

**Lek. med. Agnieszka Koziółek**

***WPLYW SPOSOBU ZNIECZULENIA  
NOWORODKA Z MASĄ URODZENIOWĄ  
NIE PRZEKRACZAJĄCĄ 1000 GRAMÓW DO  
ZABIEGU LASEROWEJ FOTOKOAGULACJI  
SIATKÓWKI NA WYBRANE PARAMETRY  
DOBROSTANU W OKRESIE  
OKOŁOOPERACYJNYM***

Rozprawa doktorska

**Promotor: dr hab. n. med. Michał Gaca**



Klinika Anestezjologii w Położnictwie  
i Ginekologii, Katedra Anestezjologii i Intensywnej  
Terapii Uniwersytetu Medycznego im. Karola  
Marcinkowskiego w Poznaniu

**Poznań 2011**

*Człowiek zajmujący się nauką nigdy nie zrozumie,  
dlaczego miałby wierzyć w pewne opinie tylko  
dlatego, że znajdują się one w jakiejś książce. [...] Nigdy również nie uzna swych własnych wyników  
za prawdę ostateczną.*

*Albert Einstein*



## Wykaz skrótów

**AEP** - Evoked Auricular Potential

(słuchowe potencjały wywołane)

**BIS** - Bispectral Index (indeks bispektralny)

**BP** – Blood Pressure (ciśnienie krwi)

**BPD** – Bronchopulmonary Dysplasia

(dysplazja oskrzelowo – płucna)

**etCO<sub>2</sub>** – end-expiratory carbon dioxide

(końcowydechowe stężenie dwutlenku węgla)

**DBP** – Diastolic Blood Pressure

(rozkurczowe ciśnienie krwi)

**EUROSTAT** – Europejski Urząd

Statystyczny przy Komisji Europejskiej

**FiO<sub>2</sub>** – stężenie tlenu w mieszaninie

oddechowej **HR** – Heart Rate (czynność serca)

**FN** – fentanyl

**GPSK - 3** – Ginekologiczno - Położniczy

Szpital Kliniczny nr 3 w Poznaniu

**HRV** – Heart Rate Variability (zmiennosc

rytmu serca)

**IF** – Infant Flow

**IMV** – Intermittent Mandatory Ventillation

(przerwana wentylacja obowiązkowa)

**IVH** – Intraventricular Hemorrhage

(krwotok do komór mózgu)

**LTV** – Long Term Variability

**MAC** – Minimal Alveolar Concentration

(minimalne stężenie pęcherzykowe)

**MAP** – Medium Arterial Pressure (średnie

ciśnienie tętnicze)

**NCPAP** – Nasal Continuous Positive

Airway Pressure (ciągłe dodatnie ciśnienie

w drogach oddechowych, donosowe)

**NICU** – Neonatal Intensive Care Unit

(oddział intensywnej opieki noworodka)

**NIPS** - Neonatal Infant Pain Scale (skala oceny

bólu)

**N-PASS** - Neonatal Pain, Agitation and Sedation

(skala oceny bólu)

**OPS** - Objective Pain Scale (skala oceny bólu)

**OUN** – ośrodkowy układ nerwowy

**PCV** – Pressure Control Ventillation (wentylacja

kontrolowana ciśnieniem)

**PDA** – Patent Ductus Arteriosus (przetrwaly

przewód tętniczy)

**PEEP** – Positive End-Expiratory Pressure

(dodatnie ciśnienie końcowydechowe)

**PIP** – Peak Inspiratory Pressure (szczytowe

ciśnienie wdechowe)

**pNN50%** - odsetek różnic pomiędzy interwałami

RR, które przekraczają 50 ms [%])

**Pwd** – ciśnienie wdechowe

**RMS\_SD** - root mean square of successive

differences

**ROP** – Retinopathy of Prematurity (retinopatia

wcześniacza)

**RR** – Respiratory Rate (częstość oddechów);

również: odstęp między załamkami R w EKG

**SBP** – Systolic Blood Pressure (skurczowe

ciśnienie krwi)

**STV** – Short Term Variability

**t.c.** – tydzień ciąży

**TIVA** – Total Intravenous Anesthesia (znieczulenie

ogólne całkowicie dożylnie)

**UE** – Unia Europejska

**Vol%** - Volumen %

**WHO** – World Health Organization (Światowa

Organizacja Zdrowia)

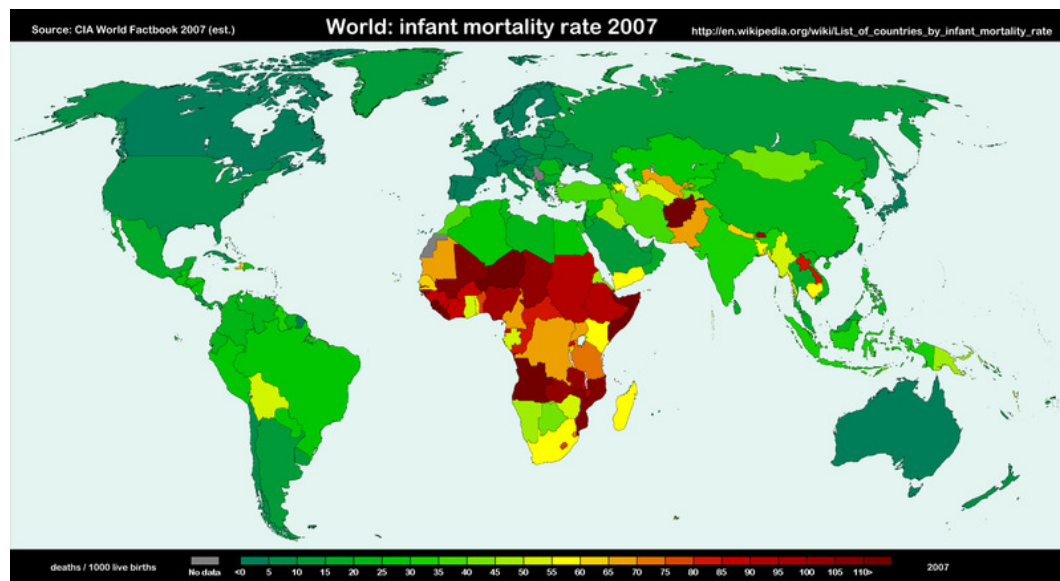
**WZF Polfa** – Warszawskie Zakłady

Farmaceutyczne Polfa

*Badania medyczne zrobiły tak niebywały postęp,  
że dziś praktycznie nie ma już ani jednego  
zdrowego człowieka.*  
Aldous Huxley

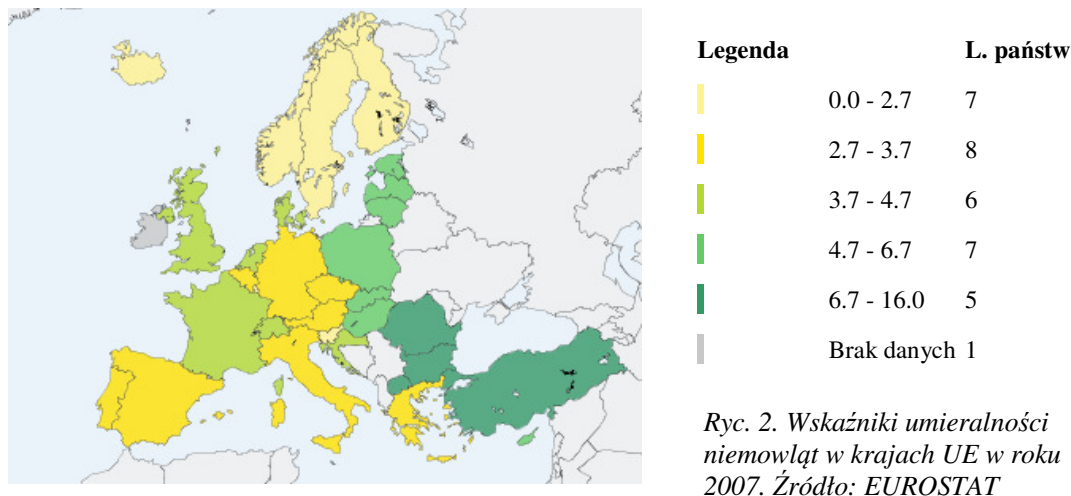
## 1. WSTĘP

Miarą postępu i rozwoju nauk medycznych na przestrzeni wieków jest to, w jaki sposób te nauki przyczyniają się do zmniejszenia śmiertelności w populacji ludzkiej. Jednym ze wskaźników, który często jest stosowany dla oceny poziomu rozwoju danego państwa lub regionu jest wskaźnik umieralności niemowląt (liczba zgonów niemowląt w stosunku do 1000 żywo urodzonych). Generalnie, największa wartość tego współczynnika jest notowana w ubogich krajach Afryki i Azji, najmniejsza zaś w Ameryce Północnej, Australii, Europie i wysoko rozwiniętych państwach Azji (np. Japonia, Singapur).<sup>1</sup>



Ryc. 1. Umieralność niemowląt na świecie w roku 2007. Źródło: Wikipedia na podstawie Central Intelligence Bureau: Rank Order – Infant mortality rate (ang.). W: The World Factbook [on-line]. 2008-12-18

Według bazy danych EUROSTATu (Europejski Urząd Statystyczny przy Komisji Europejskiej; przy czym najnowsze dostępne dane dotyczą lat 2007 – 2008) na obszarze obecnych 27 krajów członkowskich Unii Europejskiej wskaźnik ten spada systematycznie – od około 6,8 w roku 1997 do 4,7 w roku 2007, zaś w Polsce odpowiednio z 10,2 do 6,0<sup>2</sup>. Poniższa mapa obrazuje wskaźniki umieralności niemowląt w poszczególnych krajach UE w roku 2007:



Zgodnie z danymi z tej samej bazy EUROSTATu, umieralność okołoporodowa (określona jako liczba urodzeń martwych płodów powyżej 1000 g masy ciała oraz zgonów przed upływem 6 dni po porodzie, na 1000 urodzeń żywych) w krajach europejskich wahała się od 18,3 (Macedonia) do 5,4 (Szwecja) w roku 1997, zaś w roku 2006 od 15,2 (Macedonia) do 3,3 (Luksemburg). Polska w tym zestawieniu mieści się

pośrodku: wskaźnik umieralności okołoporodowej oscylował między

10,8 w 1999 a 6,8 w 2006 roku.

Głównymi przyczynami umieralności niemowląt są (zarówno w Polsce, jak i Europie Zachodniej) wady rozwojowe oraz

*Tabela 1. Terminologia dotycząca wcześniactwa według WHO*

**Terminologia wg WHO<sup>3</sup>**  
 noworodek z niską masą urodzeniową < 2500 g  
 noworodek z bardzo niską masą urodzeniową < 1500 g  
 noworodek ze skrajnie niską masą urodzeniową < 1000 g

Wcześniactwo: wiek ciąży < 37 tygodni  
 Skrajne wcześniactwo: wiek ciąży < 28 tygodni

stany chorobowe powstałe w okresie okołoporodowym (łącznie ok. 82% przyczyn zgonów noworodków w UE).

Jako miarę stanu zdrowia nowo narodzonych dzieci, jak i jakości opieki perinatalnej często stosuje się odsetek żywych urodzeń noworodków z masą urodzeniową powyżej

2500 g (zgodnie z terminologią wg WHO<sup>3</sup>, tabela 1). I tak, na obszarze 27 obecnych państw członkowskich UE w roku 1999 wynosił on 93,2% a w roku 2008 – 92,9%. W Polsce było to odpowiednio: 94% i 93,9%.

Powyższe dane podano w celu uzmysłowienia sobie, jak dynamiczny postęp w opiece zdrowotnej dokonuje się z roku na rok, i skoro coraz więcej noworodków przeżywa (co więcej – są to coraz mniejsze noworodki), zapewne możemy spodziewać się, że kierunek opieki perinatalnej będzie w jeszcze większym stopniu zorientowany na najmniejszych, najbardziej niedojrzałych pacjentów.

Problem zwiększenia przeżywalności nie jest jedynym celem opieki zdrowotnej – gdyż *„najważniejsze w medycynie nie jest uratowanie od śmierci, lecz wyleczenie z choroby”*. Niestety, wraz z postępem medycyny i zwiększaniem się szans na przeżycie noworodków, które w normalnych warunkach nie są dostatecznie dojrzałe do samodzielnego życia, stajemy przed problemem opieki nad pacjentem, którego przeżycie uzależnione jest od wysokospecjalistycznego leczenia ale jednocześnie leczenie to pozostawia po sobie szereg następstw, wymagających dalszego leczenia, rehabilitacji, specjalistycznej opieki... która z całą pewnością nie kończy się w momencie wypisu ze szpitala!

Niniejsza rozprawa doktorska dotyczy właśnie takich pacjentów – wcześniaków i „byłych wcześniaków”, u których jednym z wielu następstw, zarówno wcześniactwa jak i związanych z tym powikłań i ich leczenia, jest retinopatia – ciężkie schorzenie zagrażające utratą wzroku. Co więcej, konieczność leczenia operacyjnego tych dzieci wymusza również zapewnienie ochrony przed bólem, stresem okołoperacyjnym i ogólnoustrojowymi powikłaniami. Zadanie to należy do współpracującego z zespołem neonatologicznym i okulistycznym lekarza anestezjologa, który powinien zdawać sobie sprawę, że podejmuje się opieki nad chorym znacznie zwiększonego ryzyka – bardzo małym, nie w pełni dojrzałym i nie w pełni zdrowym.

Poniżej omówiono najważniejsze aspekty kliniczne i farmakologiczne związane z postępowaniem anestezjologicznym i leczeniem bólu u przedwcześnie urodzonych noworodków.

## **1.1. Retinopatia wcześniaków**

### **1.1.1. Istota choroby**

Retinopatia noworodków nie jest chorobą nową, opisywana była już w latach 40. XX wieku (*Terry*), zaś laserowa koagulacja zmian jako metoda leczenia została

zastosowana w Japonii w latach 60. Związek powstawania tej choroby z terapeutycznym stosowaniem tlenu został ustalony w 1984 roku (Patz i wsp.).

U podłoża schorzenia leży nieprawidłowa proliferacja naczyń siatkówki (postępujący skurcz naczyń, neowaskularyzacja oraz włókniste zbliznowacenie). W warunkach prawidłowych, rozwój naczyń siatkówki przebiega od tarczy nerwu wzrokowego na zewnątrz, tj. do rąbka zębatego siatkówki. Czynniki uszkodzające, takie jak niedotlenienie wewnątrzmaciczne, mogą zaburzyć ten rozwój na różnych etapach.

Zmiany te prowadzić mogą do krwawień do siatkówki, jej obrzęku, zwłóknienia lub odwarstwienia, uszkodzenia drogi wzrokowej a w konsekwencji do ślepoty dziecka.

Częstość występowania wszystkich postaci ROP (badania przeprowadzone w latach 2000 – 2002 wśród 6998 noworodków w 26 ośrodkach w USA, ETROP study<sup>4</sup>) określono na 68% u pacjentów z masą ciała poniżej 1251 gramów, przy czym aż 92,7% u noworodków z masą poniżej 750 gramów, 75,8% u noworodków z masą ciała 751-999 gramów, 89% u pacjentów urodzonych poniżej 27 tygodnia ciąży i 51,7% między 28 a 31 tygodniem ciąży.

W polskich badaniach z lat 2002 – 2003 (Gotz – Więckowska A. i wsp.<sup>5</sup>) opartych na materiale z regionu Wielkopolski częstość występowania ROP u noworodków z masą poniżej 1250 g określono się na 32,6%, zaś powyżej 1250 gramów – 7,4%.

### **1.1.2 Klasyfikacja zmian**

The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited (2005) opisuje następujące stadia choroby<sup>6</sup>:

Stopień I – linia demarkacyjna między unaczynionym a nieunaczynionym obszarem siatkówki;

Stopień II – wał („grzebień”) włóknisto – naczyniowej tkanki na granicy nieunaczynionej i unaczynionej siatkówki;

Stopień III – włóknisto – naczyniowe pozasiatkówkowe proliferacje;

Stopień IV – zwłóknienie i zbliznowacenie oraz częściowe odwarstwienie siatkówki;

Stopień V – całkowite odwarstwienie siatkówki.

### **1.1.3. Czynniki ryzyka**

Najsilniejszym czynnikiem ryzyka jest wcześniactwo (wiek urodzeniowy i masa ciała). Do pozostałych czynników ryzyka zaliczają się: rasa kaukaska, niedotlenienie,



bezdech, posocznica, hipo- i hiperkapnia, krwawienie dokomorowe, anemia, kwasica mleczanowa i ciąża mnoga.

Związek z terapeutycznym stosowaniem tlenu, choć potwierdzony, nie określa jednak, jakie stężenia tlenu są bezpieczne. Pierwsza „epidemia” ROP w latach 40. XX wieku zakończyła się wraz z zastosowaniem bardziej restrykcyjnej terapii tlenem, druga – która pojawiła się w latach 60. – trwała do późnych lat 90. i najprawdopodobniej związana była również (a może przede wszystkim) z ogromnym wzrostem przeżywalności wśród wcześniaków z najmniejszą masą ciała.

#### **1.1.4. Badania przesiewowe wśród noworodków z grupy ryzyka i wskazania do leczenia zabiegowego**

American Academy of Pediatrics w wytycznych z 2006 roku zaleca przeprowadzanie okulistycznych badań przesiewowych u **wszystkich** noworodków urodzonych poniżej 30 tygodnia ciąży, lub z masą ciała przy urodzeniu niższą niż 1500 gramów. U wcześniaków poniżej ukończonego 27 tygodnia ciąży badanie to przeprowadzić należy w 31 tygodniu wieku postkonceptyjnego, zaś u starszych – w 4 tygodniu życia<sup>7</sup>.

Polskie Wytyczne Krajowego Zespołu Specjalistycznego w dziedzinie Pediatrii i Medycyny Szkolnej z dnia 15 grudnia 1992 r. w sprawie powszechnych profilaktycznych badań medycznych noworodków, niemowląt i dzieci w wieku 2 lat zalecają przeprowadzanie takich badań w 4, 8 i 12 tygodniu życia u każdego noworodka urodzonego przed 36 tygodniem ciąży, a następnie w 1. roku życia<sup>8</sup>.

W części przypadków choroba może cofnąć się samoistnie. Suplementacja witamin A i E oraz zmniejszenie intensywności oświetlenia mogą wpłynąć na zahamowanie postępu choroby. Jednakże przy wczesnym wystąpieniu zmian (szczególnie zlokalizowanych w tylnym biegunie siatkówki) i szybko postępującej chorobie należy rozważyć leczenie operacyjne. Wskazaniami do takiego leczenia są:

- zmiany typu „plus” (tj. nieprawidłowa proliferacja, pogrubienie i kręty przebieg naczyń w biegunie tylnym siatkówki w co najmniej dwóch kwadrantach) w strefie I (wokół tarczy nerwu wzrokowego), niezależnie od stopnia choroby;
- ROP 3°;
- ROP 2° lub 3° ze zmianami typu „plus” w strefie II.

Do metod leczenia operacyjnego zaliczyć można dawniej stosowaną kriopeksję obwodową oraz obecnie popularną - laserową fotokoagulację siatkówki (laserem

diodowym lub argonowym). Zabieg polega na punktowej, laserowej koagulacji nieunaczynionych obszarów siatkówki, co ma zapobiec dalszemu nieprawidłowemu rozplemowi naczyń i postępowi choroby.

Wieloośrodkowe badania dotyczące długoterminowych wyników leczenia (po 10 i 15 latach od zabiegu, badanie CRYO-ROP<sup>9,10</sup>) potwierdzają niemal dwukrotne zmniejszenie częstości występowania odwarstwienia siatkówki (w porównaniu do grupy kontrolnej, nie leczonej) oraz o blisko 1/3 rzadsze występowanie obniżonej ostrości wzroku.

*Tabela 2. Problemy skrajnego wcześniactwa<sup>11</sup>*

**1. Niewydolność oddechowa:**

- długotrwała wentylacja mechaniczna i tlenoterapia,
- stymulacja dojrzałości płuc za pomocą steroidów i surfaktantu,
- powikłania: dysplazja oskrzelowo – płucna, trudność w uzyskaniu samodzielnej wentylacji, tlenozależność.

**2. Układ krążenia:**

- niedojrzałe mechanizmy regulacji ciśnienia krwi i przepływów tkankowych (na poziomie receptorowym i ośrodkowym, oraz endokrynnym),
- zwiększona wrażliwość kanałów wapniowych w obrębie myocardium
- serce noworodka bardziej podatne na depresyjne działanie anestetyków wziewnych i opioidów
- często przetrwały przewod tętniczy Botalla, niekiedy wymagający pilnej interwencji chirurgicznej.

**3. Ośrodkowy układ nerwowy:**

- niedojrzałe mechanizmy autoregulacji przepływów mózgowych,
- wrażliwość na wahania ciśnienia tętniczego i śródczaszkowego, hipoksję
- wrażliwość spłotów naczyniówkowych komór mózgu na pęknięcie - ryzyko krwawień do komór mózgu
- retinopatia wcześniaków i uszkodzenie drogi wzrokowej jako przyczyna ślepoty

**4. Ból:**

- jest pewne, iż noworodek może odczuwać ból,
- drogi przewodzenia bólu i mechanizmy nocycepcji nie są jeszcze w pełni rozwinięte,
- neurony czuciowe w rdzeniu kręgowym są wykształcone w 6 tygodniu życia płodowego, a przed upływem 24 tygodni obecne są już rdzeniowe drogi przewodzenia bólu.
- bodźce bólowe wywołują szereg potencjalnie szkodliwych następstw, w tym nasiloną reakcję stresową organizmu wyrażoną objawami krążeniowymi, oddechowymi, neurologicznymi i endokrynnymi.
- objawy reakcji bólowej mogą być niespecyficzne, często słabo wyrażone lub trudne do rozpoznania.

**5. Przewód pokarmowy:**

- niedrożność jelit (na różnych piętrach), omphalocele, wytrzewienie, martwicze zapalenie jelit
- niekiedy konieczność pilnej interwencji chirurgicznej (perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej) - powodują znaczne zaburzenia gospodarki wodno – elektrolitowej – mogą być zagrażające życiu!

**6. Metabolizm:**

- niedojrzałość wątroby i nerek - osłabiona eliminacja potencjalnie szkodliwych metabolitów, długi czas działania leków, tendencja do kumulacji

**7. Termoregulacja:**

- niedojrzałe mechanizmy termoregulacji
- opóźniona reakcja na zmiany temperatury otoczenia
- brak możliwości utrzymania normotermii właściwych dorosłym (termogeneza drżeniowa, regulacja przepływów naczyniowych w obrębie powłok)
- cienka skóra i tkanka podskórna,
- niekorzystny stosunek powierzchni ciała do masy ciała
- zwiększona utrata ciepła
- niezbędne jest zapobieganie hipotermii poprzez aktywne ogrzewanie ciała oraz podawanych płynów.

**8. Inne:**

- wady wrodzone (w tym wady serca), zespoły genetyczne, niedożywienie (słaba przyswajalność składników pokarmowych)

## **1.2. Kliniczne konsekwencje wcześniactwa ważne dla anestezjologa**

W niniejszej pracy badaną grupę pacjentów stanowiły wcześniaki i były wcześniaki ze skrajnie niską masą urodzeniową (w dniu zabiegu między 30-43 tygodniem skorygowanego wieku ciążowego) i w właśnie ich dotyczą powikłania wynikłe z wcześniactwa (bądź skrajnego wcześniactwa) i związanego z tym leczenia.

W Tabeli 2. przedstawiono skrótowo najczęstsze problemy zdrowotne noworodków przedwcześnie urodzonych.

Wszystkie wyżej wymienione problemy dotyczące wcześniaków są dla lekarza anestezjologa równie istotne, szczególnie wtedy, gdy ma styczność z takim pacjentem w pierwszych dobach jego życia. Tym niemniej, z racji tego, że niniejsza rozprawa doktorska dotyczy znieczulenia do zabiegu laserowej fotokoagulacji siatkówki, któremu poddawane są już nieco „starsze” wcześniaki (zazwyczaj między 50 a 80 dobą życia), a sam zabieg jest procedurą o niewielkiej rozległości (anatomicznie) na pierwszy plan wysuwają się kwestie związane z układem oddechowym w okresie okołoperacyjnym, metabolizmem leków i oceną reakcji bólowej.

### **1.2.1. Dysplazja oskrzelowo - płucna**

Zgodnie z nową definicją, dysplazja oskrzelowo – płucna rozpoznana może być wówczas, gdy spełnione są następujące warunki: tlenozależność w 28 dobie życia (czyli konieczność stosowania tlenoterapii z  $FiO_2$  wyższym od atmosferycznego przez co najmniej 28 dni) i/lub 36 tygodniu wieku postkonceptyjnego<sup>12</sup>. Schorzenie to klinicznie może przybierać postacie od łagodnej, poprzez umiarkowaną, do ciężkiej.

Noworodkami najbardziej narażonymi na wystąpienie dysplazji są wcześniaki urodzone poniżej 32 tygodnia ciąży, szczególnie z niską masą ciała (<1000 g), zaś wśród pozostałych czynników ryzyka wymienia się procesy zapalne, zaburzenia podaży płynów i elektrolitów (głównie sodu), zakażenia, obecność przetrwałego przewodu tętniczego oraz – niekiedy – przedłużone stosowanie mechanicznej wentylacji<sup>13</sup>.

Z punktu widzenia lekarza anestezjologa, noworodek z dysplazją jest pacjentem podwyższonego ryzyka ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo pooperacyjnej niewydolności oddechowej (wydłużony czas wentylacji mechanicznej i tlenoterapii, bezdechy). Dużym problemem może być również nadreaktywność oskrzeli (skurcz oskrzeli i obturacja dróg oddechowych również jako reakcja na zbyt płytką anestezję i analgezję).

