

Επίδραση της χορήγησης ατροπίνης στις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας κατά την εισαγωγή στην αναισθησία

Φιλίππου Κωνσταντίνος MD, Παπαγιαννοπούλου Πηνελόπη MD, Φουλίδου Άννα MD, Μειτανίδου Μαρία MD, Γεωργιάδου Θεοδώρα MD, Σφύρα Ευαγγελία MD, PhD, Κανακούδης Φώτιος MD, PhD

ABSTRACT

Effects of atropine premedication on blood pressure and heart rate changes during induction of anaesthesia

Filippopoulos K, Papagiannopoulou P, Foulidou A, Meitanidou M, Georgiadou Th, Sfyra E, Kanakoudis F

Atropine has been used in the past as a premedication drug to decrease the sialorrhea of the second stage of anaesthesia and prevent bradycardia caused by the administration of succinylcholine, opioids or volatile anaesthetics. The purpose of this study is the investigation of the haemodynamic fluctuations during induction of anaesthesia and intubation of the trachea, in children and adults either premedicated or not with atropine. After institutional approval 105 adults and 52 children ASA I-II were assigned in two groups (with or without atropine). Systolic Arterial Pressure (SAP) and Heart Rate (HR) were recorded in four phases: prior to induction before atropine administration, after the induction of anaesthesia, after the intubation of the trachea and five minutes later. Statistical difference in SAP fluctuation as well as in HR was found between groups (premedicated with atropine or not) in children. In adults no difference between groups was found. Conclusively, the administration of atropine does not influence the SAP and HR fluctuation in adult population during induction of anaesthesia and intubation of the trachea, but it seems to prevent or to moderate it in children.

Η χρήση των αντιχολινεργικών φαρμάκων ως προνάρκωση σήμερα είναι περιορισμένη και αμφιλεγόμενη, ενώ παλιότερα ήταν εκτεταμένη σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που έπαιρναν γενική αναισθησία. Εξαιτίας των αντιχολινεργικών τους ιδιοτήτων θεωρείται ότι προλαμβάνουν

ή και αντιμετωπίζουν τη σιελόρροια του δευτέρου σταδίου της αναισθησίας, καθώς και την καρδιακή καταστολή και βραδυκαρδία εξαιτίας των χειρισμών στους αεραγωγούς και της χορήγησης σουκκινυλοχολίνης, οπιοειδών και πτητικών αναισθητικών [1].

Αναισθησιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Από πρόσφατες έρευνες με ερωτηματολόγια προκύπτει, ότι στην Αυστραλία λιγότεροι από τους μισούς αναισθησιολόγους χορηγούν

προφυλακτικά τα αντιχολινεργικά φάρμακα σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους [2]. Η μόνη ένδειξη στην οποία συμφωνούσαν οι περισσότεροι αναισθησιολόγοι, ήταν η προφυλακτική χορήγηση ατροπίνης στα παιδιά, καθώς και σε ενήλικες, οι οποίοι ελάμβαναν πολλαπλές επαναληπτικές δόσεις σουκκινυλοχολίνης.

Επειδή ακόμη και τα σύγχρονα αναισθησιολογικά φάρμακα προκαλούν διαφόρου βαθμού καταστολή στο καρδιαγγειακό σύστημα, στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε το μέγεθος των μεταβολών του καρδιαγγειακού κατά την εισαγωγή στην αναισθησία σε ενήλικες και παιδιά, με ή χωρίς την προφύλαξη από προηγηθείσα χορήγηση ατροπίνης.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

Μετά από έγκριση της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας και γραπτής συγκατάθεσης των ασθενών, μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια ενός μήνα 105 αλληπάλληλοι ενήλικες και 52 παιδιά, κατηγορίας I και II κατά ASA, που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις με γενική αναισθησία.

Τόσο οι ενήλικες όσο και τα παιδιά χωρίστηκαν σε δύο ομάδες αναλόγως με το εάν έλαβαν ή όχι ατροπίνη σύμφωνα με την επιθυμία του εκάστοτε αναισθησιολόγου. Στην κατηγορία των παιδιατρικών ασθενών, στην ομάδα ΠΑ (N=32) χορηγήθηκε ατροπίνη 0,01 mg/kg iv 2-3 min πριν την εισαγωγή στην αναισθησία από αραιωμένο διάλυμα περιεκτικότητας 0,1 mg/ml. Στην ομάδα ΠΠ (n=20) χορηγήθηκε η αναλογούσα ίση ποσότητα φυσιολογικού ορού (placebo). Στην κατηγορία των ενηλίκων ασθενών στην ομάδα ΕΑ (n=42) χορηγήθηκε ατροπίνη 0,5 mg iv 2-3 min πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και στην ομάδα ΕΠ (n=63) placebo.

Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με εισπνοή μίγματος υποξειδίου του αζώτου σε οξυγόνο 40% και προποφόλης 3 mg/kg iv στα παιδιά και 2 mg/kg iv στους ενήλικες. Οι εφάπαξ δόσεις ακολουθήθηκαν από ενδοφλέβια συνεχή έγχυση προποφόλης 0,05 mg/kg/min. Σε όλους τους ασθενείς η εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη συνδυάστηκε με την ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ δόσης ρεμφεντανίλης 0,5 μg/kg, που ακολουθήθηκε από έγχυση 0,05 μg/kg/min.

Για διευκόλυνση της διασωλήνωσης της τραχείας χορηγήθηκε ροκουρόνιο 0.9 mg/kg αμέσως μετά την επέλευση ύπνωσης. Ο τεχνητός αερισμός γινόταν καταρχήν χειροκίνητα και στη συνέχεια με αναπνευστήρα με στόχο τη διατήρηση του τελοεκπνευστικού CO₂ 4-5% και του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο περισσότερο από 97%.

Η περίοδος μελέτης άρχιζε πέντε λεπτά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία με τη λήψη των τιμών ελέγχου και τελείωνε πέντε λεπτά μετά τη διασωλήνωση. Κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου μετρήθηκαν και καταγράφηκαν η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) με αναίμακτη μέθοδο και η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) από το ηλεκτροκαρδιοσκόπιο (απαγωγή II). Η καταγραφή έγινε στις εξής χρονικές φάσεις: α) πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και πριν χορηγηθεί η ατροπίνη στις σχετικές ομάδες β) μετά την εισαγωγή και πριν τη διασωλήνωση γ) αμέσως μετά τη διασωλήνωση και δ) πέντε λεπτά μετά τη διασωλήνωση. Η καταγραφή γινόταν από πρόσωπο, που δεν γνώριζε την ομάδα, στην οποία ανήκε ο ασθενής.

Η στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε με τη δοκιμασία ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, ακολουθούμενη αν χρειαζόταν από δοκιμασία Dunnett για σύγκριση κάθε φάσης με την αρχική τιμή (ελέγχου) μέσα σε κάθε ομάδα και για κάθε παράμετρο. Μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκε για κάθε παράμετρο η συγκριτική ανάλυση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC), με student t-test. Επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το p<0.05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά δεδομένα ήταν παρόμοια τόσο μεταξύ των ομάδων των παιδιατρικών ασθενών, όσο και μεταξύ των ομάδων των ενηλίκων (Πίνακας 1). Παρόμοιες ήταν και οι αρχικές τιμές ελέγχου των παραμέτρων που καταγράφηκαν (ΣΑΠ, ΚΣ) στις διάφορες ομάδες (Πίνακας 2).

Πίνακας 1: Δημογραφικά δεδομένα των ασθενών της μελέτης

	Παιδιατρικοί ασθενείς		Ενήλικες ασθενείς	
	Με ατροπίνη	Χωρίς ατροπίνη	Με ατροπίνη	Χωρίς ατροπίνη
Ηλικία*	97±38	85±41	53±17	49±20
Βάρος (kg)	30±12	25±09	78±14	77±17
Υψος (cm)	128±20	115±16	169±9	170±9

* σε μήνες για τους παιδιατρικούς ασθενείς, σε έτη για τους ενήλικες

Πίνακας 2: Βασικές τιμές (ελέγχου) των παραμέτρων της μελέτης

	Παιδιατρικοί ασθενείς		Ενήλικες ασθενείς	
	Με ατροπίνη	Χωρίς ατροπίνη	Με ατροπίνη	Χωρίς ατροπίνη
ΣΑΠ	117±13	114±15	135±18	135±18
ΔΑΠ	61±09	60±13	78±09	78±10
ΚΣ	98±16	125±23	76±08	76±11

Στους ενήλικες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση ($p<0,01$) της ΣΑΠ μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, αλλά η διακύμανση των τιμών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Η καρδιακή συχνότητα παρουσίασε μικρές μεταβολές με διακύμανση κοντά στις τιμές ελέγχου φθάνοντας σε επίπεδα σημαντικότητας ($p<0,05$) μόνο στη φάση 5 min μετά τη διασωλήνωση. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 3, Σχήμα 1).

