6%	98,2%	97,7%
Σύνολο	Αριθμός Ασθενών	57	59	57	173	
	% Αναλογία	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Εφαρμόζοντας στον πίνακα 38 το Fisher's Exact Test διαπιστώνουμε **ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** ανάμεσα στις 3 ομάδες στις τιμές της κλίμακας OAA/S ($df=4$, $p \text{ value}=0.550$).

Δ2.10.2 Ramsay Sedation Scale.

Στον πίνακα 39 (πίνακας διπλής εισόδου) παρουσιάζονται οι απόλυτοι αριθμοί και τα ποσοστά ανα ομάδα για κάθε τιμή της κλίμακας Ramsay Sedation Scale

Πίνακας 39: Ramsay Sedation Scale

		Ομάδα				
			R	F	P	Σύνολο
RAMSAY	1	Αριθμός Ασθενών	3	0	2	5
		% Αναλογία	5,3%	,0%	3,5%	2,9%
	2	Αριθμός Ασθενών	54	57	55	166
		% Αναλογία	94,7%	96,6%	96,5%	96,0%
	3	Αριθμός Ασθενών	0	2	0	2
		% Αναλογία	0.0%	3,4%	0,0%	1,2%
Σύνολο		Αριθμός Ασθενών	57	59	57	173
		% Αναλογία	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Εφαρμόζοντας στον πίνακα 39 το Fisher's Exact Test διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** ανάμεσα στις 3 ομάδες στις τιμές της κλίμακας αξιολόγησης της καταστολής Ramsay ($df=4$, $p \text{ value} = 0.180$).

Δ2.11. Αξιολόγηση του πόνου

Η αξιολόγηση του πόνου είναι ένας από τους δευτερεύοντες στόχους αυτής της μελέτης

Δ2.11.1. Θεραπευτικές και διαγνωστικές ιατρικές πράξεις που έγιναν κατά την ERCP.

Στον πίνακα 40 απεικονίζονται οι θεραπευτικές και διαγνωστικές παρεμβάσεις που έγιναν κατά την ERCP και από τις οποίες θα μπορούσε να επηρεαστεί το μέγεθος του πόνου στα 30 λεπτά μετά την ERCP καθώς και την ανάγκη για χορήγηση αναλγησίας.

Πίνακας 40. Είδος Ιατρικής Πράξης

Παρέμβαση	Ομάδα R	Ομάδα F	Ομάδα P	Σύνολο
Σφιγκτηροτομή-Αφαίρεση πέτρας	28	26	28	82
Σφιγκτηροτομή-τοποθέτηση stent	23	26	21	70
Σφιγκτηροτομή Σύνολο ανά ομάδα	51	52	49	152
Αφαίρεση ή αλλαγή stent	2	6	6	14
Διαγνωστική	4	1	2	7
Χωρίς Σφιγκτηροτομή Σύνολο ανά ομάδα	6	7	8	21

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 40 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των τριών ομάδων ως προς το είδος της θεραπευτικής ή διαγνωστικής παρέμβασης με ή χωρίς Σφιγκτηροτομή που έγινε κατά την ERCP.

Δ2.11.2. Παρουσία Πόνου 30 λεπτά (30 min) μετά το πέρας της διαδικασίας.

Στον πίνακα 41 απεικονίζονται συγκεντρωτικά ο αριθμός των ατόμων ανά ομάδα (N), οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις, οι διάμεσες τιμές, οι ελάχιστες και μέγιστες τιμές του πόνου [(όπως αυτός μετρήθηκε με την οπτική αναλογική κλίμακα VAS, απεικονιζόμενος σε ευθύγραμμο τμήμα 100 χιλιοστομέτρων (10 εκατοστά του μέτρου =10cm) και ποσοτικοποιούμενος από 0 έως 100], ανά ομάδα.

Πίνακας 41. Πόνος στα 30 λεπτά

Ομάδα	Αριθμός (N)	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ομάδα R	57	25,49	32,05	10,00	0,00	100,00
Ομάδα F	59	12,75	26,15	0,00	0,00	100,00
Ομάδα P	57	22,23	27,40	5,00	0,00	100,00
Συνολικά	173	20,07	28,97	2,00	0,00	100,00

Παρατηρούμε ότι:

ενώ η μέγιστη και ελάχιστη τιμή και για τις τρεις ομάδες είναι 0 και 100 αντίστοιχα η μέση τιμή για την ομάδα της **Ρεμιφεντανίλης** είναι **25,49** και η διάμεση **10**, για δε την ομάδας του **εικονικού φαρμάκου** η μέση τιμή είναι **22,23** και η διάμεση **5**.

Όμως για την ομάδα της φεντανύλης η μέση τιμή είναι **12,75** η δε διάμεση **0**.

Kruskal Wallis Test Statistics για τον πίνακα 41		
$\chi^2 = 10.054$	df = 2	p value = 0.007

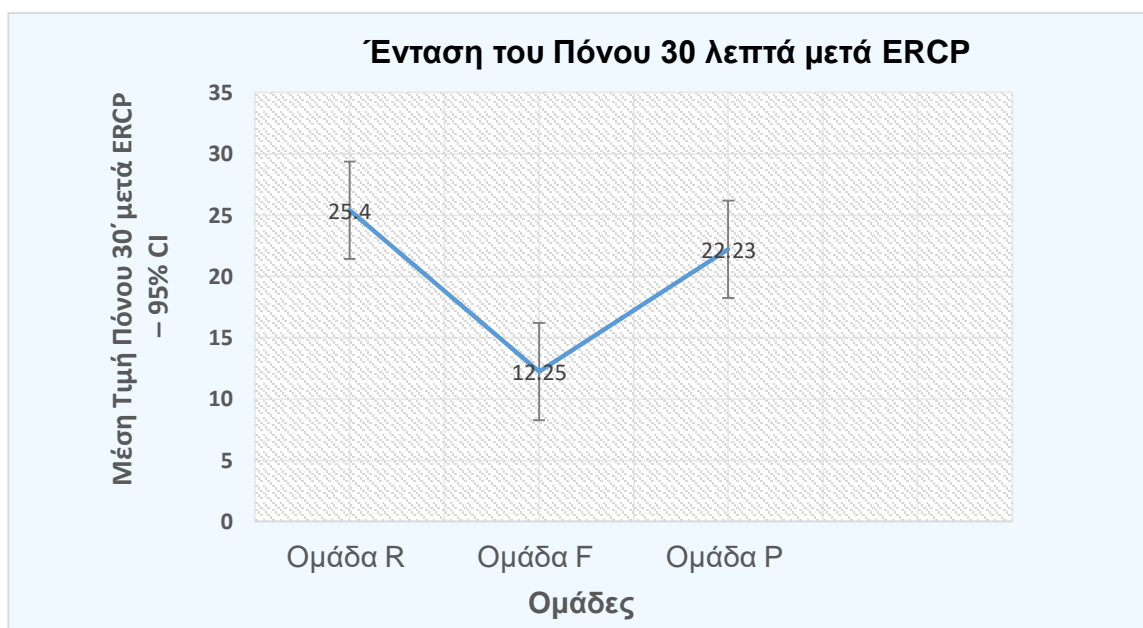
Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 41 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των ομάδων ως προς την ένταση του πόνου 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP. (Επίπεδο σημαντικότητας **p = 0,007**).

Εφαρμόζοντας στην συνέχεια Mann-Whitney Test ανά ζεύγη βρίσκουμε ότι:
 η **Ομάδα F** διαφέρει στατιστικά σημαντικά από τις άλλες δύο ομάδες R και P
 ως προς την ένταση του πόνου 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP
 (πίνακας 42, σχήμα 12).

Πίνακας 42. Σύγκριση των ομάδων ανά ζεύγη ως προς την ένταση του πόνου

	Ομάδα R vs Ομάδα F	Ομάδα R vs Ομάδα P	Ομάδα F vs Ομάδα P
Mann-Whitney U	1199,50	1563,00	1232,00
Wilcoxon W	2969,50	3216,00	3002,00
Z	-2,868	-0,359	-2,675
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,004	0,720	0,007

[vs από το versus (συγκρινόμενη με)]



Σχήμα 12. Απεικονίζεται με διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval (CI)] 95% η ένταση του πόνου 30 λεπτά μετά από την ERCP για τις τρεις ομάδες.

Δηλαδή βρίσκουμε ότι **οι ασθενείς της ομάδας της Φεντανύλης (Ομάδα F) εμφάνισαν σημαντικά λιγότερο πόνο** από τους ασθενείς των ομάδων της Ρεμιφεντανίλης (Ομάδα R) και του εικονικού φαρμάκου (Ομάδα P) 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP.

Δ2.11.3. Ανάγκη για Αναλγησία στα 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP.

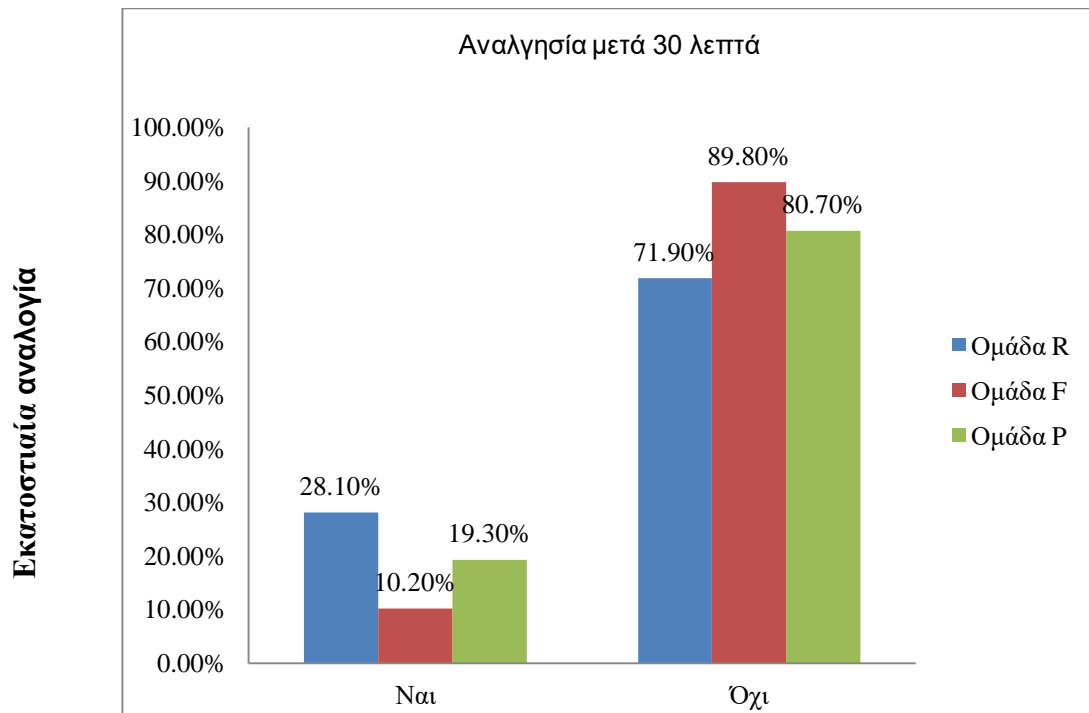
Στον **πίνακα 43** αναφέρονται οι ασθενείς στους οποίους χρειάστηκε να χορηγηθεί αναλγησία όταν αξιολογήθηκε ο πόνος τους 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP, εκείνοι που δεν χρειάστηκε να λάβουν αναλγησία, σε απόλυτους αριθμούς και σε εκατοστιαία αναλογία (%) για κάθε μια από τις τρεις ομάδες και για το σύνολο του δείγματος (173 ασθενείς).

Πίνακας 43. Αναλγησία στα 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP

			Αναλγησία μετά 30 λεπτά		Σύνολο
			Ναι	Όχι	
Ομάδα	Ομάδα R	Αριθμός Ασθενών	16	41	57
		% Αναλογία	28,1%	71,9%	100,0%
	Ομάδα F	Αριθμός Ασθενών	6	53	59
		% Αναλογία	10,2%	89,8%	100,0%
	Ομάδα P	Αριθμός Ασθενών	11	46	57
		% Αναλογία	19,3%	80,7%	100,0%
Σύνολο		Αριθμός Ασθενών	33	140	173
		% Αναλογία	19,1%	80,9%	100,0%
p = 0,049					

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 43 το Chi-Square Tests διαπιστώνουμε ότι υπάρχει **στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των ομάδων ως προς το ποσοστό των ατόμων που πήραν ή όχι παυσίπονο 30 λεπτά μετά την ERCP. Παρατηρούμε ότι στην *Ομάδα F της φεντανύλης απαιτήθηκε να χορηγηθεί παυσίπονο σε μικρότερο ποσοστό ασθενών από τι στις άλλες δύο ομάδες* (Ομάδα R της ρεμιφεντανίλης και Ομάδα P του εικονικού φαρμάκου). (**γράφημα 9**)

(**p value =0.049**, df =2, $\chi^2=6.021$)



Γράφημα 9. Αναλγησία 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP.

Δ2.12. Εμφάνιση ναυτίας είτε εμέτου

Δύο ασθενείς από την ομάδα της ρεμιφεντανίλης R, τέσσερεις από την ομάδα της φεντανύλης F και δύο από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου P παρουσίασαν ναυτία. Δύο ασθενείς της ομάδας της ρεμιφεντανίλης R, και ένας από την ομάδα της φεντανύλης F έκαναν εμετό. (πίνακας 44)

Πίνακας 44. Εμφάνιση ναυτίας ή εμέτου ανά ομάδα

	Ομάδα R 57 άτομα	Ομάδα F 59 άτομα	Ομάδα P 57 άτομα
Ναυτία	2	4	2
Έμετο	2	1	0
Σύνολο	4	5	2
% αναλογία ανά ομάδα	7%	8,4%	3,5%

Διαπιστώνουμε ότι οι ασθενείς που έλαβαν **μόνο προποφόλη** για καταστολή εμφάνισαν **σε πολύ λιγότερο ποσοστό** ναυτία ή έμετο.

Δ2.13. Ικανοποίησης των Ασθενών και του Ενδοσκόπου.

Η αξιολόγηση της ικανοποίησης των Ασθενών και του Ενδοσκόπου είναι δευτερεύοντες στόχοι αυτής της μελέτης

Η ικανοποίηση ασθενούς και ενδοσκόπου αξιολογούνταν με την χρήση μιας κλίμακας VAS 0 mm έως 100 mm.

Δ2.13.1. Ικανοποίηση ασθενών

Στον **πίνακα 45** καταγράφονται οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις, οι διάμεσες τιμές, οι ελάχιστες και μέγιστες τιμές, της βαθμολόγησης της ικανοποίησης από τους ασθενείς, σε κλίμακα 0 έως 100, για κάθε ομάδα ξεχωριστά και για το σύνολο του δείγματος.

Πίνακας 45. Ικανοποίηση ασθενών σε κλίμακα 0 έως 100.

Ομάδα	Αριθμός (N)	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ομάδα R	57	95,40	10,75	100,00	50,00	100,00
Ομάδα F	59	97,19	7,91	100,00	59,00	100,00
Ομάδα P	57	95,07	10,64	100,00	50,00	100,00
Συνολικά	173	95,90	9,82	100,00	50,00	100,00

Kruskal Wallis Test Statistics για τον πίνακα 45

$\chi^2 = 3,615$	df = 2	p value = 0,164
------------------	--------	------------------------

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 45 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** ως προς την ικανοποίηση των ασθενών μεταξύ των ομάδων.

Δ2.13.2. Ικανοποίηση Ενδοσκόπου

Στον πίνακα 46 καταγράφονται οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις οι διάμεσες τιμές, οι ελάχιστες και μέγιστες τιμές της βαθμολογίας της ικανοποίησης από τους ενδοσκόπους σε κλίμακας 0 έως 100, για κάθε ομάδα ξεχωριστά και για το σύνολο του δείγματος.

Πίνακας 46. Ικανοποίηση ενδοσκόπου σε κλίμακας 0 έως 100.