### **1.2.2. Bezdechy**

Jednym z powikłań pooperacyjnych jest możliwość wystąpienia epizodów bezdechów (jako bezdechy patologiczne definiuje się brak oddechu dłuższy niż 20 sekund oraz z towarzyszącą bradykardią<sup>14</sup>). Szczególnie podatne na bezdechy są wcześniaki (im niższy tzw. skorygowany wiek ciążowy oraz im większa niedojrzałość neurologiczna tym większe jest tego prawdopodobieństwo). Do pozostałych czynników ryzyka należą bezdechy występujące przed zabiegiem, dysplazja oskrzelowo – płucna, zakażenie, hipoglikemia, niedokrwistość oraz czynniki neurologiczne (krwawienia do komór mózgu, drgawki, niedotlenienie okołoporodowe, anomalie tętniczo-żylne w obrębie OUN, ośrodkowy zespół hipowentylacji). Nie bez znaczenia są też leki podane noworodkowi – w szczególności opioidy, benzodiazepiny i barbiturany.

Wyróżnia się trzy typy bezdechów: centralne, obturacyjne i mieszane – najczęstsze.

Profilaktyczne podawanie metyloksantyn (kofeiny, aminofiliny, teofiliny) jest jedną z najpopularniejszych obecnie stosowanych metod, zwłaszcza że podawane przed planowanym odstawieniem wentylacji mechanicznej noworodka mogą zmniejszyć ryzyko niepowodzenia ekstubacji<sup>15</sup>. Metaanaliza z 2004 roku (Eichenwald/Aina/Stark)<sup>16</sup>, jak również inne publikacje jako skuteczny i stosunkowo mało toksyczny polecają cytrynian kofeiny<sup>17-20</sup>. Lekiem drugiego rzutu jest doksapram.

Do nefarmakologicznych sposobów leczenia bezdechów należą m.in. tlenoterapia bierna, stymulacja bodźcami dotykowymi, wysokie ułożenie dziecka (pozycja na brzuchu), obniżenie temperatury otoczenia, a w wypadku nieskuteczności leczenia rozważenie wsparcia oddechu metodą NCPAP lub – w dalszej kolejności – wentylacji mechanicznej.

Monitorowanie czynności serca i oddechu w okresie pooperacyjnym jest w tej sytuacji koniecznością.

### **1.2.3. Zaburzenia glikemii**

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u wcześniaków są dość częstym problemem. Szczególnie wyraźnie zaznacza się tendencja do hipoglikemii, dlatego też należy zwracać uwagę na zapewnienie dostatecznej podaży glukozy w ciągu całego okresu okołoperacyjnego (pływy infuzyjne przetaczane podczas operacji koniecznie muszą w swoim składzie zawierać glukozę) oraz monitorowanie poziomu glikemii.

Hiperglikemia natomiast może pojawiać się w okresie okołoperacyjnym jako wyraz nasilonej reakcji stresowej, wywołanej bólem i urazem tkanek<sup>21-25</sup>. Przyczyną tego stanu jest pobudzenie układu współczulnego, które powoduje wyrzut katecholamin oraz kortyzolu. Innymi czynnikami, które wpływają na podwyższenie poziomu glikemii, będą: nadmierna podaż glukozy, masa ciała poniżej 1500 g, hipotrofia, posocznica, oraz stosowanie leków z grupy metyloksantyn (teofilina, kofeina) oraz hormonów sterydowych (deksametazon)<sup>26</sup>.

### **1.3. Ból u noworodka**

Pomimo niedojrzałości, jest pewne, iż noworodek może odczuwać ból, choć zarówno drogi jego przewodzenia jak i mechanizmy nocycypcji nie są jeszcze w pełni rozwinięte. Neurony czuciowe w rdzeniu kręgowym są wykształcone w 6 tygodniu życia płodowego, a przed upływem 24 tygodni obecne są już rdzeniowe drogi przewodzenia bólu. Tak samo jak u dorosłego, bodźce bólowe wywołują szereg potencjalnie szkodliwych następstw, w tym nasiloną reakcję współczulną organizmu w odpowiedzi na stres wyrażoną objawami krążeniowymi, oddechowymi, neurologicznymi i endokrynnymi<sup>27-29</sup>. Do najbardziej typowych i zauważalnych (bądź mierzalnych) wykładników reakcji na ból należą w pierwszej kolejności zmiany behawioralne: pobudzenie, płacz, zmiany mimiki twarzy, reakcja zgięciowa na ból (cofanie kończyny w odpowiedzi na bodziec), przyspieszenie lub zwolnienie czynności serca, wzrost ciśnienia krwi, zmiana rytmu oddychania, obniżenie saturacji krwi a także zmiany metaboliczne: wzrost poziomu katecholamin (adrenaliny, noradrenaliny), kortyzolu, aldosteronu, glukagonu, hormonu wzrostu, beta-endorfin, glukozy, a także wahania poziomu insuliny. Konsekwencją wyżej wspomnianych zmian są: wzrost zapotrzebowania na tlen, wzrost ciśnienia śródczaszkowego, kwasica metaboliczna, powikłania neurologiczne z wystąpieniem krwawienia dokomorowego włącznie.

Objawy reakcji bólowej mogą być niespecyficzne i niekiedy mało obiektywne, i często słabo wyrażone lub trudne do oceny.

#### **1.3.1. Skale oceny bólu i przydatność ich stosowania**

W literaturze z zakresu pediatrii i intensywnej terapii dziecięcej można znaleźć wiele różnych narzędzi mających służyć rozpoznaniu i ocenie nasilenia bólu u pacjenta, który nie ma możliwości wyrażenia ich werbalnie.

Wśród najpowszechniej stosowanych skal oceny bólu u noworodków warto wymienić:

- Skala COMFORT – bazuje na ocenie 8 parametrów: świadomości (*alertness*), nastroju (*mood*), odpowiedzi oddechowej (*respiratory response*), aktywności ruchowej (*physical movement*), średniego ciśnienia tętniczego (*MAP*), czynności serca (*heart rate*), napięcia mięśniowego (*muscle tone*) oraz grymasu twarzy dziecka (*facial tension*)<sup>30</sup>;
- N-PASS (Neonatal Pain, Agitation and Sedation) – uwzględnia zarówno kryteria behawioralne (*crying & irritability, behaviour state, facial expression, extremities tone*), jak i parametry fizjologiczne (*vital signs - heart rate, respiratory rate, blood pressure, saturation*)<sup>31</sup>;
- Objective Pain Scale (OPS) – bierze pod uwagę ciśnienie tętnicze krwi (*blood pressure*), płacz (*crying*), ruchy (*moving*), pobudzenie (*agitation*) oraz zachowanie dziecka (*body language*)<sup>32,33</sup>;
- CRIES – ocenia 5 elementów: płacz (*Crying*), zapotrzebowanie na tlen (*Requires increased oxygen administration for saturation over 95%*), przyspieszenie czynności serca i wzrost ciśnienia tętniczego (*Increased vital signs*), wyraz twarzy (*Expression*) oraz stan świadomości (*Sleepless*)<sup>34</sup>;
- FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, Consolability*) – nie uwzględnia parametrów fizjologicznych (ciśnienia, tętna, liczby oddechów)<sup>35</sup>;
- Premature Infant Pain Profile – uwzględnia parametry fizjologiczne (czynność serca, saturacja), jak i behawioralne, a także wiek ciąży<sup>36</sup>;
- NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) – opiera się o 6 parametrów: mimika twarzy (*facial expression*), płacz (*cry*), oddychanie (*breathing patterns*), ruchy kończyn (górnych i dolnych – *arms and legs*) i stan aktywności (*state of arousal*)<sup>37</sup>.

Nietrudno zauważyć, że mimo wielu elementów składających się na ocenę bólu i reakcji stresowej u badanych noworodków, wszystkie te skale zawierają komponentę behawioralną, a więc nie będą przydatne u pacjentów będących pod wpływem leków znieczulenia ogólnego, nieprzytomnych i zaintubowanych. Lekarz anestezjolog zatem informację o nasileniu bólu u noworodka uzyskać może wyłącznie na podstawie parametrów fizjologicznych, zapisu monitora i ewentualnie – na bazie badań laboratoryjnych (ocena poziomu glikemii, adrenaliny, noradrenaliny, poziomu kortyzolu we krwi, i innych hormonów – co oczywiście ze względów technicznych i

ekonomicznych zazwyczaj jest zupełnie nieprzydatne w codziennej praktyce, a poza tym inwazyjne – pobieranie materiału do badań jest bolesną procedurą).

W niniejszej rozprawie doktorskiej podjęto próbę porównania różnych metod znieczulenia opierając się na założeniu, że rutynowo monitorowane parametry życiowe (czynność serca, ciśnienie tętnicze, saturacja) oraz standardowo oznaczane w ramach pooperacyjnych badań gazometrycznych stężenie glukozy we krwi mogą być obiektywnymi wskaźnikami reakcji noworodka na ból i stres, oraz pozwolą ocenić, który ze sposobów analgezji w trakcie i po operacji jest najlepszy aby tę reakcję zminimalizować.

#### **1.4. Problemy znieczulenia noworodka – uwagi ogólne**

##### **1.4.1. Organizacja opieki okołoperacyjnej**

W zależności od warunków organizacyjnych i lokalowych jednostki zajmującej się leczeniem wcześniaków, zabiegi noworodkowe mogą odbywać się albo w obrębie oddziału noworodkowego (jeśli taki oddział posiada salę operacyjną przystosowaną do ich przeprowadzania), bądź też noworodki są transportowane do najbliższego ośrodka pediatrycznego, który posiada wyspecjalizowany zespół chirurgiczno – anestezjologiczny.

Każda z tych możliwości ma swoje wady i zalety – zabiegi wykonywane w obrębie ośrodka neonatologicznego pozwalają skrócić czas transportu pacjenta do niezbędnego minimum (na salę operacyjną i z powrotem), ale – jeśli neonatologia mieści się na przykład w szpitalu o profilu położniczym – najczęściej specjalistyczny zespół chirurgiczny dojeżdża na zabiegi z innego ośrodka (a więc nie jest dostępny 24 godziny na dobę przez 7 dni w tygodniu), a i dostęp do dobrze wyszkolonego anestezjologa dziecięcego jest ograniczony (lub znieczula anestezjolog zajmujący się dorosłymi).

*Tabela 3. Przygotowanie noworodka do zabiegu operacyjnego<sup>11</sup>*

<b>Przygotowanie przedoperacyjne</b>
- wywiad; - wyniki badań laboratoryjnych (niezbędne: grupa krwi, gazometria, poziom glukozy i elektrolitów w surowicy, morfologia krwi obwodowej, niekiedy koagulologia, CRP, białko całkowite, mocznik, kreatynina) - jeśli noworodek jest niewydolny oddechowo: jakie są parametry wentylacji? - w zależności od potrzeb i rodzaju interwencji chirurgicznej również badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i głowy, tomografia).

##### **1.4.2. Przygotowanie przedoperacyjne**

Żelazną zasadą jest: pacjent do zabiegu musi być maksymalnie wyrównany pod względem krążeniowym i oddechowym, z przygotowaną (tj. skrzyżowaną) krwią (i/lub

osoczem, krwinkami płytkowymi itp. – do zabiegów obarczonych ryzykiem utraty krwi) oraz z zapewnionym miejscem opieki pooperacyjnej (monitorowane stanowisko z respiratorem w oddziale intensywnej terapii noworodka).

Konieczne jest obwodowe wkłucie dożylnie, niekiedy do tego celu wykorzystać można cewniki w naczyniach pępkowych. Czasem potrzebna jest również kaniulacja żył centralnych oraz tętnic obwodowych (np. w rozległych zabiegach kardiochirurgicznych).

W wypadku dłuższych zabiegów wskazane jest również założenie cewnika do pęcherza moczowego celem oceny diurezy, a w wypadku zabiegów brzusznych (szczególnie niedrożności) oraz pacjentów „z pełnym żołądkiem” zakłada się również zgłębnik do żołądka.

Pacjent kwalifikowany do planowego zabiegu operacyjnego musi być na czczo (oznacza to co najmniej dwugodzinny odstęp od ostatniego pojenia oraz 4-6 godzin od czasu ostatniego karmienia enteralnego, przy czym mleko z piersi matki uznaje się za pojenie, zaś mieszanki mleczne jako karmienie). Jeśli odstępy te nie są zachowane planowy zabieg powinno się (o ile to możliwe) odroczyć.

Premedykacja wcześniaka jest rekomendowana, ale nie we wszystkich ośrodkach stosuje się ją rutynowo. Obejmuje nie tylko leki sedatywne, ale również (choć nie wszędzie) przedoperacyjną atropinizację. Kiedyś powszechne było stosowanie benzodwuzepin w premedykacji w tej grupie noworodków, jednakże ze względu na częste występowanie epizodów drgawkowych u wcześniaków obecnie nie jest to polecane<sup>38</sup>.

### **1.4.3. Wyposażenie sali operacyjnej**

Sala operacyjna powinna posiadać stanowisko chirurgiczne zapewniające nie tylko odpowiedni dostęp do pacjenta, ale również możliwość zabezpieczenia go przed wychłodzeniem (np. z promiennikiem ciepłym, materacykiem grzewczym itp.). Stanowisko anestezjologiczne oprócz aparatu do znieczulenia i centralnego dostępu gazów musi posiadać: worek samorozprężalny z rezerwuarem, laryngoskopy o różnych rozmiarach łyżek, rurki intubacyjne o właściwych rozmiarach, zestaw masek twarzowych, strzykawki automatyczne i pompy infuzyjne (w tym pompy do przetaczania krwi i produktów krwiopochodnych), zestawy do ogrzewania płynów itp.



#### 1.4.3.1. Aparatura anestezyjologiczna

Chyba największym problemem związanym ze znieczuleniem noworodków – wcześniaków – jest brak odpowiedniej aparatury anestezyjologicznej spełniającej wymogi odnośnie wentylacji pacjenta o niskiej masie ciała, a w szczególności mniejszej niż 1000 gramów. Należy zauważyć, że chyba **żaden aparat do znieczulenia na świecie** nie spełnia oczekiwań odnośnie wentylacji pacjenta z bardzo małą masą ciała. Należy przez to rozumieć zarówno możliwość ustawienia parametrów wentylacji adekwatnych do niewielkich rozmiarów struktur dróg oddechowych i płuc noworodka (często dotkniętych zmianami patologicznymi wymagających szczególnie precyzyjnych nastawów respiratora), ale również możliwości monitorowania skuteczności tej wentylacji (kapnografia, monitorowanie mechaniki oddychania, itp.). Do tego należy dołączyć możliwość podawania w mieszaninie oddechowej anestetyków wziewnych, co wiąże się z wyposażeniem takiego aparatu w stosowny parownik oraz monitor gazów. Do niedawna w większości ośrodków najczęściej używane były aparaty do znieczulenia, które w ogóle nie były przeznaczone do stosowania ich u tak małych pacjentów. Najczęściej lekarz anestezjolog stawał przed koniecznością adaptacji standardowego aparatu do znieczulenia dorosłych do warunków anestezji noworodka, np. wentylacja za pomocą układu Kuhna-Reese'a (np. zabiegi ligacji PDA), gdzie jedynym elementem regulującym był palec anestezjologa, co nie zapewniało dokładnej kontroli ciśnień i objętości w drogach oddechowych i powodowało związane z tym zwiększone ryzyko „barotraumy” (w tym „mikrobarotraumy” na poziomie pęcherzyków płucnych). Inną alternatywą było stosowanie do wentylacji respiratora noworodkowego (różne typy, włącznie z respiratorami umożliwiającymi wentylację typu High Frequency Ventilation oraz wentylację oscylacyjną), które co prawda zapewniają odpowiednie parametry oddechowe, ale podobnie jak układ Kuhna-Reese'a nie pozwalają na zastosowanie wziewnych środków anestetycznych. W konsekwencji, jedyną możliwością anestezji w takiej sytuacji była TIVA (znieczulenie ogólne całkowicie dożylnie), co przy ograniczonym wyborze leków i wielu ich działaniach niepożądanych nie jest rozwiązaniem satysfakcjonującym, szczególnie dlatego, że często wiąże się ze zwiększonym zużyciem opioidów co, jak powszechnie wiadomo, przy długim czasie półtrwania tych leków nie pozostaje bez wpływu na parametry krążenia i oddychania.

Rynek aparatury medycznej jest oczywiście odzwierciedleniem zapotrzebowania na poszczególne produkty dedykowane różnym grupom pacjentów. Ze względu na

relatywną rzadkość wykonywania procedur chirurgicznych u skrajnie niedojrzałych noworodków nie dziwi fakt, że technologie używane w aparatach do znieczulenia najmniejszego noworodka zostały nieco „z tyłu” w stosunku do innych produktów medycznych w anestezjologii i intensywnej terapii – stosowanych u szerszych i liczniejszych grup chorych.

Dopiero niedawno producenci aparatury anestezjologicznej wprowadzili na rynek aparaty do znieczulenia, które - najczęściej w trybie ciśnieniowym (PCV) - pozwalają na uzyskanie objętości odpowiednich dla dziecka o masie nawet 500 gramów, i dopasowanie ciśnień do rozmiarów i podatności płuc niewielkiego pacjenta, nawet takiego, który wymaga bardzo wysokich parametrów oddechowych. Można taki aparat wyposażyć w parowniki do stosowania halogenowych anestetyków wziewnych z monitorem gazów co umożliwia przeprowadzenie wziewnej indukcji znieczulenia. Złożone znieczulenie z komponentą wziewną wydaje się być korzystniejsze dla noworodka, jednak problem stanowi właściwe dopasowanie stężeń par anestetyku wziewnego w mieszaninie (dane literaturowe odnośnie MAC dla tych środków w populacji wcześniaków ze skrajnie niską masą ciała nie są kompletne w odniesieniu do wszystkich anestetyków wziewnych). Dla przykładu MAC (minimalne stężenie pęcherzykowe) dla izofluranu u wcześniaka w 28-32 tygodniu wieku postkonceptyjnego jest około 1/3 mniejszy niż u noworodka donoszonego<sup>39</sup>. Pełne dane na temat MAC dla sewofluranu u noworodków urodzonych przedwcześnie nie są jeszcze szerzej dostępne<sup>40</sup>.

Należy podkreślić, iż w aparatach do znieczulenia stosowanych u bardzo małych wcześniaków każdy mililitr przestrzeni martwej (rur, filtrów, rurki intubacyjnej) ma ogromne znaczenie dla mechaniki oddychania. Dlatego też ważne jest odpowiednie ustawienie aparatu (możliwie blisko wentylowanego pacjenta, aby zastosować jak najkrótsze rury w obwodzie oddechowym), zrezygnowanie z filtrów i łączników o dużej przestrzeni martwej oraz – w miarę możliwości - skracanie rurek intubacyjnych.

U noworodka rurki intubacyjne stosowane są bez mankietu uszczelniającego. Powoduje to pewną nieszczelność i razem z innymi nieszczelnościami w układzie oddechowym sprawia, iż zapis kapnograficzny może być nieadekwatny (tj. zaniżone będą wartości  $\text{etCO}_2$ ). Z tych samych względów należy pamiętać o kompensacji nieszczelności za pomocą regulacji przepływu gazów.

#### 1.4.4. Monitorowanie śródoperacyjne

Konieczne w trakcie znieczulenia jest monitorowanie wszystkich podstawowych parametrów życiowych noworodka takich jak: saturacja, czynność serca, ciśnienie tętnicze, EKG, a także ciepłota ciała (najczęściej czujnik umieszczany na powierzchni skóry, z metalizowaną powierzchnią jeśli używany jest pod promiennikiem ciepła, ale również czujnik przetykowy lub doodbytniczy) oraz pomiar diurezy. W razie konieczności stosowany jest również: krwawy pomiar ciśnienia, pomiar ośrodkowego ciśnienia żylnego.

Niezbędne jest także monitorowanie gazów oddechowych oraz parametrów skutecznej wentylacji, tym bardziej wtedy, kiedy do znieczulenia używane są anestetyki wziewne.

Nie jest powszechne rutynowe monitorowanie BIS (indeksu bispektralnego) oraz AEP (słuchowych potencjałów wywołanych) u noworodków z niską masą ciała. Możliwe, iż jednym z powodów jest brak małych elektrod BIS dopasowanych do rozmiaru ciała wcześniaka. Poziom głębokości znieczulenia oceniamy pośrednio na podstawie standardowego monitorowania, tym niemniej należy zdawać sobie sprawę z niedoskonałości tej metody, szczególnie wzięwszy po uwagę niedojrzałość mechanizmów regulacyjnych u noworodka. W chwili obecnej prowadzone są badania nad przydatnością analizy HRV (zmienności rytmu serca) do oceny reakcji stresowej w okresie okołooperacyjnym.

Tabela 4. Warunki opieki pooperacyjnej w oddziale noworodkowym<sup>11</sup>

##### Opieka pooperacyjna:

- bezwzględnie: monitorowane stanowisko pooperacyjne (NICU),
  - pulsoksymetr, monitor EKG, regularny pomiar ciśnienia tętniczego, i temperatury (powierzchnowej i niekiedy głębokiej),
  - monitorowanie reakcji bólowej (u noworodka pod wpływem anestetyków – często niewidoczna reakcja neurobehawioralna).
- Badania laboratoryjne:
- do czasu uzyskania pełnej stabilizacji oddechowej - gazometria
  - morfologia, glikemia i elektrolity.

#### 1.4.5. Opieka pooperacyjna

Ze względu na duże obciążenie organizmu wcześniaka związane zarówno z samym zabiegiem operacyjnym, znieczuleniem oraz bólem i jego niekorzystnymi następstwami, noworodek taki *bezwzględnie* wymaga intensywnego nadzoru pooperacyjnego, najczęściej w oddziale intensywnej terapii noworodka.

Najczęściej nie ekstubuje się noworodka bezpośrednio po zabiegu operacyjnym w znieczuleniu ogólnym, ale wyczekuje do czasu ustąpienia działania leków anestetycznych. U pacjentów dotkniętych niewydolnością oddechową w bezpośrednim okresie przedoperacyjnym oraz pacjentów z dysplazją oskrzelowo – płucną, wsparcie oddechu za pomocą respiratora lub NCPAP (CPAP donosowy) może być dodatkowo wydłużone w czasie.

Dużym problemem, szczególnie po zabiegach brzusznych, są znaczne straty ciepła, toteż monitorowanie ciepłoty ciała noworodka jest kluczową sprawą. Umieszczenie dziecka w inkubatorze oraz osłona miejsc ciała szczególnie narażonych na utratę ciepła (głowa) nie zawsze są wystarczające. Niestety zbyt rzadko zwraca się uwagę na podawanie ogrzanych płynów i krwi (lub nie ma wystarczających możliwości jego zapewnienia), a prowadzić to może do niekiedy nawet znacznej hipotermii.

#### **1.4.6. Znieczulenie do zabiegu laserowej fotokoagulacji siatkówki.**

##### **1.4.6.1. Przebieg zabiegu**

W znieczuleniu ogólnym lub miejscowym, lekarz okulista zakłada rozwórkę pomiędzy obie powieki, a następnie, rotując gałkę oczną za pomocą wgłabiacza, wykonuje punktową, laserową koagulację nieunaczynionych obszarów siatkówki. Podczas zabiegu nawilża rogówkę za pomocą np. płynu Ringera, oraz – w razie potrzeby – dokrapla do worka spojówkowego środki rozszerzające źrenice.

Zabieg, w zależności od doświadczenia operatora i zaawansowania zmian chorobowych – trwa z reguły od 15 do 90 minut.

Po zabiegu oczy noworodka zabezpieczane są jałowym opatrunkiem. W pielęgnacji pooperacyjnej stosowane są maści ze sterydami, np. Atecortin.

##### **1.4.6.2. Postępowanie anestezjologiczne**

W przygotowaniu przedoperacyjnym, a także u niektórych pacjentów w trakcie zabiegu, stosuje się zakraplanie oczu za pomocą fenylefryny i tropicamidu. Wchłanianie tych środków z worka spojówkowego nie jest dokładnie określone w tej grupie pacjentów, jednak często obserwujemy efekty ich systemowego działania (tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego) świadczące o istotnym wchłanianiu do krążenia. Objawy te niekiedy utrudniają anestezjologowi właściwą ocenę bólu.

Zabieg laseroterapii jest bolesny i niestety wiele doniesień na ten temat potwierdza fakt, iż znieczulenie miejscowe nie jest wystarczające dla wykonania tej

procedury<sup>41-43</sup>. W wielu ośrodkach stosuje się znieczulenie ogólne (z intubacją lub bez intubacji dotchawiczej). Niestety, nie istnieje standard znieczulenia do tego zabiegu – obecne w literaturze wyniki badań obejmują zbyt małe grupy pacjentów aby można było wytyczyć właściwy sposób postępowania anestezyjologicznego. W niniejszej rozprawie doktorskiej podjęto próbę analizy dotychczas stosowanych przez zespół anestezyjologiczny GPSK-3 sposobów znieczulenia do tej procedury zabiegowej oraz oceny tych metod pod kątem jakości analgezji i ilości powikłań w okresie okołoperacyjnym.

