Α2. ΟΙ TOP 10 ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑ

ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ ΠΗΝΕΛΟΠΗ
Επιμελήτρια Α' Αναισθησιολογίας, «Γ.Ν.Θ Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Το παρακάτω κείμενο αναφέρεται στις 10 καλύτερες δημοσιεύσεις στη Αναισθησιολογία την τελευταία χρονιά (Σεπτέμβριος 2017 έως Σεπτέμβριος 2018), σύμφωνα με την προσωπική μου άποψη. Πρόκειται για επιστημονικές δημοσιεύσεις που επηρέασαν την κλινική μου πράξη, που επιβεβαίωσαν ή αμφισβήτησαν ήδη εφαρμοζόμενες κλινικές πρακτικές, δημιουργώντας τελικά νέα επιστημονικά ερωτήματα και προβληματισμούς.

Το πρώτο άρθρο αυτής της λίστας από τους Hofmann R et al,παρόλο που δεν είναι αμιγώς αναισθησιολογικό, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον[1]. Παρουσιάζει τα αποτελέσματα της μελέτης DETO2X-AMI (Determination of the Role of Oxygen in Suspected Acute Myocardial Infarction).Πρόκειται για μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη που ερεύνησε την επίδραση του χορηγούμενου οξυγόνου (O_2) στην θνητότητα κυρίως του 1^{ου} έτους, σε ασθενείς με υποψία εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) χωρίς υποξαιμία κατά την έναρξη του επεισοδίου. Στη μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 6629 ασθενείς, ηλικίας ≥30 ετών με συμπτώματα στηθάγχης ή δύσπνοιας και με κορεσμό αιμοσφαιρίνης σε O_2 (SpO_2)≥90% κατά την έναρξη του επεισοδίου, που είτε εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είτε ισχαιμικές αλλοιώσεις στο ΗΚΓ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: η ομάδα O_2(n=3311) λάμβανε O_2 με μάσκα προσώπου στα 6 L/min για 6 έως 12h και η ομάδα ελάμβανε αέρα δωματίου (n=3318). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές στη ενός έτους θνητότητα(5.0% vs. 5.1%; p=0.80), ενώ επίσης δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές όσο αφορά των ποσοστό επαναεισαγωγών των ασθενών της μελέτης λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου στο 1οετος (3.8% vs. 3.3%). Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη δείχνει ότι η χορήγηση O_2 κατά τη διάρκεια αντιμετώπισης ενός επεισοδίου ΟΕΜ χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις υποξίας κατά την έναρξη του επεισοδίου, μπορεί να μην βελτιώνει την έκβαση ασθενών.

Η επόμενη μελέτη (Intraoperative Norepinephrine to Control Arterial Pressure - INPRESStrial) συγκρίνει την επίδραση, εξατομικευμένων εναντίον τυποποιημένων στρατηγικών διαχείρισης της αρτηριακής πίεσης, πάνω στη μετεγχειρητική δυσλειτουργία οργάνων μεταξύ ασθενών υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις[2]. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη με 292 ασθενείς (>50 ετών, ASA>II, με αυξημένους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών) που υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις διάρκειας τουλάχιστον 2 ωρών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: η1^{η} ομάδα εξατομικευμένης στρατηγικής (n=147) έλαβε συνεχής έγχυση νορεπινεφρίνης με στόχο τη διατήρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (SBP) εντός του 10% της τιμής αναφοράς, ενώ η 2^{η} ομάδα της συμβατικής θεραπείας (n=145) έλαβε i.v εφεδρίνη σε δόσεις 6 mg (μέχρι 60 mg),

όταν η SBP ήταν <80 mmHg ή όταν η ελάττωση της SBP ήταν > 40% της τιμής αναφοράς. Η κύρια παράμετρος που καταγράφηκε ήταν η εμφάνιση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS) και μία τουλάχιστον σημαντική δυσλειτουργία οργάνου (νεφρική ή αναπνευστική ή καρδιαγγειακή ή νευρολογική διαταραχή ή διαταραχές πήξης) έως την $7^{η}$ μετεγχειρητική ημέρα. Αυτή η κύρια παράμετρος εμφανίστηκε σε 56 ασθενείς (38.1%) της ομάδα εξατομικευμένης στρατηγικής έναντι 75 ασθενών της ομάδας συμβατικής θεραπείας (51.7%) (p =0.02). 68 ασθενείς (46.3%) της ομάδα εξατομικευμένης στρατηγικής και 92 (63.4%) της συμβατικής θεραπείας παρουσίασαν μετεγχειρητική δυσλειτουργία οργάνου έως και την $30^{η}$ μετεγχειρητική ημέρα (p =0.001). Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσο αφορά τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή τη θνησιμότητα 30 ημερών. Συμπερασματικά, η εξατομικευμένη διαχείριση της συστολικής αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά, σε σύγκριση με την τυποποιημένη στρατηγική, φάνηκε ότι μείωσε τον κίνδυνο μετεγχειρητικής δυσλειτουργίας οργάνων σε χειρουργικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.