Ομάδα	Αριθμός (N)	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ομάδα R	56	94,68	11,13	99,00	48,00	100,00
Ομάδα F	59	95,89	10,03	100,00	50,00	100,00
Ομάδα P	57	96,28	7,80	100,00	65,00	100,00
Συνολικά	172	95,62	9,70	99,00	48,00	100,00

Kruskal Wallis Test Statistics για τον πίνακα 46

$\chi^2 = 1.724$	$df = 2$	p value = 0.422
------------------	----------	------------------------

Εφαρμόζοντας στον παραπάνω πίνακα 46 τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis διαπιστώνουμε ότι **δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ των ομάδων ως προς την Ικανοποίηση του Ενδοσκόπου.

Ε. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι τρεις ομάδες δεν διέφεραν ως προς το φύλο, την κατάταξη κατά ASA I/ II/ III (πίνακας 16, Γράφημα 1) την ηλικία, τον Δείκτη Μάζας Σώματος (πίνακας 17, Γράφημα 2), την υποκείμενη νόσο [καρκίνος(πίνακες 18, Γράφημα 3) ή ίκτερος (πίνακας 19, Γράφημα 4)].

Όσο αφορά τον πρωταρχικό στόχο της μελέτης μας, η συνολική δόση της προποφόλης (αθροιστικά εφάπαξ και έγχυσης) (πίνακας 20, Γράφημα 5), η δόση που χορηγήθηκε κατά την συνεχή έγχυση (πίνακας 21, Γράφημα 6), η διάρκεια των επεμβάσεων και επομένως και ο χρόνος έγχυσης της προποφόλης (πίνακας 22) ήταν ισότιμα στις τρεις ομάδες.

Αν και οι τρεις ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς το είδος των ιατρικών πράξεων (πίνακας 40), *οι ασθενείς στην ομάδα της Ενδορρινικής Φεντανύλης (F) παρουσίασαν σημαντικά λιγότερο πόνο* (πίνακες 41 και 42, σχήμα 12) και λιγότερα άτομα σε αυτή την ομάδα χρειάστηκαν αναλγησία μετά την επέμβαση σε σχέση με τις δύο άλλες ομάδες της Ρεμιφεντανίλης (R) και του Εικονικού φαρμάκου(P) (πίνακας 43, γράφημα 9). Ναυτία παρουσίασαν δύο ασθενείς στην ομάδα της Ρεμιφεντανίλης, τέσσερεις στην ομάδα της Ενδορρινικής Φεντανύλης και δύο στην ομάδα που έλαβε μόνο Προποφόλη, ενώ εμετό έκαναν δύο από την ομάδα της ρεμιφεντανίλης, ένας από την ομάδα της Ενδορρινικής Φεντανύλης και *κανένας από την ομάδα που έλαβε μόνο Προποφόλη* (πίνακας 44).

Κατά τη διάρκεια της ERCP, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της μη αιματηρής Συστολικής και Διαστολικής αρτηριακής πίεσης πριν και μετά την επέμβαση (πίνακες 23, 24 και 29), στις τιμές της Καρδιακής Συχνότητας (πίνακας 25 και 29), της Αναπνευστικής Συχνότητας (πίνακας 26 και 29), του SpO₂ (πίνακας 27 και 29), και του BIS (πίνακας 28 και 29), ανάμεσα στις τρεις ομάδες.

Ο αριθμός των ατόμων στους οποίους απαιτήθηκε παρέμβαση για την αποκατάσταση και διατήρηση του SpO₂ ≥ 90% δεν διέφερε στις τρεις ομάδες (πίνακας 30, Γράφημα 7).

Ωστόσο, για τα άτομα αυτά που χρειάστηκε να παρεμβούμε για την επαναφορά ή / και την διατήρηση του SpO₂ πάνω από το 90%, στην ομάδα της φεντανύλης F απαιτήθηκε μεγαλύτερος αριθμός παρεμβάσεων ανά άτομο (πίνακας 31).

Ο αριθμός των ασθενών που αντέδρασε με βήχα ή κίνηση κατά την διάρκεια της ERCP (πίνακας 32, γράφημα 8) *διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Συγκεκριμένα στην ομάδα που χορηγήθηκε Ενδορρινική Φεντανύλη (F),*

στατιστικά σημαντικά μικρότερος αριθμός ασθενών αντέδρασε κατά την διάρκεια της επέμβασης, σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες.

Οι τρεις ομάδες δεν παρουσίασαν διαφορές στις τιμές του Mini Mental Test σε καμιά χρονική στιγμή (πίνακες 34, 35, 36 και 37).

Στα 30 λεπτά μετά τη διακοπή των εγχύσεων προποφόλης, ρεμιφεντανίλης ή εικονικού φαρμάκου, όλοι οι ασθενείς είχαν πετύχει τις μέγιστες τιμές στις κλίμακες αξιολόγησης της ανάνηψης Ramsay και OAAS εκτός από δύο (2) ασθενείς: έναν (1)

στην ομάδα της ρεμιφεντανίλης που πετύχει τη μέγιστη τιμή στην κλίμακα Ramsay

στα 60 λεπτά και έναν (1) στην ομάδα της Ενδορρινικής Φεντανύλης που χρειάστηκε 120 λεπτά για να φθάσει τις μέγιστες τιμές και στις δύο κλίμακες Ramsay και OAAS. (πίνακες 38 και 39).

Τέλος η ικανοποίηση τόσο των ασθενών, όσο και των ενδοσκοπών ήταν όμοια και στις τρεις ομάδες (πίνακες 45 και 46).

ΣΤ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ευρήματα της συγκεκριμένης διατριβής αποδεικνύουν ότι η χορήγηση οπιοειδών είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια της επέμβασης δεν έχει καμία επίδραση στην ολική κατανάλωση προποφόλης, όταν χορηγείται για βαθιά καταστολή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ERCP. Ο χρόνος ανάνηψης και η γνωσιακή λειτουργία ήταν ικανοποιητικές ύστερα από 30 λεπτά για όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς της ομάδας που χορηγήθηκε ενδορρινικά φεντανύλη παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά πόνου συγκρινόμενα με τις άλλες δύο ομάδες. Οι ασθενείς της ομάδας που έλαβαν μόνο προποφόλη παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά ναυτία ή έμετο.

Σε μελέτη του Mazanik και συν,⁽²²⁰⁾ 80 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: στη μια ομάδα οι ασθενείς ρύθμιζαν την καταστολή με προποφόλη και ρεμιφεντανίλη μόνοι τους (κατ'επίκληση καταστολή), ενώ στην άλλη ομάδα η καταστολή ρυθμιζόταν από ειδικευμένο αναισθησιολόγο, αρχικά με χορήγηση φεντανύλης και προποφόλης και εν συνεχεία με συνεχή χορήγηση προποφόλης μέσω αντλίας και bolus δόσεις φεντανύλης πριν τα επώδυνα ερεθίσματα. Το επίπεδο καταστολής εκτιμώνταν κάθε 3 λεπτά. Στόχος αυτής της μελέτης ήταν η εκτίμηση των ζωτικών σημείων του ασθενούς, το ποσό της χορηγούμενης προποφόλης, τα επίπεδα καταστολής και η ικανοποίηση ασθενούς και ενδοσκοπού. Τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν ότι η κατ'επίκληση καταστολή με προποφόλη και ρεμιφεντανίλη είναι ικανοποιητική μέθοδος για καταστολή για ERCP, ενώ στην ομάδα των ασθενών που εφαρμοζόταν κατ'επίκληση από τον ασθενή καταστολή με προποφόλη και ρεμιφεντανίλη για ERCP, απαιτείτο λιγότερη προποφόλη συγκριτικά με την ομάδα που η προποφόλη χορηγούνταν συνεχώς μέσω αντλίας και η φεντανύλη τιτλοποιούνταν από τον υπεύθυνο αναισθησιολόγο.

Οι ασθενείς στη δική μας μελέτη ήταν πολύ βαθιά κατεσταλμένοι καθώς ο υπεύθυνος ενδοσκόπος για την ERCP, απαιτούσε τον ασθενή να αναπνέει μεν ελεύθερα αλλά να είναι πλήρως ακινητοποιημένος. Έτσι, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς ήταν κοιμισμένοι και όχι υπό γενική αναισθησία, η καταστολή που απαιτείτο για να προληφθούν μη ηθελημένες κινήσεις ή βήχας ήταν πολύ βαθιά για να επιτρέψει την κατ'επίκληση από τον ασθενή καταστολή.

Ο Berzin και συν⁽²²¹⁾ το 2009 σχεδίασαν και δημοσίευσαν το 2011, μια προοπτική μελέτη, με στόχο την ανάδειξη ανεπιθύμητων συμβαμάτων σε 528 ασθενείς, που σχετίζονται με την καταστολή κατά τη διάρκεια ERCP, την ανάδειξη των σχετιζόμενων με τον ασθενή ή το είδος της επέμβασης παραγόντων κινδύνου,

καθώς και την ανάδειξη της ικανοποίησης ασθενούς και ενδοσκόπου, όταν η καταστολή εφαρμοζόταν από ειδικευμένο αναισθησιολόγο. Ανεπιθύμητα συμβάματα κατά τη διάρκεια της ERCP θεωρήθηκαν η εμφάνιση υποξίας ($SpO_2 < 85\%$) οποιασδήποτε διάρκειας, αερισμός με μάσκα, μη προγραμματισμένη ενδοτραχειακή διασωλήνωση, υπόταση ($BP < 90 \text{ mmHg}$) που απαιτήθηκε χορήγηση αγγειοσυσπαστικών, καρδιακή αρρυθμία ($HR > 120$ ή < 60 σφίξεις/λεπτό) που χρειάστηκε θεραπεία, ή πρόωρη λήξη της επέμβασης λόγω ανεπιθύμητων συμβαμάτων από την καταστολή. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η φυσική ταξινόμηση κατά ASA, αποτελεί παράγοντα που προδιαθέτει για εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβαμάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα. Αναφέρουν, επίσης, ότι ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα σε σχέση με την εμφάνιση επιπλοκών από το αναπνευστικό σύστημα.

Στη δική μας μελέτη δεν παρουσιάστηκε σε κανένα ασθενή αρρυθμία κατά τη διάρκεια της επέμβασης που να χρειάστηκε παρέμβαση. Όμως, στη δική μας μελέτη δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς κατηγορίας μεγαλύτερης από III κατά ASA. Επιπρόσθετα, το αέριο εμφύσησης ήταν αέρας και όχι CO_2 το οποίο προδιαθέτει στην εμφάνιση αρρυθμιών. Ακόμη, υπήρχαν περιπτώσεις που ο ενδοσκόπος χορηγούσε βουτυλσκοπολαμίνη για να διευκολυνθεί στην επέμβαση, που μείωνε τις πιθανότητες ανίχνευσης βραδυκαρδίας. Τα επεισόδια υποξίας και αναπνευστικής καταστολής αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με χειρισμούς απελευθέρωσης του αεραγωγού, με αύξηση της εισπνεόμενης συγκέντρωσης οξυγόνου και σε μία περίπτωση με αερισμό με κλειστή μάσκα. Καμία ενδοσκόπηση δεν τερματίστηκε πρώιμα ή αναβλήθηκε λόγω υποξίας, αναπνευστικής καταστολής ή άλλων επιπλοκών από το καρδιαγγειακό οφειλόμενων στην χορηγούμενη καταστολή. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, είχαν προοξυγονωθεί με χορήγηση O_2 100% για 5 λεπτά, πριν να τοποθετηθούν στην πλάγια θέση για την ενδοσκόπηση και για αυτό το λόγο αναμένονταν λιγότερες πτώσεις του κορεσμού κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Πιθανολογούμε, πως για τους παραπάνω λόγους τα αποτελέσματα μας, σχετικά με τα ανεπιθύμητα συμβάματα της καταστολής δεν είναι παρόμοια με αυτά της προηγούμενης μελέτης.

Ο Friedrich και συν ⁽¹¹⁾ σχεδίασαν ένα ερευνητικό πρωτόκολλο, με πρωταρχικό σκοπό να αναδείξουν αν το monitoring του τελοεκπνευστικού διοξειδίου

EtCO₂ ελαττώνει την πιθανότητα για εμφάνιση υποξαιμίας κατά τη διάρκεια κολonosκόπησης με καταστολή με προποφόλη. Στηρίχθηκαν στην παραδοχή, ότι η καπνογραφία επιτρέπει τη μέτρηση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου και άρα την πρώιμη ανάδειξη άπνοιας και οδηγεί σε γρήγορη κινητοποίηση για αποκατάσταση του αερισμού. Στη μελέτη τους συμπεριελήφθησαν 533 ασθενείς που ήταν προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε κολonosκόπηση. Τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, στην μία ομάδα εφαρμόστηκε το συμβατικό monitoring, ενώ στην άλλη προστέθηκε στο συμβατικό και καπνογράφος. Συνέκριναν την πιθανότητα εμφάνισης υποξίας (SpO₂<90%) και σοβαρής υποξίας (SpO₂<85%) μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπλέον μελετήθηκαν παράγοντες κινδύνου για υποξαιμία και συγκρίθηκε και η καταστολή που χορηγούνταν από αναισθησιολόγους με αυτή από νοσηλευτές αναισθησιολογικού και με αυτή από τον ενδοσκόπο. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης η πιθανότητα για εμφάνιση υποξαιμίας ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στην ομάδα με την καπνογραφία σε σχέση με την ομάδα με το συμβατικό monitoring. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για υποξία ήταν η ηλικία, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος, το ιστορικό υπνικής άπνοιας, το συμβατικό monitoring, η συνολική δόση προποφόλης και η δόση της κεταμίνης. Οι ασθενείς που έπαιρναν καταστολή από αναισθησιολόγους εμφάνισαν πιο συχνά επεισόδια υποξίας από αυτούς που η καταστολή τους χορηγούνταν από νοσηλευτές ή ενδοσκόπους. Στους ασθενείς που υπεύθυνος της καταστολής ήταν αναισθησιολόγος η καταστολή ήταν βαθύτερη, συνδυασμός φαρμάκων χορηγούνταν συχνότερα και οι δόσεις γενικά ήταν υψηλότερες από αυτές των ασθενών που υπεύθυνος για την καταστολή ήταν νοσηλευτής ή ενδοσκόπος. Η σύσταση των συγγραφέων σχετικά με τη χρήση καπνογραφίας σε καταστολή για κολonosκόπηση, είναι ότι ο καπνογράφος είναι μια απλή και φθηνή συσκευή, που πρέπει να χρησιμοποιείται, καθώς ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης υποξίας κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Στη δική μας μελέτη, κατά τη διάρκεια της ERCP, αν και το monitor που χρησιμοποιούσαμε είχε τη δυνατότητα καπνογραφίας, δεν ήταν εφικτή η αξιόπιστη μέτρηση του EtCO₂, καθώς το σωληνάκι που συγκεντρώνει τον εκπνεόμενο αέρα μετακινείται πολύ συχνά, από τους χειρισμούς του ενδοσκόπου. Ακόμη η εμφύσηση αέρα από τον ενδοσκόπο για της ανάγκες της επέμβασης τροποποιούσε την σύσταση του ανιχνευόμενου ως εκπνεόμενου από τον καπνογράφο. Η οπτική παρακολούθηση της αναπνοής καθώς και η καταγραφή της αναπνευστικής

συχνότητας με την πληθυσμογραφία εμπέδησης (impedance pneumography), αποδείχθηκαν ικανοποιητικές για το αναπνευστικό monitoring κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης.

Η εμφύσηση κατά τη διάρκεια της ERCP γινόταν με αέρα και λόγω αυτού αναμενόταν μεγαλύτερη διάταση εντέρου και πόνος μετά την επέμβαση. Παρόλα αυτά όλες οι ομάδες εκτέθηκαν στον ίδιο τύπο αερίου για εμφύσηση και από την ίδια ομάδα ενδοσκόπων, και άρα τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα.

Οι χορηγούμενες δόσεις ρεμιφεντανίλης 1μg/kg/h ήταν υποαναλγητικές. Δοκιμές με μεγαλύτερες δόσεις ρεμιφεντανίλης, που είχαν γίνει πριν το σχεδιασμό του πρωτοκόλλου σχετίστηκαν με επεισόδια άπνοιας και υποξίας που απαιτούσαν διακοπές για εφαρμογή χειρισμών αποκατάστασης της οξυγόνωσης. Στη μελέτη μας ακριβώς αυτή η χαμηλή δόση της ρεμιφεντανίλης, ίσως εξηγεί την απουσία επίδρασης της στην απαιτούμενη δόση της προποφόλης.