#### **1.4.7. Farmakologia niektórych leków znieczulenia ogólnego u noworodków i dzieci**

W anestezyjologii dziecięcej zasadniczo do dyspozycji jest wiele leków, którymi można skutecznie i bezpiecznie uzyskać odpowiednio głębokie znieczulenie ogólne, leków stosowanych od lat i dość gruntownie dzięki temu przebadanych. Tym niemniej, wzrost przeżywalności wśród skrajnie niedojrzałych noworodków sprawił, że na stole operacyjnym pojawił się nowy rodzaj pacjenta – który jednak nieco różni się od przeciętnego chorego pediatrycznego i obciążony jest jednocześnie wieloma istotnymi schorzeniami, wymagając przez to zupełnie innego podejścia. W tym kontekście farmakologia leków stosowanych w anestezji wcześniaka jest zagadnieniem dość nowym i niestety nie do końca opracowanym naukowo. Brak jest bowiem badań na dostatecznie dużych grupach pacjentów, szczególnie że przeprowadzanie takich badań jest dość trudne ze względów etycznych i technicznych. Sprawia to, iż wiele leków u wcześniaków stosowana jest „off label” i nie do końca możemy być pewni tego, że są równie bezpieczne jak u pacjentów pediatrycznych.

Najczęściej stosowanymi dożylnymi anestetykami u noworodków są ketamina, benzodwuzepiny (głównie midazolam) oraz thiopental, który jednak powodować może dość istotną depresję krążenia. Propofol (według zaleceń producentów, z uwagi na brak przeprowadzonych badań klinicznych) nie powinien być stosowany poniżej 1 miesiąca życia. Ketamina natomiast (2,5 – 3 mg/kg), mimo iż dość szeroko stosowana w anestezji dziecięcej, u wcześniaków powinna być stosowana bardzo ostrożnie – może bowiem zwiększać ryzyko bezdechów<sup>44</sup>. Poza tym, stosowanie ketaminy rodzi coraz więcej obaw związanych z jej potencjalnie szkodliwym wpływem na rozwijający się ośrodkowy układ nerwowy. Zagadnienie to zostanie omówione w dalszej części niniejszej rozprawy.

#### 1.4.7.1. Midazolam w znieczuleniu i sedacji noworodków i dzieci

Należy do krótko działających leków z grupy benzodiazepin. Działa nasennie i uspokajająco, ma dość szybki początek działania, związany z wpływem na receptory GABA, receptory benzodiazepinowe i kanały chlorkowe.

Metabolizowany jest głównie w wątrobie i częściowo wydalany przez nerki, czas półtrwania jest zróżnicowany: 4 do 6 godzin u noworodków donoszonych, zaś u noworodków przedwcześnie urodzonych może być niekiedy nawet znacznie wydłużony (około 12 godzin)<sup>45,46</sup>.

Może powodować depresję oddechową i bezdechy, obniża także ciśnienie tętnicze krwi (i w efekcie także rzut serca i przepływ mózgowy), czynność serca i napięcie mięśniowe. Mogą również wystąpić stany spastyczne układu oddechowego.

Midazolam w dawce 0,1-0,2 mg/kg jeszcze do niedawna był dość powszechny w sedacji oraz indukcji znieczulenia, ale w świetle ostatnich doniesień o tym, iż może obniżać próg drgawkowy u wcześniaków<sup>38</sup> oraz że stosowanie midazolamu, zarówno samego i w połączeniach z innymi anestetykami (np. ketaminą) nasila zjawisko neuroapoptozy w rozwijającym się ośrodkowym układzie nerwowym dziś jest stosowany coraz rzadziej.

#### 1.4.7.2. Opioidy

Spośród opioidowych środków przeciwbólowych najczęściej stosowane są fentanyl, sufentanyl, alfentanyl i niekiedy – remifentanyl.

Wspólną cechą tych leków jest wpływ na układ krążenia (zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego i zwolnienie czynności serca) oraz depresyjny wpływ na ośrodek oddechowy. Innym istotnym działaniem jest utrudniająca prawidłową wentylację sztywność klatki piersiowej.

**Fentanyl.** Jest silnie działającym opioidowym lekiem przeciwbólowym, agonistą receptorów  $\mu$  w ośrodkowym układzie nerwowym. Jest dobrze rozpuszczalny w tłuszczach i łatwo przenika przez barierę krew – mózg.

Metabolizowany jest w wątrobie i wydalany z moczem i z żółcią. Działa depresyjnie na ośrodek oddechowy, inne działania niepożądane to bradykardia, hipotensja, zaburzenia rytmu serca, sztywność mięśni klatki piersiowej (co niekiedy istotnie utrudnia wentylację), wzrost ciśnienia w drogach żółciowych, osłabienie perystaltyki jelit, skurcz krtani, uwalnianie histaminy i reakcje anafilaktyczne. Fentanyl podawany we wlewie ciągłym może się kumulować w organizmie.

Alternatywą dla fentanylu jest sufentanyl, stosowany w dawce 5-10 mcg/kg<sup>47</sup>.

**Remifentanyl** w anestezji noworodka stosowany jest coraz szerzej, głównie ze względu na bardzo krótki czas działania i szybką eliminację, niezależną od układu enzymów wątrobowych, bowiem rozkładany jest on przez niespecyficzne esterazy osoczowe. Farmakokinetyka remifentanylu u noworodka jest podobna do farmakokinetyki u dorosłego (przy czym dane te odnoszą się głównie do noworodków donoszonych)<sup>48</sup>, a większa objętość dystrybucji oraz szybka eliminacja przez esterazy osoczowe powoduje, iż czas półtrwania tego opioidu zazwyczaj mieści się w granicach 3-6, niekiedy do 10 min<sup>48</sup>. Powoduje on jednak sztywność klatki piersiowej oraz niekorzystne efekty hemodynamiczne zależne od dawki - bradykardię i hipotensję<sup>49-51</sup>, a co za tym idzie zmniejszony rzut serca.

#### **1.4.7.3. Gazy anestetyczne i pary halogenowych środków wziewnych**

Przy dostępności odpowiedniego aparatu do znieczulenia, anestezja z użyciem anestetycznych środków wziewnych pozwala na znaczne obniżenie stosowanych dawek opioidów. Ze względu na własności kardiodepresyjne, praktycznie nie stosuje się już halotanu i podtlenku azotu w znieczuleniu noworodków z niską masą ciała. Jednakże właściwie wszystkie z pozostałych anestetyków wziewnych (sewofluran, desfluran, izofluran) mają również depresyjny wpływ na układ sercowo naczyniowy<sup>52,53</sup> objawiający się przede wszystkim obniżeniem ciśnienia tętniczego i przepływów mózgowych. Problemem jest brak danych na temat MAC (tj. minimalnego stężenia pęcherzykowego) dla tych anestetyków u noworodków przedwcześnie urodzonych, takie dane są szerzej dostępne głównie w odniesieniu do izofluranu (MAC w 100% tlenie dla noworodka donoszonego to ok. 1,6 Vol%, dla noworodka między 32 a 37 t.c. około 1,41 Vol%, zaś poniżej 32 t.c. około 1,28 Vol%)<sup>39</sup>.

#### **1.4.8. Działanie środków znieczulenia ogólnego na ośrodkowy układ nerwowy noworodka**

W ostatnich latach coraz większą obawę budzi możliwość szkodliwego wpływu środków anestetycznych na rozwijający się mózg, tym bardziej, że wpływ ten może być zauważalny dopiero po wielu miesiącach i latach (zagadnienie to jest szerzej omówione w rozdziale pt. „Dyskusja”).

Nie posiadamy wystarczającej wiedzy by z całą pewnością stwierdzić, że nasze postępowanie w okresie okołoperacyjnym jest w pełni bezpieczne i nie przyniesie negatywnych konsekwencji w postaci zaburzeń poznawczych, zaburzeń percepcji,

charakterologicznych i innych, które ujawnią się dopiero w późnym dzieciństwie lub nawet dorosłości.

Niestety, póki co brak jest alternatyw pozwalających na całkowite porzucenie dotychczasowych technik anestezji i jednocześnie zapewnienie bezpiecznego zabiegu operacyjnego bez bólu.

### **1.5. Analiza zmienności rytmu serca (Heart Rate Variability)**

Czynność serca mierzona jest jako liczba uderzeń serca na minutę. Wartość tego parametru jest wynikiem ciągłej równowagi między układem współczulnym a przywspółczulnym, i oscyluje wokół pewnej określonej, średniej liczby. Fluktuacje te określa się mianem zmienności rytmu serca – HRV (Heart Rate Variability). Można je obliczyć na podstawie zapisu elektrokardiograficznego opierając się na odstępach między załamkami R. Wykorzystuje się tutaj dwa sposoby analizy: domena czasowa oraz częstotliwościowa (umożliwia identyfikację poszczególnych częstotliwości składowych mocy widma zmienności rytmu serca - spektrum mocy). Pierwsza z nich umożliwia, na podstawie wyliczeń statystycznych, określenie fluktuacji w krótkim okresie czasu (STV – short term variability – odchylenie standardowe odstępów RR następujących po sobie uderzeń serca w przeciągu 1 minuty) oraz dłuższym okresie czasu (LTV – long term variability – odchylenie standardowe odstępów RR wszystkich uderzeń serca w przeciągu jednej minuty). Analiza spektralna natomiast oprócz zmienności rytmu serca umożliwia również uzyskanie informacji o liczbie fluktuacji rytmu serca w przeciągu sekundy (częstość oscylacji). Obliczenia te są oparte na złożonym algorytmie matematycznym zwanym *transformacją Fouriera*<sup>54-56</sup>.

Co ważne z punktu widzenia klinicznego, wartość HRV zmienia się w zależności od wpływu procesów fizjologicznych: oddychania, odruchu z baroreceptorów i termoregulacji. Jest również – w wypadku noworodków – odzwierciedleniem dojrzałości ośrodkowego układu nerwowego: HRV dodatnio koreluje z wiekiem postkonceptyjnym (u wcześniaków HRV jest niższe niż u noworodków donoszonych nawet wtedy, kiedy osiągną już prawidłowy wiek postkonceptyjny). Uszkodzenia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (niedotlenienie, krwawienia dokomorowe, leukomalacja okołokomorowa) również mają swoje odzwierciedlenie w zmianach rytmu serca: niższe HRV (zarówno STV jak LTV)<sup>54,57</sup>.



Odnaleziono także pewne zależności między innymi patologiami a HRV: u dzieci z rozpoznany przetrwałym przewodem tętniczym Botalla HR było wyższe, jak i STV, natomiast LTV – niższe. HR i HRV nie zmieniały się po zamknięciu przewodu, zaś LTV rosło<sup>54,58</sup>.

Innym czynnikiem mogącym wpływać na wartość HRV jest też hipotrofia, zaś w chwili obecnej prowadzi się wiele badań nad wpływem różnych leków oraz pobudzania bądź tłumienia aktywności współczulnej.

Reasumując, trzeba zauważyć że noworodek urodzony jako wcześniak ze skrajnie niską masą ciała jest pacjentem dalece odmiennym fizjologicznie i pod względem wielkości od chorych dorosłych a nawet innych chorych pediatrycznych. Jest to pacjent z wieloma obciążeniami zdrowotnymi, wielokrotnie będącymi wskazaniami do wykonania procedur chirurgicznych. Nie należy zapominać, że ów niedojrzały pacjent może odczuwać ból i celem postępowania anestezyjologa jest zniesienie tego niekorzystnego zjawiska i jego następstw w taki sposób, który będzie optymalny i bezpieczny dla młodego, rozwijającego się organizmu.

Wymaga to nie tylko szerokiej wiedzy i umiejętności, ale również dostępu do technologii dostosowanej do potrzeb małego człowieka.

Opierając się na obiektywnych, monitorowanych i statystycznie zanalizowanych parametrach opisujących stan pacjenta w niniejszej rozprawie doktorskiej podjęto próbę oceny, czy dotychczasowo stosowane techniki znieczulenia do zabiegu laseroterapii w świetle dzisiejszej wiedzy i możliwości były optymalne, oraz w jaki sposób można je zmodyfikować aby zapewnić jeszcze większy komfort i bezpieczeństwo chorego.

## 2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

*Celem pracy jest porównanie różnych sposobów postępowania anestezyjologicznego u noworodków przedwcześnie urodzonych, poddanych planowemu zabiegowi laserowej fotokoagulacji siatkówki, i wyodrębnić te, które wydają się być powiązane z szybszym powrotem wydolności oddechowej przy jednoczesnym braku objawów depresji krążenia.*

1. W oparciu o zawarte piśmiennictwo założono, iż reakcje metaboliczne i somatyczne noworodka w postaci zmian w częstości tętna, wartościach ciśnienia tętniczego, saturacji krwi włosniczkowej i poziomowi glukozy we krwi są obiektywnymi wskaźnikami reakcji bólowej oraz że częstość ich występowania zależy od zastosowanego sposobu znieczulenia.
2. Stosowany do 2007 roku w Klinice Anestezjologii w Położnictwie i Ginekologii UM w Poznaniu sposób znieczulenia noworodka do zabiegu laserowej fotokoagulacji siatkówki oparty na podaży fentanylu w dawkach (10 – 100 µg/kg) w połączeniu z atracurium w dawce ok. 1 mg/kg i z midazolamem lub bez (0,2 mg/kg) powoduje konieczność wielogodzinnej sztucznej wentylacji.
3. Zastosowanie sewofluranu w znieczuleniu ogólnym do zabiegu laserowej fotokoagulacji siatkówki pozwoli na zmniejszenie odpowiedzi stresowej organizmu i zapewnienie szybszego niż w wypadku analgezji analeptycznej z zastosowaniem fentanylu odzyskiwania przez pacjenta wydolności oddechowej po operacji.
4. Zastosowanie sewofluranu pozwoli na zmniejszenie zastosowanej w znieczuleniu ogólnym dawki opioidu (tutaj: fentanylu).
5. Zastosowanie remifentanylu we wlewie ciągłym w dawce 0,3 – 0,5 µg/kg/min pozwoli na skrócenie czasu do powrotu wydolności oddechowej, nie powodując znaczniejszej niż podczas analgezji analeptycznej z fentanylem depresji układu krążenia wyrażonej spadkiem ciśnienia tętniczego i częstości tętna.

### **3. MATERIAŁ I METODY**

#### **3.1. Dobór chorych**

Badania zostały przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Badaniem objęto łącznie 113 noworodków przedwcześnie urodzonych (58 płci żeńskiej i 55 płci męskiej), poddanych planowemu zabiegowi laserowej fotokoagulacji siatkówki w Ginekologiczno – Położniczym Szpitalu Klinicznym w Poznaniu w latach 2004 - 2010.

Kryteria włączenia pacjentów do badania obejmowały:

- zabieg wykonywany z powodu retinopatii wcześniaczej, w trybie planowym, w znieczuleniu ogólnym,
- masę urodzeniową nie wyższą niż 1000 g,
  - a w bezpośrednim okresie przedoperacyjnym (minimum 24 godziny poprzedzające zabieg):
- prawidłowe parametry ciśnienia tętniczego i rytmu serca (nie podtrzymywane lekami presyjnymi ani antyarytmicznymi), prawidłowa saturacja,
- brak konieczności stosowania wentylacji mechanicznej (oddech własny, ewentualnie tlenoterapia bierna).

Kryteriami wykluczającymi z badania były:

- masa urodzeniowa powyżej 1000 g,
- niewydolność oddechowa wymagająca stosowania wentylacji mechanicznej lub wsparcia oddechu metodą NCPAP,
- niewydolność krążenia wymagająca wlewu katecholamin bądź innych leków presyjnych,
- poważne zaburzenia rytmu serca wymagające zastosowania leków antyarytmicznych,

- ciężkie zakażenie,
- podwyższona ciepłota ciała (>38°C)
- noworodki matki chorej na cukrzycę bądź noworodki z rozpoznanymi poważnymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej,
- noworodki transportowane do innego szpitala przed upływem 24 godzin od zakończenia zabiegu,

Zarówno dysplazja oskrzelowo płucna, jak i występowanie bezdechów przed operacją nie były kryteriami wykluczającymi z badania.

### **3.2. Przebieg projektu badawczego i grupy pacjentów**

Badanie podzielono na dwie części: retrospektywną i prospektywną.

**Część retrospektywna** oparta była na analizie dokumentacji medycznej (kart zleceń lekarskich, kart znieczulenia, kart obserwacji pielęgniarzkich i wyników badań laboratoryjnych) noworodków znieczulanych do zabiegu laseroterapii siatkówki w Katedrze i Klinice Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2004-2007. Ze względu na retrospektywny charakter tej analizy, nie było możliwe dokładne metodologicznie zaplanowanie badania, równy podział na grupy, ani też odtworzenie wszystkich interesujących z punktu widzenia niniejszego projektu zdarzeń i wyników badań w okresie okołoperacyjnym. Jest to więc analiza oparta na mniejszej liczbie parametrów.

**Część prospektywna** została zaplanowana w oparciu o spostrzeżenia z części retrospektywnej i objęła pacjentów operowanych w latach 2008-2010. Wszystkie noworodki włączone do prospektywnej części projektu badawczego znieczulane były przez tego samego anestezjologa i z wykorzystaniem identycznego sprzętu anestezjologicznego. Również leki i płyny przygotowywane były w jednakowy, standaryzowany sposób przez Aptekę Szpitalną GPSK.

Ze względu na dobro pacjentów, jak i możliwości techniczne, starano się wykonywać badania jak najmniej inwazyjne oraz ograniczyć do minimum ilość pobrań krwi, stąd też zrezygnowano z niektórych oznaczeń.

Pacjentów podzielono na cztery grupy:

A i B – w części retrospektywnej

A. z użyciem fentanylu, midazolamu oraz atracurium (n=54);

B. z użyciem wyłącznie fentanylu i atracurium (n=31).

C i D – w części prospektywnej (losowy przydział do grup):

C. z użyciem sewofluranu, fentanylu i atracurium (n=14),

D. z użyciem sewofluranu, remifentanylu i atracurium (n=14).

### 3.2.1 Część retrospektywna

W tej części badania zanalizowano dokumentację medyczną 85 noworodków (M:Ż = 42:43), w dwóch grupach:

- **grupa A:** Znieczulenie ogólne ze zwiotczeniem mięśni szkieletowych i intubacją dotchawiczą (indukcja dożylna midazolamem, fentanylem i atracurium), wentylacja mechaniczna z użyciem respiratora noworodkowego (parametry wentylacji dobrane tak, aby utrzymać saturację nie niższą niż 90%, optymalnie 93-98%); analgezja pooperacyjna: metamizol 40 mg/kg/dobę, w 4 dawkach podzielonych;
- **grupa B:** Znieczulenie ogólne ze zwiotczeniem mięśni szkieletowych i intubacją dotchawiczą (indukcja dożylna fentanylem i atracurium), wentylacja mechaniczna z użyciem respiratora noworodkowego (parametry wentylacji dobrane tak, aby utrzymać saturację nie niższą niż 90%, optymalnie 93-98%); analgezja pooperacyjna: metamizol 40 mg/kg/dobę, w 4 dawkach podzielonych.

### 3.2.2. Część prospektywna

Część prospektywna objęła 28 pacjentów (grupy C i D) – lata 2008-2010

- **grupa C:** Znieczulenie ogólne z indukcją złożoną z użyciem sewofluranu (metodą wzrastających stężeń, od 2 do 5,5 Vol%), fentanylu w dawce 10 µg/kg masy ciała, ze zwiotczeniem mięśni szkieletowych (atracurium 0,6 mg/kg) i intubacją dotchawiczą, wentylacja mechaniczna za pomocą aparatu do znieczulenia Ohmeda Aespire 7900 (tryb PCV; parametry wentylacji dobrane tak, aby utrzymać saturację nie niższą niż 90%, optymalnie 93-98%); podtrzymanie znieczulenia sewofluranem – średnio 2-3,5 Vol%; analgezja pooperacyjna: paracetamol 60 mg/kg/dobę, w 4 dawkach podzielonych;
- **grupa D:** Znieczulenie ogólne z indukcją złożoną z użyciem sewofluranu (metodą wzrastających stężeń, od 2 do 5,5 Vol%), remifentanylu w dawce 0,75 µg/kg masy ciała, ze zwiotczeniem mięśni szkieletowych (atracurium, 0,6 mg/kg) ze zwiotczeniem mięśni szkieletowych i intubacją dotchawiczą, wentylacja mechaniczna za pomocą

aparatu do znieczulenia Ohmeda Aespire 7900 (tryb PCV; parametry wentylacji dobrane tak, aby utrzymać saturację nie niższą niż 90%, optymalnie 93-98%); podtrzymanie znieczulenia sewofluranem – średnio 2 - 3,5 Vol% oraz remifentanyłem we wlewie ciągłym 0,3 – 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; analgezja pooperacyjna: paracetamol 60 mg/kg/dobę, w 4 dawkach.

### 3.2.3. Charakterystyka grup badanych noworodków

Spośród badanych noworodków w analizowanych grupach znalazło się 58 dziewczynek i 55 chłopców, urodzonych między 23 a 30 tygodniem ciąży. Kryterium zakwalifikowania do programu badawczego była masa ciała przy urodzeniu nie wyższa niż 1000 gramów, i wahała się ona między 520 a 1000 gramów (średnio  $818 \pm 130$  gramów). Zabieg operacyjny laserowej fotokoagulacji siatkówki wykonywany był w trybie planowym pomiędzy 36 a 107 dobą życia. W dniu zabiegu, dojrzałość określona na podstawie tzw. skorygowanego wieku ciążowego wahała się między 30 a 43 tygodniem (średnio  $36,0 \pm 2,2$ ), natomiast masa ciała w dniu operacji - między 930 a 3420 gramów (średnio  $1714 \pm 479$ ). Dane te nie różniły się statystycznie w poszczególnych grupach.

Szczegółowe dane dotyczące obciążeń zdrowotnych tych pacjentów, jak i przebiegu dotychczasowego leczenia zostały umieszczone w rozdziale „Wyniki”.

### 3.2.4. Przygotowanie i przebieg znieczulenia

#### 3.2.4.1. Przygotowanie do zabiegu

U wszystkich noworodków przed zabiegiem rozszerzano źrenice za pomocą 0,5% tropicamidu (WZF Polfa) i 2,5% fenylefryny zakraplanych do worka spojówkowego nie wcześniej niż 2 godziny przed zabiegiem (co 15 minut po 1 kropli każdego z leków do



Ryc. 3. Monitorowanie podstawowych parametrów życiowych podczas zabiegu operacyjnego (wł. autorki)

worka spojówkowego).

Około 10 godzin przed zabiegiem odstawiano karmienie doustne, zastępując je dożylną mieszanką do żywienia parenteralnego (zawierającą m.in. glukozę), według standardów stosowanych w Klinice Neonatologii.

Przed zabiegiem nie stosowano

premedykacji farmakologicznej. Wszystkie noworodki posiadały założone wcześniej (w oddziale noworodkowym) – wkłucie dożylnie (lub 2 wkłucia w przypadku tych pacjentów, którym podczas znieczulenia podawany był remifentanyl we wlewie ciągłym).

Po przyjeździe na salę operacyjną podłączano standardowe monitorowanie, na które składało się:

- pulsoksymetria (czujnik założony na stópcę),
- stałe monitorowanie elektrokardiograficzne, trójodprowadzeniowe – II odprowadzenie
- liczba uderzeń serca w ciągu minuty,
- pośredni pomiar ciśnienia tętniczego (mankiet dopasowany wielkością do rozmiaru ciała dziecka, na ramieniu),
- dodatkowo, w badaniach prospektywnych – kapnografia oraz przenośny aparat holterowski z możliwością analizy HRV (system Holtera firmy Mortara Instrument z oprogramowaniem H-Scribe), monitor gazów anestetycznych (zintegrowany z aparatem do znieczulenia Ohmeda Aespire 7900).

Zabieg przeprowadzany był za pomocą lasera diodowego OcuLight SL firmy IRIS Medical (rok prod. 2002).

#### **3.2.4.2. Przebieg znieczulenia**

*Badania retrospektywne (grupy A i B).* Indukcję znieczulenia uzyskiwano za pomocą dożylną podaży fentanylu i atracurium, oraz - w przypadku grupy A - midazolamu. Po zwiątczeniu mięśni szkieletowych noworodka intubowano, a następnie podłączano do respiratora noworodkowego, w trybie IMV (Intermittent Mandatory Ventilation). Parametry wentylacji (PIP, PEEP, częstość oddechów, FiO<sub>2</sub>)



Ryc. 4. Aparat do znieczulenia Ohmeda Aespire 7900 (wł. autorki)

dopasowywano tak, aby uzyskać saturację nie niższą niż 90% (optymalnie 93-98%), prawidłowe szmery oddechowe i unoszenie się klatki piersiowej. Ze względu na to, iż nie dysponowano jeszcze wówczas w Klinice aparatem do znieczulenia z możliwością wentylacji w trybie ciśnieniowym, odpowiedniego dla najmniejszych

noworodków, nie stosowano środków wziewnych, a podtrzymanie anestezji odbywało się z użyciem frakcjonowanych dawek opioidu i ewentualnie leku zwiotczającego podawanych dożylnie. Nie monitorowano również etCO<sub>2</sub> ani objętości oddechowych.

Płynoterapia w trakcie zabiegu operacyjnego polegała na dożylniej podaży żywienia parenteralnego, w dawce i przepływie jak przed zabiegiem.