Η TRICS III (Transfusion Requirements in Cardiac Surgery III) μελέτη αποτελεί μια σημαντική μελέτη που εκτίμησε την αποτελεσματικότητα μιας περιοριστικής στρατηγικής μετάγγισης αίματος σε σύγκριση με μια περισσότερο φιλελεύθερη πρακτική μεταγγίσεων, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και παρουσίαζαν μέτριο έως υψηλό κίνδυνο θνητότητας (Euroscore>6)[3]. Μελετήθηκαν 4860 καρδιοχειρουργικοί ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε μία περιοριστική στρατηγική μετάγγισης (αιμοσφαιρίνη<7,5 g/dl) είτε μια πιο φιλελεύθερη στρατηγική (αιμοσφαιρίνη <9,5 g/dl στο χειρουργείο και στη ΜΕΘ ή <8,5 g/dl στην κλινική νοσηλείας). Η διάρκεια της μελέτης αφορούσε το διάστημα ως την έξοδο από το νοσοκομείο ή τις πρώτες 28 ημέρες μετεγχειρητικά. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η περιοριστική στρατηγική μετάγγισης είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά λιγότερες μεταγγίσεις από τη πιο φιλελεύθερη στρατηγική μετάγγισης (μεταγγιζόμενες ≥1 μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων: 52,3% vs 72,3%, p<0,05). Επίσης, τα αποτελέσματα έδειξαν η περιοριστική στρατηγική δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη φιλελεύθερη στρατηγική σε παραμέτρους όπως η συνολική θνητότητα(3,0% vs 3,6%), το μη-θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου (5,9% vs 5,9%), το εγκεφαλικό επεισόδιο (1,9%vs 2,0%) και η νεφρική ανεπάρκεια που απαιτούσε θεραπεία με αιμοκάθαρση(2,5% vs 3,0%). Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει προηγούμενες παρατηρήσεις ότι πιο φιλελεύθερη στρατηγική μετάγγισης αίματος ενδέχεται να μην είναι πάντοτε ευεργετική και θα μπορούσε να σχετιστεί με πιθανή βλάβη.

Στη συνέχεια η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση -12 τυχαιοποιημένων μελετών-των Wu MC και συν. είχε ως στόχο τη σύγκριση δυο διαφορετικών σχημάτων χορήγησης i.v υγρών σε ασθενείς με αιμορραγικό shock[4]. Οι ασθενείς της μελέτης έλαβαν θεραπεία είτε με υπέρτονα είτε με ισότονα διαλύματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά οφέλη όσο αφορά επιβίωση ασθενών υπό αιμορραγικό shock που έλαβαν υπέρτονα διαλύματα. Η χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων δεν σχετίστηκε με αυξημένες επιπλοκές που σχετιζόταν με το αιμορραγικό shock, όπως η εμφάνιση SIRS. Έτσι, τα στοιχεία της