Σε μελέτη του Moerman και συν, ⁽²²²⁾ οι υψηλότερες δόσεις ρεμιφεντανίλης που προστέθηκαν στην καταστολή με προποφόλη για κολonosκόπηση οδήγησαν σε υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης αναπνευστικής και καρδιαγγειακής καταστολής και πιο αργή ανάνηψη από την καταστολή. Συγκεκριμένα, στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν 50 ασθενείς κατηγορίας I και II κατά ASA, που είχαν προγραμματισθεί να υποβληθούν σε ολική κολonosκόπηση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, που στη μία ομάδα χορηγήθηκε προποφόλη και στην άλλη ομάδα προποφόλη μαζί με ρεμιφεντανίλη 0,1 μg/kg/min (6 μg/kg/h). Μετρήθηκαν μεταβλητές του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού συστήματος πριν την έναρξη της καταστολής και εν συνεχεία κάθε 1 λεπτό. Η ανάνηψη από την αναισθησία εκτιμήθηκε με τη χρήση απλών λεκτικών εντολών και με βάση το Stewart post recovery score. Αξιολογήθηκε, επίσης, η ικανοποίηση των ασθενών με την χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS). Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι ο συνδυασμός προποφόλης και ρεμιφεντανίλης προκάλεσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, καταστολή στο αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Παρά το γεγονός, ότι η προσθήκη ρεμιφεντανίλης μείωσε την ολική κατανάλωση προποφόλης, στην ομάδα της προποφόλης ήταν γρηγορότερη η ανάνηψη από την αναισθησία και μεγαλύτερη η ικανοποίηση των ασθενών. Με βάση αυτά τα δεδομένα, οι συγγραφείς του άρθρου καταλήγουν ότι η προσθήκη ρεμιφεντανίλης στην προποφόλη, κατά τη διάρκεια αυτόματης

αναπνοής, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση δεν πλεονεκτεί από την χορήγηση σκέτης προποφόλης.

Στη δική μας μελέτη, η ενδορρινικά χορηγούμενη φεντανύλη βελτίωσε την ποιότητα της καταστολής, όσον αφορά το ποσοστό των μη ηθελημένων κινήσεων κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης. Επίσης, σχετίστηκε με λιγότερο πόνο μετά την επέμβαση. Στην ομάδα της ενδορρινικής φεντανύλης, ο αριθμός των ασθενών που χρειάστηκαν παρέμβαση για υποαερισμό ή χαμηλό SpO₂ δεν ήταν μεγαλύτερος από τις άλλες ομάδες. Μικρότερες ίσως αρχικές δόσεις EN φεντανύλης όπως 50μg η 100μg ίσως να ήταν επαρκείς να εμποδίσουν τις κινήσεις κατά τη διάρκεια της επέμβασης και τον μετεγχειρητικό πόνο, ιδίως στους μεγαλύτερης ηλικίας και σε πιο ευπαθείς ασθενείς. Αν και όλες οι παρεμβάσεις πραγματοποιούνταν μετά τον καθετηριασμό περιφερικής φλέβας, η φεντανύλη ενδορρινικά μπορεί να χορηγηθεί πριν τη τοποθέτηση φλέβας και να μετριάσει το άγχος του ασθενούς και τον πόνο κατά την φλεβοκέντηση. Αυτό μπορεί να είναι πλεονεκτικό, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για νοσηλεία μιας ημέρας και στους οποίους δεν είναι πάντα εφικτό, να χορηγηθεί προνάρκωση.

Η πλειοψηφία των ασθενών κατάφερε να περατώσει το μετά την επέμβαση Mini Mental Test μέσα στα πρώτα 30 λεπτά μετά την ERCP. Αυτό το χρονικό διάστημα είναι παρεμφερές με το χρόνο που απαιτήθηκε για την ανάνηψη του ασθενούς στην ενδοσκοπική μονάδα που εκτιμήθηκε με το Aldrete score σε μια προηγούμενη μελέτη των Fantì και συν⁽²²³⁾ Η μελέτη αυτή είχε ως στόχο την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και των πιθανών πλεονεκτημάτων, της σε ρουτίνα χρήσης, ενός συστήματος TCI (Target-Controlled Infusion system) για χορήγηση προποφόλης για εισαγωγή και διατήρηση της καταστολής, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ERCP. Συγκεκριμένα σε 205 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ERCP χορηγήθηκε καταστολή με προποφόλη μέσω ενός συστήματος TCI που χειριζόταν ειδικευμένος αναισθησιολόγος. Ο στόχος της συγκέντρωσης προποφόλης στο πλάσμα κυμάνθηκε μεταξύ 2 και 5 μg/ml. Μια bolus δόση φεντανύλης (50-100mcg) χορηγείτο αν σημειώνονταν σημάδια ανεπαρκούς αναλγησίας στο μέγιστο της προκαθορισμένης συγκέντρωσης της προποφόλης. Η τεχνική δυσκολία της επέμβασης καθορίστηκε με μία κλίμακα, που το 1 αντιστοιχούσε σε ήπια δυσκολία και το 5 σε μέγιστη δυσκολία. Η μέση δόση για την προποφόλη ήταν 465 mg και για την φεντανύλη 50 mcg. Η ολική δόση της προποφόλης που χορηγήθηκε και η μέση διάρκεια της ERCP ήταν σχετικές με τη

δυσκολία της ενδοσκόπησης. Δεν παρατηρήθηκε καμία σοβαρή επιπλοκή, ο μέσος χρόνος εξόδου από την ανάνηψη ήταν 31 λεπτά. Ο χρόνος που απαιτείτο για την ανάνηψη δεν επηρεάστηκε από τη δυσκολία της επέμβασης ή την ολική δόση της χορηγούμενης προποφόλης. Το κριτήριο για την έξοδο του ασθενούς ήταν ένα Aldrete score ίσο με 9. Το συμπέρασμα της παραπάνω μελέτης, ήταν πως ένα σύστημα TCI χορήγησης προποφόλης προσφέρει ασφαλή και αποτελεσματική καταστολή κατά τη διάρκεια ERCP.

Το πιο ισχυρό σημείο της μελέτης μας είναι ο σχεδιασμός της. Πρώτον είναι μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με τρεις ομάδες. Δεύτερον είναι ο έλεγχος των ορίων ηλικίας και της φυσικής κατά ASA κατάταξης των ασθενών που επιλέχθηκαν για το δείγμα της μελέτης, καθώς ακραίες τιμές σε αυτές τις μεταβλητές μπορεί να επηρεάσουν τις απαιτήσεις σε προποφώλη και την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβαμάτων κατά την καταστολή. Όμως έχει και μειονεκτήματα. Κατά αρχάς, χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά οπιοειδή τα οποία χορηγήθηκαν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Η χορήγηση, επίσης, του οπιοειδούς κατά τη διάρκεια της ERCP ήταν σε υποαναλγητική δόση. Άρα, είναι εύκολα κατανοητό πως οι δύο ομάδες με τα οπιοειδή δεν είχαν ισοδύναμη αναλγησία. Επίσης υπάρχει μια διχογνωμία σχετικά με την ικανότητα του BIS να μπορεί να διακρίνει το βάθος καταστολής με ακρίβεια. Το να καθοδηγείς το βάθος καταστολής με τις τιμές του BIS και μόνο, είναι υπεραπλουστευμένο. Το Mini Mental Test είναι ένα screening test για γνωσιακή δυσλειτουργία, άρα η πιθανότητα πιο εξειδικευμένα test να αναδείκνυαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Επίσης, επειδή το test πραγματοποιήθηκε και πριν την επέμβαση, υπάρχει η πιθανότητα εκμάθησης του σε κάποιο ποσοστό. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης δεν γινόταν κατά τη διάρκεια της ERCP και άρα δεν είναι ολοκληρωμένα τα στοιχεία για τυχόν ανεπιθύμητες διακυμάνσεις της. Τέλος, η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ένα και μόνο κέντρο και τα αποτελέσματά της δεν μπορούν να γενικευθούν.

Συμπερασματικά, η προσθήκη οπιοειδών πριν ή κατά τη διάρκεια ERCP δεν προσφέρει κλινικά σημαντικά οφέλη, όπως φαίνεται από τη συγκεκριμένη διατριβή. Σε όλες τις ομάδες η ανάνηψη ήταν ταχεία και χωρίς οι ασθενείς να εμφανίζουν γνωσιακή δυσλειτουργία. Τέλος η φεντανύλη όταν χορηγήθηκε ενδορρινικά μείωσε τον πόνο μετά την επέμβαση.

Z. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Z1. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Α΄ Αναισθησιολογική Κλινική
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Διευθυντής: Καθηγήτρια Α.Φασουλάκη
Ταχ. Δ/ση: Βασ. Σοφίας 76, 11528 Αθήνα
Τηλέφωνο: 210 72.86.323, 210 72.86.334
Fax: 210 72.11.007

Συγκατάθεση ασθενούς

Μετά από λεπτομερή περιγραφή και εξήγηση από τον/την υπεύθυνη αναισθησιολόγο δίνω τη συγκατάθεσή μου για να μου χορηγηθεί βαθιά καταστολή προκειμένου να υποβληθώ σε ERCP. Συγκεκριμένα δέχομαι να μου χορηγηθεί το αναισθητικό προποφόλη με ή χωρίς οπιοειδές (ρεμιφεντανίλη ή φεντανύλη), καθώς και ότι άλλο φάρμακο εγκεκριμένο από τον ΕΟΦ κριθεί αναγκαίο, προκειμένου να επιτευχθούν οι κατάλληλες συνθήκες για την ERCP και για την καλύτερη και ασφαλή ανάνηψη.

Επίσης δίνω τη συγκατάθεσή μου για τη συλλογή παραμέτρων και κριτηρίων που θα χρησιμοποιηθούν και θα αναλυθούν για την αξιολόγηση των απαιτούμενων δόσεων των αναισθητικών και κατασταλτικών φαρμάκων, της ποιότητας της καταστολής και της ταχύτητας αφύπνισης, όπως η κλίμακα καταστολής Ramsay και η κλίμακα OAAS (Observer's Assessment of Alertness/Sedation).

Στις παραμέτρους θα συμπεριληφθεί και η δοκιμασία MiniMental που θα γίνεται πριν και μετά την ERCP για την αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας.

Ημερομηνία

Ο/Η ασθενής

Η αναισθησιολόγος

Z2. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

MINI-MENTAL STATE EXAMINATION TEST

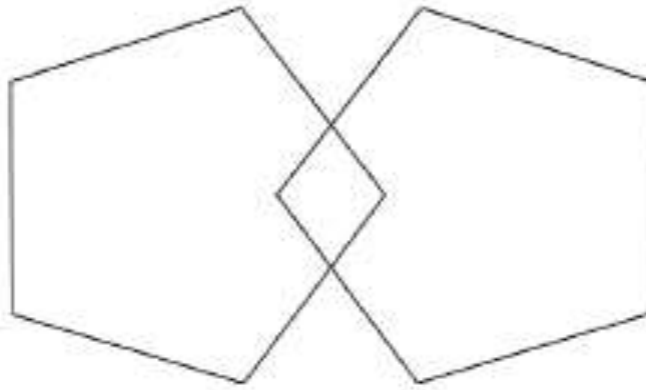
NAME

DATE

GROUP

ORIENTATION (5) What is the:	
-Year	
-Season	
-Date	
-Month	
-Day	
REGISTRATION (3)	
Name 3 objects (1s to say each)	
-βιβλίο	
-λουλούδι	
-πόρτα	
Repeat until the patient learns all 3. Count trials & record	
ATTENTION & CALCULATION (5)	
Serial 7s. 1 point for each correct. Stop after 5 answers	
-93	
-86	
-79	
-72	
-65	
RECALL	
-βιβλίο	
-λουλούδι	
-πόρτα	
LANGUAGE (9)	
-Name a pencil	
-Name a watch	
-Repeat the following: Όχι, αν, και ή, αλλά	
Follow a 3 stage command:	
-Take this paper into your right hand	
-Fold it in half	
-& put it on the floor	
Read & obey the following:	
-Close your eyes	
-Write a sentence	
-Copy a design	

Αφού δώσετε στον ασθενή το χαρτί, επαναλάβετε την εντολή.



Βαθμολογία (ένας βαθμός για κάθε σωστή απάντηση)

TOTAL SCORE	
Assess level of consciousness along a continuum (0-10 cm)	Alert Drowsy Stupor Coma

Z3. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

RAMSAY SCALE

Name **Date** **Group**

Time 30´

1. Patient is anxious and agitated or restless or both	
2. Patient is cooperative, oriented, and tranquil	
3. Patient responds to commands only	
4. Patient exhibits brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus	
5. Patient exhibits a sluggish response to light glabellar tap or loud auditory stimulus	
6. Patient exhibits no response	

Time 60´

1. Patient is anxious and agitated or restless or both	
2. Patient is cooperative, oriented, and tranquil	
3. Patient responds to commands only	
4. Patient exhibits brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus	
5. Patient exhibits a sluggish response to light glabellar tap or loud auditory stimulus	
6. Patient exhibits no response	

Time 120´

1. Patient is anxious and agitated or restless or both	
2. Patient is cooperative, oriented, and tranquil	
3. Patient responds to commands only	
4. Patient exhibits brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus	
5. Patient exhibits a sluggish response to light glabellar tap or loud auditory stimulus	
6. Patient exhibits no response	

Z4. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

THE OBSERVER'S ASSESSMENT OF ALERTNESS/SEDATION (OAAS) SCORE

Responsiveness

Name

Date

Group

Time 30'

-Responds readily to name spoken in normal tone 5	
-Lethargic response to name spoken in normal tone 4	
- Responds only after name is called loudly and/or repeatedly 3	
- Responds only after mild prodding or shaking 2	
- Does not respond to mild prodding or shaking 1	

Time 60'

-Responds readily to name spoken in normal tone 5	
-Lethargic response to name spoken in normal tone 4	
- Responds only after name is called loudly and/or repeatedly 3	
- Responds only after mild prodding or shaking 2	
- Does not respond to mild prodding or shaking 1	

Time 120'

-Responds readily to name spoken in normal tone 5	
-Lethargic response to name spoken in normal tone 4	
- Responds only after name is called loudly and/or repeatedly 3	
- Responds only after mild prodding or shaking 2	
- Does not respond to mild prodding or shaking 1	

Ζ5. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

Αξιολόγηση Πόνου -Ικανοποίησης Ασθενούς (VAS 0-100)

Patient:

Name

date

Group

Pain:

Αξιολόγηση Πόνου

0 _____ 100

Αξιολόγηση Ικανοποίησης Ασθενούς

Overall satisfaction (0-100 mm)

0 _____ 100

Z6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI:

Αξιολόγηση Ικανοποίησης Ενδοσκόπου (VAS 0-100)

Endoscopist :

Overall satisfaction (0-100 mm)

Name

date

Group

0 _____ 100

Η. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βιβλιογραφία

1. American Society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia. October 27, 2004. Available at <http://www.asahq.org/> Accessed: February 15, 2011.
2. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia (Approved by the ASA House of Delegates on October 13, 1999, and amended on October 21, 2014). Available at: <http://www.asahq.org/>. Accessed February 16, 2015
3. Sparks DL, Corssen G, Aizenman B, Black J. Further studies of the neural mechanisms of ketamine induced anesthesia in the rhesus monkey. *Anesth Analg* 1975;54:189-195
4. Hinkelbein J, Lamperti M, Akesson J, Santos J, Costa J, De Robertis E, Longrois D, Novak-Jankovic V, Petrini F, Struys MMRF, Veyckemans F, Fuchs-Buder T, Fitzgerald R. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Jan;35(1):6-24.
5. Martel JP, Barnett SR. Sedation: Definitions and regulations. *Int Anesth Clin* 2015;53(2):1-12
6. Distinguishing monitored anesthesia care (“MAC”) from moderate sedation/analgesia (conscious sedation). Committee of Origin: Economics (Approved by the ASA House of Delegates on October 27, 2004, last amended on October 21, 2009, and reaffirmed on October 16, 2013)
7. Standard for basic anesthetic monitoring. Committee of Origin: Standards and Practice Parameters (Approved by the ASA House of Delegates on October 21, 1986, and last amended on October 20, 2010 with an effective date of July 1, 2011). Available at: http://www.asahq.org. Accessed February 16, 2015
8. Vargo JJ, Zuccaro G Jr, Dumot JA, et al. Automated graphic assessment of respiratory activity is superior to pulse oximetry and visual assessment for the detection of early respiratory depression during therapeutic upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;55:826–831