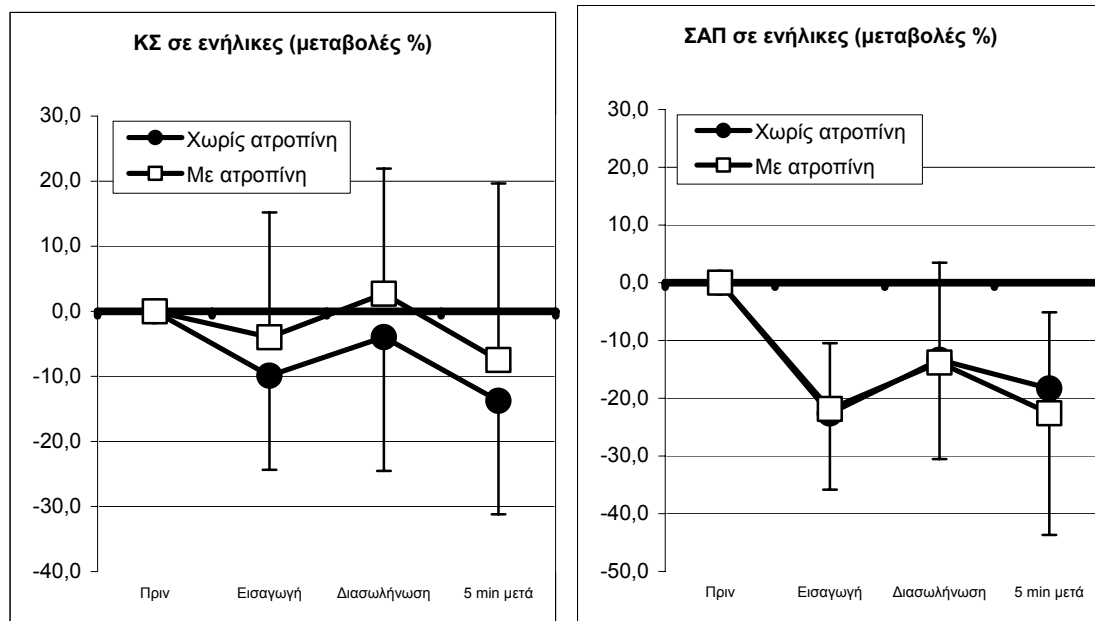
Στους παιδιατρικούς ασθενείς υπήρξε σημαντική ($p<0,05$) μείωση της ΣΑΠ αμέσως μετά την εισαγωγή στην ομάδα χωρίς ατροπίνη. Στην ομάδα όπου χορηγήθηκε ατροπίνη η διακύμανση ήταν κοντά στις τιμές ελέγχου και βρέθηκε στατιστική διαφορά ($p<0,05$) ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η καρδιακή συχνότητα δεν επηρεάστηκε στην ομάδα που χορηγήθηκε ατροπίνη, ενώ στην άλλη ομάδα οι τιμές ήταν σημαντικά χαμηλότερες ($p<0,01$) (Πίνακας 3, Σχήμα 2).