μελέτης δεν δείχνουν αυξημένη θνητότητα, όταν η χορήγηση ισότονων διαλυμάτων συγκρίνεται με υπέρτονα διαλύματα, σε ασθενείς με αιμορραγικό shock.
Η αναδρομική μελέτη –κοόρτης- των Pincus D και συν. προσπάθησε να απαντήσει στο ερώτημα για το ποια είναι η σχέση μεταξύ χρόνου αναμονής και θνησιμότητας 30 ημερών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση κατάγματος ισχίου[5]. Αυτή η αφορούσε 42230 ενήλικες ασθενείς με κάταγμα ισχίου. Υπολογίστηκε η πιθανότητα κάθε επιπλοκής μετά από κάταγμα ισχίου ανάλογα με τον χρόνο αναμονής πραγματοποίησης του χειρουργείου. Το σημείο καμπής (σε ώρες), όπου άρχισαν να αυξάνονται οι επιπλοκές, χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του ορίου της έγκαιρης και καθυστερημένης εκτέλεσης της χειρουργικής επέμβασης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ο χρόνος αναμονής για την πραγματοποίηση του χειρουργείου περισσότερο από 24 ώρες συνδέθηκε με υψηλότερη πιθανότητα θνησιμότητας 30 ημερών (6,5% έναντι 5,8%). Έτσι, χρόνος αναμονής 24 ώρες μπορεί να αντιπροσωπεύει το χρονικό όριο πέρα από το οποίο η καθυστέρηση της χειρουργικής αντιμετώπισης κατάγματος του ισχίου μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες επιπλοκές.
Στη προοπτική μελέτη των Puelacher Ch και συν. περιγράφεται κυρίως η επίπτωση και η θνησιμότητα της περιεγχειρητικής μυοκαρδιακής ισχαιμίας (PMI)[6]. Η PMI φαίνεται να συμβάλλει στη θνητότητα χειρουργικών ασθενών μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Να σημειωθεί ότι η συντριπτική πλειοψηφία των PMI είναι ασυμπτωματικές. Στη μελέτη συμμετείχαν 2018 διαδοχικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 2546 χειρουργικές επεμβάσεις. Ήταν ασθενείς αυξημένου καρδιακού κινδύνου με προγραμματισμένη μετεγχειρητική παραμονή≥ 24 ώρες. Σε όλους τους ασθενείς έγιναν περιεγχειρητικές μετρήσεις υψηλής ευαισθησίας καρδιακής τροπονίνης Τ. Η PMI ορίστηκε ως απόλυτη αύξηση της υψηλής ευαισθησίας καρδιακής τροπονίνης Τ ≥14 ng/L. Η PMI εμφανίστηκε σε 397 από 2546 χειρουργικές επεμβάσεις (16%) και συνοδεύτηκε από τυπικό θωρακικό άλγος σε 24 από 397 ασθενείς (6%) και ισχαιμικά συμπτώματα σε 72 από 397 (18%). Η θνητότητα 30 ημερών ήταν 8,9% σε ασθενείς με PMI έναντι 1,5% σε ασθενείς χωρίς PMI ($p<0,001$). Η διαφορά διατηρήθηκε στο 1 έτος με ποσοστό θνησιμότητας 22,5% έναντι 9,3%. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η PMI αποτελεί συνηθισμένη επιπλοκή μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και, παρά την έγκαιρη ανίχνευση της φαίνεται να συνδέεται με σημαντική βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνητότητα.
Στο επόμενο άρθρο οι Orser BA και συν. παρουσίασαν την έως τώρα πρόοδο που έχει γίνει από την SmartTots - που είναι μια σύμπραξη δημόσιου και ιδιωτικού τομέα δηλαδή μεταξύ της International Anesthesia Research Society και του US Food and Drug Administration. στις ΗΠΑ - σχετικά με τις μελέτες (κλινικές και προκλινικές) που αφορούν την πιθανή νευροτοξικότητα των αναισθητικών φαρμάκων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο των παιδιών[7]. Να τονιστεί ότι θεωρείται πρωταρχικής σημασίας να επιλυθεί οριστικά το ερώτημα εάν τα αναισθητικά φάρμακα είναι νευροτοξικά στον ανώριμο εγκέφαλο.

Η παρατεταμένη παραμονή καθετήρων στην περιοχική ανασθησία είναι αμφιλεγόμενη λόγω του αυξημένου ποσοστού εμφάνισης λοιμώξεων σχετιζόμενων με τους καθετήρες. Αυτή η μελέτη προσπάθησε να εξετάσει τη σχέση μεταξύ της

διάρκειας παραμονής του καθετήρα με τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων σχετιζόμενων με τον καθετήρα έως και 15 ημέρες μετά την τοποθέτηση του[8]. Συμμετείχαν 44.555 ασθενείς που χειρουργήθηκαν υπό περιοχική αναισθησία με τη χρήση καθετήρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πιθανότητα ελεύθερου λοίμωξης-καθετήρα ελαττωνόταν με κάθε μέρα παραμονής αυτού. Αυτό αφορούσε τους επισκληρίδιους καθετήρες αλλά και τους καθετήρες περιφερικών αποκλεισμών. Στους περιφερικούς καθετήρες το ποσοστό αυτών που ήταν ελεύθεροι λοιμώξεων, ήταν 99% την 4η ημέρα παραμονής του, 96% την 7ηημέρα και 73% την 15η ημέρα. Σε επισκληρίδιους καθετήρες αντίστοιχα ήταν 99% την 4η ημέρα, 95% την 7η ημέρα και 73% την 15η ημέρα. Μόνο 31 ασθενείς (0,07%) είχαν σοβαρές λοιμώξεις που οδήγησαν σε χειρουργική παρέμβαση. Συμπερασματικά αναφέρεται ότι κίνδυνος εμφάνισης λοίμωξης του καθετήρα περιοχικής αναισθησίας αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, ειδικά μετά από την 4η μέρα παραμονής του.