*Badania prospektywne (grupy C i D).* Indukcję znieczulenia uzyskiwano metodą „złożoną” – wziewną i dożylną: po wypełnieniu układu anestetycznego mieszaniną tlenu, powietrza i sewofluranu, oraz biernym natlenieniu noworodka, pacjent oddychał spontanicznie przez maskę twarzową (indukcja wziewna metodą „wzrastających stężeń” – średnio od 2 Vol% sewofluranu w mieszaninie oddechowej, do 4 – 5,5 Vol% przy przepływie gazów 4 l/min, przez około 3 min, do zaśnięcia). Następnie podawano dożylnie fentanyl (WZF Polfa) w dawce 10 mcg/kg (grupa C) lub remifentanyl (preparat Ultiva Glaxo Smith Kline) 0,75 µg/kg (grupa D) oraz atracurium (preparat Tracrium firmy Roche) w dawce 0,6 mg/kg. Po uzyskaniu zwiotczenia mięśni noworodka intubowano oraz podłączano do aparatu do znieczulenia (Aparat Ohmeda Aespire 7900). Podobnie jak w grupach retrospektywnych, parametry wentylacji (tryb ciśnieniowy – PCV – Pressure Control Ventillation) dopasowywano tak, aby uzyskać saturację nie niższą niż 90% (optymalnie 93-98%), prawidłowe szmery oddechowe i unoszenie się klatki piersiowej.



Ryc. 5. Zapis z monitora aparatu do znieczulenia Ohmeda Aespire 7900 przedstawiający parametry wentylacji podczas zabiegu (wł. autorki).

Podtrzymanie znieczulenia odbywało się dzięki podaży sewofluranu w mieszaninie z tlenem i powietrzem (ok. 2,5-3,5 Vol%, przepływ 2 l/min, pod kontrolą monitora gazów), oraz podaży frakcjonowanych dawek fentanylu (grupa C, w razie objawów niewystarczającej analgezji) lub ciągłego wlewu

remifentanylu w dawce 0,3 – 0,5 µg/kg/min (grupa D). Jednocześnie ustalono z operatorem, że uprzedzi anestezjologa o zbliżającym się końcu zabiegu, aby ok. 3 - 5 min przed końcem procedury można było zatrzymać wlew remifentanylu i zamknąć dopływ sewofluranu.



Noworodki w grupie D przed zamknięciem wlewu remifentanylu otrzymywały również dożylny wlew paracetamolu (Perfalgan firmy Bristol – Myers Squibb) w dawce 15 mg/kg.

Płynem podawanym w trakcie procedury był roztwór mleczanu Ringera z 1% glukozą w dawce 3 ml/kg/godz.

Na karcie znieczulenia odnotowywano (z podaniem godziny i minuty) wszelkie zdarzenia które miały miejsce podczas zabiegu (np. dodatkowe zakraplanie oczu fenylefryną i tropicamidem), jak również parametry wentylacji, stężenie sewofluranu w mieszaninie oddechowej i inne istotne informacje.

### **3.2.5. Opieka pooperacyjna**

Wszystkie noworodki w okresie pooperacyjnym były leczone i poddane nadzorowi w oddziale Intensywnej Terapii Noworodka Kliniki Neonatologii.

Standardowe monitorowanie pooperacyjne obejmowało:

- pulsoksymetrię,
- pomiar ciśnienia tętniczego w regularnych odstępach czasu (co 3 godziny),
- pomiar diurezy,
- stały pomiar czynności serca,
- badania gazometryczne krwi włośniczkowej (z oznaczeniem glikemii) w 1, 3, 6, 12 i 24 godzinie po zabiegu.

Dodatkowo, w prospektywnej części badań, w następnej dobie po zabiegu w godzinach porannych oznaczano również morfologię krwi obwodowej oraz poziom mocznika i kreatyniny w surowicy krwi.

W ramach analgezji pooperacyjnej noworodki z grup A i B otrzymywały dożylnie metamizol 10 mg/kg/dawkę (4 razy na dobę), zaś z grup C i D – paracetamol 15 mg/kg/dawkę (4 razy na dobę).

Pielęgnacja oczu w okresie pooperacyjnym polegała na stosowaniu maści Atecortin 6 razy na dobę oraz jałowych opatrunków.

Do czasu pełnego wybudzenia dziecka, odzyskania odruchów i wydolności oddechowej nie włączano ponownie karmienia enteralnego – podawano żywienie parenteralne wyliczone zgodnie z zapotrzebowaniem w danej dobie życia i na daną masę ciała (przy czym podaż węglowodanów była odnotowywana w dokumentacji medycznej).

Po zabiegu noworodki były wentylowane mechanicznie w trybie IMV (Intermittent Mandatory Ventillation), a czas wentylacji respiratorowej, a także czas wsparcia oddechu metodą NCPAP oraz tlenoterapii był zaznaczany w protokole badania. Przyjęto, że ekstubacja następowała w momencie, w którym:

- utrzymana była satysfakcjonująca wymiana gazowa (potwierdzona badaniami gazometrycznymi) przy ciśnieniach PIP nie przekraczających 14-15 cm H<sub>2</sub>O, PEEP 4, oraz FiO<sub>2</sub> poniżej 30%;
- własny napęd oddechowy pacjenta pozwalał na zmniejszenie liczby oddechów z respiratora do 8-10/min;
- nie było cech wzmożonego wysiłku oddechowego;
- decyzję o ekstubacji podejmował lekarz neonatolog na podstawie oceny klinicznej w połączeniu z wyżej wymienionymi parametrami.

W dokumentacji odnotowywano również epizody bezdechów, drgawek, a także zachowanie dziecka (płacz, drażliwość, inne potencjalne objawy reakcji bólowej).

### **3.3. Zakres wartości przyjętych za prawidłowe**

Ze względu na różnice dotyczące wartości prawidłowych poszczególnych parametrów życiowych u noworodków występujące w różnych podręcznikach, postanowiono przyjąć jeden punkt odniesienia, a mianowicie „*Podręcznik neonatologii*” („*Residents Handbook of Neonatology*” – H. Kirpalani, A.M. Moore, M. Perlman, wydanie polskie pod redakcją prof. dr hab. n. med. Marii K. Kornackiej, Wydawnictwo MediPage, Warszawa 2009)<sup>59</sup>.

*Prawidłowa czynność serca:* 80-180 uderzeń na minutę.

*Prawidłowa saturacja:* dla noworodków poniżej 26 tygodnia wieku postkonceptyjnego między 85-90%, noworodków między 26 a 32 t.c. – 88-92%, 32-36 t.c. oraz >37 t.c. powyżej 95%. Dla uproszczenia obliczeń jako punkt odcięcia wyznaczono granicę 85% - poniżej której rozpoznawana była nieprawidłowa saturacja.

*Normy ciśnienia tętniczego (BP).* „*Podręcznik neonatologii*” podaje jako źródło norm dla ciśnienia tętniczego kilka badań przeprowadzonych w różnych populacjach. W niniejszej pracy grupę badaną stanowią noworodki operowane w późniejszych dobach życia, dlatego też za najbardziej odpowiedni punkt odniesienia uznano dane z badań przeprowadzonych przez Zubrowa<sup>60</sup>, gdzie za górną i dolną granicę normy przyjmuje

się wartość 95% przedziału ufności odpowiadającej danemu tygodniowi skorygowanego wieku ciążowego (wieku postkonceptyjnego). Przyjęte wartości tych norm podane zostały w Tab.5.:

Tabela 5. Prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego u noworodków (wg Zubrowa<sup>60</sup>).

Skorygowany wiek ciążowy	Górna granica – BP skurczowe	Dolna granica – BP skurczowe	Górna granica – BP rozkurczowe	Dolna granica – BP rozkurczowe
30	75	45	50	22
32	79	48	53	24
34	83	51	56	26
36	87	54	59	28
38	90	58	62	30

*Prawidłowa diureza:* powyżej 0,5 ml/kg/godzinę.

*Zakresy wartości glikemii:* 40 – 181 mg/dl

*Parametry hematologiczne dla noworodków z małą masą ciała (powyżej 40. doby życia):* Hemoglobina 7,8 – 15,4 g/dl, hematokryt 24-48%, erytrocyty 2,5 – 4,9 G/l, retikulocyty 0,3 – 9,5%.

*Mocznik:* 1,4 – 4,3 mmol/l (4-12 mg/dL)

### 3.4. Porównywane parametry

Przedziały czasowe, wspólne dla wszystkich grup pacjentów, przyjęte dla porównania między sobą poszczególnych sposobów postępowania anestezyjologicznego, były następujące:

- ocena przed zabiegiem (w ramach wizyty premedykacyjnej)
- w trakcie znieczulenia – co 10 minut
- po zabiegu: pierwsza, trzecia, szósta, dwunasta i 24. godzina po operacji.

Parametry, które brano pod uwagę w analizie porównawczej, obejmowały:

1. dawki leków użytych do znieczulenia (średnia dawka indukcyjna, dawka całkowita, stężenie sewofluranu w trakcie zabiegu), oraz
2. wykładniki reakcji bólowej (przed zabiegiem, w trakcie znieczulenia oraz w 1, 3, 6, 12 i 24 godzin po zabiegu). Założono, iż występowanie tachykardii, bradykardii, wzrostu ciśnienia tętniczego, glikemii oraz spadków saturacji może być objawem niedostatecznej analgezji;

3. czasu do zaprzestania wentylacji mechanicznej po zabiegu (z uwzględnieniem wcześniejszych obciążeń układu oddechowego) w zależności od zastosowanego sposobu znieczulenia.

W szczególności zaś porównano:

- HR (czynność serca) – częstość występowania epizodów tachykardii (>180 uderzeń/min) i bradykardii (<80/min), oraz różnice w częstości rytmu serca w poszczególnych grupach w założonych odstępach czasu. Analizując epizody tachykardii, uwzględniono dodatkowe czynniki mogące wpływać na przyspieszenie rytmu serca takie jak: infekcję, niedokrwistość, podwyższoną ciepłotę ciała oraz stosowanie leków z grupy metyloksantyn, fenylefryny i tropicamidu (podawanych dodatkowo w trakcie zabiegu).
- Ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe, rozkurczowe, średnie),
- częstość epizodów spadków saturacji (<85%),
- poziom glikemii (oznaczany z krwi włośniczkowej przed zabiegiem, w 1, 3, 6, 12 i 24 godzin po zabiegu – w ramach standardowego postępowania okołoperacyjnego), z uwzględnieniem podaży glukozy (również tej zawartej w roztworze do żywienia parenteralnego) w okresie okołoperacyjnym. Przy czym wyodrębniono także czynniki przyczyniające się do wzrostu poziomu glikemii, takie jak stosowanie leków z grupy metyloksantyn (cytrynian kofeiny) i steroidów w bezpośrednim (24 – godzinnym) okresie przed- i pooperacyjnym, infekcję.
- w części prospektywnej: analiza epizodów tachykardii i bradykardii (kryteria jak wyżej) dokonana za pomocą aparatu holterowskiego z możliwością analizy HRV (czas zapisu 24h). W wypadku analizy HRV wzięto pod uwagę następujące parametry analizy czasowej: pNN50% (odsetek różnic pomiędzy interwałami RR, które przekraczają 50 ms [%]), RMS\_SD (pierwiastek kwadratowy ze średniej kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi dwoma interwałami RR (ang. *root mean square of successive differences*) [ms])
- czas trwania wentylacji mechanicznej i parametry wentylacji w okresie pooperacyjnym (PIP, PEEP, średnie ciśnienie w drogach oddechowych, czas wdechu, liczba oddechów na minutę, FiO<sub>2</sub>),
- liczba ewentualnych epizodów drgawkowych i bezdechów. Analizując częstość występowania tych objawów uwzględniano również czynniki wpływające na możliwość ich pojawiania się, a mianowicie:

- w wypadku występowania drgawek brano pod uwagę, czy noworodek ma w wywiadzie przebyte krwawienie dokomorowe lub rozpoznaną leukomalację okołokomorową, encefalopatię (np. po niedotlenieniu wewnątrzmacicznym, zatrzymaniu krążenia), wodogłowie lub inne choroby neurologiczne mogące dawać objawy ogniskowe. Noworodki zakażone oraz z ciężkimi zaburzeniami glikemii były wykluczone z badania, a zatem te czynniki ryzyka nie były uwzględniane.
- w wypadku bezdechów zwracano uwagę na to, czy bezdechy występowały w okresie przedoperacyjnym, czy występuje niedokrwistość, krwawienie dokomorowe i inne schorzenia neurologiczne.

### 3.5. Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne wykonano w programie *Statistica 6.0*<sup>61,62</sup> oraz korzystając z kalkulatora on-line na stronie <http://home.clara.net/sisa/><sup>63</sup>.

Jako miar położenia używano wartości średniej oraz mediany, zaś jako miar rozproszenia – odchylenia standardowego oraz wartości minimalnej i maksymalnej. Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano *testem Shapiro-Wilka*. W przypadku zmiennych, których rozkład istotnie odbiegał od normalnego, stosowano transformację przez logarytmowanie w celu uzyskania rozkładów nie wykazujących znacznych odstępstw od rozkładu normalnego. Pozwoliło to na zastosowanie odpowiednich testów parametrycznych, czyli *testu t-Studenta* oraz *analizy wariancji (ANOVA)* z *testem post-hoc Newman-Keula*. Do określenia zależności pomiędzy poszczególnymi zmiennymi zastosowano *współczynnik korelacji liniowej Pearsona*.

Jeżeli zmienne nie spełniały założeń testów parametrycznych, stosowano odpowiednie testy nieparametryczne, czyli *test Manna-Whitney'a* oraz *test rang Kruskala-Wallisa*. W tabelach zostały wówczas podane mediana oraz wartości najmniejsza i największa.

Zmienne wyrażone w skali nominalnej porównywano przy użyciu *dokładnego testu Fishera* lub *testu Fishera-Freemana-Haltona*.

Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności  $p \leq 0,05$ .

## 4. WYNIKI. OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przyjęto następujący schemat omawiania uzyskanych wyników: w tabelach znajdują się średnie wartości danego parametru, wraz z odchyleniem standardowym, poniżej niekiedy podana jest wartość mediany wraz z najmniejszą i największą zmierzoną wartością (w nawiasie). Nie zawsze możliwe było uzyskanie danych od wszystkich pacjentów – wtedy w nawiasie podano liczbę przypadków (n ważnych) uwzględnionych w analizie.

Przytaczając wyniki obliczeń statystycznych zastosowano następujące określenia:

- *efekt grupy* – wartość współczynnika p określającego istotność statystyczną różnic pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów;
- *efekt zabiegu* - wartość współczynnika p określającego istotność statystyczną różnic pomiędzy danym parametrem przed zabiegiem i w trakcie;
- *wpływ czasu* - wartość współczynnika p określającego istotność statystyczną różnic pomiędzy danym parametrem w poszczególnych odstępach czasu;
- *efekt BPD* - wartość współczynnika p określającego istotność statystyczną różnic pomiędzy danym parametrem w grupie noworodków z dysplazją oskrzelowo-płucną i bez (analogicznie w odniesieniu do innych zmiennych grupujących) ;
- *interakcja* – wartość p określająca zależność między danymi parametrami;
- *czas wentylacji mechanicznej po zabiegu* – czas wentylacji respiratorowej (do czasu ekstubacji);
- *czas wsparcia oddechowego po zabiegu* – łączny czas wentylacji mechanicznej oraz czas wentylacji z wykorzystaniem CPAP (np. Infant Flow).

### 4.1. Charakterystyka badanych pacjentów

Szczegółowe dane dotyczące płci, masy ciała i dojrzałości analizowanych pacjentów przedstawiały się następująco (nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami):

Tabela 6. Charakterystyka grup badanych pod względem płci, dojrzałości ciążowej i masy ciała.

	Grupa A (n=54)	Grupa B (n=31)	Grupa C (n=14)	Grupa D (n=14)	całość (n=113)	Wartość p (analiza wariacji)
płeć (Ż/M)	26/28	17/14	10/4	5/9	58/55	
masa urodzeniowa (g)	820±128	797±134	814±139	858±118	818±130	p= 0,551
tydzień ciąży	26,4±1,6	26,3±1,5	25,7±1,9	25,9±1,6	26,2±1,6	p> 0,05
skorygowany wiek ciążowy w dniu zabiegu (w tyg.)	36,1±2,3	36,1±2,7	35,3±1,3	35,9±1,6	36,0±2,2	p>0,05
masa ciała w dniu zabiegu (g)	1716±513	1621±514	1675±345	1950±313	1714±479	p= 0,200

Łączny czas terapii wentylacyjnej i tlenoterapii przed zabiegiem w poszczególnych grupach przedstawiono w poniższej tabeli, i również w zakresie tych parametrów różnice w badanych grupach nie były istotne statystycznie:

Tabela 7. Czas terapii wentylacyjnej i tlenoterapii w poszczególnych grupach pacjentów.

	Grupa A	Grupa B	Grupa C	Grupa D	całość	Wartość p (analiza wariacji)
wentylacja mechaniczna (dni)	32,6±13,0 (n=48)	38,7±17,2 (n=29)	35,8±20,3	25,1±13,8	33,7±15,8 (n=105)	p>0,05 *ponadto dla grup C i D w teście T-studenta p=0,117
Infant Flow/NCPAP (dni)	6,2±4,5 (n=47)	10,0±10,4 (n=25)	15,6±9,0 (n=13)	14,9±10,4 (n=13)	9,6±8,6 (n=98)	p>0,05
tlenoterapia (dni)	52±18 (n=46)	55±18 (n=29)	58±16	56±20 (n=13)	54±18 (n=102)	p>0,05

Spośród współistniejących schorzeń i rozpoznań w grupie badanych dzieci wybrano do dalszej analizy tylko te, które były czynnikami ryzyka lub mogły mieć wpływ na przebieg pooperacyjny (w tabeli są one pogrubione; omówione są zaś szczegółowo w rozdziale pt. „Materiał i metody”). Ich zestawienie i częstość występowania prezentuje Tabela 8.

Tabela 8. Schorzenia współistniejące – częstość występowania w poszczególnych grupach.

Liczba noworodków	A (n=54)	B (n=31)	C (n=14)	D (n=14)	całość (n=113)
<b>Przebyte epizody niedotlenienia (wewnątrzmaciczne lub wynikiłe z zatrzymania krążenia)</b>	8	2	3	2	15 (13,3%)
Przetrwaly przewód tętniczy Botalla	16	14	6	5	41 (36,3%)
<b>Przebyte krwawienie do komór mózgu</b>	41	24	10	12	87 (77%)
<b>Leukomalacja okołokomorowa</b>	5	4	2	1	12 (10,6%)
<b>Dysplazja oskrzelowo-płucna</b>	38	23	9	9	79 (70%)
Martwicze zapalenie jelit	13	8	3	5	29 (25,7%)
hypotyreoza	19	12	4	5	40 (35,4%)
hiperbilirubinemia	28	22	9	12	71 (62,8%)
<b>wodogłowie, poszerzenie komór mózgu, encefalopatia</b>	1	4	1	1	7 (6,2%)
<b>Bezdech (stwierdzone przed zabiegiem)</b>	13	13	6	4	36 (31,9%)

## 4.2. Przebieg zabiegu

### 4.2.1. Czas trwania zabiegu:

Tabela 9. Czasy trwania zabiegów laserowej fotokoagulacji siatkówki w badanych grupach pacjentów.

	A (n=54)	B (n=31)	A i B	C (n=14)	D (n=14)	C i D	całość (n=113)
czas trwania zabiegu (w minutach)	Średnia 62±14 Mediana 65 (30–90)	58±16 60 (20–95)	60±15 60 (20–95)	<b>40±14</b> 36 (20–66)	<b>33±10</b> 31 (22–54)	<b>37±12</b> 34 (20–66)	55±18 55 (20–95) <b>p&lt;0,001</b> (ANOVA)
	A vs. B p=0,41 A vs. C A vs. D <b>p&lt;0,001</b>	B vs. C B vs. D <b>p&lt;0,001</b>		C vs. D p=0,12			

Zwraca uwagę fakt, iż w badaniach prospektywnych, które wykonywane były około 2 lata później niż zabiegi z grup A i B, czas trwania procedury jest istotnie krótszy. Może to wynikać z faktu uczenia się i nabywania wprawy przez osoby wykonujące te zabiegi, co można uznać za korzystne zjawisko ze względu na krótszy czas stymulacji bólowej i czas, w którym dziecko poddawane jest znieczuleniu ogólnemu.

W niniejszej analizie stwierdzono, iż w grupach A i B w trakcie trwania zabiegu dodatkowe dawki opioidu (po dawce indukcyjnej) podawane były u 59 noworodków (w tym w gr. A – u 37 (tj. 68,5%), gr. B – u 22 (71%); grupy są różnoliczne), a w grupie C u 3 noworodków (21,4%). Pacjenci z grupy D otrzymywali lek opioidowy we wlewie ciągłym.



Z punktu widzenia metodologicznego, różnice w czasie trwania procedury utrudniają porównanie grup retro- i prospektywnych, gdyż nie da się precyzyjnie określić, w jaki sposób (i o ile) wydłużenie czasu zabiegu wpłynie na zużycie przez pacjenta środków przeciwbólowych z grupy opioidów. Farmakokinetyka fentanylu różnić się może znacznie u noworodka tuż po urodzeniu, i u tego samego dziecka w 60 dobie życia. Analizowana populacja, mimo iż zawiera pacjentów z podobnymi problemami zdrowotnymi, jest jednak nieco niejednorodna, jeśli brać pod uwagę wiek ciążowy i ciężar ciała.

**4.2.2. Całkowite dawki leków użyte w trakcie operacji:** średnia całkowita dawka fentanylu w  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , atracurium ( $\text{mg}/\text{kg}$ ) i remifentanylu (w  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), midazolamu ( $\text{mg}/\text{kg}$ , tylko grupa A). Zwraca uwagę istotna statystycznie, blisko czterokrotna redukcja dawki opioidu u tych pacjentów, którzy znieczulani byli z użyciem par halogenowego środka wziewnego – sewofluranu:

Tabela 10. Całkowite dawki leków zużyte podczas znieczulenia.

Dawka całkowita leku	A	B	p (rodzaj testu)
FN [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]	Średnia: $39 \pm 22$ Mediana: 32 (11–112)	$46 \pm 22$ 42 (11–98)	0,073 (t-Studenta) <b>0,039</b> (Manna-Whitneya)
atracurium [ $\text{mg}/\text{kg}$ ]	$0,93 \pm 0,44$ 0,85 (0,36–2,63)	$1,06 \pm 0,53$ 0,89 (0,44–2,70)	0,220 (t-Stud) 0,302 (M-W)
midazolam [ $\text{mg}/\text{kg}$ ]	$0,21 \pm 0,26$ (0,07–1,79)	—	—
Dawka całkowita leku	C	D	p (rodzaj testu)
FN [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]	<b><math>11,1 \pm 2,4</math></b> 10,6 (6,1–15,1)	—	Analiza wariancji po logarytmowaniu <b>p&lt;0,001</b>
remiFN [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ]	—	$0,37 \pm 0,11$ 0,33 (0,26–0,62)	—
atracurium [ $\text{mg}/\text{kg}$ ]	$0,59 \pm 0,05$ 0,60 (0,49–0,66)	$0,60 \pm 0,02$ 0,60 (0,56–0,62)	0,680 (t-Stud) 0,946 (M-W)

Należy zwrócić uwagę, iż część różnic w całkowitym dawkowaniu leków (szczególnie w grupach C i D, które zasadniczo przeprowadzane były według standaryzowanego protokołu) wynika z zaokrągleń, gdyż pacjentom podawano małe, trudno mierzalne objętości leku, i nie było możliwe precyzyjniejsze ich dawkowanie.

#### 4.2.3. Stężenia sewofluranu w trakcie zabiegu (wyłącznie grupy C i D).

W poniższych tabelach podano porównanie między stężeniami sewofluranu w trakcie zabiegu, w dwojaki sposób: w tab. 7 dane dotyczące wszystkich noworodków (tutaj

zwraca uwagę malejąca ilość porównywanych danych ze względu na różnice w czasie trwania poszczególnych zabiegów), w tab. 8 zaś wzięto pod uwagę tylko tych pacjentów, u których procedura trwała co najmniej 30 minut (jako spełniające statystyczne kryteria analizy z powtarzanymi pomiarami):

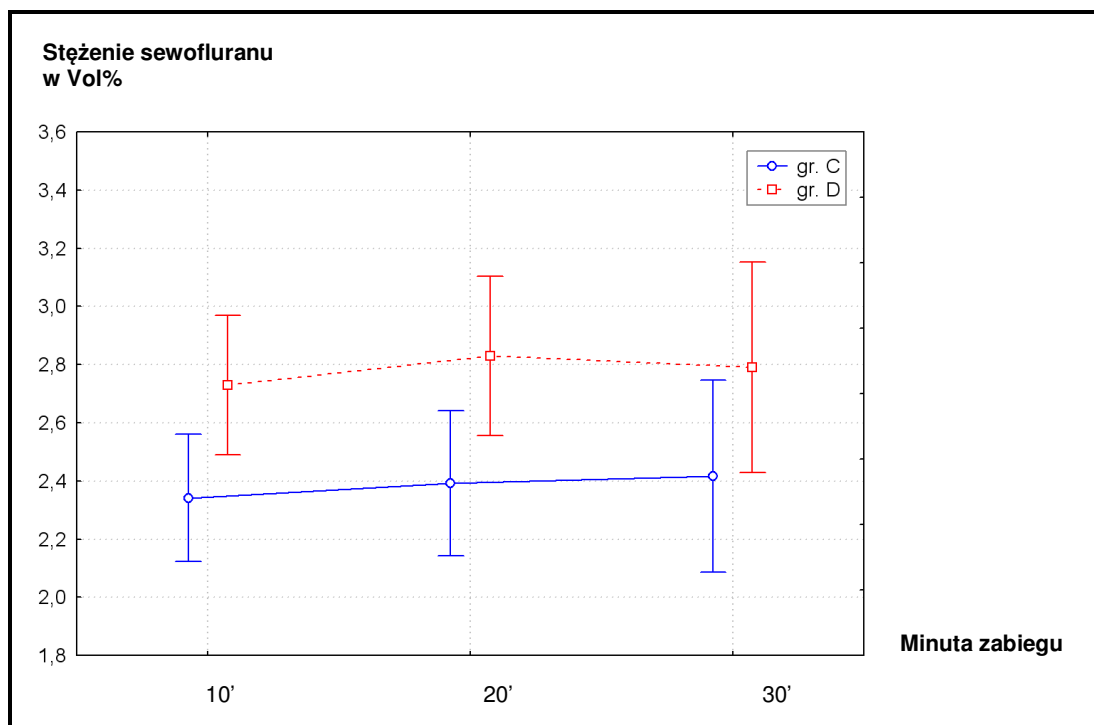
Tabela 11. Porównanie stężenia sewofluranu czasie zabiegu operacyjnego u wszystkich pacjentów w grupach C i D.