9. Statement on granting privileges for administration of moderate sedation to practitioners who are not anesthesia professionals. Committee of Origin: Ad Hoc Committee on Credentialing. Committee of Review: Ambulatory Surgical Care (Approved by the ASA House of Delegates on October 25, 2005, and last amended on October 19, 2011). Available at: <http://www.asahq.org>. Accessed February 16, 2015
10. Waugh JB, Epps CA, Khodneva YA. Capnography enhances surveillance of respiratory events during procedural sedation: a meta-analysis. *J Clin Anesth* 2011; 23:189–196
11. Friedrich-Rust M, Welte M, Welte C, Albert J, Meckbach Y, Herrmann E et al. Capnographic monitoring of propofol based sedation during colonoscopy. *Endoscopy* 2014;46:236–244
12. Beitz A, Riphaus A, Meining A, Kronshage T, Geist C, Wagenpfeil S et al. Capnographic monitoring reduces the incidence of arterial oxygen desaturation and hypoxemia during propofol sedation for colonoscopy: a randomized controlled study (colocap study). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1205–1212
13. Ente BH. Current concepts *Hosp Pharm Manage*. 1989;11:6-14
14. The Joint Commission Comprehensive Accreditation and Certification Manual. Available at: <https://e-dition.jcrinc.com/MainContent.aspx>. Accessed August 11, 2014
15. Department of Health and Human Services: Centers for Medicare and Medicaid Services CMS Manual System: Pub. 100-07 State Operations, Provider Certification. Transmittal 59. Clarification of the Interpretive Guidelines for the Anesthesia Services Condition of Participation. May 21, 2010. Available at: <http://www.cms.gov>. Accessed August 11, 2014
16. Anesthesia Quality Institute Quality Metrics for Procedural Sedation. Available at: <http://www.aqihq.org/> Accessed September 25, 2014
17. STANDARDS AND GUIDELINES ASA PHYSICAL STATUS CLASSIFICATION SYSTEM. Developed By: ASA House of Delegates/Executive Committee. Last Amended: October 23, 2019.

18. Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S et al. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:176-182
19. Kulpers JA, Boef F, Olieman W et al. First pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: Assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. *Anesthesiology* 1999;91:1780-1787
20. Chen TL, Ueng TH, Ghen SH et al. Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. *Br J Anaesth* 1995;74:558-562
21. Simons P, Cockshott I, Douglas EJ. Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanesthetic intravenous dose of (14) propofol (Diprivan) to male volunteers. *Postgrad Med J* 1985;61-64
22. Gepts E, Camu F, Cockshott I, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans. *Anesth Analg* 1987;66:1256-1263
23. Schuttler J, Stoeckel H, Schwiden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 1985;61 Suppl 3:53-54
24. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half time in multicompartement pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-341
25. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, et al. "Intravenous anesthetics," in Miller's Anesthesia 7th ed, Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener- Kronish JP, Young WL. Ed Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009. Chapter 26, Intravenous anesthetics; p. 720-728.
26. Kikuchi T, Wang Y, Sato K, Okumura F. In vivo effects of propofol on acetylcholine release from the frontal cortex, hippocampus and striatum studied by intracerebral microdialysis in freely moving rats. *Br J Anaesth* 1998;80:644-648
27. Pain L, Gobaille S, Schleeff C et al. In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. *Anesth Analg* 2002;95:915-919

28. Ceshetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anest Analg* 2002;95:915-919
29. Cohen LB, Delegge MH, Aisenberg J, Brill JV, Inadomi JM, Kochman ML, Piorkowski JD. AGA Institute Review of Endoscopic Sedation. *Gastroenterology* 2007;133:675–701
30. Taylor MB, Grounds RM, Mulrooney PD, Morgan M. Ventilatory effects of propofol during induction of anesthesia: comparison with thiopentone. *Anaesthesia* 1986;41:816-820
31. Jonsson MM, Lindahl SG, Eriksson LI. Effect of propofol on carotid body chemosensitivity and cholinergic chemotransduction. *Anesthesiology* 2005;102:110-116
32. Kondo U, Kim SO, Murray PA. Propofol selectively attenuates endothelium-dependent pulmonary vasodilation in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 2000;93:437-446
33. Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A et al. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients: a comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1988;43(Suppl):25-31
34. Van Aken H, Meinshausen E, Prien T et al. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N₂O in humans. *Anesthesiology* 1988;86:157-163
35. Vermeyen KM, Erpels FA, Janssen LA et al. Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth* 1987;59:1115-1120
36. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology* 1992;76:510-512
37. Beller JP, Pottecher T, Lugnier A et al. Prolonged sedation with propofol in ICU patients: recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth* 1988;61:583-588
38. Smith C, MacEwan A, Jhaveri R. Reduction of propofol Cp₅₀ by fentanyl. *Anesthesiology* 1992;77:A340

39. Miner JR, Gray RO, Bahr J, Patel R, McGill JW. Randomized Clinical Trial of Propofol Versus Ketamine for Procedural Sedation in the Emergency Department. *Acad Emer Med.* 17(6):604-611
40. Stark RD, Binks SM, Dutka VN, O'Connor KM, Arnstein MJ, Glen JB. A review of the safety and tolerance of propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J.* 1985. 61 Suppl 3:152-6
41. Kam PC, Kardon D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701
42. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:990-998
43. Donmez A, Arsian G, Pirat A, Demirhan B. Is pancreatitis a complication of propofol infusion? *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:367-370
44. Valtonen M, Iisalo E, Kanto J, Rosenberg P. Propofol as an induction agent in children: pain on injection and pharmacokinetics. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989 Feb. 33(2):152-5
45. Miner JR, Krauss B. Procedural sedation and analgesia research: state of the art. *Acad Emerg Med.* 2007 Feb. 14(2):170-8
46. Adams HA. Mechanisms of action of ketamine. *Anesthesiol Reanim* 1998;23(3):60-3
47. Kohen MG, Chan SL, Bhargava HN, Trevor AJ. Inhibition of mammalian brain acetylcholinesterase by ketamine. *Biochem Pharmacol* 1974;23:1647-1652
48. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982;56:119-136
49. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981;53:27-30
50. Geisslinger G, Hering W, Thomann P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *Br J Anaesth* 1993;70:666-671

51. White PF, Romero G. Nonopioid intravenous anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, & Stoelting RK (Eds.). *Clinical Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co, 2006
52. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, et al. "Intravenous anesthetics," in: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, associate eds. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, Churchill Livingstone, 2009 p.744-745
53. Corssen G, Reves J, Stanley T. Neuroleptanalgesia and neuroleptanesthesia. In: *Intravenous anesthesia and analgesia*. Philadelphia, Lea & Febiger 1988, p 175
54. Sarma VJ. Use of ketamine in acute severe asthma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:106-107
55. Dolansky G, Hon BA, Shah MD, Rieder MJ. What is the evidence for the safety and efficacy of using ketamine in children? *Paediatr Child Health* 2008;13:307-308
56. Sonntag H, Heiss HW, Knoll D et al. Myocardial perfusion and myocardial oxygen consumption in patients during the induction of anesthesia using dehydrobenzperidol-fentanyl or ketamine. *Z Kreislaufforsch* 1972;61:1092-1105
57. Sussman DR. A comparative evaluation of ketamine anesthesia in children and adults. *Anesthesiology* 1974;40:459-464
58. Friedberg BL. Propofol-ketamine technique. *Aesthetic Plast Surg* 1993;17:297-300
59. Hansen TG. Sedative medication outside the operating room and the pharmacology of sedatives (Review). *Current Opinion Anesthesiology* 2015;28:446-452
60. Becker DE. Pharmacodynamic considerations for moderate and deep sedation. *Anesth Prog* 2012;59:28-42
61. Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR. Drug therapy: current status of benzodiazepines. *N Engl J Med* 1983;309:354-358
62. Barr J, Donner A. Optimal intravenous dosing strategies for sedative and analgesics in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1995;11:827-847
63. Mohler H, Fitchy JM, Rudolph U: A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:2-8

64. Forster A, Juge O, Morel D. Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *Anesthesiology* 1982;56:453-455
65. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62:310-324
66. Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman J, et al. Kinetic and dynamic study of intravenous lorazepam: comparison with intravenous diazepam. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;250:134-140
67. Wright SW, Chudnofsky CR, Dronen SC, et al. Comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med.*1993;22:201-205
68. Arendt RM, Greenblatt DJ, deJong RH et al. In vitro correlates of benzodiazepine cerebrospinal fluid uptake, pharmacodynamics action and peripheral distribution. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;227;98-106
69. White PF, Vasconez LO, Mathes SA,Way WL,Wender LA. Comparison of midazolam and diazepam for sedation during plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1988;81:703-712
70. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology.* 1984;61:27-35
71. Shapiro BA, Warren J, Egol AB et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adults patients in the ICU: An executive summary. *Society of the critical care medicine. Crit Care Med* 1995;23:1596-1600
72. Frolich MA, Burchfield DJ, Euliano TY, Caton D. A single dose of fentanyl and midazolam prior to cesarean section have no adverse neonatal effects. *Can J Anaesth* 2006;53:79-85
73. Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ et al. Pharmacokinetics of midazolam, propofol and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:549-557
74. File SI, Pellow S. Intrinsic actions of the benzodiazepine receptor antagonist Ro15-1788. *Psychopharmacology (Berl)* 1986;88:1-11

75. Klotz U, Kanto J. Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Ro15-1788). Clin Pharmacokinet 1988;14:1-12
76. Fukuda Kazuhiro " Opioids," in Miller's Anesthesia. 7th ed, Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA,Wiener- Kronish JP,YoungWL, associate eds, Philadelphia, Pa: Elsevier, Churchill Livingstone, 2009.
77. Minami M, Satoh M: Molecular biology of the opioid receptors: Structures, functions and distributions. Neurosci Res 1995;23:121-145
78. Avidor Reiss T, Nevo I, Levy R, et al: Chronic opioid treatment induces adenylyl cyclase V superactivation. Involvement of Gbg. J Biol Chem 1996;271:21309-21315
79. Stein C: The control of pain in peripheral tissue by opioids. N Engl J Med 1995;332:1685-1690
80. Hung CF, Tsai CH, Su MJ: Opioid receptor independent effects of morphine on membrane currents in single cardiac myocytes. Br J Anaesth 1998;81:925-931
81. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I. Triple anesthetic combination: propofol-midazolam-alfentanil. Anesth Analg. 1994;78:354-358
82. DionneRA. Differential pharmacology of drugs used for intravenous premedication. JDentRes.1984;63:842-847
83. Plummer JL, Owen H, Ilsley AH, Inglis S: Morfine patient controlled analgesia is superior to meperidine patient controlled analgesia for postoperative pain. Anesthesia. Analgesia 1997;84:794-799
84. Hurley Robert W, Wu Cristopher L. "Acute Postoperative Pain" Chapter 87 in Miller's Anesthesia , Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA,Wiener- Kronish JP,YoungWL,.Ed 7th ed Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009. Table 87-4 p:2766
85. Reiz S, Ahlin J, Ahrenfeldt B, Andersson M, Andersson S: Epidural morphine for postoperative pain relief. Acta Anaesthesiologica Scandinavia 25:111–114, 1981
86. Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία: Κατευθυντήριες οδηγίες Αντιμετώπισης του μετεγχειρητικού πόνου Π. Τζαβέλλας, Χ. Ζολινδάκη, Ε.Χρονά, Α. Παλιγιμέζη.

Available at:[https://anaesthesiology.gr/pages/gr/publications /guidelines /instructions.php](https://anaesthesiology.gr/pages/gr/publications/guidelines/instructions.php)

87. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, et al: Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: A randomized double blind study. *Anesthesiology* 2004; 101:640-646

88. Helm J F, Venu R P, Geenen J E, Hogan W J, Dodds W J, Toouli J, and Arndorfer R C: Effects of morphine on the human sphincter of Odd Gut, *29: 1402-1407*, 198

89. Επαγγελματική Ένωση Γαστρεντερολόγων Ελλάδος: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση καταστολής και αναλγησίας στην ενδοσκόπηση..Γ. Παπαδόπουλος. Σελ 5

90. Amornyotin S. Sedation and monitoring for gastrointestinal endoscopy *World J Gastrointestinal Endoscopy*. 2013; Feb 16; 5(2): 47–55.

91. Wadhwa V., Vargoll J.J. Sedation and Monitoring in Endoscopy. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy (Third Edition)*, 2019

92. . Glass P. SA, Shafer S. L, Reves J.G. “Intravenous Drug Delivery Systems” Chapter 28 in *Miller’s Anesthesia* , Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL., Ed 7th ed Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009. p:845: table 28-6

93. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, et al: Remifentanil versus alfentanil: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 84:821-833, 1996

94. Macintyre PE. Intravenous patient-controlled analgesia: one size does not fit all. *Anesthesiology Clinics of North America* 2005; 23:109-123

95. Alexander-Williams JM, Rowbotham DJ. Novel routes of opioid administration. *Br J Anaesth* 1998;81:3-7

96. Lim CB, Paech MJ, Sunderland VB et al. Pharmacokinetics of nasal fentanyl. *J Pharm Pract Res* 2003;33:59-63

97. Gizurason S. The relevance of nasal physiology to the design of drug absorption studies. *Adv Drug Deliv Rev* 1993;7:329-347

98. Shelley K, Paech MJ. The clinical application of intranasal opioids. *Curr Drug Deliv* 2008;5:55-58
99. Striebel HW, Bonillo B, Schwagmeier R et al. Self-administered intranasal meperidine for postoperative pain management. *Can J Anaesth* 1995;42:271-281
100. Eriksen J1, Jensen NH, Kamp-Jensen M, Bjarnø H, Friis P, Brewster D. The systemic availability of buprenorphine administered by nasal spray. *J Pharm Pharmacol*. 1989;41:803-805
101. Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration opioids for pain management in adults: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2002;46:759-770
102. Dietrich E, Gums JG. Intranasal fentanyl spray: a novel dosage form for the treatment of breakthrough cancer pain. *Annals of Pharmacotherapy* 2012;46(10):1382-1391.
103. Striebel HW, Pommerening J, Rieger A. Intranasal fentanyl titration for postoperative pain management in an unselected population. *Anaesthesia* 1993;48:753–757
104. Toussaint S, Maidl J, Schwagmeier R, Striebel HW. Patient-controlled intranasal analgesia: effective alternative to intravenous PCA for postoperative pain relief. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2000; 47: 299–302.
- 105 Striebel WH, Malewicz J, Hermanns K, Castello R. Intranasal meperidine titration for postoperative pain relief. *Anesthesia & Analgesia*. 1993;76: 1047–1051
- 106.. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ: Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59(2):263-268
107. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L: Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988;150:9-14
108. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, et al. "Intravenous anesthetics," in Miller's *Anesthesia* 7th ed, Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener- Kronish JP, Young WL. Ed Miller's *Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009. Chapter 26, Intravenous anesthetics; p. 751-752.

109. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M: Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996;84:873-881
110. Venn RM, Hell J, Grounds RM: Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000;4:302-308
111. Gertler R, Brown C, Mitchell D, Silvius E. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Bumc Proceedings* 2001;14:13–21
112. Metz SA, Halter JB, Robertson RP. Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine. Selective stimulation of metabolic alpha-adrenergic pathways. *Diabetes* 1978;27:554–562
113. Arian SR, Ebert TJ. The efficacy, side effect, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95:461-466
114. Muller S, Borowics SM, Fortis EA, Stefani LC, Soares G, Maguilnik I, Breyer HP, Hidalgo MP, Caumo W. Clinical efficacy of dexmedetomidine alone is less than propofol for conscious sedation during ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008;67:651–659
115. Bell GD. Preparation, premedication, and surveillance. *Endoscopy* 2004;36: 23-31
116. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002; 96: 1004-1017
117. Faigel DO, Baron TH, Goldstein JL, Hirota WK et al. Guidelines for the use of deep sedation and anesthesia for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;56: 613-617
118. Patel S, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R et al. Deep sedation occurs frequently during elective endoscopy with meperidine and midazolam. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2689-2695
119. ASGE Standards of Practice Committee, Early DS, Lightdale JR, . Vargo II JJ, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Evans JA, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Khashab MA, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. *GIE Journal* 2018;87(2): 327–337

120. Coté CJ, Wilson S. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics* 2006; 118: 2587-2602
121. Al-Sammak Z, Al-Falaki MM, Gamal HM. Predictor of sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography—bispectral index vs clinical assessment. *Middle East J Anesthesiol* 2005; 18: 141-148
122. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005; 95: 434-441
123. Vargo JJ, Zuccaro G Jr, Dumot JA, Shermock KM, Morrow JB, Conwell DL, Trolli PA, Maurer WG. Gastroenterologist administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 8-16
124. Walker JA, McIntyre RD, Schleinitz PF, Jacobson KN, Haulk AA, Adesman P, Tolleson S, Parent R, Donnelly R, Rex DK. Nurse-administered propofol sedation without anesthesia specialists in 9152 endoscopic cases in an ambulatory surgery center. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1744-1750
125. Heuss LT, Schnieper P, Drewe J, Pflimlin E, Beglinger C. Risk stratification and safe administration of propofol by registered nurses supervised by the gastroenterologist: a prospective observational study of more than 2000 cases. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 664-671
126. Rex DK, Overley C, Kinser K, Coates M, Lee A, Goodwine BW, Strahl E, Lemler S, Sipe B, Rahmani E, Helper D. Safety of propofol administered by registered nurses with gastroenterologist supervision in 2000 endoscopic cases. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1159-1163
127. Külling D, Rothenbühler R, Inauen W. Safety of nonanesthetist sedation with propofol for outpatient colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 679-682
128. Sipe BW, Rex DK, Latinovich D, Overley C, Kinser K, Bratcher L, Kareken D. Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 815-825

129. Ulmer BJ, Hansen JJ, Overley CA, Symms MR, Chadalawada V, Liangpunsakul S, Strahl E, Mendel AM, Rex DK. Propofol versus midazolam/fentanyl for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 425-432
130. Yusoff IF, Raymond G, Sahai AV. Endoscopist administered propofol for upper-GI EUS is safe and effective: a prospective study in 500 patients. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 356-360
131. Rex DK, Heuss LT, Walker JA, Qi R. Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 129: 1384-1391
132. Joint statement of a working group from the American College of Gastroenterology (ACG), the American Gastroenterological Association (AGA), and the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE): recommendations on the administration of sedation for the performance of endoscopic procedures. Available at: <http://www.gastro.org/wmspage.cfm?parm1=371>. Accessed March 5, 2008.
133. Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;68:815-826
134. Reimann FM, Samson U, Derad I, et al. Synergistic sedation with low dose midazolam and propofol for colonoscopies. *Endoscopy* 2000; 32:239-44
135. Tohda G, Higashi S, Wakahara S, et al. Propofol sedation during endoscopic procedures: safe and effective administration by registered nurses supervised by endoscopists. *Endoscopy* 2006;38:360-7
136. Vargo JJ, Zuccaro G, Dumot JA, et al. Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. *Gastroenterology* 2002;123:8-16
137. Riphaus A, Stergiou N, Wehrmann T. Sedation with propofol for routine ERCP in high-risk octogenarians: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1957-63

138. Pangman VC, Sloan, J, Guse L. An Examination of Psychometric Properties of the Mini-Mental Status Examination and the Standardized Mini-Mental Status Examination: Implications for Clinical Practice. *Applied Nursing Research* 2000;13: 209–213
139. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental Status Examination: A comprehensive Review. *JAGS* 1992;40: 922–935
140. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198
141. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944
142. Fillenbaum GG, George LK, Blazer DG. Scoring nonresponse on the Mini-Mental State Examination. *Psychol Med* 1988;18:1021-1025
143. Harrell LE, Marson D, Chatterjee A, Parrish JA. The Severe Mini-Mental Status Examination: A New Neuropsychologic Instrument for the Bedside Assessment of Severely Impaired with Alzheimer's Disease. *Alzheimer Dis and Assoc Disord* 2000;14: 168–175
144. Dick JPR, Guiloff RJ, Stewart A et al. Mini-mental state examination in neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:496-499
145. Uhlmann RF, Larson EB. Effect of education on the Mini-Mental State Examination as a screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:876-880
146. Binder EF, Robbins LN. Cognitive impairment and length of hospital stay in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:759-766
147. Brayne C, Calloway P. The association of education and socioeconomic status with the Mini Mental State Examination and clinical diagnosis of dementia in elderly people. *Age Ageing* 1990;19:91-96

148. O'Connor DW, Pollitt PA, Treasure FP et al. The influence of education, social class and sex on Mini-Mental State scores. *Psychol Med* 1989;19:771-77
149. Murden RA, McRae TD, Kaner S et al. Mini-Mental State Exam scores vary with education in blacks and whites. *J Am Geriatr SOC* 1991;39:149-155
150. Fillenbaum GG, Hughes DC, Heyman A et al. Relationship of health and demographic characteristics to Mini-Mental State Examination score among community residents. *Psychol Med* 1988;18:719-726
151. Holzer CE 111, Tischler GL, Leaf PJ et al. An epidemiologic assessment of cognitive impairment in a community population. In: Greenley JR, ed. *Research in Community Mental Health, Vol 4*. London England: JAI Press, 1984, pp 3-32
152. George LK, Landerman R, Blazer -bG et al. Cognitive impairment. In: Robbins LN, Regier DA, eds. *Psychiatric Disorders in America*. New York Free Press, 1991, pp 291-327
153. Folstein MF, Anthony JC, Parhad J, et al. The meaning of cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr SOC* 1985;33:228-235
154. Escobar J, Bumam A, Kamo M et al. Use of the Mini-Mental Status Examination (MMSE) in a community population of mixed ethnicity: Cultural and linguistic artifacts. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:607-614
155. Cavanaugh S, Wettstein RM. The relationship between severity of depression, cognitive dysfunction, and age in medical inpatients. *Am J Psychiatry* 1983;140:495-496
156. Domino KB, Posner KL, Caplan RA et al. Awareness during anesthesia, a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;90:1053-6
157. Monk TG, Saini V, Weldon BC et al. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:4-10
158. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P et al. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000;355:707-11
159. Weber F, Seidl M, Bein T. Impact of the AEP-Monitor/2-derived composite auditory-evoked potential index on propofol consumption and emergence times

during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:277–83

160. Pagel P, Kampine J, Schmeling W et al. Evaluation of myocardial contractility in the chronically instrumented dog with intact autonomic nervous system function: Effects of desflurane and isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:203-210

161. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R et al. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth* 2006;97:85-94

162. Sandin R and Norstrom O. Awareness during total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:782–7

163. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004;99:833–9

164. Myles PS, Williams DL, Hendrata M et al. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10 811 patients. *Br J Anaesth* 2000;84:6–10

165. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C et al. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:20–6

166. Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C et al. Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth Analg* 2005;100:653–61

167. Lubke GH, Kerssens C, Phaf H et al. Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* 1999;90:670–80

168. Myles PS, Symons JA, Leslie K. Anaesthetists' attitudes towards awareness and depth-of-anaesthesia monitoring. *Anaesthesia* 2003;58:11–16

169. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B et al. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices—bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth* 2003;91:329–35

170. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC et al. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001;92:877–81

171. O'Connor MF, Daves SM, Tung A et al. BIS monitoring to prevent awareness during general anesthesia. *Anesthesiology* 2001;94:520–2
172. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:842–8
173. White PF, Ma H, Tang J et al. Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting? *Anesthesiology* 2004;100:811–17
174. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:980–1002
175. Αναστασίου Π, Χορταριά Γ. Το ΗΕΓ, ο διφασματικός δείκτης και το βάθος αναισθησίας. Που βρισκόμαστε σήμερα. *The Greek E-Journal of perioperative medicine* 2003;2:34-59
176. Glass PS, Bloom M, Kearse et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836–47
177. Iselin-Chaves A, Flaishon R, Sebel P et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg* 1998;87:949-55
178. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998;88:25-34
179. Leslie K, Sessler DI, Schroeder M et al. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1995;81:1269–74
180. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H et al. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997;78:180–4

181. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997;87:808–15
182. Liu SS. Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 2004; 101:311–15
183. Pavlin JD, Souter KJ, Hong JY et al. Effects of bispectral index monitoring on recovery from surgical anesthesia in 1,580 inpatients from an academic medical center. *Anesthesiology* 2005;102:566–73
184. Lubke GH, Kerssens C, Gershon RY et al. Memory formation during general anesthesia for emergency cesarean sections. *Anesthesiology* 2000;92:1029–34
185. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363: 1757-1763
186. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. A comparison of the clinical usefulness of three different electroencephalogram monitors: bispectral index, processed electroencephalogram, and Alaris auditory evoked potentials. *Anesth Analg* 2004; 98:1341–5
187. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:145–53
188. Doi M, Gajraj R, Mantzaridis H et al. Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic variables. *Anaesthesia* 1997;52:1048–55
189. East C, Weatherwax K, White W et al. Bispectral (BIS) analysis during cardiopulmonary bypass (CPB): the impact of hypothermia on the hypnotic state [abstract]. *Anesthesiology* 1999;91:A618
190. Vuyk J, Jan Lichtenbelt B, Vieveen J et al. Low Bispectral Index Values in Awake Volunteers Receiving a Combination of Propofol and Midazolam *Anesthesiology* 2004;100:179-81

191. Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN. Closed-loop control of anesthesia using bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 2002;96:67-73
192. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656–659
193. Sohn HY, Ryu JH. Monitored anesthesia care in and outside the operating room. *Korean Journal of Anesthesiology* 2016 Aug;69: 320-326.
194. Cravero JP, Kaplan RF, Landrigan M, Charles O, Coté J. Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures Outside the Operating Room: A Practice of Anesthesia for Infants and Children. (Sixth Edition). 2019;1109-1128.e7
195. Raikhelkar J, Papadacos PJ. Current Sedation Practices in the Intensive Care Unit. *Clinical Applications and Pathophysiology* 2008; 401-409
196. Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:244–251
197. Jenkinson C, Coulter A, Bruster S, Richards N, Chandola T. Patients' experience and satisfaction with Health Care: Results of a questionnaire study of specific aspects of care. *Qual Saf Health Care*. 2003;11:335-339
198. Iftikhar A, Allah N, Shadiullah, K et al. Predictors of patient satisfaction. *Gomal Journal of Medical Sciences* 2011;9: 183-188
199. Rama M, Kanagaluru S. K. A study on the satisfaction of patients with reference to hospital services (2011) *International Journal of Business Economics & Management Research*. 2011;1(3) on line available at: <http://zenithresearch.org.in/>
200. Johanson JF, Cooper G, Eisen G et al. Quality assessment of ERCP. *Gastrointest. Endosc* 2002;56: 165–8
201. Schmitt CM. Patient satisfaction. *Clin. Perspect. Gastroenterol* 1999; 2: 324–8

202. Masci E, Rossi M, Minoli G et al. Patient satisfaction after ERCP for biliary stones: A prospective multicenter study in Lombardy. *Gastroenterology* 2009;24:1510-1515
203. Brotman M, Allen JI, Campbell DR. AGA. Task force on quality in practice. A national overview and implications for GI practice. *Gastroenterology* 2005; 129: 361–369
204. Yacavone RF, Locke GR III, Gostout C et al. Factors influencing patient satisfaction with GI endoscopy. *Gastrointest. Endosc* 2001;53:703–10
205. Jerome H Siegel. *Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography. Technique, Diagnosis and Therapy.* Raven Press 1992
206. Neuhaus H. Endoscopic and percutaneous treatment of difficult bile duct stones. *Endoscopy* 2003;35(51):S31-S34
207. Dumonceau JM, Heresbach D, Deviere J et al. Biliary stents: models and methods for endoscopic stenting, ESGE Technology Review. *Endoscopy* 2011;43:1-10
208. Rustagi T, Aslanian HR. Endoscopic management of biliary leaks after laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(8):674-8
209. Adler JM, Gardner TB. Endoscopic Therapies for Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017;62(7):1729-37
210. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *NEJM* 1996;335:909-18
211. Vaira D, D' Anna L, Ainley C et al. Endoscopic sphincterotomy in 1000 consecutive patients. *Lancet* 1989;19;2(8660):431-4
212. Kalaitzis J, Vezakis A, Fragulidis G et al. Effects of endoscopic sphincterotomy on biliary epithelium. A case-control study. *WJG* 2012. 28;18(8):94-99
213. Fanti L, Testoni PA. Sedation and analgesia in gastrointestinal endoscopy: what's new? *World J Gastroenterol* 2010;16:2451–2457

214. Lee CK, Lee S-H, Chung IK, et al. Balanced propofol sedation for therapeutic GI endoscopic procedures: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2011;73:206–214
215. Angsuwatcharakon P, Rerknimitr R, Ridtitid W. Cocktail sedation containing propofol versus conventional sedation for ERCP: a prospective, randomized controlled study. *BMC Anesthesiol* 2012;12Εικόνα 5:20
216. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992;74:539–541
217. Ewalenko P, Janny S, Dejonckheere M, et al. Antiemetic effect of sybhypnotic doses of propofol after thyroidectomy. *Br J Anaesth* 1996;77:463–467
218. Bo LL, Bai Y, Bian J-J, et al. Propofol vs traditional sedative agents for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2011;17:3538–3543
219. Garewal D, Powell S, Milan SJ, et al. Sedative techniques for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD007274
220. Mazanikov M, Udd M, Kylanpa L, et al. Patient-controlled sedation with propofol and remifentanil for ERCP: a randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2011;73:260–266
221. Berzin TM, Sanaka S, Barnett SR, et al. A prospective assessment of sedation-related adverse events and patient and endoscopist satisfaction in ERCP with anesthesiologist-administered sedation. *Gastrointest Endosc* 2011;73:710–717
222. Moerman AT, Struys M, Vereecke HE, et al. Remifentanil used to supplement propofol does not improve quality of sedation during spontaneous respiration. *J Clin Anesth* 2004;16:237–243
223. Fanti L, Agostini M, Casati A, et al. Target-controlled propofol infusion during monitored anesthesia in patients undergoing ERCP. *Gastrointest Endosc* 2004;60:361–366

**Θ. ΚΑΤΑΛΟΓΟΙ ΕΙΚΟΝΩΝ-ΠΙΝΑΚΩΝ-
ΣΧΗΜΑΤΩΝ-ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ**

Θ1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΣΕΛ

Εικόνα 1.	Το συνεχές της καταστολής.....	42
Εικόνα 2.	Πιθανή θέση δέσμευσης της προποφόλης στον υποδοχέα του GABA.....	56
Εικόνα 3	Δεξιό ημισφαίριο εγκεφάλου: Hippocampus:Ιππόκαμπος, orbitofrontaler cortex: προμετωπιαίος λοβός, Nucleus accumbens :Επικληνής πυρήνας.....	57
Εικόνα 4.	Δομή NMDA υποδοχέα.....	62
Εικόνα 5	Υποδοχέας GABA _A Βενζοδιαζεπινών	66
Εικόνα 6	Υποδοχέας των οπιοειδών.....	72
Εικόνα 7	Σημεία δράσης των οπιοειδών.....	73
Εικόνα 8	Συσκευή Ενδορρινικά Χορηγούμενων Οπιοειδών.....	83
Εικόνα 9	Το ερωτηματολόγιο του Mini-Mental State Examination όπως διατυπώθηκε από τους Folstein M.E.& Folstein S.E. το 1975	100
Εικόνα. 10	(A) Narcotrend Monitor (Narcotrend Monitor, Schiller AG, Baar, Switzerland) και (B) BIS-XP Monitor A-2000 (Aspect Medical Inc., Newton, MA, ΗΠΑ)	104
Εικόνα 11:	Φυσιολογική χολαγγειογραφία μετά από έγχυση σκιαγραφικού.....	125
Εικόνα 12:	Σφιγκτηροτόμος με σύρμα κοπής.....	126
Εικόνα 13	Χώρος διενέργειας ERCP στο Χειρουργείο του Αρεταίειου Νοσοκομείου	126
Εικόνα 14:	A: Λιθίαση χοληδόχου πόρου B: Οι λίθοι μετά την αφαίρεση τους στον αυλό του δωδεκαδακτύλου	127
Εικόνα 15	A: Στένωση χοληδόχου πόρου οφειλόμενη σε καρκίνο κεφαλής παγκρέατος B: Τοποθέτηση μεταλλικής αυτοδιατεινόμενης ενδοπρόθεσης δια της στένωσης	127
Εικόνα 16	Αντλία συνεχούς έγχυσης Graseby 3400.....	133
Εικόνα 17	Nichon Kohden, Bedside Monitor, Model BSM- 2301K.....	136
Εικόνα 18	Aspect Medical, BIS View Monitoring System.....	136