Πίνακας 3: Εκατοστιαίες μεταβολές σε σχέση με τις τιμές ελέγχου της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) και της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) στις διάφορες ομάδες κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Συστολική Αρτηριακή Πίεση	Εισαγ	Διασωλ	5min
Παιδιά Ατροπίνη	-5,1±11,7	9,9±17,9	0,2±15,8
Παιδιά PLACEBO	-13,3±8,3	-1,5±14,8	-8,2±12
Ενήλικες Ατροπίνη	-21,9±14	-13,8±16,7	-22,6±21,1
Ενήλικες PLACEBO	-22,6±12,2	-13,3±16,8	-18,3±13,2
Καρδιακή Συχνότητα	Εισαγ	Διασωλ	5min
Παιδιά Ατροπίνη	-2,5±17,4	-0,2±10,4	-1,8±15,8
Παιδιά PLACEBO	-11,2±15,7	-7,3±17,7	-11,3±14,9
Ενήλικες Ατροπίνη	-4±19,2	2,7±19,2	-7,5±27,1
Ενήλικες PLACEBO	-9,9±14,5	-4±20,6	-13,8±17,4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ατροπίνη ανακαλύφθηκε ως καθαρή μορφή το 1831 [1]. Ύστερα από ενάμισο αιώνα μπορούμε να καταλάβουμε μόνο ένα μέρος της πολύπλοκης φαρμακολογικής της δράσης. Η ατροπίνη έχει δύο αντίθετα αποτελέσματα στην καρδιά ανάλογα με τις δόσεις που χορηγείται: σε μικρότερες δόσεις επιβραδύνει την ΚΣ, ενώ σε μεγαλύτερες την επιταχύνει [3]. Η βραδυκαρδία, που προκαλεί η ατροπίνη, οφείλεται σε αποκλεισμό των περιφερικών M_1 -μουςκαρινικών υποδοχέων, που φυσιολογικά αναστέλλουν ή τροποποιούν την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης. Αντιθέτως η καρδιοεπιτάχυνση οφείλεται σε απόκλεισμό των M_2 -υποδοχέων στο φλεβόκομβο [1,4]. Η ελάχιστη δόση ατροπίνης για καρδιοεπιταχυντικό αποτέλεσμα είναι 0,01-0,02 mg/kg iv στα παιδιά και 0,5 mg στους ενήλικες. Μια τέτοια δοσολογία μπορεί να αντιμετωπίσει τη βραδυκαρδία που

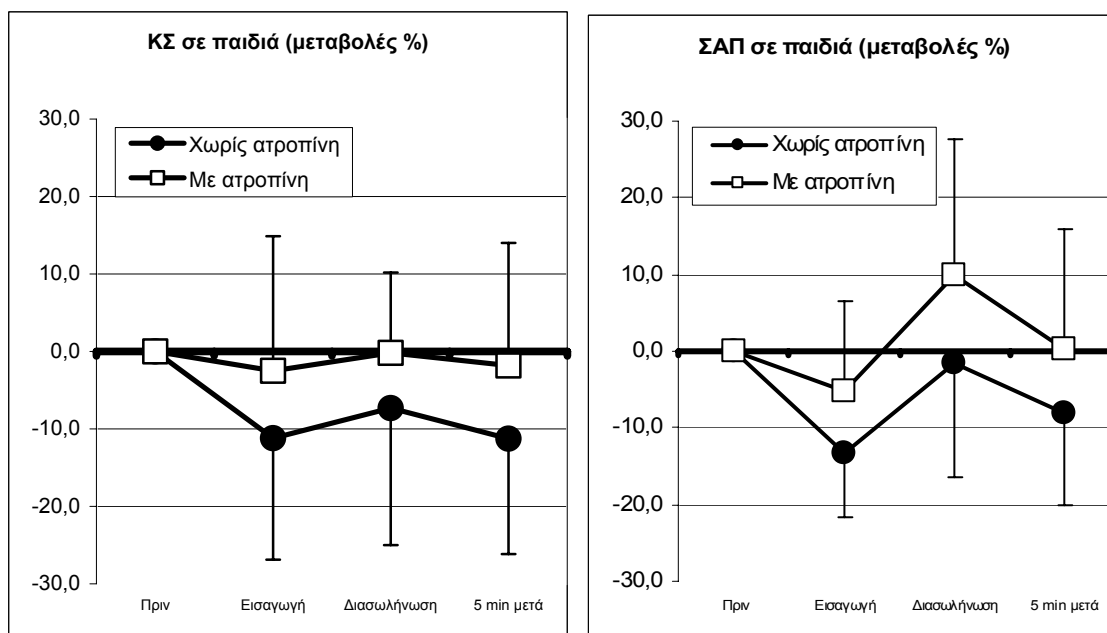


Σχήμα 1: Ποσοστιαίες % μεταβολές της ΚΣ και της ΣΑΠ σε ενήλικες ασθενείς

προκαλείται από τη χορήγηση σουκκινυλοχολίνης, οπιοειδών και πτητικών αναισθητικών [3,5,6,7,8]. Τέτοιες ήταν και οι δοσολογίες, που χρησιμοποιήθηκαν και στην παρούσα μελέτη.