Παρόλο που πρόσφατες μελέτες και κατευθυντήριες οδηγίες υπογραμμίζουν τη σημασία της αποφυγής υπερβολικής χορήγησης υγρών στους χειρουργικούς ασθενείς, η μελέτη των Myle PS και συν. έδειξε ότι σε ασθενείς, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών που υποβαλλόταν σε μείζονες κοιλιακές επεμβάσεις, και στους οποίους εφαρμόστηκε μία στρατηγική περιορισμένης χορήγησης υγρών δεν εμφανίστηκαν υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης χωρίς συνοδό επιπλοκή στο 1ο έτος σε σύγκριση με μια στρατηγική πιο φιλελεύθερης χορήγησης υγρών[9]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε μια στρατηγική περιορισμένης χορήγησης υγρών(n=1490) είτε μια πιο φιλελεύθερη χορήγησης υγρών(n=1493) μέχρι 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό επιβίωσης χωρίς συνοδό επιπλοκή στο 1ο έτος στην ομάδα περιορισμένης χορήγησης υγρών ήταν 81,9% ενώ την ομάδα φιλελεύθερης χορήγησης ήταν 82,3% (p = 0,61), όμως το ποσοστό εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης ήταν 8,6% στην περιοριστική ομάδα και 5% στην φιλελεύθερη ομάδα χορήγησης υγρών (p<0.001). Οι σηπτικές ή οι θανατηφόρες επιπλοκές ήταν 21,8% στην περιοριστική ομάδα και 19,8% στη φιλελεύθερη ομάδα υγρών (p = 0,19). Φαίνεται μάλλον μια πιο «μέτρια φιλελεύθερη» χορήγηση υγρών είναι προτιμητέα για την διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού και την αποφυγή μειζόνων επιπλοκών.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αναισθησιολογίας (ESA) που αφορούν την προεγχειρητική αξιολόγηση ενηλίκων ασθενών που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική εκλεκτική επέμβαση δημοσιεύτηκαν τον Ιούνιο του 2018 και αποτελούν ουσιαστικά μια αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών της ESA που είχαν δημοσιευθεί το 2011[10]. Αυτές οι οδηγίες ουσιαστικά προσπαθούν να απαντήσουν σε δύο βασικά ερωτήματα: 1ο πως πρέπει να οργανωθεί ένα εξωτερικό ιατρείο προαναισθητικής εκτίμησης και 2ο πώς θα πρέπει να γίνεται η προεγχειρητική αξιολόγηση ενός ασθενούς. Στο άρθρο γίνεται εκτεταμένη αναφορά στα καρδιολογικά φάρμακα, στις διαταραχές πήξης, στην προεγχειρητική αναιμία καθώς και διαχείριση αίματος. Επίσης περιγράφονται οι παράγοντες εκτίμησης καρδιακού κινδύνου καθώς και η χρήση των βιοδεικτών που μπορούν να βοηθήσουν στην προαναισθητική εκτίμηση. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στις νευρολογικές

παθήσεις. Τέλος, οι νέες οδηγίες υπογραμμίζουν την ανάγκη σωστής εκτίμησης και αξιολόγησης του γηριατρικού πληθυσμού με τον οποίο οι αναισθησιολόγοι έρχονται όλο και περισσότερο αντιμέτωποι με την καθημερινή πρακτική τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction.* N Engl J Med *2017Sep 28;377:1240-9.*
2. *Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Oct 10;318:1346-57.*
3. *Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. N Engl J Med 2017 Nov 30; 377:2133–44.*
4. *Wu MC, Liao TY, Lee EM, et al. Administration of Hypertonic Solutions for Hemorrhagic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Trials. Anesth Analg.2017 Nov;125(5):1549-57.*
5. *Pincus D, Ravi B, Wasserstein D, et al. Association Between Wait Time and 30-Day Mortality in Adults Undergoing Hip Fracture Surgery. JAMA. 2017 Nov 28;318 (20):1994-2003.*
6. *Puelacher Ch, Lurati-Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery Incidence, Mortality, and Characterization. Circulation. 2018 Mar 20;137(12):1221-1232.*
7. *Orser BA, Suresh S, Evers AS. SmartTots Update Regarding Anesthetic Neurotoxicity in the Developing Brain. Anesth Analg.2018 Apr;126(4):1393-6.*
8. *Bomberg H, Bayer I, Wagenpfeil S, et al. Prolonged Catheter Use and Infection in Regional Anesthesia: A Retrospective Registry Analysis.Anesthesiology.2018 Apr;128(4):764-73.*
9. *Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. N Engl J Med. 2018 Jun 14; 378 (24):2263-74.*
10. *De Hert S, Staender S, Fritsch G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2018 Jun;35(6):407-65.*