Θ2. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ**ΣΕΛ**

Πίνακας 1	Σύγχρονη ταξινόμηση κατά ASA της φυσικής κατάστασης	51-53
Πίνακας 2	Δόσεις ενδοφλέβιων Βενζοδιαπινών ανάλογα με τη χρήση	67
Πίνακας 3	Ταξινόμηση Οπιοειδών.....	71
Πίνακας 4	Προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα μορφίνης για μετεγχειρητική αναλγησία.....	76
Πίνακας 5	Δόσεις οπιοειδών για Καταστολή ή Αναλγησία.....	78
Πίνακας 6	Σύγκριση χορηγούμενων οπιοειδών ενδορρινικώς ή ενδοφλεβίως για αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου	82
Πίνακας 7	Φάρμακα για την καταστολή και την αναλγησία.....	90
Πίνακας 8	Φαρμακολογικό προφίλ φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για ενδοσκοπική καταστολή.....	91
Πίνακας 9	Βαθμολογία ΜΜΣΕ -Εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας.....	98
Πίνακας 10	Υποδείγματα του ερωτηματολογίου του Mini-Mental State Examination στα Ελληνικά.....	101-102
Πίνακας 11	Ramsay Sedation Scale.....	116
Πίνακας 12	Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAAAS).....	118
Πίνακας 13	Ερωτηματολόγιο (Questionnaire) καταγραφής της ικανοποίησης των Masci και συν.....	121
Πίνακας 14	Επιπλοκές ERCP-σφιγκτηροτομής	125

ΠΙΝΑΚΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Πίνακας 15	Αριθμός ασθενών ανά ομάδα και ποσοστά.....	145
Πίνακας 16	Φύλο και κατάταξη κατά ASA I/ II/ III.....	145
Πίνακας 17	Περιγραφικά χαρακτηριστικά βάρος, ύψος, δείκτη μάζας σώματος (BMI), ηλικία.....	147
Πίνακας 18	Αριθμός ατόμων με κακοήθεια.....	149
Πίνακας 19	Αριθμός ατόμων με ίκτερο.....	150
Πίνακας 20	Συνολικά χορηγηθείσα προποφόλη.....	151
Πίνακας 21	Δόση Έγχυση προποφόλης (mg/kg/h).....	152
Πίνακας 22	Διάρκεια επεμβάσεων σε λεπτά(min).....	153
Πίνακας 23	Μη αιματηρή Συστολική (ΣΑΠ) και Διαστολική (ΔΑΠ) Αρτηριακή Πίεση Πριν.....	154
Πίνακας 24	Μη αιματηρή Συστολική (ΣΑΠ) και Διαστολική (ΔΑΠ) Αρτηριακή Πίεση Μετά.....	155

Πίνακας 25	Καρδιακή Συχνότητα (HR).....	156-157
Πίνακας 26	Αναπνευστική Συχνότητα (RR).....	158-159
Πίνακας 27	Κορεσμός περιφερικού αίματος σε Οξυγόνο (SpO2).....	160-161
Πίνακας 28	Διφασματικός Δείκτης (BIS)	162-163
Πίνακας 29	Συγκεντρωτικός Πίνακας ΣΑΠ-ΔΑΠ,HR,RR, SpO2, BIS	164
Πίνακας 30	Αριθμός ασθενών στους οποίους απαιτήθηκε παρέμβαση ή όχι ανά ομάδα για την διόρθωση διαταραχών αερισμού ή οξυγόνωσης	165
Πίνακας 31	Αριθμός των παρεμβάσεων ανά άτομο που απαιτήσε παρέμβαση, σε κάθε μια ομάδα	167
Πίνακας 32	Αριθμός ατόμων που εμφάνισαν Αντίδραση ή όχι ανά ομάδα....	168
Πίνακας 33	Αριθμός αντιδράσεων ανά ομάδα για τους ασθενείς N που εμφάνισαν αντίδραση.....	170
Πίνακας 34	Συνολικό σκορ του Mini Mental State Test πριν	171
Πίνακας 35	Συνολικό σκορ του Mini Mental Test στα 30 λεπτά μετά το τέλος της ERCP	172
Πίνακας 36	Συνολικό σκορ του Mini Mental Test στα 60 λεπτά μετά το τέλος της ERCP	173
Πίνακας 37	Συγκεντρωτικά Βαθμολογία Mini Mental State Test (MMST) πριν και μετά ERCP	173
Πίνακας 38	Observer Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S).....	174
Πίνακας 39	Ramsay Sedation Scale.....	175
Πίνακας 40	Είδος Ιατρικής Πράξης.....	176
Πίνακας 41	Πόνος στα 30 λεπτά.....	177
Πίνακας 42	Σύγκριση των ομάδων ανά ζεύγη ως προς την ένταση του πόνου.....	178
Πίνακας 43	Αναλγησία στα 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP.....	179
Πίνακας 44	Εμφάνιση ναυτίας ή εμέτου ανά ομάδα.....	181
Πίνακας 45	Ικανοποίηση ασθενών σε κλίμακα 0 έως 100.....	182
Πίνακας 46	Ικανοποίηση ενδοσκόπου σε κλίμακα 0 έως 100.....	183

Θ3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

	ΣΕΛ
Σχήμα 1	Δομή της Προποφόλης..... 53
Σχήμα 2	Σχηματική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης της προποφόλης στο αίμα σε συνάρτηση με τον χρόνο..... 55
Σχήμα 3	Δομή της Κεταμίνης..... 60
Σχήμα 4	Στερεοϊσομερή της Κεταμίνης..... 60
Σχήμα 5	Οι Δομές των συχνότερα χρησιμοποιούμενων στην αναισθησία Βενζοδιαζεπινών..... 64
Σχήμα 6	Προσδιορισμός της πορείας της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου που βαθμολογήθηκε με αριθμητική κλίμακα 1- 101 σε ομάδα που έλαβε ενδορρινικά φεντανύλη και σε ομάδα που την έλαβε ενδοφλέβια..... 81
Σχήμα 7	Δομή της Δεξμεδετομιδίνης..... 84
Σχήμα 8	Ο αλγόριθμος της μεταβλητότητας των κυματομορφών στο ΗΕΓράφημα στη διάρκεια του χρόνου..... 108
Σχήμα 9	Ένα παράδειγμα του θεωρήματος Fourier..... 109
Σχήμα 10α και 10β	Παραδείγματα Οπτικοαναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale) και VAS αξιολόγησης της έντασης του πόνου 137
Σχήμα 11	Διάγραμμα ροής ασθενών..... 140
Σχήμα 12	Η ένταση του πόνου στις τρεις ομάδες R,F και P 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP 178

Θ4. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

	ΣΕΛ
Γράφημα 1	Κατάταξη κατά ASA I/ II/ III, Αριθμός ασθενών και Φύλο ανά ομάδα..... 146
Γράφημα 2	Περιγραφικά χαρακτηριστικά βάρος, ύψος, δείκτη μάζας σώματος (BMI), ηλικία, ανά ομάδα..... 148
Γράφημα 3	Αριθμός ατόμων με κακοήθεια και αναλογία % ανά ομάδα..... 149
Γράφημα 4	Αριθμός ατόμων με ίκτερο και αναλογία % ανά ομάδα 150
Γράφημα 5	Συνολικά χορηγηθείσα προποφόλη ανά ομάδα σε mg/kg/h..... 151
Γράφημα 6	Προποφόλη που χορηγήθηκε με έγχυση (σε mg/kg/h)..... 152
Γράφημα 7	Ποσοστά επί της 100 των ασθενών στους οποίους απαιτήθηκε κάποιας μορφής παρέμβαση σε κάθε ομάδα..... 166
Γράφημα 8	Ποσοστά επί της 100 των ασθενών που αντέδρασαν είτε με βήχα είτε με κίνηση σε κάθε ομάδα..... 169
Γράφημα 9	Αναλγησία 30 λεπτά μετά το πέρας της ERCP..... 180

**I. ΑΠΟΔΟΣΗ ΟΡΩΝ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ
- ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΟΡΩΝ**

Aldrete score = Βαθμολογική κλίμακα εκτίμησης της ανάνηψης

American Society of Anesthesiologists = Αμερικανική Αναισθησιολογική Εταιρεία

American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)= Αμερικανική Εταιρεία Ενδοσκοπικής Γαστρεντερολογίας

ASA I/ II/ III = ASA classification = ταξινόμηση κατά ASA της φυσικής κατάστασης

Auditory Evoked Potential (AEP) = Ακουστικά προκλητά δυναμικά

Bispectral Intex System (BIS)= Διφασματικός Δείκτης

Bispectrum= διφασματική ανάλυση

Body Mass Index (BMI) = Δείκτης Μάζας Σώματος

Burst Suppression= καταστολή δυναμικών

Burst Suppression Ratio (BSR) = δείκτης ισοηλεκτρικών καταγραφών στο Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

cAMP= κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη

Context sensitive half time = Ο χρόνος ημίσειας ζωής μιας χημικής ένωσης μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

CardioPulmonary Resuscitation (CPR) = Καρδιοπνευμονική Αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΑ)

Compressed Spectral Array(CSA) = συμπιεσμένη φασματική συστοιχία στην ανάλυση του Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος

Creomorphore= έκδοχο που χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της διαλυτότητα διαφόρων υδατοδιαλυτών φαρμάκων

Cuff = αεροθάλαμος

degrees of freedom (df) = βαθμοί ελευθερίας

density spectral array (DSA)= φασματική συστοιχία ισχύος

Depth of Anesthesia (DoA)= Βάθος Αναισθησίας

Dissociative Anaesthesia = Διαχωριστική Αναισθησία

Effective Dose (ED₅₀) = Διάμεση αποτελεσματική δόση

Electroencephalography (EEG) = ΗλεκτροΕγκεφαλοΓράφημα (ΗΕΓ)

Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP)= Ενδοσκοπική Ανάστροφη Χολαγγειο-παγκρεατογραφία

Electrocardiography (ECG) = ΗλεκτροΕγκεφαλοΓράφημα (ΗΕΓ)

Endoscopic UltraSound (EUS)= Ενδοσκοπικό Υπέρηχο

End Tidal Carbon Dioxide (EtCO₂) =Τελοεκπνευστικό Διοξείδιο του Άνθρακα

Epoch: διάστημα ταινίας Ηλεκτροεγκεφαλογραφύηματος

European Board of Anaesthesiology (EBA) = Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναισθησιολογίας

European Society of Anaesthesiology (ESA) = Ευρωπαϊκή Αναισθησιολογική

F: ομάδα ενδορρινικής φεντανύλης

F: (Από το Fisher) =Μοντέλο κατανομής ανεξάρτητων μεταβλητών στη στατιστική frequency domain analysis = ανάλυση με βάση τη μεταβλητότητα στη συχνότητα εμφάνισης κυμάτων συγκεκριμένου δυναμικού στο Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

GABA: γ-αμινοβουτυρικό οξύ

Gastroenterologist-Directed Propofol (GD-P) = Η χορήγηση προποφόλης από μη αναισθησιολόγο για ενδοσκόπηση πεπτικού.

General Linear Model = Στατιστικό μοντέλο σύνταξης πολλών μοντέλων ανάλυσης εξαρτώμενων μεταβλητών

Group Health Association of America 9 (GHAA-9) =Ένωση Ομάδας Υγείας της Αμερικής 9

Heart Rate(HR)= Καρδιακή Συχνότητα

Hour (h) = ώρα

<http://www.randomizer.org> = ηλεκτρονικού προγράμματος τυχαιοποίησης κατανομής του δείγματος

impedance pneumography= πληθυσμογράφος εμπέδησης

IntraMuscular (IM) = Ενδομυϊκά (EM)

Intranasal (IN) = Ενδορρινικά (EN)

Isolated forearm technique (IFT) = Τεχνική ελέγχου της ύπαρξης εγρήγορσης του ασθενή κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης.

Kd = σταθερά διάστασης

μg = μικρογραμμάριο = 10⁻⁶ γραμμάρια

median frequency= μέση συχνότητα

Middle Latency Auditory Evoked Potential (MLAEP) = ακουστικά προκλητά δυναμικά μέσης λανθάνουσας περιόδου

Mini Mental State Examination Test (MMSE) = Δοκιμασία για διάγνωση Γνωσιακής Ανεπάρκειας

Monitored Anesthesia Care, MAC : Αναισθησιολογική φροντίδα υπό παρακολούθηση

Monitoring = Παρακολούθηση [λέξη που πέρχεται από την ελληνική ρίζα μηνύω, (μυνήτωρ=αυτός που δίνει μήνυμα)]

nanogram (ng)= νανογραμμάριο=10⁻⁹ γραμμάρια

Narcotrend = συσκευή ανίχνευσης του βάθους αναισθησίας

Observer Assessment of Alertness/Sedation scale (OAA/S scale) = κλίμακα αξιολόγησης του επιπέδου συνείδησης

Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (OTFC) = Μέσω του στοματικού βλεννογόνου κιτρική φεντανύλη

P= εικονική ομάδα

Ραρτ =αρτηριακή πίεση

Patient Control Analgesia (PCA)= Αναλγησία Ελεγχόμενη από τον Ασθενή

Patient-Controlled Intra-Nasal Administration (PCINA)= Κατ' επίκληση από τον ασθενή ενδορρινική χορήγηση

Patients state index (PSI) = δείκτης κατάστασης ασθενούς

pH= αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της συγκέντρωσης των κατιόντων υδρογόνου H⁺

pK_a = -log₁₀k_a = Ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της σταθεράς διαστάσεως –ιοντισμού K_a ενός οξέως

Placebo= εικονικό

placebo group= εικονική ομάδα

Postoperative Nausea Vomiting (PONV) = Μετεγχειρητική ναυτία εμετός

power spectrum= φάσματα ισχύος

Procedural sedation and analgesia (PSA) : καταστολή και αναλγησία για ιατρικές παρεμβάσεις

processed electroencephalogram (pEEG) = επεξεργασμένο Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

P value=επίπεδο σημαντικότητας

R=ομάδα ρεμιφεντανίλης

Ramsay Sedation Scale= κλίμακα αξιολόγησης της καταστολής κατά Ramsay

Respiratory Rate (RR)= Αναπνευστική Συχνότητα

screening test = δοκιμασία διαλογής

single-center= ένα κέντρο

spectral edge frequency (SEF) = φάσμα της μέγιστης συχνότητας (εμφάνισης συγκεκριμένων εντάσεων στο Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα)

Spectral Entropy (SE) =: φασματική εντροπία

SpO₂ : κορεσμός περιφερικού του αίματος σε οξυγόνο μετρούμενος με το παλμικό οξύμετρο

Spray= ψεκασμός

Standard Deviation (SD) = τυπική απόκλιση

State and Response Entropy = συσκευή ανίχνευσης βάθους αναισθησίας (δείκτης φασματικής εντροπίας)

Stewart post recovery score= δοκιμασία εκτίμησης της ανάνηψης

Target-Controlled Infusion system (TCI) = Σύστημα Στοχευόμενης- ελεγχόμενης έγχυσης