Η εισαγωγή στην αναισθησία ακολουθείται συνήθως από άλλοτε άλλο βαθμού πτώση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, όπου η καρδιακή παροχή είναι άμεσα συνδε-

δεμένη με την καρδιακή συχνότητα και υπάρχει κάποιου βαθμού παρασυμπαθητικοτονία [9,10]. Στους ενήλικες δεν είναι σπάνια η βραδυκαρδία μετά από επαναληπτικές δόσεις σουκκινυλοχολίνης, λόγω οξείας υπερκαλαιμίας από τη χορήγηση, αλλά και τροποποίησης της παρασυμπαθητικής ροής δια μέσου δράσεων σε προ- ή μετασυναπτικούς νικοτινικούς και μουσκα-



Σχήμα 2: Ποσοστιαίες % μεταβολές της ΚΣ και της ΣΑΠ σε παιδοχειρουργικούς ασθενείς

ρινικούς υποδοχείς [11,12]. Για τους παραπάνω λόγους συνηθίζεται από πολλούς, να χορηγείται η ατροπίνη σε παιδιά και ενήλικες προφυλακτικά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία.

Στην παρούσα μελέτη φαίνεται, ότι η χορήγηση ατροπίνης πριν την εισαγωγή στην αναισθησία στα παιδιά μετριάξει την πτώση της αρτηριακής πίεσης και προλαμβάνει τη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Αντίθετα στους ενήλικες δεν επηρεάζει τη διακύμανση αυτών των δύο παραμέτρων. Το χρονότροπο αποτέλεσμα του φαρμάκου είναι στενά συνδεδεμένο με τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα και η μέγιστη τιμή της μετά από ενδομυϊκή χορήγηση επιτυγχάνεται σε τριάντα λεπτά, ενώ η μείωση της σιελόρροιας γίνεται με πιο αργό ρυθμό και φτάνει τη μέγιστη τιμή της σε εκατό περίπου λεπτά. Έχει επίσης υποστηριχθεί, ότι η ατροπίνη έχει συγκρίσιμα κλινικά αποτελέσματα και συγκεντρώσεις στο πλάσμα τόσο με την ενδομυϊκή όσο και με την ενδοφλέβια χορήγηση της [13,14]. Στην παρούσα μελέτη προτιμήθηκε η ενδοφλέβια χορήγηση, επειδή αρκετές φορές ο χρόνος που μεσολαβεί από τη χορήγηση της με την προνάρκωση δεν είναι επαρκής για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Επομένως η χρήση της ατροπίνης ως προφυλακτικό μέσο ενάντια στη βραδυκαρδία στους ενήλικες δεν είναι απαραίτητη, αλλά μπορεί και πρέπει να χορηγείται σε ειδικές περιπτώσεις, όπως η επιθυμητή μείωση της έκκρισης σιέλου στις ΩΡΑ επεμβάσεις ή ο σχεδιασμός χορήγησης επαναληπτικών δόσεων σουκκινυλοχολίνης. Όταν βεβαίως χρησιμοποιείται, δεν πρέπει να λησμονούνται οι κλινικές παρενέργειές της από υπερδοσολογία, όπως ξηροστομία, οπτικές παραισθήσεις και ερυθρότητα, καθώς και η πιθανή της δράση στο ΚΝΣ (σύγχυση, ανησυχία) [15]. Τέλος η ταχυκαρδία που προκαλεί μπορεί να επιβαρύνει τη λειτουργία μιας πάσχουσας καρδιάς ή να αποκρύψει καταστάσεις (μικρό βάθος αναισθησίας, υπερκαπνία, υποογκαιμία), οι οποίες γίνονται αντιληπτές με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Αντίθετα στην παιδιατρική κλινική πράξη συνιστάται η χρήση της ατροπίνης για πρόληψη της βραδυκαρδίας, διατήρησης της καρδιακής παροχής και αποφυγή αρρυθμιών κατά την εισαγωγή στην αναισθησία [10,16,17,]. Παρόλη

την άμεση εξάρτηση της καρδιακής παροχής από την καρδιακή συχνότητα, δεν έχει καθορισθεί σε ποια ακριβώς ηλικία η καρδιακή παροχή εξαρτάται κυρίως από τον όγκο παλμού, ποια είναι η άριστη καρδιακή συχνότητα για τη μέγιστη καρδιακή παροχή σε κάθε ηλικία ή ποια καρδιακή παροχή είναι επιθυμητή σε παιδιά που υπόκεινται σε αναισθησία.