	Grupa C	Grupa D	Wartość p (rodzaj testu)
Sevo 10'	2,32±0,44 (n=14)	2,79±0,32 (n=14)	<b>0,004 (t-Stud)</b>
Sevo 20'	2,33±0,53 (n=14)	2,82±0,29 (n=14)	<b>0,006 (t-Stud)</b>
Sevo 30'	2,42±0,62 (n=12)	2,79±0,45 (n=10)	0,128 (t-Stud)
Sevo 40'	2,57±0,76 (n=6)	2,63±0,83 (n=3)	0,907 (t-Stud)
Sevo 50'	2,43±1,00 (n=3)	3,00±0,42 (n=2)	—
Sevo 60'	3,4 (1)	—	—

Tabela 12. Porównanie stężenia sewofluranu w czasie zabiegu operacyjnego u pacjentów w grupach C i D, czas trwania zabiegu minimum 30 minut.

	Grupa C (n=12)	Grupa D (n=10)
Sevo 10'	2,34±0,46	2,73±0,18
Sevo 20'	2,39±0,51	2,83±0,25
Sevo 30'	2,42±0,62	2,79±0,45

ANOVA z powtarzanymi pomiarami:  
 efekt grupy: **p=0,036** efekt zabiegu: p=0,442  
 interakcja: p=0,869



Ryc. 6. Wykres obrazujący średnie stężenia sewofluranu w czasie zabiegu operacyjnego u pacjentów w grupach C i D, czas trwania zabiegu minimum 30 minut.

Analizując te dane, oraz wykres przedstawiony powyżej można zauważyć, że w grupie D stężenia halogenowego środka wziewnego były nieco wyższe (w 10 i 20 minucie różnica jest istotna statystycznie).

#### 4.2.4. Parametry wentylacji w trakcie zabiegu

Skupiono się tutaj na porównaniu wentylacji u noworodków dotkniętych dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD), i noworodków bez dysplazji. Spośród dostępnych danych retrospektywnych (luki w dokumentacji) możliwe do porównania były jedynie dane odnoszące się do stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej w trakcie zabiegu operacyjnego (tab. 13), różnice pomiędzy grupami nie są jednak istotne statystycznie:

Tabela 13. Stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej w trakcie zabiegu.

FiO <sub>2</sub>	A	B	C	D	C i D
Pacjenci bez BPD	38,0±9,1 (n=4)	25,5±6,4 (n=2)	41,2±1,8 (n=5)	42,6±2,3 (n=5)	41,9±2,1 (n=10)
Pacjenci z BPD	34,6±9,2 (n=11)	37,1±4,5 (n=8)	41,0±2,1 (n=9)	40,1±3,8 (n=9)	40,6±3,0 (n=18)
całość	35,5±9,0 (n=15)	34,8±6,6 (n=10)	41,1±1,9 (n=14)	41,0±3,5 (n=14)	41,0±2,7 (n=28)
MANOVA dla FiO <sub>2</sub> (tylko grupy C i D): efekt grupy: p=0,816 efekt BPD: p=0,229 interakcja: p=0,304					

Co więcej, porównanie pełnych danych dotyczących parametrów wentylacji możliwe było jedynie dla grup C i D – grupy A i B znieczulane były według zupełnie innego protokołu, a poza tym z powodu braków w dokumentacji taka analiza byłaby niekompletna.

Tabela 14. Częstość oddechów (RR) w trakcie zabiegu.

RR	C	D	C i D
Pacjenci bez BPD	36,8±2,9 (n=5)	35,4±0,9 (n=5)	36,1±2,2 (n=10)
Pacjenci z BPD	36,8±2,5 (n=9)	35,2±2,0 (n=9)	36,0±2,4 (n=18)
całość	36,8±2,6 (n=14)	35,3±1,7 (n=14)	36,0±2,3 (n=28)
MANOVA dla RR: efekt grupy: p=0,111 efekt BPD: p=0,912 interakcja: p=0,931			

Tabela 15. Ciśnienia wdechowe (P<sub>w</sub>d) w trakcie zabiegu.

P <sub>w</sub> d	C	D	C i D
Pacjenci bez BPD	14,6±1,1 (n=5)	13,0±1,9 (n=5)	13,8±1,7 (n=10)
Pacjenci z BPD	14,0±1,0 (n=9)	13,6±1,9 (n=9)	13,8±1,0 (n=18)
całość	14,2±1,1 (n=14)	13,4±1,3 (n=14)	13,8±1,3 (n=28)
MANOVA dla P <sub>w</sub> d: efekt grupy: p=0,043 efekt BPD: p=0,963 interakcja: p=0,240			

Powyższe tabele pokazują, że zarówno stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej, jak i częstość oddechów wśród pacjentów z grup C i D były zbliżone oraz podobne zarówno u pacjentów z dysplazją, jak i bez dysplazji.

Natomiast wdechowe ciśnienia wentylacji były istotnie statystycznie niższe w grupie D, ale nie różniły się w zależności od występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej.

#### 4.2.5. Czynność serca w trakcie zabiegu

W grupach A, C i D, w trakcie zabiegu operacyjnego w znieczuleniu ogólnym czynność serca była istotnie statystycznie niższa od tej, którą pacjenci prezentowali przed zabiegiem:

Tabela 16. Średnia czynność serca (HR) przed i w trakcie zabiegu.

	A	B	C	D	p (ANOVA)
HR przed zabiegiem	150±13 (n=45)	151±17 (n=28)	149±17 (n=13)	152±12 (n=12)	0,930
HR zabiegu średnie	137±13 (n=54)	139±16 (n=31)	139±10 (n=14)	140±9 (n=14)	0,772
p (ANOVA)	<b>0,036</b>	0,059	<b>0,050</b>	<b>0,022</b>	
ANOVA z powtarzanymi pomiarami dla HR: efekt grupy: p=0,797 <b>efekt zabiegu: p&lt;0,001</b> interakcja: p=0,952					

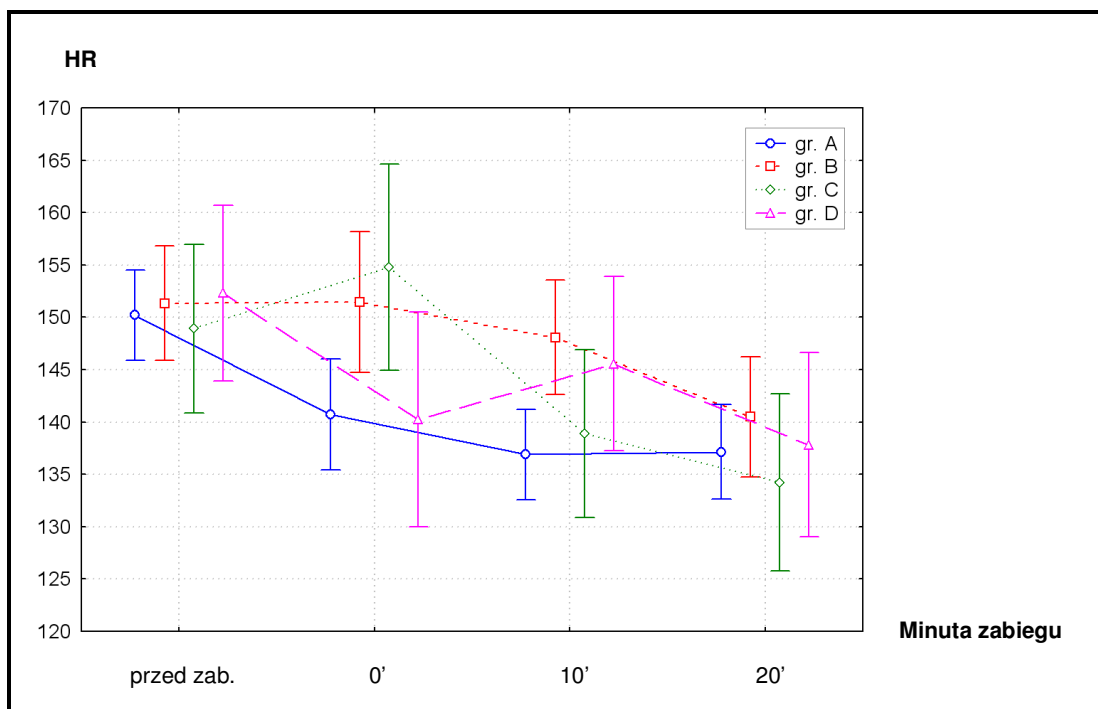
Nie różniła się ona jednak istotnie między grupami.

Powyższy wynik nie jest zaskakujący – bowiem wprowadzenie pacjenta w stan snu podczas znieczulenia ogólnego najczęściej powoduje zwolnienie czynności serca i spadek systemowego ciśnienia krwi wywołany po pierwsze tłumieniem reakcji współczulnej organizmu, a po drugie bezpośrednim wpływem podanych leków (głównie z grupy opioidów, benzodiazepin i sewofluranu) na mięsień sercowy oraz obwodowe receptory  $\alpha$  i  $\beta$ . Co więcej, użycie tych środków jednocześnie charakteryzuje się działaniem synergistycznym.

Tym niemniej, jeśli przyrzeć się czynności serca pacjentów w poszczególnych przedziałach czasowych, a w szczególności w momencie indukcji znieczulenia (minuta 0) oraz bezpośrednio po indukcji (minuta 10), zauważalne są również różnice pomiędzy grupami (tab. 17):

Tabela 17. Średnia czynność serca (HR) przed zabiegiem i w zerowej, dziesiątej i dwudziestej minucie zabiegu.

	A (n=45)	B (n=28)	C (n=13)	D (n=12)	p (ANOVA)
HR przed zabiegiem	150±13	151±17	149±17	152±13	0,930
HR zabiegu 0'	141±16	151±19	155±18	140±20	<b>0,016</b>
HR zabiegu 10'	137±12	148±18	139±16	146±10	<b>0,012</b>
HR zabiegu 20'	137±14	141±20	134±10	138±12	0,649
ANOVA z powtarzanymi pomiarami dla HR: efekt grupy: p=0,133 <b>efekt zabiegu: p&lt;0,001</b> interakcja: p=0,009					



Ryc. 7. Średnia czynność serca (HR) przed zabiegiem i w zerowej, dziesiątej i dwudziestej minucie zabiegu.

Brak jest zależności między tętnem w czasie zabiegu a dawkami leków.

Zgodnie z opisanymi wcześniej kryteriami epizod tachykardii (>180 uderzeń serca/minutę) wystąpił w trakcie zabiegu tylko u 1 pacjenta (195/min w po indukcji w grupie C).

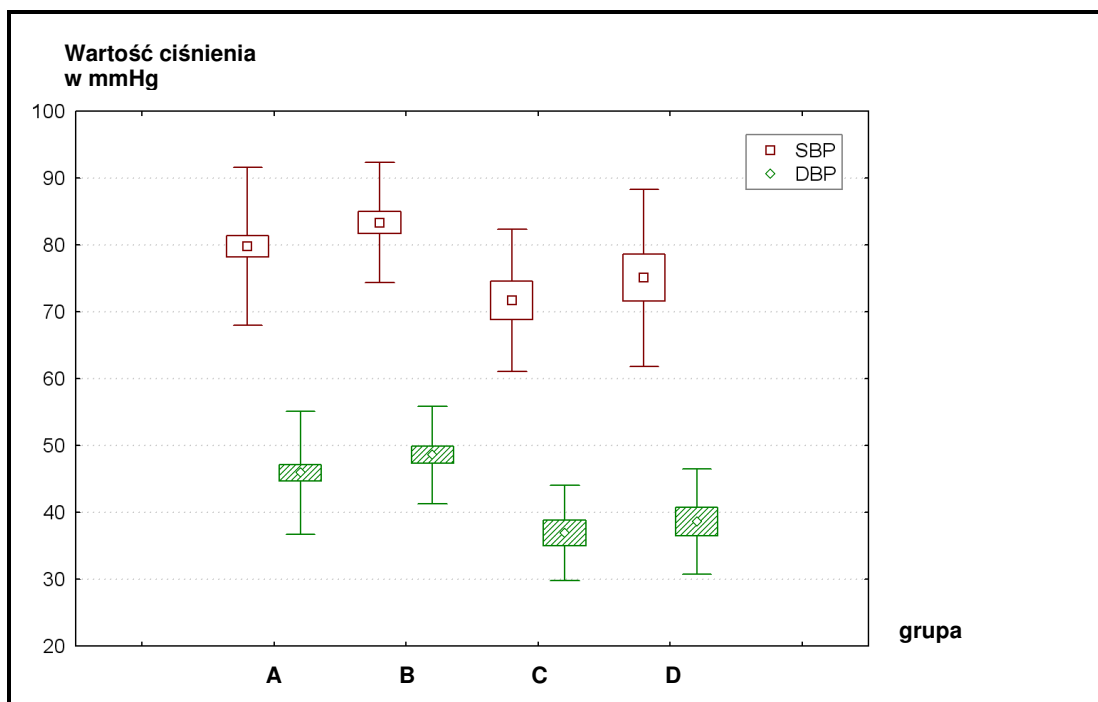
Brak epizodów bradykardii (<80 uderzeń/minutę).

#### 4.2.6. Ciśnienie tętnicze w trakcie zabiegu operacyjnego

W grupach C i D, zaobserwowano istotnie niższe zarówno średnie skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w trakcie znieczulenia niż w grupach A i B (bardziej jednak wyraźny był ten efekt w wypadku ciśnienia rozkurczowego – tab. 18):

Tabela 18. Średnie wartości skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego w trakcie zabiegu.

	A	B	C	D	p (ANOVA)
SBP średnie	80±12 (n=54)	83±9 (n=31)	72±11 (n=14)	75±13 (n=14)	<b>0,007</b>
DPB średnie	46±9 (n=54)	49±7 (n=31)	37±7 (n=14)	39±8 (n=14)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Testy post-hoc Newman-Keulsa:</b>					
	A vs C	A vs D	B vs C	B vs D	
SBP średnie	0,057	0,180	<b>0,006</b>	<b>0,050</b>	
DPB średnie	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	

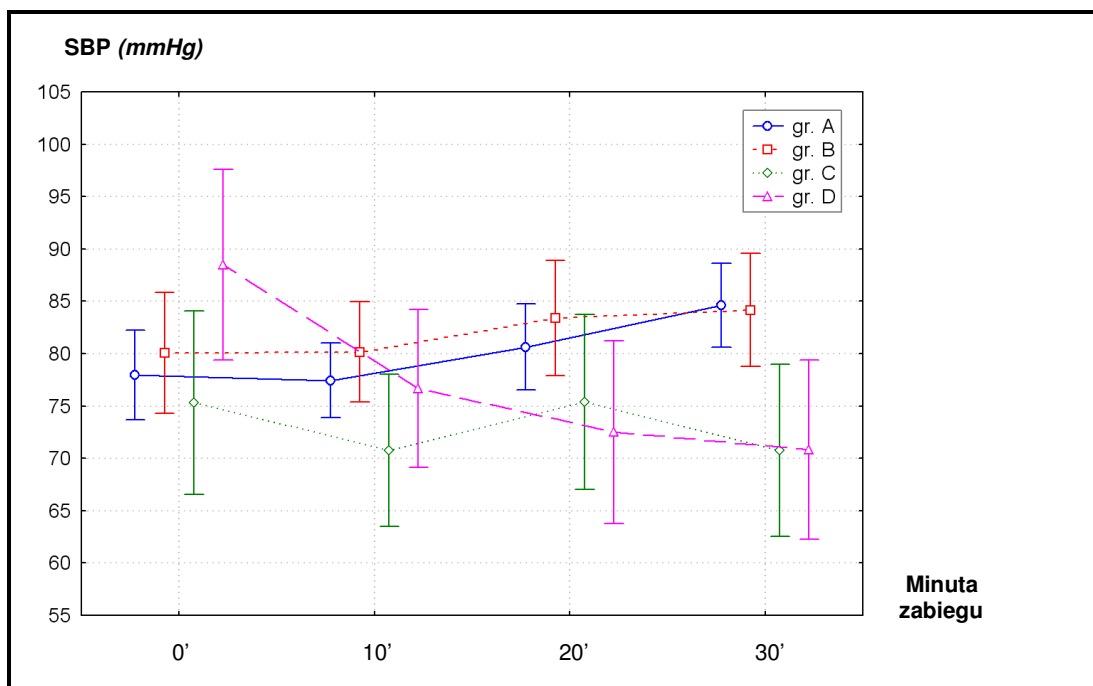


Ryc. 8. Średnie wartości skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego w trakcie zabiegu.

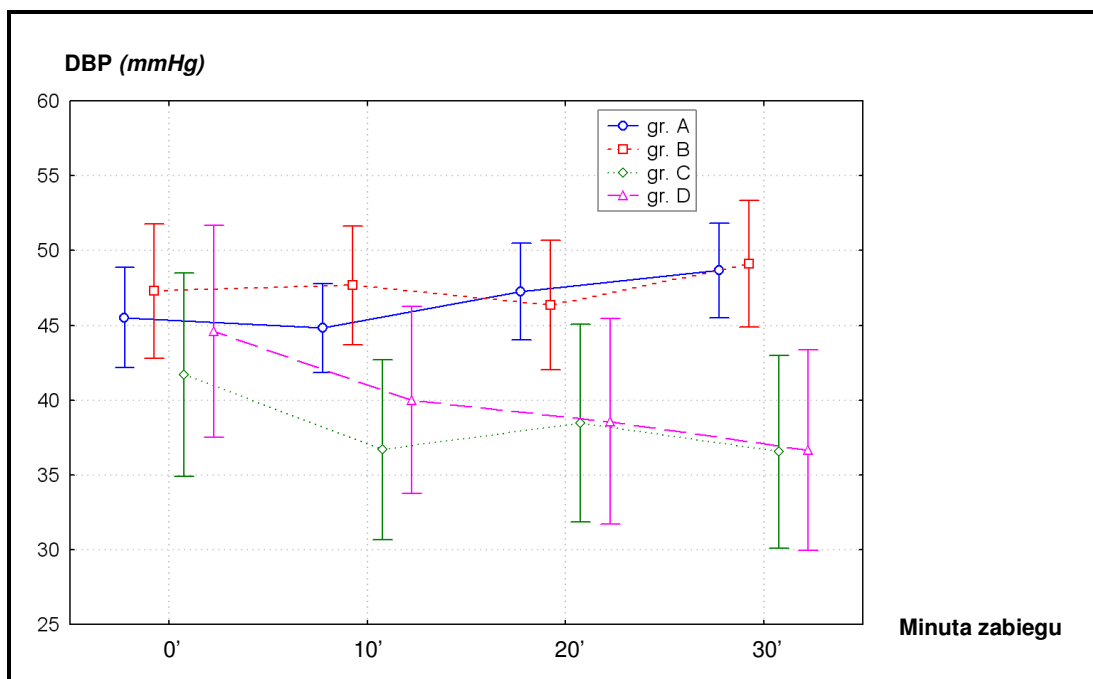
W poszczególnych przedziałach czasowych przedstawiało się to następująco (tab. 19):

Tabela 19. Skurczowe (SBP) i rozkurczowe (DBP) ciśnienie tętnicze w zerowej, dziesiątej, dwudziestej i trzydziestej minucie zabiegu.

	A (n=54)	B (n=30)	C (n=13)	D (n=12)	p (ANOVA)
<b>SBP 0'</b>	78±16	80±10	75±12	89±27	0,161
<b>SBP 10'</b>	77±15	80±9	71±10	77±14	0,207
<b>SBP 20'</b>	81±18	83±10	75±18	73±10	0,134
<b>SBP 30'</b>	85±18	84±10	71±15	71±10	<b>0,002</b>
ANOVA z powtarzanymi pomiarami dla SBP: efekt grupy: p=0,120 efekt zabiegu: p=0,106 interakcja: p<0,001					
	A (n=54)	B (n=30)	C (n=13)	D (n=12)	p (ANOVA)
<b>DBP 0'</b>	46±13	47±10	42±10	45±17	0,590
<b>DBP 10'</b>	45±12	48±10	37±8	40±10	<b>0,014</b>
<b>DBP 20'</b>	47±14	46±9	38±14	39±7	<b>0,024</b>
<b>DBP 30'</b>	49±14	49±8	37±13	37±6	<b>&lt;0,001</b>
ANOVA z powtarzanymi pomiarami dla DBP: efekt grupy: p=0,004 efekt zabiegu: p=0,273 interakcja: p=0,123					



Ryc. 9. Skurczowe (SBP) ciśnienie tętnicze w zerowej, dziesiątej, dwudziestej i trzydziestej minucie zabiegu.



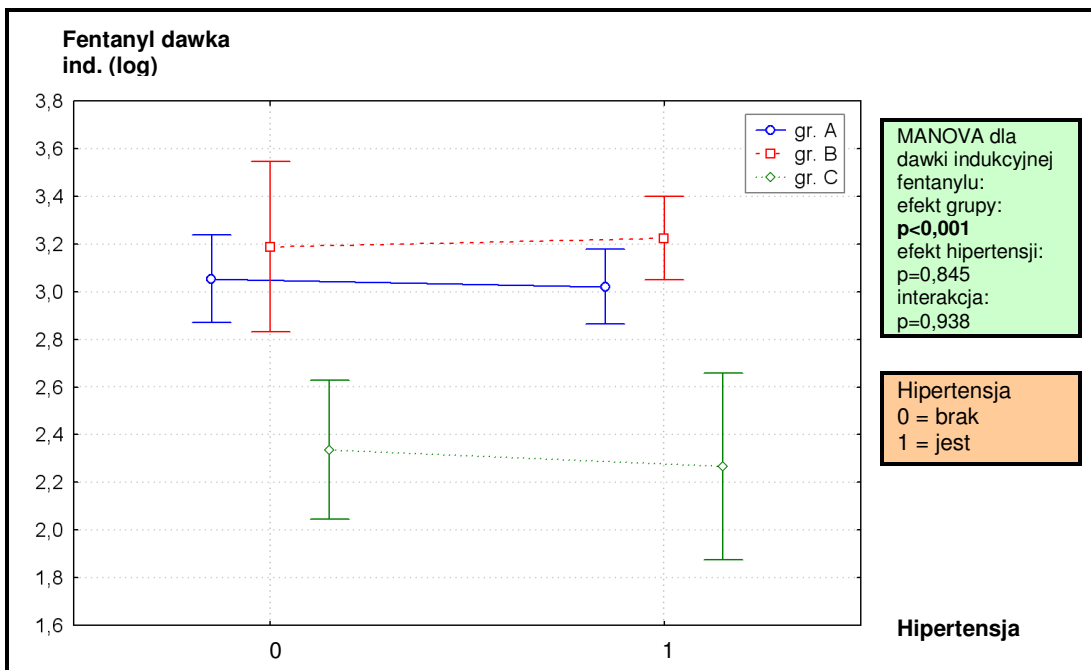
Ryc. 10. Rozkurczowe (DBP) ciśnienie tętnicze w zerowej, dziesiątej, dwudziestej i trzydziestej minucie zabiegu.

W poniższej tabeli (tab. 20) pokazano występowanie zależności pomiędzy dawkami leków i stężeniem sewofluranu a wartością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (SBP i DBP) w trakcie wykonywania procedury operacyjnej. Taka zależność istnieje między dawką całkowitą fentanylu a ciśnieniem skurczowym w 20 i 30 minucie znieczulenia, oraz ciśnieniem rozkurczowym średnim, oraz w 10, 20 i 30 minucie znieczulenia. Zależności te są dodatnie, tj. im wyższe ciśnienie, tym wyższa dawka leku przeciwbólowego. Oznacza to, iż najprawdopodobniej lekarz anestezjolog znieczulający pacjenta reagował na wzrost ciśnienia tętniczego pogłębiając znieczulenie (głównie dodając opioidów).