Test= δοκιμασία

The Joint Commission (TJC) = Επιτροπή που αποσκοπεί στη βελτίωση της ποιότητας και της ασφάλειας των ασθενών αξιολογώντας τους οργανισμούς υγειονομικής περίθαλψης και θέτοντας προδιαγραφές για την παροχή ασφαλέστερης, υψηλότερης ποιότητας και καλύτερης φροντίδας υγείας σε όλες τις βαθμίδες .

time domain analysis= ανάλυση με βάση τη μεταβλητότητα των κυματομορφών του Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος στη διάρκεια του χρόνου

Time maximum (Tmax) = Χρόνος για επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος μιας χορηγούμενης ουσίας

Transthermal Therapeutic System (TTS)= συστήματα διαδερμικής χορήγησης

versus (vs)= συγκρινόμενο με

Visual Analogue Scale (VAS) = Οπτικοαναλογική κλίμακα

Z= στατιστική δοκιμασία για παραμέτρους που ακολουθούν κανονική κατανομή για αποδοχή ή απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης

**ΙΑ. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ -
ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ**

ACEP = American College of Emergency Physicians
ACG= American College of Gastroenterology
AEP= auditory evoked potential
aga= American Gastroenterological Association
ASA = American Society of Anesthesiologists
ASGE= American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BIS= Bispectral Intex System
BMI = Body Mass Index
BSR:= Burst Suppression Ratio
cAMP= κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
CMS = Centers for Medicare and Medicaid Services
CPR= CardioPulmonary Resuscitation
CSA= compressed spectral array
DoA= Depth of Anesthesia
DSA= density spectral array
ED₅₀ = median Effective Dose
EBA = European Board of Anaesthesiology
EEG= Electroencephalography
ERCP= Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography
ESA = European Society of Anaesthesiology
EtCO₂ = End-Tidal Carbon Dioxide
EUS = Endoscopic UltraSound
GABA = Gama AminoButyric Acid
GD-P = Gastroenterologist-Directed Propofol
GHAA-9 = Group Health Association of America 9
H = Hour
HR = Heart Rate
IFT = Isolated Forearm Technique
IM = IntraMuscular
IN = Intranasal
MAC = Monitored Anesthesia Care
MLAEP = Middle Latency Auditory Evoked Potential
MMSE = Mini Mental State Examination Test

NINCDS-ADRDA = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA = N-Methyl-D-Aspartate
OAA/S scale = Observer Assessment of Alertness/Sedation scale
OTFC = Oral Transmucosal Fentanyl Citrate
PCA = Patient Control Analgesia
PCINA = Patient-Controlled Intra-Nasal Administration
pEEG = processed ElectroEncephaloGram
PSA = Procedural Sedation and Analgesia
PSI = Patients State Index
PONV = Postoperative Nausea Vomiting
RR = Respiratory Rate
RSS = Ramsay Sedation Scale
SD = Standard Deviation
SE = Spectral Entropy : φασματική εντροπία
SEF = Spectral Edge Frequency
TCI = Target-Controlled Infusion system
TJC = The Joint Commission
Tmax = Time maximum
TTS = Transthermal Therapeutic System
VAS = Visual Analogue Scale
Vs = versus: συγκρινόμενο με
ΔΑΠ = Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
EM = Ενδομυϊκά
EN = Ενδορρινικά
ΕΣΦ = Ενδοσκοπική ΣΦιγκτηροτομή
ΗΚΓ = ΗλεκτροΚαρδιοΓράφημα
ΗΕΓ = ΗλεκτροΕγκεφαλοΓράφημα
ΗΠΑ = Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΜΑΦ = Μονάδες Αυξημένης Φροντίδας
ΜΕΘ = Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΚΤ = καισαρική τομή
ΣΑΠ = Συστολική Αρτηριακή Πίεση

ΙΒ. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

ORIGINAL ARTICLE

Deep sedation for endoscopic cholangiopancreatography with or without pre or intraprocedural opioids

A double-blind randomised controlled trial

Argyro Fassoulaki, Ioanna Iatrelli, Antonios Vezakis and Andreas Polydorou

BACKGROUND Propofol alone or combined with opioids is considered the drug of choice for sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

OBJECTIVE To investigate the effect of pre or intraprocedural opioids on propofol requirement during deep sedation for ERCP, and on recovery, pain and cognitive function postoperatively.

DESIGN Three-arm, double-blinded randomised controlled trial.

SETTING Aretaieio University Hospital, February 2011 to July 2013.

PATIENTS One hundred and eighty adults aged between 45 and 75 years.

INTERVENTIONS Deep sedation with propofol (target bispectral index 40 to 70) was performed. In the remifentanyl group (R), patients received intranasal placebo before ERCP, and remifentanyl 0.1 ml kg⁻¹ h⁻¹ (concentration 10 mg ml⁻¹) during ERCP. In the fentanyl group (F), patients received intranasal fentanyl 200 µg before ERCP and placebo during ERCP. In the placebo group (P), patients received intranasal placebo before ERCP and placebo during ERCP.

MAIN OUTCOME MEASURES The primary outcome was total propofol requirement. Secondary outcomes were

recovery [assessed using the Ramsay Sedation Scale score and Observer's Assessment of Alertness/Sedation Score (OAAS)] at 30 min; postoperative pain [assessed using a visual analogue pain scale (VAS; 0 to 100 mm)]; and cognitive function [assessed using a MiniMental state test (max. 25 points) 30 min before and 30 min after ERCP].

RESULTS Fifty-seven patients were included in group R, 59 in group F and 57 in group P. Propofol requirements for deep sedation were similar in all groups (13 mg kg⁻¹; $P = 0.97$). Ramsay Sedation Scale scores and OAAS scores were similar in all groups ($P = 0.18$ and $P = 0.55$, respectively). Postoperative median pain VAS differed among the groups ($P = 0.007$): 10 in group R, 0 in group F, five in group P. Cognitive function was high pre and postprocedure (median MiniMental state test 23 to 24) and not different among the groups.

CONCLUSION The addition of pre or intraprocedural opioids had no effect on propofol requirement for deep sedation, but patients who received fentanyl had less minor pain.

TRIAL REGISTRATION Clinicaltrials.gov identifier: NCT01304342.

Published online 15 November 2014

Introduction

Deep sedation or general anaesthesia for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a prerequisite because the procedure is more complex and lasts longer than routine endoscopies such as gastroscopy or colonoscopy. If a technique of deep sedation is chosen, patients breathe spontaneously after administration of sedatives and/or opioids. Deep sedation is needed to prevent

uncontrolled movements and coughing and to increase the patient's comfort. The risks of deep sedation are hypoventilation, hypoxaemia and arterial hypotension.

Propofol used for deep sedation during endoscopy has the advantage of a rapid onset of action, a short duration and easy titration; it has, therefore, improved the conditions

From the Department of Anaesthesiology (AF, II) and Endoscopic Unit, Department of Surgery, Aretaieio Hospital, Athens, Greece (AV, AP)

Correspondence to Argyro Fassoulaki, MD, PhD, DEAA, Department of Anaesthesiology, Aretaieio Hospital, 176 Vassilissis Sofias Ave, 11528 Athens, Greece
Tel: +30 210 9024530; fax: +30 210 9024530; e-mail: fassoula@aretaieio.uoa.gr

0265-0215 Copyright © 2015 European Society of Anaesthesiology. All rights reserved.

DOI:10.1097/EJA.0000000000000187

for ERCP and the quality of recovery.¹⁻³ Furthermore, it has antiemetic properties, which make the drug ideal for ambulant patients.^{4,5} Sedation with propofol compared with traditional sedatives is associated with faster recovery but with similar adverse events when used for ERCP.^{6,7}

Opioids are often administered with propofol for sedation during ERCP with the intention of decreasing propofol requirements. The effect of preprocedural intranasal fentanyl on sedation during ERCP has never been tested. We hypothesised that pre or intraprocedural opioids would decrease propofol requirements during ERCP. The primary aim of our study was to investigate the effect of pre or intraprocedural opioids on propofol requirement during deep sedation for ERCP procedure. Secondly, we aimed to assess the effect of pre or intraprocedural opioids on recovery, early postoperative pain and cognitive function.

Materials and methods

Ethical approval for this study (No. M-18/21-12-2010) was provided by the Institutional Review Board of the Aretaieio Hospital, University of Athens, Greece (Chairperson Prof D Botsis) on 21 December 2010. Written informed consent was obtained from all patients who participated in the study. The study was conducted in the Endoscopy Unit, Aretaieio University Hospital. The first patient entered the study on 1 February 2011 and the last patient on 5 July 2013.

This was a single-centre, placebo-controlled, double-blinded randomised trial with three parallel groups. Adult patients of American Society of Anesthesiologists' (ASA) physical status 1 to 3 aged between 45 and 75 years of either sex scheduled for elective ERCP were eligible to enter the study. Exclusion criteria were chronic pain, sedative, hypnotic, opioid or other analgesic consumption during the last month, allergy to the drugs used in the study protocol and refusal to give written informed consent.

Patients were assigned randomly to the remifentanyl (R), intranasal fentanyl (F) or placebo (P) group. All patients received propofol for sedation. In group R, patients received intranasal placebo before ERCP and a remifentanyl infusion (10 mg ml^{-1}) was administered at a rate of $0.1 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ during ERCP; the infusion of remifentanyl was started 5 min before administration of propofol. In group F, patients received intranasal fentanyl 200 mg before ERCP and a placebo infusion during ERCP; an infusion of 0.9% NaCl was started 5 min before administration of propofol. In group P, patients received intranasal placebo before ERCP and an infusion of 0.9% NaCl was started 5 min before administration of propofol. The intranasal fentanyl or intranasal placebo was administered with the patient in the sitting position.

Randomisation was performed using a research randomiser programme, using 60 sets of numbers and three

numbers per set for a total of 180 patients, keeping each number in a set to remain unique and without sorting the numbers that are generated (<http://www.randomizer.org/>). The random allocation sequence was implemented by an independent endoscopist-surgeon who also prepared the remifentanyl or the 0.9% NaCl infusion in 60-ml syringes and administered the nasal spray according to the order number indicating the group of assignment.

The fentanyl and placebo nasal sprays were in dark bottles similar in appearance, the placebo bottle being filled with 0.9% NaCl by the hospital pharmacy. The label from the intranasal fentanyl spray was removed and both bottles were covered with stickers and coded by the hospital pharmacy. The anaesthesiologists who also assessed and recorded the primary and secondary outcomes, the surgeon-endoscopists, the data analyst and the patient were blinded to the group assignment.

The MiniMental state test was undertaken in all participants before sedation and the ERCP procedure. When patients arrived at the Endoscopy Unit, two cannulae (20-gauge) were inserted in peripheral veins of the right hand and connected via extension tubes to two separate infusion pumps (Graseby 3400; Graseby Medical Ltd., Watford, Herts, UK) for propofol and remifentanyl or placebo infusions. The patient was asked to breathe 100% oxygen for 3 to 5 min via a close-fitting face mask and the nasal treatment was administered according to group assignment. All patients were then placed in the semiprone position required for the ERCP procedure. Monitoring included peripheral oxygen saturation (SpO_2), heart rate (HR), respiratory rate with impedance pneumography, ECG and noninvasive arterial blood pressure (Nicheon Kohden, Bedside Monitor, Model BSM-2301K; Tokyo, Japan). SBP and DBP were measured and recorded before starting sedation and at the end of the procedure because frequent measurements of blood pressure elicit pain due to cuff inflation and interfere with the bispectral index (BIS) measurements. Additional monitoring included BIS (BIS View Monitoring System; Aspect Medical Systems Inc., Norwood, Massachusetts, USA).

All patients were sedated with a bolus dose of propofol 1 mg kg^{-1} followed by a propofol infusion at a rate of 5 to $9 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ titrated to obtain BIS values around 40 to 70. During the procedure, oxygen at a flow rate 5 l min^{-1} was administered via a nasal catheter. If the patient became apnoeic or the SpO_2 decreased below 90%, the anaesthesiologist intervened by manipulations such as jaw thrust and/or increasing the inspired oxygen concentration. If the patient moved or coughed, the rate of the propofol infusion was increased.

Baseline values (before propofol and/or opioid administration) of BIS, SpO_2 , HR and respiratory rate were recorded, and further recordings were made every 3 min throughout the procedure. During the ERCP, the number

of patients who reacted with a cough or movement and required an increase in the rate of the propofol infusion, the number who required intervention due to decreases in SpO₂ below 90% and the number of interventions in each group were recorded.

When the ERCP was finished and the endoscope was removed, the infusions were discontinued and the total dose of propofol was recorded. Thirty minutes after the end of the procedure, patients were assessed using the Ramsay Sedation Scale⁸ and Observer Assessment of Alertness Sedation (OAAS) score.⁹ Postoperative pain was assessed using a visual analogue scale (VAS; 0 mm no pain, 100 mm worst pain imaginable) at 30 min. The requirement for analgesics in the first 30 min was recorded. Cognitive function assessment using the modified MiniMental state¹⁰ test was repeated 30 min after the ERCP. For patients who had not achieved full recovery after 30 min, the sedation scores and assessment of cognitive function were repeated at 60 and 120 min. Details of the Ramsay Sedation Scale, OAAS score and MiniMental test are shown in a supplemental data file, <http://links.lww.com/EJA/A59>.

Patient and endoscopist satisfaction were quantified using a 0 to 100 mm VAS scale. Patients scored globally their satisfaction on the basis of the lack of awareness during the procedure, the postprocedural presence of pain and/or postoperative nausea and vomiting. The endoscopist scored satisfaction on the basis of patients' involuntary movements and/or coughing during the procedure as well as on events requiring interruption of the procedure in order to ventilate and oxygenate the patient.

The primary outcome of the study was the total dose of propofol administered to accomplish the procedure. Secondary outcomes were quality of recovery, postoperative pain and cognitive function.

Statistics

To detect a significant difference of 15% in total propofol requirements among the three groups with a power of 0.8 (or 80%) at 5% level of significance, 57 patients were needed in each group. This was based on the means and standard deviations of the first 14 patients in each group. The mean SD propofol requirements in these patients were 14.9 4.4, 13.5 4.2 and 11.9 3.0 mg kg⁻¹ in groups R, F and P, respectively.

Differences in patients' characteristics (age, BMI), SBP, DBP, propofol requirements, MiniMental test scores, postoperative pain scores, patient satisfaction and endoscopist satisfaction were analysed using the Kruskal-Wallis test. The number of interventions for SpO₂ decreases was compared using the Kruskal-Wallis test. The differences in Ramsay and OAAS scores were analysed using Fisher's exact test.

The number of patients with cancer or jaundice, the number of patients who reacted by coughing and/or movement intraoperatively or required one or more interventions due to decreases in oxygen saturation below 90% and the number of patients who required analgesics in each group were analysed. Differences between incidences were compared using the χ^2 test.

For all measurements made during ERCP (BIS, HR, respiratory rate, SpO₂), the mean overall observations after baseline were computed for each group and an analysis of covariance (ANCOVA) was performed to assess the overall means among the three groups after adjustment for the baseline values.

All analyses were carried out using SPSS v.11.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

The number of patients excluded after group allocation and the reasons for exclusion are shown in the flow diagram of the study (Fig. 1). The data obtained from the remaining 173 patients were analysed as per protocol. The three groups did not differ regarding age, BMI, ASA physical status, duration of ERCP, incidence of cancer or incidence of jaundice (Table 1).