Οι αναισθησιολόγοι έχουν διαφορετικές απόψεις για τις ενδείξεις της ατροπίνης στην αναισθησία. Μερικοί πιστεύουν, ότι πρέπει να χορηγείται μόνο σε εκλεκτικές περιπτώσεις, άλλοι ότι δεν πρέπει να χορηγείται καθόλου, ενώ άλλοι θεωρούν ότι πρέπει να χορηγείται ανελλιπώς στα παιδιά κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με οπιοειδή και πτητικά αναισθητικά. Το σωστό μάλλον βρίσκεται μεταξύ των δύο άκρων.

Σε τελική ανάλυση το ζήτημα της προφυλακτικής χορήγησης ατροπίνης πριν την αναισθησία ίσως πρέπει να επανεξετασθεί. Στην παρούσα μελέτη φαίνεται το ευεγερτικό αποτέλεσμα της χορήγησης της ατροπίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα των παιδιών, ενώ στους ενήλικες η χορήγησης της είναι αδιάφορη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brown JH. Atropine, scopolamine, and related antimuscarinic drugs. In: Gilman AE, Rall TW, Nies AS, Taylor P (Eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed, New York: Pergamon Press 1990; p150-65
2. Parnis SI, Van der Walt JH. A national survey of atropine use by Australian anaesthetists. *Anaesth Intensive Care* 1994; 22:61-5
3. Dauchot P, Gravenstein JS. Effects of atropine on the electrocardiogram in different age groups. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:274-80
4. Wellstein A, Pitschner HF. Complex dose-response curves of atropine in man explained by different functions of M₁ and

- M₂ cholinoreceptors. Naunyn Schmiedbergs Arch Pharmacol 1988; 338:19-27
5. Shorten GD, Bissonette B, Hartley E, Nelson W, Carr AS. It is not necessary to administer more than 10 µg.Kgr⁻¹ of atropine to older children before succinylcholine. Can J Anaesth 1995; 42:8-11
 6. Sorensen M, Engbaek J, Viby-Magensen J, Guldager H, Jensen FM. Bradycardia and cardiac asystole following a single injection of suxamethonium. Acta Anaesthesiol Scand 1984; 28:232-5
 7. Inove K, Reichelt W. Asystole and bradycardia in adult patients after a single dose of suxamethonium. Acta Anaesthesiol Scand 1986; 30:571-3
 8. Inove K, Samodelof LF, Arndt O. Fentanyl activates a particular population of vagal efferents which are cardioinhibitory. Naunyn Schmiedbergs Arch Pharmacol 1980; 312:57-61
 9. Barash PG, Glanz S, Katz JD, Taunt K, Talner NS. Ventricular function in children during halothane anesthesia. Anesthesiology 1978; 49:79-85
 10. Sagarminaga J, Wynands JE. Atropine and the electrical activity of the heart during induction of anaesthesia in children. Can Anaesth Soc J 1963; 10:328-30
 11. Nigrovic V, Succinylcholine, cholinoreceptors and catecholamines proposed mechanism of early adverse haemodynamic reactions. Can Anaesth Soc J 1984; 31:382-94
 12. Leiman BC, Katz J, Butlel BD. Mechanisms of succinylcholine-induced arrhythmias in hypoxic or hypoxic hyperbaric dogs. Anesth Analg 1987; 66:1292-7
 13. Wark HJ, Overton HJ, Marian P. The safety of atropine premedication in children with Down's syndrome. Anaesthesia 1983; 38:871-4
 14. Saarvivaara L, Kautto UM, Lisalo E, Pihlajamki K. Comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters following oral or intramuscular atropine in children. Atropine overdose in two small children. Acta Anaesthesiol Scand 1985; 29:529-36
 15. Mirakhur PK. Anticholinergic drugs. Br J Anaesth 1979; 51:671-7
 16. Steward DJ. Anticholinergic premedication for infants and children. Can J Anaesth 1983; 30:325-6
 17. Doyle DJ, Mark PWS. Reflex bradycardia during surgery. Can J Anaesth 1990; 37:219-22
-

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

Γεωργιάδου Θεοδώρα, Αναισθησιολόγος, Τριανταφυλλοπούλου 9 – Α. Τούμπα, 543 52
Θεσσαλονίκη
τηλ. +302310938627, +306977667412
e-mail: thgeorgiadou@yahoo.gr

Λέξεις κλειδιά: γενική αναισθησία, προνάρκωση, αντιχολινεργικά, ατροπίνη