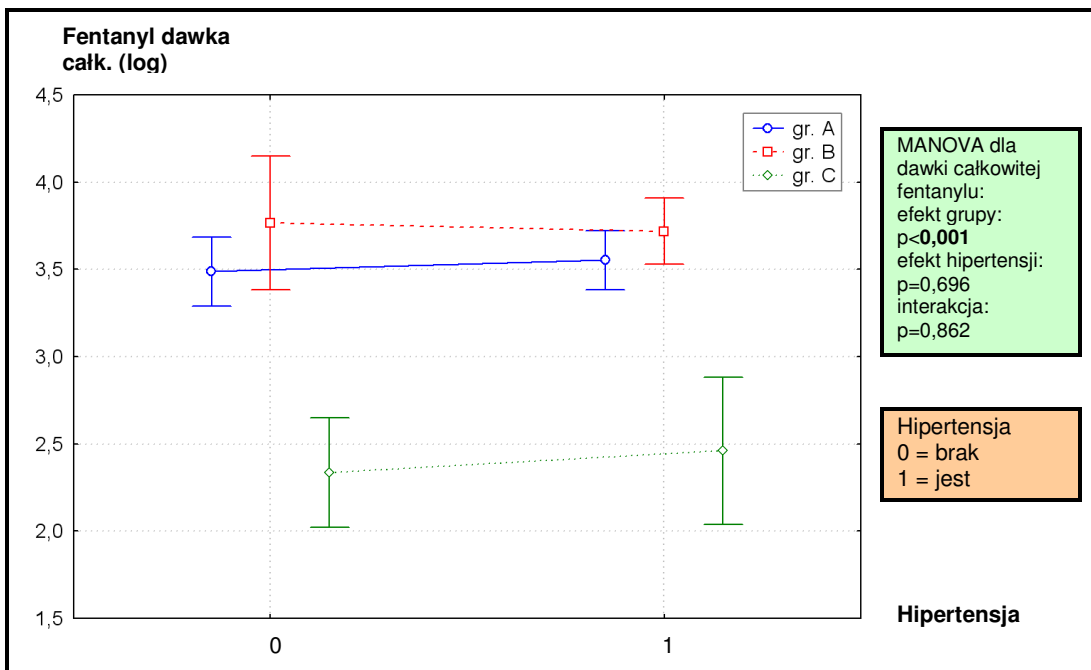
Tabela 20. Zależności między dawkami leków i stężenia sewofluranu a wartościami skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia krwi w poszczególnych przedziałach czasowych w trakcie znieczulenia.

	Dawka midazolamu	Dawka indukcyjna fentanylu	Dawka całkowita fentanylu	Dawka całkowita remifentanylu	Stężenie sewofluranu
SBP średnie	r=0,123 (54) p=0,374	r=0,135 (99) p=0,183	r=0,297 (99) p=0,003	r=0,014 (14) p=0,962	r= 0,458 (28) p=0,014
SBP 0'	-0,030 (54) p=0,827	0,059 (99) p=0,561	0,070 (99) p=0,490	0,132 (14) p=0,653	
SBP 10'	0,059 (54) p=0,669	0,145 (99) p=0,153	0,186 (99) p=0,066	-0,091 (14) p=0,756	0,294 (28) p=0,129
SBP 20'	0,047 (54) p=0,735	0,120 (99) p=0,237	<b>0,313 (99)</b> <b>p=0,002</b>	0,030 (14) p=0,920	0,240 (28) p=0,218
SBP 30'	0,102 (54) p=0,461		<b>0,403 (97)</b> <b>p&lt;0,001</b>	-0,009 (12) p=0,977	0,496 (22) p=0,019
SBP 40'	0,257 (51) p=0,068		0,185 (85) p=0,090	-0,541 (3) p=0,636	0,412 (9) p=0,271
DBP średnie	0,231 (54) p=0,093	0,160 (99) p=0,114	<b>0,349 (99)</b> <b>p&lt;0,001</b>	0,025 (14) p=0,933	0,437 (28) p=0,020
DBP 0'	-0,035 (54) p=0,799	0,052 (99) p=0,609	0,100 (99) p=0,326	0,091 (14) p=0,756	
DBP 10'	0,104 (54) p=0,453	<b>0,211 (99)</b> <b>p=0,036</b>	<b>0,287 (99)</b> <b>p=0,004</b>	0,012 (14) p=0,967	0,127 (28) p=0,520
DBP 20'	0,116 (54) p=0,404	0,134 (99) p=0,187	<b>0,383 (99)</b> <b>p&lt;0,001</b>	-0,004 (14) p=0,989	0,232 (28) p=0,236
DBP 30'	0,251 (54) p=0,067		<b>0,389 (97)</b> <b>p&lt;0,001</b>	-0,156 (12) p=0,629	0,208 (22) p=0,353
DBP 40'	<b>0,330 (51)</b> <b>p=0,018</b>		0,198 (85) p=0,069	-0,049 (3) p=0,969	0,596 (9) p=0,091

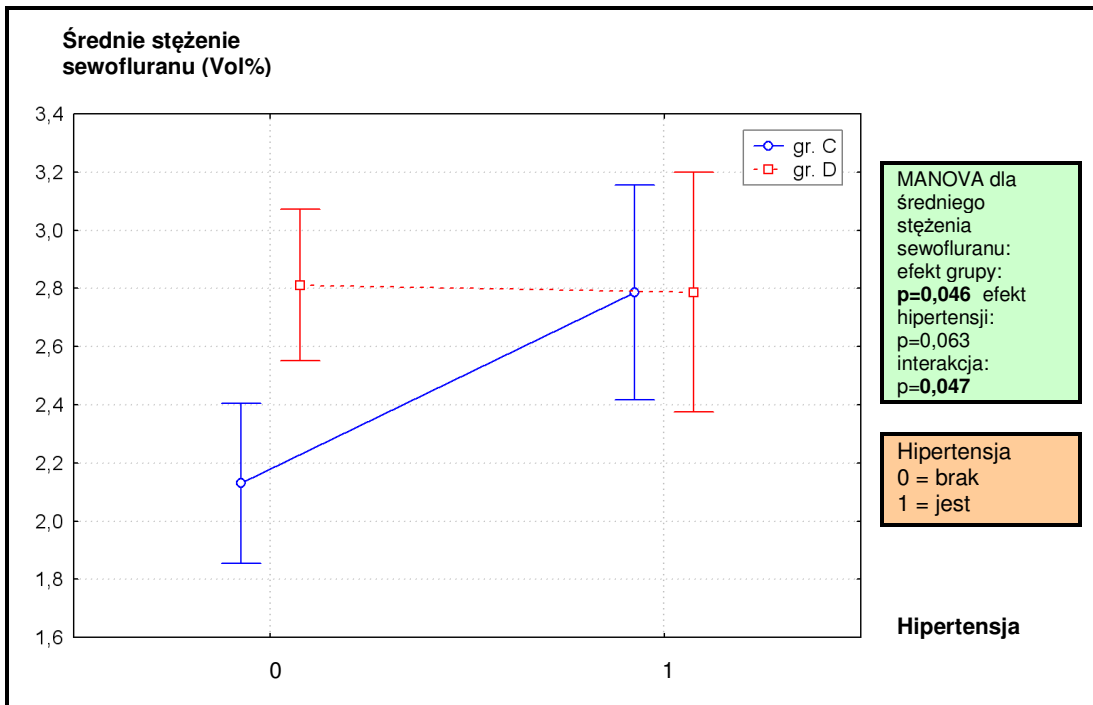




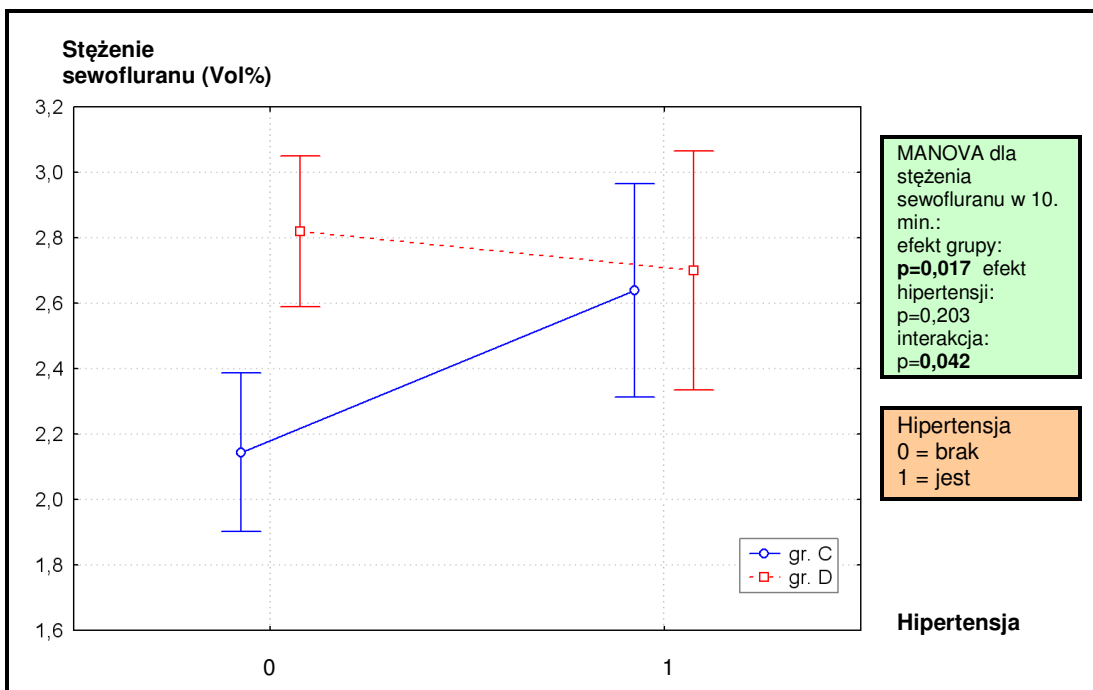
Ryc. 11. Zależność między dawką indukcyjną fentanylu (po logarytmowaniu) a występowaniem hipertensji w trakcie zabiegu (1) lub nie występowaniem hipertensji (0).



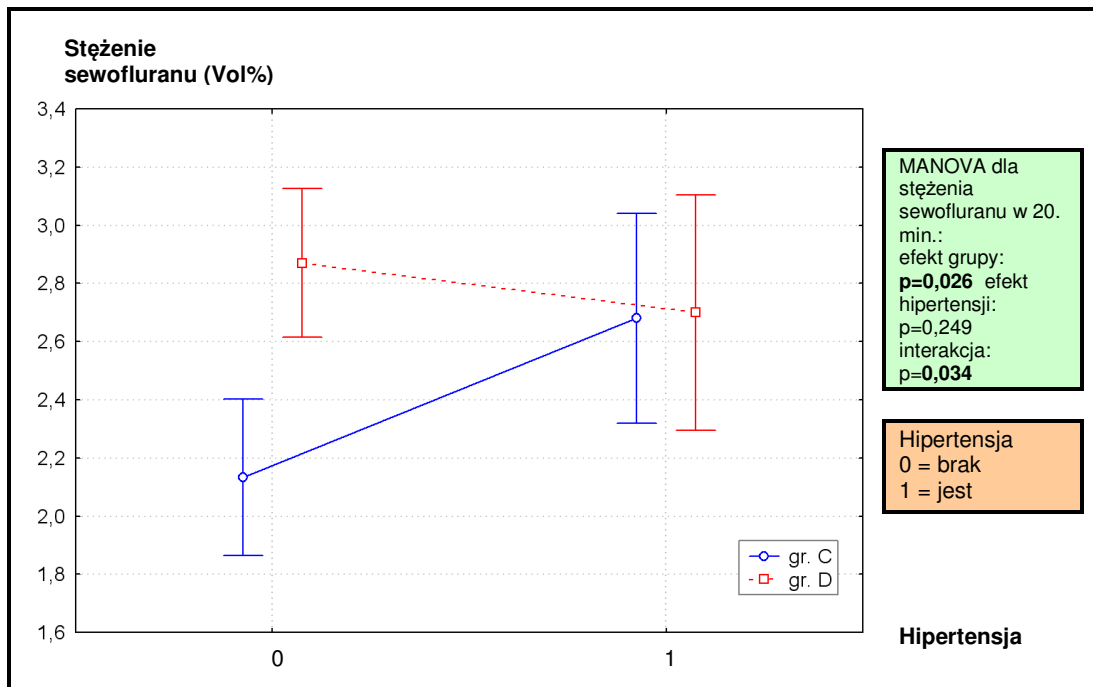
Ryc. 12. Zależność między dawką całkowitą fentanylu (po logarytmowaniu) a występowaniem hipertensji w trakcie zabiegu (1) lub nie występowaniem hipertensji (0).



Ryc. 13. Zależność między średnim stężeniem sevofluranu a występowaniem hipertensji w trakcie zabiegu (1) lub nie występowaniem hipertensji (0).



Ryc. 14. Zależność między stężeniem sevofluranu w 10. minucie znieczulenia a występowaniem hipertensji w trakcie zabiegu (1) lub nie występowaniem hipertensji (0).



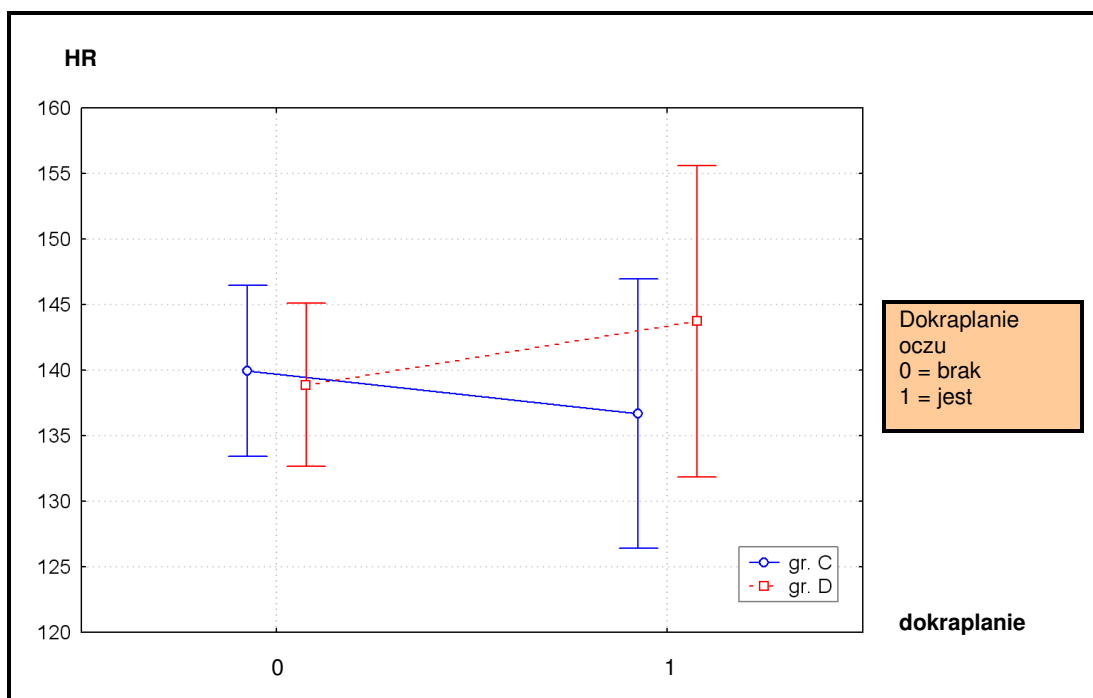
Ryc. 15. Zależność między stężeniem sewofluranu w 20. minucie znieczulenia a występowaniem hipertensji w trakcie zabiegu (1) lub nie występowaniem hipertensji (0).

W grupach, w których do znieczulenia używano midazolam lub remifentanyl, również nie odnaleziono zależności między występowaniem hipertensji a dawkami tych leków:

Tabela 21. Zależność między dawkami midazolamu i remifentanylu (po logarytmowaniu) a występowaniem hipertensji (1) lub nie (0).

	hipertensja=0	hipertensja=1	p
log midazolam (grupa A)	-2,95±0,82 (n=23)	-2,40±1,29 (n=31)	0,062 (t-test)
midazolam (grupa A)	0,105 (0,076–0,504)	0,167 (0,071–1,786)	0,158 (M-W)
log remiFN (grupa D)	-2,42±0,87 (n=10)	-1,93±0,44 (n=4)	0,320 (t-test)

Nie stwierdzono także zależności między dodatkowym zakraplaniem oczu a czynnością serca w trakcie zabiegu.



Ryc. 16. Zależność między dodatkowym zakraplaniem do oczu fenylefryny i tropicamidu (1) lub nie (0) a średnią czynnością serca w trakcie zabiegu..

Występowanie epizodów spadków saturacji (<85%) nie było częstsze w żadnej z grup prospektywnych (grup retrospektywnych nie analizowano pod tym kątem ze względu na brak takich danych w kartach znieczulenia z tamtego okresu). We wszystkich tych sytuacjach desaturacja wystąpiła podczas indukcji znieczulenia i była związana z trudną intubacją, skurczem oskrzeli lub zagięciem się rurki intubacyjnej:

Tabela 22. Częstość występowania epizodów spadków saturacji <85% w poszczególnych grupach.

	C	D
Brak desaturacji	10	9
desaturacja	4	5
p=1,000 (Fisher's exact test)		

### 4.3. Przebieg pooperacyjny

#### 4.3.1. Parametry wentylacji w okresie pooperacyjnym

Zgodnie z założeniami, poszukiwano zależności między poszczególnymi grupami noworodków oraz między noworodkami z lub bez dysplazji oskrzelowo-płucnej w zakresie rodzaju wentylacji, ciśnień szczytowych, stężenia tlenu w mieszaniu oraz czasu wentylacji.

Przedstawiły się one następująco (poniższe tabele zawierają głównie dane z pierwszych 6 godzin po operacji, gdyż ze względu na malejącą z czasem liczbę dzieci wentylowanych mechanicznie danych z późniejszych godzin jest zbyt mało do analizy statystycznej) :

Tabela 23. Tryb oddechowy w 1., 3. i 6. godzinie po zabiegu operacyjnym, w poszczególnych grupach.

Tryb oddechowy w 1. godzinie po zabiegu (liczba noworodków wentylowanych w trybie IMV/na oddechu własnym)				
	A	B	C	D
BPD=0	16/0	7/0	5/0	5/0
BPD=1	37/1	23/0	9/0	9/0
Tryb oddechowy w 3. godzinie (IMV/IF/oddech własny)				
	A	B	C	D
BPD=0	15/0/1	7/0/0	5/0/0	4/0/1
BPD=1	36/0/2	22/1/0	9/0/0	4/0/5
Razem			14/0/0	8/0/6
Tryb oddechowy w 6. godzinie (IMV/IF/ oddech własny)				
	A	B	C	D
BPD=0	14/1/1	7/0/0	4/0/1	2/0/3
BPD=1	34/0/4	22/0/1	9/0/0	4/0/5
Razem			13/0/1	6/0/8

W 3 godzinie	C	D
IMV	14	8
oddech własny	0	6
p=	0,016	

W 6 godzinie	C	D
IMV	13	6
oddech własny	1	8
p=	0,0128	

Badając zależności szczytowego ciśnienia wdechowego (PIP) pomiędzy grupami oraz u noworodków z dysplazją lub bez, w poszczególnych odstępach czasu (tab. 24) nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie, ani pomiędzy grupami, ani w zależności od występowania dysplazji.

Tabela 24. Zależności szczytowego ciśnienia wdechowego (PIP) pomiędzy grupami oraz u noworodków z dysplazją lub bez, w 1., 3. i 6. godzinie po zabiegu.

PIP w 1h	A	B	C	D	wszystkie
BPD=0	17,8±2,8 (n=16)	16,6±2,5 (n=7)	18,8±1,3 (n=5)	17,6±2,9 (n=5)	17,7±2,5 (n=33)
BPD=1	18,5±3,7 (n=37)	17,7±2,6 (n=23)	16,8±1,2 (n=9)	17,9±2,1 (n=9)	18,0±3,0 (n=78)
wszystkie	18,3±3,4 (n=53)	17,4±2,6 (n=30)	17,5±1,6 (n=14)	17,8±2,3 (n=14)	17,9±2,9 (n=111)
MANOVA dla PIP w 1h: efekt grupy: p=0,596    efekt BPD: p=0,986    interakcja: p=0,456					
PIP w 3h	A	B	C	D	wszystkie
BPD=0	17,4±3,3 (n=15)	15,7±2,0 (n=7)	18,0±1,6 (n=5)	17,3±2,9 (n=4)	17,1±2,8 (n=31)
BPD=1	17,8±2,9 (n=36)	17,5±2,3 (n=22)	16,6±1,1 (n=9)	17,3±1,7 (n=4)	17,5±2,5 (n=71)
wszystkie	17,7±3,0 (n=51)	17,0±2,3 (n=29)	17,1±1,4 (n=14)	17,2±2,2 (n=8)	17,4±2,6 (n=102)
MANOVA dla PIP w 3h: efekt grupy: p=0,543    efekt BPD: p=0,798    interakcja: p=0,388					
PIP w 6h	A	B	C	D	wszystkie
BPD=0	16,6± 3,0 (n=14)	15,7± 2,0 (n=7)	17,5± 1,3 (n=4)	18,5± 2,1 (n=2)	16,6± 2,5 (n=27)
BPD=1	17,1± 2,8 (n=34)	16,4± 2,0 (n=22)	16,3± 1,0 (n=9)	17,0± 2,2 (n=4)	16,7± 2,4 (n=69)
wszystkie	16,9± 2,9 (n=48)	16,2± 2,0 (n=29)	16,7± 1,2 (n=13)	17,5± 2,1 (n=6)	16,7± 2,4 (n=96)
MANOVA dla PIP w 6h: efekt grupy: p=0,455    efekt BPD: p=0,630    interakcja: p=0,569					

Zależności między stężeniami tlenu pomiędzy grupami oraz u noworodków z dysplazją lub bez, w poszczególnych odstępach czasu:

Tabela 25. Zależności stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej ( $FiO_2$ ) pomiędzy grupami oraz u noworodków z dysplazją lub bez, w 1., 3. i 6. godzinie po zabiegu.

$FiO_2$ w 1h	A	B	C	D	wszystkie
BPD=0	34,6± 9,9 (n=16)	29,4± 5,8 (n=7)	34,0±4,2 (n=5)	34,0±10,8 (n=5)	33,3± 8,5 (n=33)
BPD=1	35,8±14,9 (n=37)	34,7±14,2 (n=23)	36,2±8,0 (n=9)	29,6± 6,2 (n=9)	34,8±13,2 (n=78)
wszystkie	35,5±13,4 (n=53)	33,5±12,8 (n=30)	35,4±6,8 (n=14)	31,1± 8,0 (n=14)	34,4±12,0 (n=111)
MANOVA dla $FiO_2$ 01h: efekt grupy: p=0,680    efekt BPD: p=0,709    interakcja: p=0,730					
$FiO_2$ w 3h	A	B	C	D	wszystkie
BPD=0	30,2± 6,8 (n=15)	28,9± 6,5 (n=7)	28,2± 5,4 (n=5)	23,0± 2,3 (n=4)	28,6± 6,3 (n=31)
BPD=1	32,9±10,3 (n=36)	30,6±12,9 (n=22)	32,1± 6,8 (n=9)	28,0± 8,1 (n=4)	31,8±10,6 (n=71)
wszystkie	32,1± 9,4 (n=51)	30,2±11,6 (n=29)	30,7± 6,4 (n=14)	25,5± 6,1 (n=8)	30,8± 9,6 (n=102)
MANOVA dla $FiO_2$ 03h: efekt grupy: p=0,438    efekt BPD: p=0,191    interakcja: p=0,975					
$FiO_2$ w 6h	A	B	C	D	wszystkie
BPD=0	29,3± 7,7 (n=14)	26,1± 4,8 (n=7)	27,8± 6,1 (n=4)	23,0± 2,8 (n=2)	27,8± 6,6 (n=27)
BPD=1	30,4± 9,9 (n=34)	29,5±13,0 (n=22)	30,3± 7,8 (n=9)	28,0± 8,1 (n=4)	30,0±10,5 (n=69)
wszystkie	30,1± 9,2 (n=48)	28,7±11,6 (n=29)	29,5± 7,2 (n=13)	26,3± 6,9 (n=6)	29,3± 9,6 (n=96)
MANOVA dla $FiO_2$ 06h: efekt grupy: p=0,741    efekt BPD: p=0,304    interakcja: p=0,958					

Wydaje się, że noworodki z dysplazją wymagają nieznacznie wyższych stężeń tlenu w mieszaninie oddechowej, jednakże różnica ta w badanej populacji nie jest różnicą istotną statystycznie.

### 4.3.2. Czas wentylacji i wsparcia oddechowego w okresie pooperacyjnym

Czas wentylacji mechanicznej po zabiegu, określony jako czas wentylacji respiratorowej (do momentu ekstubacji) dość istotnie różnił się pomiędzy grupami, jednak nie występowały istotne różnice w odniesieniu do noworodków z dysplazją oskrzelowo – płucną.

Tabela 26. Czas wentylacji mechanicznej (mediana) w poszczególnych grupach pacjentów (w godzinach).

	A	B	C	D	wszystkie	p (Krusk.-Wallis)
czas went. mech. (h)	13,0 (0–72)	18,0 (2–132)	19,5 (5–44)	<b>5,8 (1–10,5)</b>	13,0 (0–132)	<b>&lt;0,001</b>
p dla poszczególnych par: A vs B, A vs C, B vs C p>0,05 A vs D, B vs D, C vs D – <b>p&lt;0,001</b> (test post-hoc Dunna)						

Tabela 27 . Czas wentylacji mechanicznej - mediana (w godzinach) w grupach A i B w zależności od występowania dysplazji oskrzelowo- płucnej.