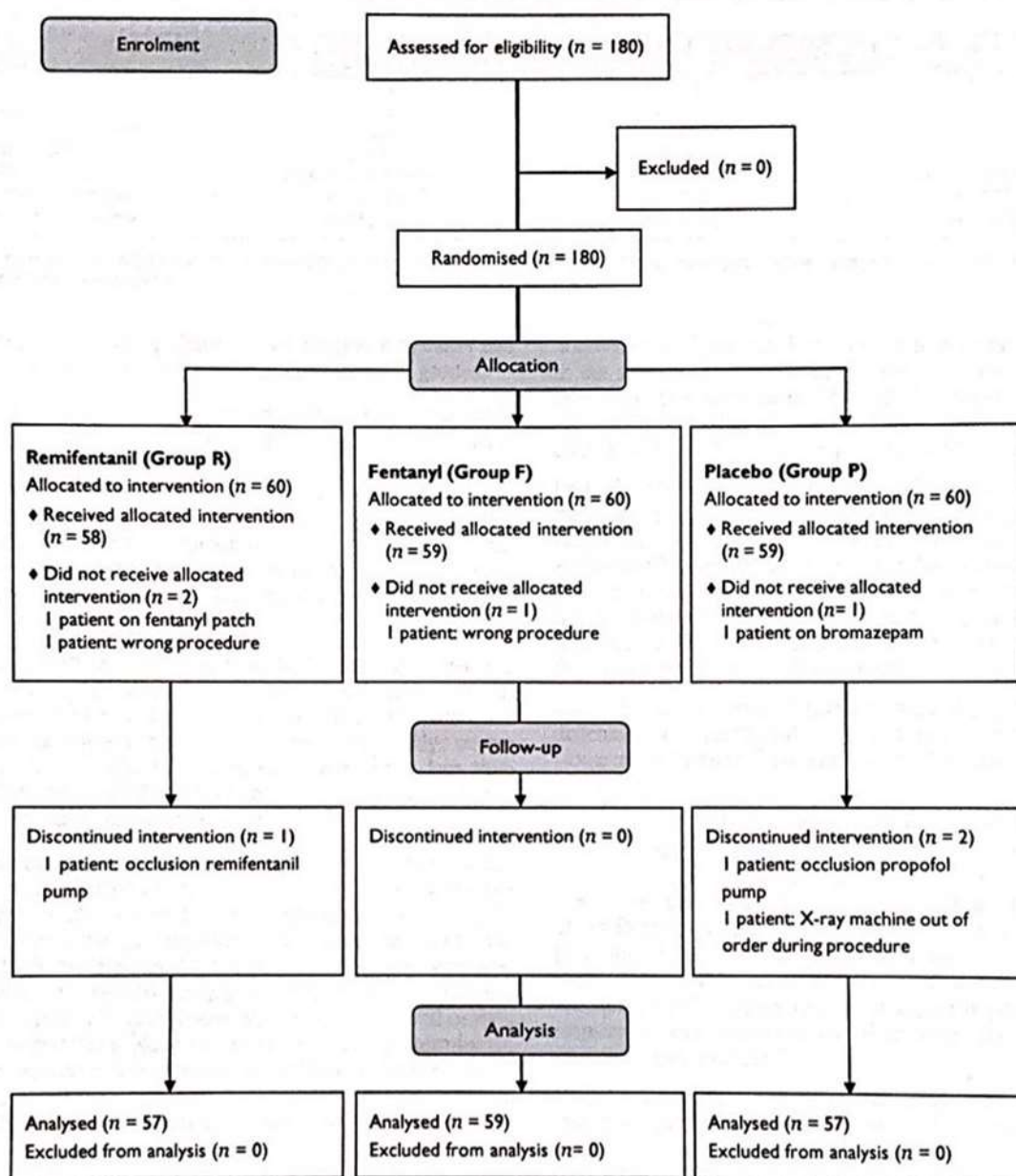
The procedures performed were endoscopic sphincterotomy as well as common bile duct stone removal (82 patients), endoscopic sphincterotomy as well as stent insertion (70 patients), stent removal or exchange (14 patients) and diagnostic (seven patients).

In group F, patients reported significantly less pain ($P=0.007$), and fewer patients required analgesics ($P=0.049$), than patients in groups R and P (Table 2). Two, four and two patients in groups R, F and P, respectively, complained of nausea. Two patients in group R and one patient in group F also vomited. Patient satisfaction based on awareness during the procedure and on postprocedure pain and nausea/vomiting did not differ among the three groups. The endoscopists' satisfaction scores were also similar among the groups (Table 2).

The total dose of propofol and the dose of propofol given by infusion were similar in the three groups (Table 3). The groups differed significantly regarding the incidence of patients who reacted, with fewer patients reacting during the ERCP in group F (Table 3). The number of patients who required intervention to restore and/or maintain SpO₂ did not differ among the groups. However, the number of interventions to restore and/or to maintain SpO₂ above 90% was higher in group F.

During the procedure, there were no significant differences among groups in HR, respiratory rate, SpO₂ or BIS values (Table 3). Arterial blood pressure did not differ before or after the procedure among the groups (Table 4).

Fig. 1



Flow diagram of the study.

The maximum scores of the Ramsay and OAAS scales were obtained 30 min after completion of the procedure in all patients except two and did not differ among the groups. In one patient in group R, the maximum value of the Ramsay scale was obtained 60 min after the procedure, and in one patient in group F, the Ramsay and OAAS scales reached the maximum values 120 min after the procedure. Scores obtained from the MiniMental

state test did not differ among the three groups at any time (Table 2).

Discussion

This investigation found that the administration of pre or intraprocedural opioids had no effect on propofol requirements for deep sedation in patients undergoing ERCP. Recovery rate and cognitive function were good after

Table 1 Patient characteristics, duration of endoscopic retrograde cholangiopancreatography, men/women, American Society of Anesthesiologists physical status, number of patients with cancer and number of patients with jaundice in the remifentanyl (R), the intranasal fentanyl (F) and the placebo (P) groups

	Group R (n = 57)	Group F (n = 59)	Group P (n = 57)
Age (years)	65 7.4	64 7.8	67 7.1
BMI (kg m ⁻²)	28 4.3	27 4.8	26 4.0
Duration of ERCP (min)	21 (9 to 84)	18 (9 to 117)	21 (9 to 78)
Male/female	29/28	32/27	32/35
ASA 1/2/3	12/24/24 (20%/40%/40%)	13/21/26 (22%/35%/43%)	16/24/20 (27%/40%/33%)
Patients with cancer	11/57 (19%)	7/59 (12%)	7/57 (12%)
Patients with jaundice	11/57 (19%)	16/59 (27%)	9/57 (16%)

Values are mean SD, median (range) or number (%) of patients. ASA, American Society of Anesthesiologists' physical status; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

30 min. The group that received intranasal fentanyl had less minor pain compared with the other two groups.

In patient-controlled sedation with propofol and remifentanyl for ERCP, less propofol was required when compared with propofol administered as a continuous infusion and fentanyl titrated by the anaesthesiologist.¹¹ Our patients were deeply sedated because the endoscopist required an immobile patient. Although patients were asleep, the sedation required to prevent unintentional movements or coughing was too deep to allow patient-controlled sedation.

Berzin *et al.*¹² showed that ASA physical status is a confounding factor for sedation-related cardiovascular adverse events, while BMI is a confounding factor for respiratory adverse events. In the same study, severe sedation-related adverse events were SpO₂ less than 85%, unplanned tracheal intubation, arrhythmias and termination of the procedure.

We did not observe any intraprocedure arrhythmias that required intervention. However, no patients with ASA physical status more than 3 were included in our study. In addition, the gas insufflation was air rather than CO₂, which predisposes to arrhythmias. Hypoxic episodes were successfully managed by interventions treating the airway obstruction and increasing the inspired oxygen concentration. None of the procedures was terminated prematurely or postponed due to hypoxaemia or cardiovascular complications associated with the sedation administered. Our patients were preoxygenated with

100% oxygen for about 3 to 5 min before being placed in the semiprone position, and fewer decreases in SpO₂ during the procedure were expected. For these reasons, our results regarding adverse effects of sedation are not comparable with those of the previous study.

End-tidal CO₂ monitoring has been shown to decrease the incidence of hypoxaemia during colonoscopy.¹³ During the ERCP procedures, we did not obtain reliable end-tidal CO₂ values because the tube collecting the expired air was frequently misplaced by the endoscopist. Visual monitoring of breathing and respiratory rate obtained by impedance pneumography proved adequate for intraoperative respiratory monitoring.

Gas insufflation during ERCP was with air, and bowel distension and postoperative pain might be increased. However, all groups were exposed to the same type of gas insufflation.

The doses of remifentanyl were subanalgesic. Preprotocol tests with higher doses of remifentanyl were associated with apnoeic and hypoxaemic episodes requiring frequent interruptions of the intervention. The low dose of remifentanyl may explain the absence of an effect on propofol requirement in our investigation. In another study, higher doses of remifentanyl added to propofol sedation for colonoscopy resulted in higher incidences of respiratory and cardiovascular depression and slower recovery from sedation.¹⁴

In the present study, intranasal fentanyl improved the quality of sedation in terms of fewer intraprocedural

Table 2 MiniMental state test before, 30 and 60 min after termination of the infusions, postoperative pain (visual analogue score mm), number of patients who required analgesia 30 min after the end of endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and patient and endoscopist satisfaction in the remifentanyl (R), fentanyl (F) and placebo (P) groups

	Group R (n = 57)	Group F (n = 59)	Group P (n = 57)
MM test before ERCP	23 (14 to 25) (n = 57)	23 (15 to 25) (n = 59)	23 (14 to 25) (n = 57)
MM test 30 min after ERCP	23 (8 to 25) (n = 56)	24 (17 to 25) (n = 58)	24 (16 to 25) (n = 57)
MM test 60 min after ERCP	24 (19 to 25) (n = 11)	24 (20 to 25) (n = 9)	25 (22 to 25) (n = 8)
VAS (0 to 100 mm) 30 min after ERCP [†]	10 (0 to 100) [‡]	0 (0 to 100) [‡]	5 (0 to 100) [‡]
Patients who required analgesia 30 min after ERCP [†]	16 (28%)	6 (10%)	11 (19%)
Patient satisfaction (0 to 100 mm)	100 (50 to 100)	100 (59 to 100)	100 (50 to 100)
Endoscopist satisfaction (0 to 100 mm)	99 (48 to 100)	100 (50 to 100)	100 (65 to 100)

Values are median (range) or number (%) of individuals. ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; VAS, visual analogue score. [†]P = 0.049. [‡]P = 0.007 vs. [§]P = 0.004, [¶] vs. ^{||}P = 0.720, ^{***} vs. ^{††}P = 0.007. ^{†††}P = 0.007 overall: [‡] vs. [§], P = 0.004; [¶] vs. ^{||}, P = 0.720; ^{***} vs. ^{†††}, P = 0.007.

Table 3 Total propofol dose, propofol dose administered by infusion only, number of patients who reacted, number of patients who required intervention for SpO₂ decreases less than 90% and number of interventions in the remifentanyl (R), fentanyl (F) and placebo (P) groups

	Group R (n = 57)	Group F (n = 59)	Group P (n = 57)
Total propofol (mg kg ⁻¹)	13 (4.5 to 28)	13 (6.6 to 27)	13 (6.9 to 31)
Propofol infused (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	9.8 (3.8 to 23)	9.3 (4.8 to 21)	11 (5.3 to 25)
Patients who reacted ^a	29 (51%)	16 (27%)	23 (40%)
Patients who required intervention	14 (25%)	16 (27%)	18 (32%)
No. of interventions ^{ab}	1 (1 to 3) (n = 14)	1 (1 to 6) (n = 16)	1 (1 to 2) (n = 18)

Values are median (range) or number (%) of patients in each group. ^aP = 0.032; ^{ab}P = 0.029.

Table 4 SBP and DBP, heart rate, respiratory rate, SpO₂ and bispectral index values in the remifentanyl (R), intranasal fentanyl (F) and placebo (P) groups during the procedure

	Group R (n = 57)	Group F (n = 59)	Group P (n = 57)
SBP (mmHg) before ERCP	144 18	143 21	146 19
SBP (mmHg) after ERCP	128 18	123 20	130 21
DBP (mmHg) before ERCP	80 13	78 12	80 12
DBP (mmHg) after ERCP	74 13	72 13	74 13
HR (beats per min) during ERCP	91 12	86 15	81 13
RR (breaths per min) during ERCP	16 5	20 5	16 8
SpO ₂ during ERCP	99 0.9	98 1.8	99 1.5
BIS during ERCP	48 19.7	57 12.8	50 16.5

Values are mean ± SD. No significant differences. BIS, bispectral index; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; HR, heart rate; RR, respiratory rate.

unintentional movements and less postoperative pain, although the number of patients who required intervention for low SpO₂ was no higher than in the other groups. Although all interventions were administered after the insertion of the cannulae in peripheral veins, intranasal fentanyl can be given before insertion of the cannulae, alleviating patients' anxiety and pain during venepuncture. This may be advantageous, particularly in ambulatory patients in whom scheduled premedication is not feasible.

The majority of patients achieved the preprocedure MiniMental state score within the first 30 min after ERCP. This time period is consistent with the time required for patient recovery in the endoscopic unit as assessed by the Aldrete score in a previous study.¹⁵ The same investigators reported that the total dose of propofol administered did not affect the time to discharge.

The main strength of this study was the design; it was a double-blinded randomised trial with three groups. However, the study has a number of limitations. First, two different opioids were tested, administered at different times. The opioid administration during ERCP was subanalgesic. Therefore, the two groups with opioids did not have equipotent analgesia. Second, there is a controversy regarding whether BIS can estimate the degree of sedation accurately. Targeting deep sedation with BIS alone may be an oversimplification. Third, the MiniMental state test is a screening test for cognitive dysfunction; therefore, the possibility that more accurate instruments could identify differences among the groups cannot be excluded. Furthermore, a learning effect between a pre and postprocedural assessment cannot be excluded. Fourth, blood pressure measurement was

not undertaken during ERCP; therefore, adverse reporting may be incomplete. Finally, this was a single-centre study and the results of the study cannot be generalised.

In conclusion, the addition of opioids before or during ERCP had no clinically relevant benefits in this investigation. In all groups, the recovery was fast and without cognitive dysfunction. Intranasal fentanyl decreased postoperative pain intensity.

Acknowledgements relating to this article

Assistance with the study: we thank Ms Katerina Dimitriou BSc for help in the statistical analysis of the data, and Mr Nikos Karakostas for nursing assistance during the ERCP procedures.

Financial support and sponsorship: none.

Conflicts of interest: none.

Presentation: none.

References

- Fanti L, Testoni PA. Sedation and analgesia in gastrointestinal endoscopy: what's new? *World J Gastroenterol* 2010; 16:2451–2457.
- Lee CK, Lee S-H, Chung IK, et al. Balanced propofol sedation for therapeutic GI endoscopic procedures: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:206–214.
- Angsuwatcharakon P, Rerknimitr R, Ridditid W. Cocktail sedation containing propofol versus conventional sedation for ERCP: a prospective, randomized controlled study. *BMC Anesthesiol* 2012; 12:20.
- Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992; 74:539–541.
- Ewalenko P, Janny S, Dejonckheere M, et al. Antiemetic effect of subhypnotic doses of propofol after thyroidectomy. *Br J Anaesth* 1996; 77:463–467.
- Bo L-L, Bai Y, Bian J-J, et al. Propofol vs traditional sedative agents for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2011; 17:3538–3543.
- Garewal D, Powell S, Milan SJ, et al. Sedative techniques for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD007274.

- 8 Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, *et al.* Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 2:656–659.
- 9 Chernik DA, Gillings D, Laine H, *et al.* Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:244 – 251.
- 10 Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, *et al.* Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993; 269:2388–2391.
- 11 Mazanikov M, Udd M, Kyla`npa`a` L, *et al.* Patient-controlled sedation with propofol and remifentanyl for ERCP: a randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:260–266.
- 12 Berzin TM, Sanaka S, Barnett SR, *et al.* A prospective assessment of sedation-related adverse events and patient and endoscopist satisfaction in ERCP with anesthesiologist-administered sedation. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:710–717.
- 13 Friedrich-Rust M, Welte L, Welte C, *et al.* Capnographic monitoring of propofol-based sedation during colonoscopy. *Endoscopy* 2014; 46:236–244.
- 14 Moerman AT, Struys M, Vereecke HE, *et al.* Remifentanyl used to supplement propofol does not improve quality of sedation during spontaneous respiration. *J Clin Anesth* 2004; 16:237–243.
- 15 Fantì L, Agostini M, Casati A, *et al.* Target-controlled propofol infusion during monitored anesthesia in patients undergoing ERCP. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:361–366.

“The credit goes to the man who convinces the world, not the man to whom the idea first occurs”

Sir William Osler