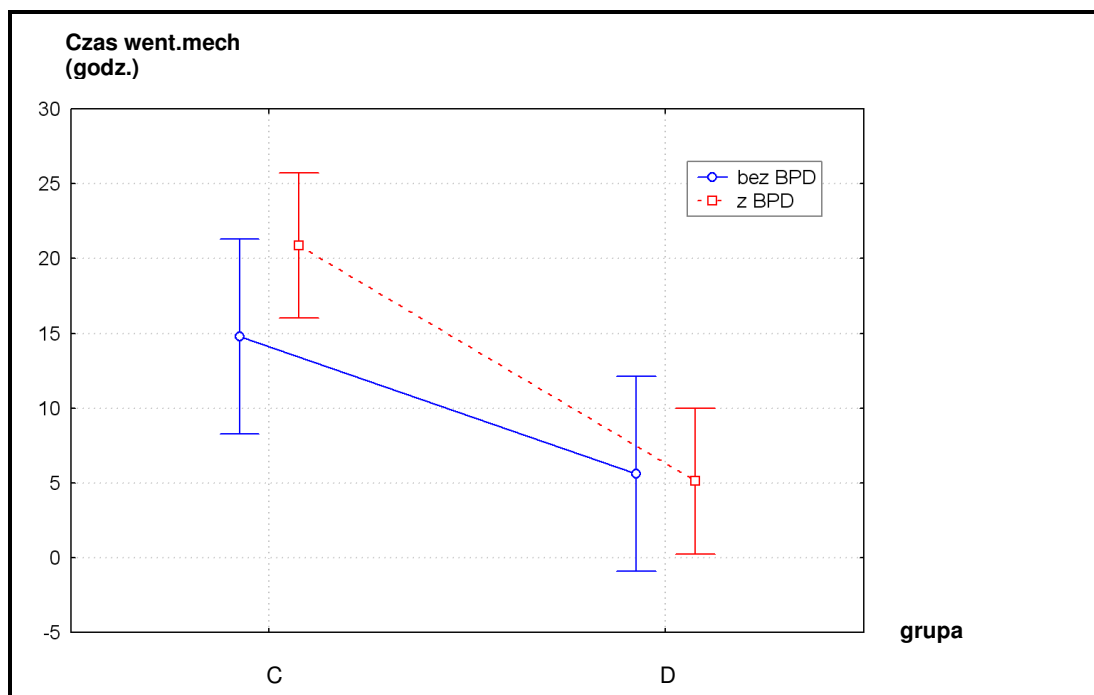
	A	B	wszystkie
BPD=0	13,5 (2–26)	23,0 (6,5–132)	14,0 (2–132)
BPD=1	13,0 (0–72)	18,0 (2–96)	15,5 (0–96)
wszystkie	13,0 (0–72)	18,0 (2–132)	15,0 (0–132)
A vs B: p=0,118 (test M-W) BPD=0 vs BPD=1: p=0,984 (test M-W)			

Tabela 28 . Średni czas wentylacji mechanicznej (w godzinach) w grupach C i D w zależności od występowania dysplazji oskrzelowo- płucnej.

	C	D	wszystkie
BPD=0	<b>14,8±8,6 (n=5)</b>	5,6±2,8 (n=5)	10,2± 7,7 (n=10)
BPD=1	<b>20,9±9,7 (n=9)</b>	5,1±3,7 (n=9)	13,0±10,8 (n=18)
wszystkie	<b>18,7±9,5 (n=14)</b>	<b>5,3±3,3 (n=14)</b>	12,0± 9,8 (n=28)
MANOVA dla czasu wentylacji po zabiegu: efekt grupy: <b>p&lt;0,001</b> efekt BPD: p=0,325 interakcja: p=0,249			

Warto zauważyć, że w grupie D, gdzie noworodki znieczulane były z zastosowaniem remifentanylu, czas wentylacji jest około trzykrotnie krótszy, niż w grupach B i C, i dwukrotnie krótszy niż w grupie A. Co więcej, najdłużej wentylowany noworodek w grupie D wymagał respiratora przez 10,5 godziny, podczas kiedy w pozostałych grupach czas ten wynosił niekiedy aż 132 godziny (czyli 10 i pół doby!). Jest to różnica naprawdę znacząca, jeśli wziąć pod uwagę zarówno powikłania długo trwającej wentylacji mechanicznej i pobytu w oddziale intensywnej terapii noworodka, jak i koszty hospitalizacji.

W grupie C, wydaje się, iż noworodki z dysplazją wentylowane były dłużej niż noworodki bez dysplazji (20,9 godz. vs. 14,8 godz.), brak jest jednak istotności statystycznej. W grupie D czas wentylacji był zbliżony niezależnie od występowania dysplazji.



Ryc. 17. Czas wentylacji mechanicznej (w godzinach) w grupach C i D w zależności od występowania dysplazji oskrzelowo- płucnej.

Tym niemniej, jako że w obecnych standardach leczenia oddechowego w procesie odzwyczajania od respiratora stosuje się u noworodków wentylację nieinwazyjną (CPAP, często donosowy, np. Infant Flow) jako etap pośredni między wentylacją kontrolowaną a oddechem własnym pacjenta, bardziej wiarygodnym parametrem opisującym szybkość procesu odzyskiwania wydolności oddechowej po zabiegu operacyjnym jest całkowity czas wsparcia oddechowego pacjenta, w tym wypadku scharakteryzowany jako łączny czas wentylacji kontrolowanej i CPAP (IMV+IF):

Tabela 29. Całkowity czas wsparcia oddechowego (mediana) po zabiegu (IMV + NCPAP) w poszczególnych grupach pacjentów.

	A	B	C	D	wszystkie	p (Krusk.-Wallis)
czas wsparcia odd.	13,0 (0–96)	18,0 (5–385)	21 (5–44)	<b>5,8 (1–18)</b>	14,0 (0–385)	<b>&lt;0,001</b>
p dla poszczególnych par: A vs B, A vs C, B vs C – p>0,05 A vs D <b>p&lt;0,01</b> B vs D, C vs D – <b>p&lt;0,001</b> (test post-hoc Dunna)						



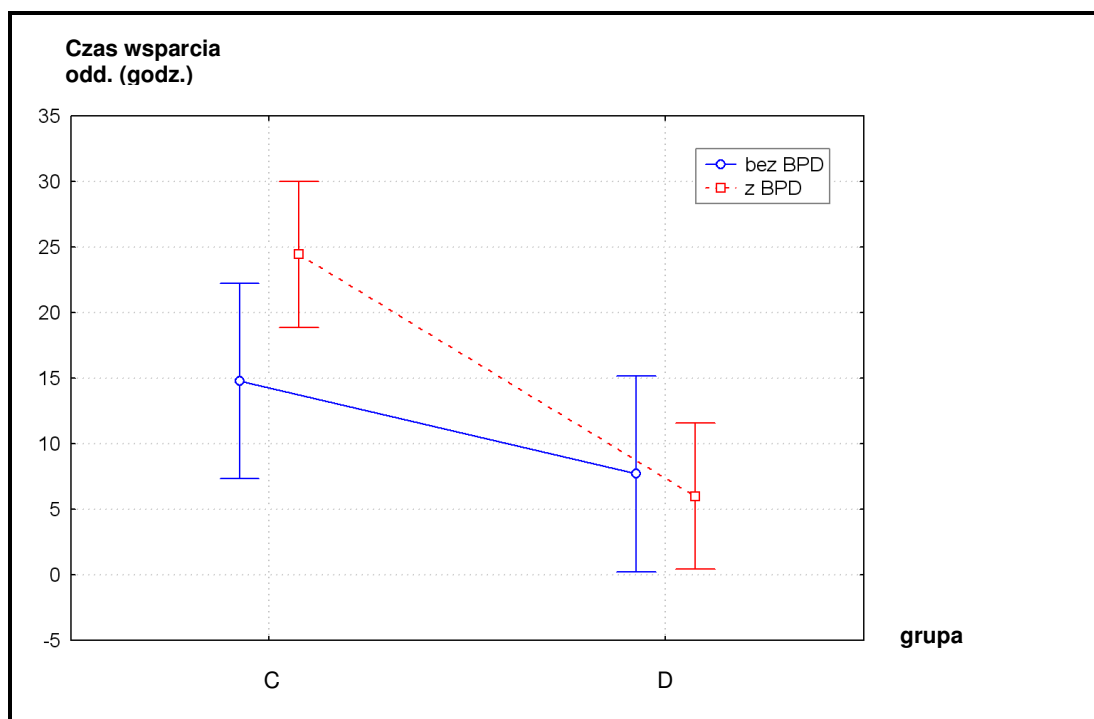
Tabela 30. Całkowity czas wsparcia oddechowego po zabiegu (IMV + NCPAP) w grupach A i B.

	A	B	wszystkie
BPD=0	13,5 (2,5–26)	23,0 (6,5–132)	14,0 (2,5–132)
BPD=1	13,0 (0–96)	18,0 (5–385)	16 (0–385)
wszystkie	13,0 (0–96)	18,0 (5–385)	15,0 (0–385)
A vs B: p=0,122 (test M-W)			
BPD=0 vs BPD=1: p=0,936 (test M-W)			

Tabela 31. Średni całkowity czas wsparcia oddechowego po zabiegu (IMV + NCPAP) w grupach C i D.

	C	D	wszystkie
BPD=0	14,8±8,6 (n=5)	7,7±6,3 (n=5)	11,3± 8,0 (n=10)
BPD=1	24,4±10,7 (n=9)	6,0±5,1 (n=9)	15,2±12,5 (n=18)
wszystkie	21,0±10,7 (n=14)	<b>6,6±5,4 (n=14)</b>	13,8±11,1 (n=28)
MANOVA dla czasu wsparcia oddechowego po zabiegu: efekt grupy: p<0,001 efekt BPD: p=0,225 interakcja: p=0,088			

Również tutaj różnica jest istotna statystycznie – czas ten wyniósł w grupie D 6,6 godziny, zaś w grupie C 21 godzin, przy czym w grupie C noworodki z dysplazją wymagały dłuższego wsparcia oddechowego (24,4 godz. vs. 14,8 godz., p>0,05).



Ryc.18. Całkowity czas wsparcia oddechowego po zabiegu (IMV + NCPAP) w grupach C i D.

Można również oddzielnie wziąć pod uwagę sam czas wentylacji w trybie NCPAP oraz liczbę dzieci, które były w tym trybie wentylowane (jednakże zawsze należy rozpatrywać go w kontekście całości postępowania pooperacyjnego):

Tabela 32. Czas wentylacji (mediana) w trybie NCPAP (np. Infant Flow) po zabiegu.

	A	B	C	D	wszystkie	p (Krusk.-Wallis)
czas NCPAP (IF, w godzinach)	0 (0–24)	0 (0–360)	0 (0–13)	0 (0–10,5)	0 (0–360)	0,609

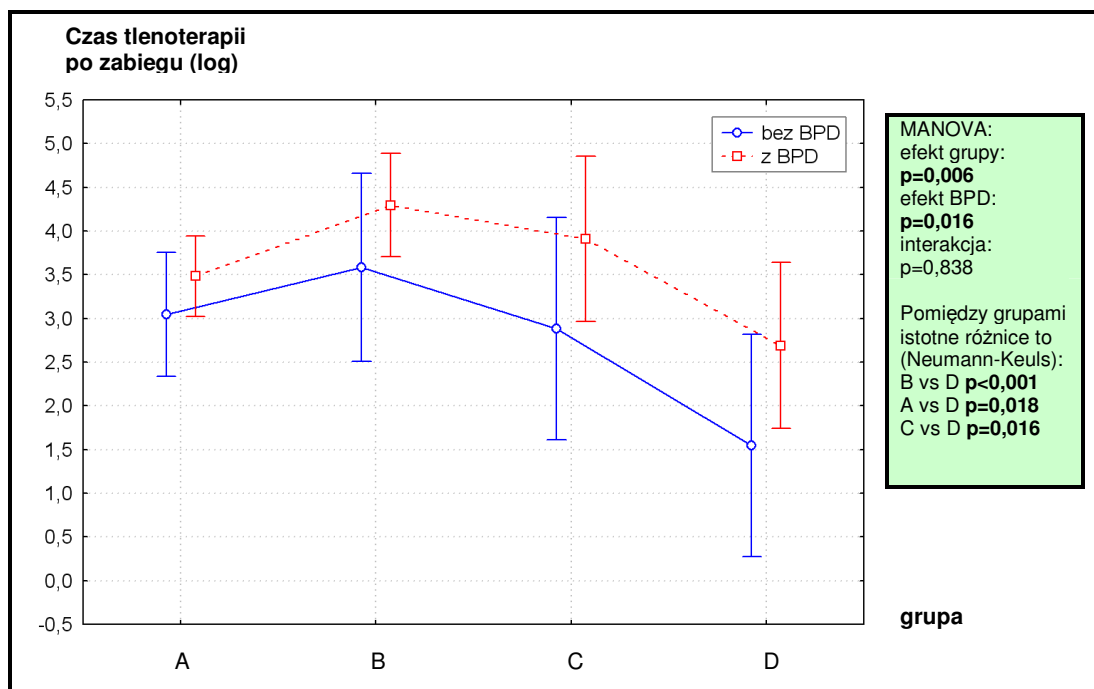
Tabela 33. Liczba dzieci poddanych NCPAP (IF=1) w okresie pooperacyjnym, w poszczególnych grupach.

	A	B	C	D	wszystkie	BPD=0	BPD=1	wszystkie
IF = 0	48	25	11	12	96	28	67	95
IF = 1	6	6	3	2	17	5	12	17
wszystkie	54	31	14	14	113	33	79	112

p (Fisher-Freeman-Halton) = 0,623

p (Fisher's Exact Test) = 1,000

Dość znaczącym parametrem jest również czas tlenoterapii po zabiegu, ze względu na to, iż i tutaj znaleziono różnice pomiędzy grupami, a w szczególności zaś pomiędzy noworodkami z lub bez dysplazji oskrzelowo – płucnej (Ryc. 19, ze względu na brak rozkładu normalnego analizy statystycznej dokonano po logarytmowaniu wyników):



Ryc. 19. Czas tlenoterapii po zabiegu operacyjnym (po logarytmowaniu) w poszczególnych grupach, u noworodków z dysplazją (BPD=1) i bez (BPD=0)

Czas tlenoterapii po zabiegu koreluje z czasem wentylacji mechanicznej przed zabiegiem oraz z czasem tlenoterapii przed zabiegiem. Ale obydwie te ostatnie zmienne są ze sobą powiązane i wydaje się, że związek jest silniejszy z wentylacją mechaniczną przed zabiegiem.

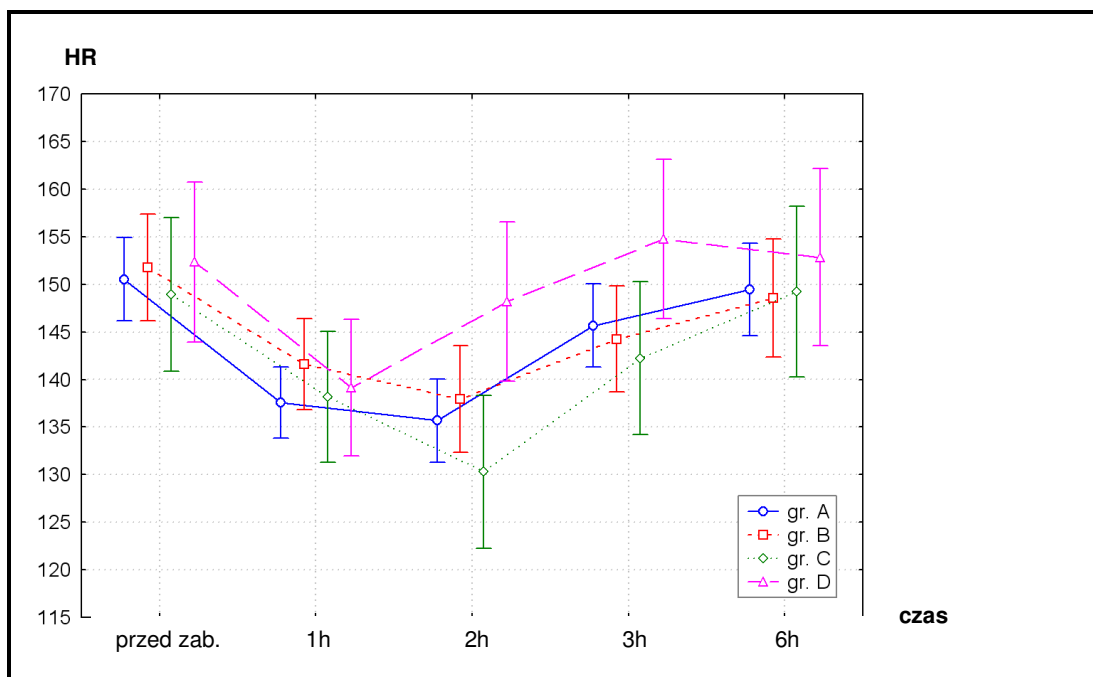
#### 4.3.3. Czynność serca

Częstość rytmu serca przed i po zabiegu zanalizowano dwójako: porównując grupy C i D z grupami A i B (które nie miały monitorowania holterowskiego) należało porównać czynność serca mierzona tymi samymi metodami, tj. dane z kart obserwacji pooperacyjnej prowadzone przez personel pielęgniarski. W dalszej części porównano dane z zapisu EKG – Holter (wyłącznie w grupach C i D). W pierwszej z tych analiz istotny jest wpływ zabiegu operacyjnego i znieczulenia, gdzie częstość rytmu serca jest istotnie niższa niż przed zabiegiem, we wszystkich grupach pacjentów. Różnice pomiędzy grupami uwidaczniają się wyłącznie w 1. godzinie pooperacyjnej ( $p=0,035$ ).

Tabela 34. Częstość rytmu serca (HR) w okresie okołoperacyjnym w poszczególnych grupach pacjentów.

	A	B	C	D	p
HR przed zabiegiem	150±13 (n=45)	151±17 (n=28)	149±17 (n=13)	152±12 (n=12)	0,930
HR zabiegu średnie	137±13 (n=54)	139±16 (n=31)	139±10 (n=14)	140±9 (n=14)	0,888
HR po zabiegu 1h	136±15 (n=52)	137±15 (n=31)	130±11 (n=14)	146±16 (n=14)	<b>0,035</b>
HR po zabiegu 3h	145±14 (n=52)	143±15 (n=30)	142±13 (n=14)	153±16 (n=14)	0,167
HR po zabiegu 6h	148±14 (n=54)	147±22 (n=31)	149±10 (n=14)	154±12 (n=13)	0,663

ANOVA z powtarzanymi pomiarami dla HR:  
 efekt grupy:  $p=0,225$  efekt zabiegu:  $p<0,001$  interakcja:  $p=0,422$



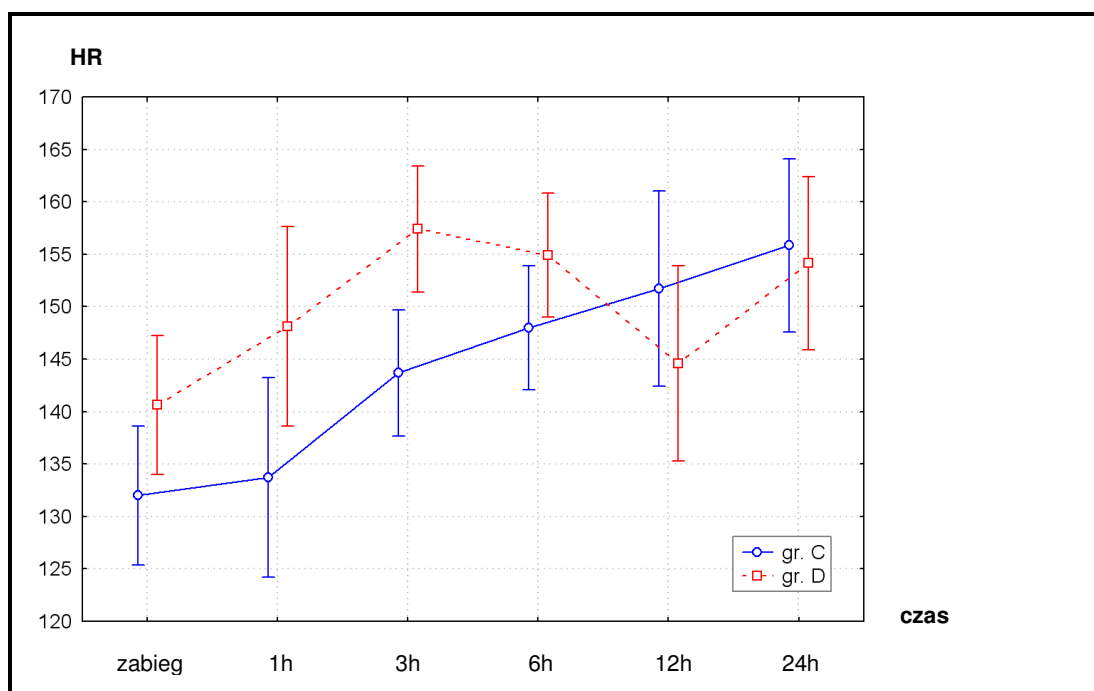
Ryc. 20. Częstość rytmu serca (HR) w okresie okołoperacyjnym w poszczególnych grupach pacjentów.

W drugim sposobie analizy (z monitorowania metodą Holtera) porównywano zmiany od czasu indukcji znieczulenia do czasu zakończenia 24. godziny monitorowania. Także tutaj występują istotne różnice w poszczególnych przedziałach czasowych ( $p < 0,001$ ), ale bez istotności pomiędzy grupami C i D.

Tabela 35. Średnia czynność serca (HR) w trakcie i pierwszej doby po zabiegu monitorowana aparatem EKG – Holter w grupach C i D.

	C	D	p
HR zabiegu	132±13	141±11	0,428
HR po zabiegu 1h	134±13	148±21	0,314
HR po zabiegu 3h	144±11	157±11	0,555
HR po zabiegu 6h	148±12	155±9	0,847
HR po zabiegu 12h	152±10	145±22	0,726
HR po zabiegu 24h	156±14	154±16	0,966

ANOVA z powtarzanymi pomiarami dla HR:  
 efekt grupy:  $p=0,108$     wpływ czasu:  $p < 0,001$     interakcja:  $p=0,013$

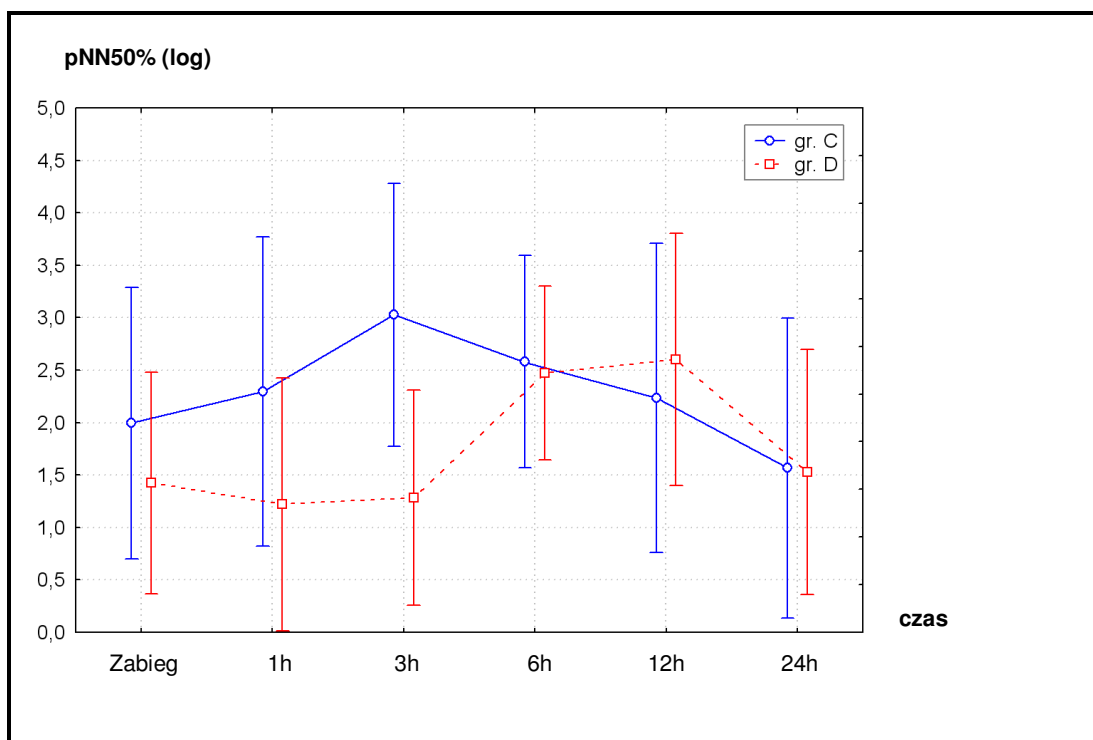


Ryc. 21. Średnia czynność serca (HR) w trakcie i pierwszej doby po zabiegu monitorowana aparatem EKG – Holter w grupach C i D.

Aparat Holtera firmy Mortara umożliwił również analizę podstawowych danych opisujących zmienność rytmu serca: pNN50% oraz rms\_SD. W tym wypadku wyniki te przedstawiały się następująco (tabela na następnej stronie):

Tabela 36. Zmienność rytmu serca opisywana parametrem pNN50% (w procentach) w poszczególnych odstępach czasu, w grupach C i D.

	C	D	p
zabieg	3 (1–39)	3 (1–27)	0,978
po zabiegu 1h	2 (1–61)	2 (1–42)	0,992
po zabiegu 3h	8 (1–65)	2 (1–28)	0,964
po zabiegu 6h	3,5 (1–21)	3 (1–36)	0,944
po zabiegu 12h	2 (1–40)	3 (1–72)	0,999
po zabiegu 24h	2 (1–22)	2 (1–61)	0,978
ANOVA z powtarzanymi pomiarami dla pNN50%: efekt grupy: p=0,398    efekt zabiegu: p=0,037    interakcja: p=0,053			



Ryc. 22. Zmienność rytmu serca opisywana parametrem pNN50% (w procentach, po logarytmowaniu) w poszczególnych odstępach czasu, w grupach C i D.

Tabela 37. Zmienność rytmu serca opisywana parametrem rms\_SD (w ms) w poszczególnych odstępach czasu, w grupach C i D.

	C	D	p
zabieg	36 (22–168)	28,5 (8–94)	1,000
po zabiegu 1h	31,5 (5–186)	27,5 (9–140)	1,000
po zabiegu 3h	14 (5–206)	29,5 (12–115)	1,000
po zabiegu 6h	26,5 (8–113)	29,5 (5–128)	0,997
po zabiegu 12h	22,5 (11–147)	32 (7–1725)	0,999
po zabiegu 24h	24,5 (9–112)	27,5 (7–495)	0,981
ANOVA z powtarzanymi pomiarami dla rms_SD: efekt grupy: p=0,701    efekt zabiegu: p=0,596    interakcja: p=0,288			

#### 4.3.4. Pozostałe parametry

Podjęto również próbę analizy glikemii przed i po zabiegu operacyjnym zakładając, że wysoki poziom glukozy we krwi może być odzwierciedleniem nasilonej reakcji współczulnej organizmu, niedostatecznie tłumionej przez środki znieczulenia ogólnego. Oczywiście wiedząc, że wiele innych czynników może mieć wpływ na poziom tego parametru we krwi, starano się je uwzględnić w analizie, m. in. podaż glukozy. Okazało się jednak, że pomimo pewnej standaryzacji postępowania w Klinice Neonatologii dotyczącej czasu między ostatnim karmieniem oraz podażą glukozy w mieszankach do żywienia parenteralnego związek między glikemią a podażą glukozy był trudny do przeprowadzenia analizy ze względu na brak możliwości precyzyjnej oceny podaży tejże glukozy (nie wiadomo, ile dokładnie z dobowej porcji żywienia parenteralnego zostało przetoczone, czy noworodek wypijał całe porcje mleka, również karmienie enteralne było włączane wcześniej lub później po zabiegu operacyjnym w zależności od tego, jak szybko dziecko odzyskało wydolność oddechową i mogło otrzymać płyny doustnie, a zatem dane te były tak niejednorodne, że trudno byłoby w oparciu o nie wysnuć jakieś wiarygodne wnioski). Również dodatkowe czynniki mogące wpływać na poziom glukozy takie jak stosowanie sterydów, metyloksantyn i wykładniki infekcji występowały w badanej populacji na tyle rzadko, że nie miały one wartości statystycznej.

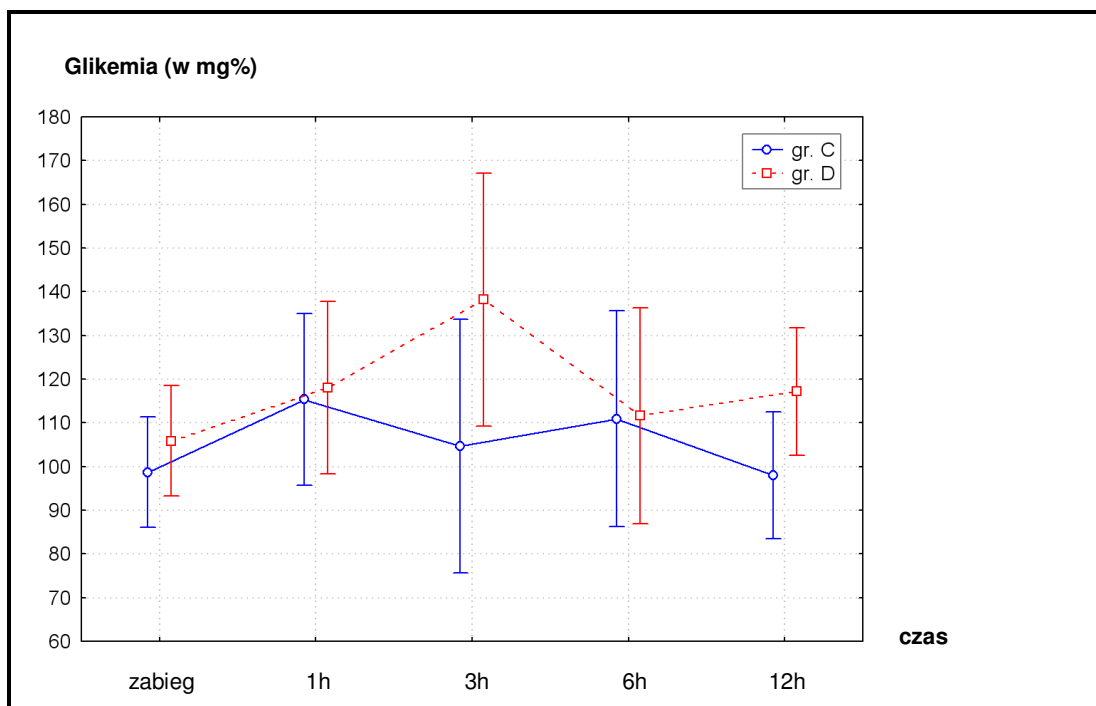
Tym niemniej, można w uproszczeniu przyjąć, że postępowanie dotyczące czasu powstrzymania się od karmienia noworodka przed operacją, jak i jednolity standard żywienia parenteralnego w okresie okołoperacyjnym (zawartość glukozy w roztworze zależna m.in. od masy ciała i doby życia noworodka) były we wszystkich badanych grupach zbliżone. Zatem wyniki pomiarów glikemii przed i po operacji przedstawiały się następująco:

Tabela 38. Poziom glukozy we krwi włośniczkowej noworodka (w mg%) przed i po zabiegu operacyjnym, w grupach C i D.

	C	D	wszystkie
przed zabiegiem	95±18	105±19	100±19
po zabiegu	114±29	118±32	115±30
MANOVA: efekt grupy: p=0,402    efekt zabiegu: p=0,007    interakcja: p=0,552			

Tabela 39. Poziom glukozy we krwi włośniczkowej noworodka (w mg%) przed i po zabiegu operacyjnym w poszczególnych przedziałach czasu, w grupach C i D.

	C	D	wszystkie
przed zabiegiem	95±18	105±19	100±19
po zabiegu 1h	114±29	118±32	115±30
po zabiegu 3h	105±27	138±59	121±48
po zabiegu 6h	111±46	112±31	111±38
po zabiegu 12h	98±21	117±25	108±25
MANOVA:			
efekt grupy: p=0,163    efekt zabiegu: p=0,236    interakcja: p=0,325			



Ryc. 23. Poziom glukozy we krwi włośniczkowej noworodka w okresie okołoperacyjnym, w grupach C i D.

Zauważalny jest istotny wzrost poziomu glukozy we krwi ( $p=0,007$ ), ale ze względu na przyczyny wymienione powyżej należałoby jednak ten wynik traktować jako mało wiarygodny, choć zastanawiający – być może jako punkt wyjścia do bardziej dokładnych, zobiektywizowanych badań.

Kolejnym aspektem mającym kluczowe znaczenie w ocenie bezpieczeństwa znieczulenia jest wpływ sewofluranu na układ wydalniczy noworodka. W tym celu u wszystkich pacjentów monitorowano diurezę – dobową objętość wydalanego moczu nie różniła się pomiędzy grupami (ANOVA  $p=0,952$ ). W grupach C i D oznaczono również

poziom mocznika i kreatyniny następnego dnia po zabiegu, i w żadnym wypadku nie odbiegał on od zakresu wartości uznanych za prawidłowe.

Bezdechy w okresie pooperacyjnym u noworodków poddanych badaniom prospektywnym wystąpiły łącznie u 10 pacjentów (u 6 w grupie C i u 4 w grupie D).

Wymienione w metodologii pozostałe czynniki, takie jak występowanie drgawek, patologii ośrodkowego układu nerwowego i innych, w analizowanych badaniach prospektywnych występowały na tyle rzadko, że przy tak małej liczności grup nie miały wartości statystycznej i z tego powodu zostały pominięte w analizie.



## 5. DYSKUSJA

Problem postępowania anestezyjologicznego z noworodkiem urodzonym przedwcześnie jest relatywnie nowym zagadnieniem, ale również coraz częściej obecnym w codziennej praktyce ze względu na wzrastający odsetek porodów przedwczesnych i przeżywalności noworodków skrajnie niedojrzałych. Do tej pory nie istnieje jednak jednolity, spójny standard postępowania anestezyjologicznego u takich noworodków, a dane literaturowe nadal są zbyt skąpe, aby taki standard postępowania określić. Prowadzone prace badawcze często mają zbyt małą moc dowodów (małe grupy chorych, wąski zakres badań), aby zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine opracować wytyczne opieki okołoperacyjnej dostosowane do potrzeb wcześniaków i byłych wcześniaków.

W niniejszej pracy zastosowano dwa rodzaje analizy danych: badania prospektywne i retrospektywne. Analiza retrospektywna opierała się niemalże wyłącznie na danych pochodzących z dokumentacji medycznej pacjentów, w tym kart znieczulenia, kart badań laboratoryjnych, kart obserwacji pielęgniarskich oraz lekarskich i innych.

Głównym zastrzeżeniem co do wiarygodności takiej analizy jest fakt, że często dane te nie są w pełni kompletne i spójne. Noworodki poddane badaniu były znieczulanie przez różnych anestezyjologów, mających niekiedy odmienne przyzwyczajenia, co sprawia, że protokoły postępowania anestezyjologicznego nie są jednolite i w związku z tym trudne do porównania. Pewną wątpliwość budzi również kompletność prowadzonej dokumentacji anestezyjologicznej – w kartach znieczulenia z lat 2004-2006 brakuje wielu kluczowych dla tego projektu badawczego danych (np. pełnych parametrów wentylacji, podaży płynów itp.). Dużym zaokrągleniom poddawane były również dawki leków oraz zaznaczone w karcie znieczulenia wartości ciśnienia tętniczego i tętna.

W kartach zleceń pooperacyjnych, obserwacji pielęgniarских i badań laboratoryjnych w retrospektywnej dokumentacji brak jest również wielu oznaczeń i wpisów istotnych chronologicznie i merytorycznie dla potrzeb projektu badawczego (np. oznaczeń glikemii w ustalonych przedziałach czasowych, wartości parametrów życiowych przed i w dalszym okresie pooperacyjnym itp.).

Zatem, ze względu na istotne luki w danych oraz niejednorodność postępowania należało z założenia nie zakwalifikować pewnej części pacjentów i analizie poddać jedynie tych, którzy posiadali kompletną dokumentację medyczną. Nie zanalizowano więc 100% znieczuleń, a jedynie pewną ich część (60%).

Sprawia to, iż badania retrospektywne wniosły wprawdzie pewien zasób informacji, jednakże nie są one do końca wiarygodne z punktu widzenia statystycznego oraz nie w pełni porównywalne z częścią prospektywną, obejmującą szerszy zakres parametrów i prowadzoną według odmiennego, bardziej szczegółowego protokołu.

W badaniach prospektywnych udało się skorygować większość niedogodności – znieczulenia wykonywane były wyłącznie przez jednego anestezjologa, karta znieczulenia zawierała wszystkie informacje niezbędne w projekcie badawczym. Tym niemniej, okres obserwacji każdego noworodka wynosił 24 godziny, co niestety uniemożliwiło autorce osobisty nadzór nad rejestrowaniem wszystkich parametrów i pobieraniem badań (i tu w pojedynczych sytuacjach również brakowało niektórych danych, co skutkowało niekiedy wykluczeniem z badania).

Ze względu na relatywnie niewielką populację poddaną badaniom prospektywnym (28 pacjentów) i ogromną liczbę zmiennych wpływających na każdy z analizowanych parametrów, niektóre z rzadziej występujących czynników i ich wpływ na określony parametr nie nadawały się niestety do analizy statystycznej (np. wpływ przebytych krwawień do komór mózgu na częstość występowania bezdechów) i z tego powodu zostały pominięte w prezentowanych wynikach badań.

Na wstępie założono, iż ze względów etycznych pobierane dla potrzeb projektu badawczego próbki krwi włośniczkowej (z pięty noworodka) mają być zsynchronizowane z rutynowo pobieranymi badaniami w czasie pobytu w oddziale pooperacyjnym. Również to założenie ograniczyło liczbę oznaczeń do badań wyłącznie podstawowych, nie wymagających większych objętości krwi – a więc w praktyce gazometrii, morfologii, elektrolitów, poziomu glukozy oraz mocznika i kreatyniny.

W Ginekologiczno – Położniczym Szpitalu Klinicznym w Poznaniu w latach 2003 – 2006 wykonano łącznie 253 operacje noworodków, w tym 140 zabiegów laseroterapii siatkówki. Rocznie jest to więc około 35 zabiegów laseroterapii, przy czym w ostatnich latach (2008-2010) liczba ta nieco wzrosła i wynosi obecnie około 45 procedur tego typu rocznie (na około 100 zabiegów noworodkowych ogółem każdego roku). Wszystkie te noworodki w naszym ośrodku znieczulane są ogólnie.

W dostępnym piśmiennictwie dotyczącym znieczulenia do takiego zabiegu i opieki nad pacjentem po operacji zwraca uwagę różnorodność sposobów postępowania w różnych szpitalach. Badanie brytyjskie z 1997 roku (Schulenburg/Bloom) objęło analizą 118 ośrodków neonatologicznych na Wyspach Brytyjskich. Z analizy tej wynikało, że w 23% ośrodków stosowano wyłącznie znieczulenie miejscowe (powierzchniowe - topical anesthesia), w 57% znieczulenie ogólne, zaś w 20% połączenie obu tych technik<sup>64</sup>. W nowszym badaniu z 2005 roku, które objęło 46 ośrodków, proporcje te wynosiły odpowiednio: 0%, 50% i 37% oraz łącznie 9% dla łączenia różnych technik sedacji ze znieczuleniem miejscowym<sup>65</sup>.

Bazując na tych statystykach, Haigh i Chiswick przebadali przebieg pooperacyjny 30 noworodków znieczulonych miejscowo (12 dzieci), ogólnie (wziewnie – halotan i podtlenek azotu, środek zwiotczający) z intubacją dotchawiczą (6) oraz poddanych analgosedacji z elektywną intubacją i wentylacją mechaniczną (12). Oceniali oni stabilność krążeniowo – oddechową po zabiegu na podstawie zapotrzebowania noworodka na podwyższone stężenia tlenu, występowanie bezdechów i bradykardii oraz incydentów krążeniowo – oddechowych wymagających ponownej intubacji lub resuscytacji. Niekorzystne zdarzenia (głównie bezdechy) i większa niestabilność krążeniowa i oddechowa występowały w tych badaniach znacznie częściej tam, gdzie noworodki znieczulane były wyłącznie miejscowo, a autorzy sugerowali, iż znieczulenie miejscowe nie tylko wydaje się związane z większą ilością powikłań, ale również niewystarczająco tłumia reakcję stresową na ból, co również może być związane z częstszą niestabilnością pacjenta w okresie pooperacyjnym<sup>41</sup>. Nasuwa się konkluzja, że występowanie bezdechów (czyli jednego z istotnych parametrów, które analizowali autorzy) wiąże się z wieloma czynnikami często obecnymi w tej grupie noworodków (wcześnieactwo, dysplazja oskrzelowo – płucna, zakażenie, hipoglikemia, niedokrwistość, czynniki neurologiczne), a nie jedynie ze sposobem znieczulenia lub sedacji.

W innej pracy z roku 2006 (Parulekar /Chen /Patel) obejmującej 10 pacjentów znieczulanych miejscowo w połączeniu z doustną sedacją wodzianem chloralu, opierających się na podobnych kryteriach oceny stanu pacjenta w okresie pooperacyjnym, autorzy sugerują, że znieczulenie miejscowe w kombinacji z sedacją pacjenta jest równie korzystne pod kątem występowania niekorzystnych zdarzeń krążeniowo – oddechowych jak znieczulenie ogólne<sup>66</sup>.

Z kolei w badaniach hiszpańskich z 2008 roku autorzy proponują połączenie sedacji wziewnej ze znieczuleniem miejscowym jako inny, bezpieczny sposób znieczulenia. W badaniach tych uwzględniono 72 noworodki, które sedowano za pomocą sewofluranu (bez intubacji dotchawiczej) oraz znieczulano miejscowo. W 12 przypadkach w trakcie zabiegu wystąpiły powikłania oddechowe, z czego w 3 sytuacjach musiano zaintubować noworodka, zaś w okresie pooperacyjnym takie powikłania wystąpiły u 4 pacjentów<sup>67</sup>.

Inną metodę zaproponowali autorzy irlandzcy (Kirwan/Keefe i in.): dożylny wlew morfiny rozpoczynany już 6 godzin przed planowanym zabiegiem operacyjnym (w dawce 10 µg/kg/godz.), następnie 20-40 µg/kg/godz. w trakcie trwania bolesnej procedury, oraz stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu 6 godzin od zakończenia zabiegu. Badanie to przeprowadzono u dużej grupy noworodków (109 dzieci), u których powikłania pooperacyjne dotyczyły ponad połowy pacjentów: u 65 obserwowano spadki saturacji, epizody brady – lub tachykardii, a 6 dzieci niewydolność oddechową wymagającą mechanicznej wentylacji<sup>68</sup>. Należy tu jednak zwrócić uwagę na fakt, że morfina jest lekiem, który dość często powodować może depresję oddechową, przez co obserwowane przez irlandzkich autorów powikłania oddechowe faktycznie mogą skłaniać do zastanowienia nad rzeczywistą przydatnością tego opioidu do celów sedacji (z zachowaniem oddechu własnego) noworodka operowanego z powodu ROP.

Przedmiotem dyskusji może być kwestia konieczności intubacji noworodka do zabiegu laserowej fotokoagulacji siatkówki. Płytką sedacja w połączeniu ze znieczuleniem miejscowym najczęściej (według większości przytoczonych autorów) umożliwia przeprowadzenie zabiegu z własnym oddechem pacjenta, a intubacja pozostaje procedurą stosowaną w razie znacznego pogorszenia się wydolności oddechowej noworodka. Spore obawy wśród neonatologów i anestezjologów budzi również fakt, że ta grupa pacjentów często całkiem niedawno zakończyła leczenie wentylacyjne, nierzadko powikłane szeregiem zmian w płucach (wiele z tych

noworodków dotknięte jest dysplazją oskrzelowo – płucną), więc ponowna intubacja i wentylacja mechaniczna, a później ponowny proces „odzwyczajania” od respiratora będzie dla takiego noworodka ogromnym problemem.

Trzeba jednak w tych rozważaniach wziąć po uwagę także aspekty praktyczne: jednym z kanonów bezpiecznego znieczulenia jest zabezpieczenie drożności dróg oddechowych, a w wypadku kiedy pole operacyjne znajduje się w bezpośredniej bliskości dróg oddechowych (twarz dziecka), w sytuacjach wymagających natychmiastowej interwencji dostęp do nich może być utrudniony. Drugą kwestią jest to, jak głębokie znieczulenie do tej procedury należy zastosować (w żadnej z przytoczonych prac nie zajęto stanowiska na temat jakości analgezji/ głębokości sedacji znieczulanych noworodków). Jasnym jest, że głębokie znieczulenie ogólne wymagać będzie również przyrządowego udrożnienia dróg oddechowych w celu uniknięcia ciągłego przerywania zabiegu i szukania dostępu do twarzy pacjenta do wentylacji przez maskę twarzową lub innych manewrów zapewniających prawidłową oksygenację pacjenta.

Spośród prac zwracających uwagę na sposób zabezpieczenia drożności dróg oddechowych wydaje się, że warto przytoczyć dwie, jako pierwsze – badania kanadyjskie z 1995 roku, obejmujące 20 pacjentów znieczulanych ogólnie (przez lekarza neonatologa) z których wszyscy byli intubowani i wentylowani mechanicznie. Autorzy podają, że nie obserwowali poważnych powikłań po tego rodzaju postępowaniu, a i stan żadnego z noworodków znieczulanych w ten sposób nie uległ pogorszeniu, natomiast średni czas do ekstubacji po zabiegu wynosił 40,2 godziny<sup>69</sup>. Drugim ciekawym doniesieniem jest praca amerykańska z roku 2006, gdzie spośród 54 noworodków poddanych laseroterapii 30 było do zabiegu intubowanych, zaś 24 miały założoną rurkę nosowo – gardłową. W pierwszej dobie pooperacyjnej wśród intubowanych pacjentów 73% nadal wymagało wentylacji, a w 3 dobie – 50%, podczas kiedy spośród pacjentów nieintubowanych jedynie jedno dziecko wymagało zaintubowania i wentylacji w pierwszej dobie pooperacyjnej<sup>70</sup>.

W badaniach własnych czas wentylacji po zabiegu, w zależności od zastosowanych środków znieczulenia ogólnego, średnio wynosił od 5,3 – 18,7 godziny, przy czym jedynie w grupach prospektywnych dawki leków były standaryzowane. W przytoczonym powyżej piśmiennictwie brak jest jednak wystarczających informacji odnośnie sposobu znieczulenia, aby można było te badania porównać, tym niemniej

jednak istotnym argumentem jest fakt, iż zastosowanie krótko działającego opioidu (remifentanylu) pozwala ten czas istotnie skrócić.

Rozważania na temat czasu wentylacji mechanicznej po zabiegu powinny być ujęte w kontekście rodzaju i głębokości anestezji, jako że stosowane wówczas leki istotnie wpływają na wydolność oddechową pacjenta. Niestety, w dostępnym piśmiennictwie autorka nie napotkała prac zarówno opisujących szczegółowy sposób przeprowadzenia ogólnego znieczulenia u noworodka do tego zabiegu, jak i prac analizujących głębokość i jakość takiego znieczulenia.

Tym niemniej, istnieją doniesienia dotyczące zastosowania remifentanylu w celach analgezji noworodków poddanych leczeniu okulistycznemu w znieczuleniu ogólnym. Praca Sammartino z 2003 roku obejmuje co prawda małą grupę pacjentów (zaledwie 6), ale jest warta uwagi ze względu na niewielką ilość publikacji dotyczących tego wąskiego tematu. Noworodki opisane w tej pracy poddane były zabiegowi laseroterapii odbywającemu się w obrębie monitorowanego stanowiska w oddziale intensywnej terapii noworodka, gdzie godzinę przed planowanym zabiegiem otrzymywały wlew remifentanylu w dawce 0,75 µg/kg/min, a następnie tuż przed zabiegiem bolus 0,2 mg/kg midazolamu oraz zwiększono szybkość wlewu remifentanylu do 3-5 µg/kg/min. Podczas trwania procedury w zależności od reakcji pacjenta zwiększano dawki remifentanylu (średnio do 10,3 µg/kg/min). Wszystkie noworodki były wentylowane mechanicznie. Autorzy podają, iż stan żadnego z pacjentów nie uległ pogorszeniu i w ciągu 2 godzin od zabiegu pacjenci ci powracali do stanu i parametrów życiowych sprzed operacji. Niestety w pracy tej brakuje informacji, jak długo noworodki te wymagały wentylacji mechanicznej<sup>71</sup>.

Remifentanyl ze względu na korzystne właściwości farmakokinetyczne i ultrakrótki czas działania jest coraz częściej i chętniej stosowany również w anestezji noworodka. Należy jednak brać pod uwagę pewne niedogodności jego stosowania (niezbędne jest osobne wkłucie dożylnie, umiejętne dawkowanie oraz konieczność stosowania nieopiodowej analgezji z wyprzedzeniem jeszcze przed zatrzymaniem wlewu leku) oraz powikłania, które może powodować, takie jak sztywność klatki piersiowej oraz niekorzystne efekty hemodynamiczne zależne od dawki - bradykardię i hipotensję<sup>49-51</sup>, a co za tym idzie zmniejszony rzut serca.

Bardzo ciekawe i relatywnie nowe badania echokardiograficzne przeprowadzone w grupie około 40 niemowląt i dzieci znieczulanych remifentanylem w

połączeniu z sewofluranem<sup>49</sup> potwierdzają to zjawisko. Istnieje piśmiennictwo, które zaleca ścisłą indywidualizację doboru skutecznej dawki analgetycznej u noworodków z niską masą ciała - możliwe jest, że im mniejszy i bardziej niedojrzały noworodek, tym mniejszej dawki remifentanylu będzie wymagał do uzyskania skutecznej analgezji<sup>72</sup>.

Rozpiętość dawki tego analgetyku jest bardzo duża (istnieje znaczny rozrzut danych na ten temat w literaturze), w zależności od rodzaju zabiegu i stosowanych równocześnie innych anestetyków. Przeciętnie dawka ta wynosi od 0.05 – 1.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ <sup>48</sup> (ale piśmiennictwo to nie uwzględnia danych dotyczących wcześniaków, natomiast dane odnośnie dawkowania w połączeniu z halogenowymi środkami wziewnymi odnoszą się do dzieci w wieku od 1-12 roku życia; dla noworodków dane te dotyczą dawkowania remifentanylu w połączeniu z mieszaniną z 70% podtlenkiem azotu<sup>48</sup>). Przez niektórych autorów podawane są dawki znacznie wyższe (nawet do 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ <sup>51,71,73</sup> do zabiegów laseroterapii i niektórych zabiegów kardiochirurgicznych u niemowląt. Należy jednak podkreślić, że są to dane oparte na badaniach niewielkich grup pacjentów i najczęściej nie dotyczą bezpośrednio noworodków z niską masą ciała.

W badaniach własnych przyjęto jednolity sposób dawkowania remifentanylu (średnia dawka, którą pacjent otrzymywał w trakcie zabiegu, wynosiła 0,37  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minutę}$ ), dostosowując dawkowanie do reakcji pacjenta obserwowanej w trakcie zabiegu przez zespół anestezjologiczny. Nie monitorowano jednak w sposób obiektywny głębokości znieczulenia ani też nie wykonywano specyficznych badań biochemicznych pozwalających ocenić nasilenie reakcji stresowej znieczulonego noworodka w odpowiedzi na bodziec bólowy. Tak więc ocena jakości analgezji opierała się jedynie na pośrednich przesłankach obrazujących dobrostan pacjenta.

W badaniach własnych w grupach A i B środkiem stosowanym do indukcji i podtrzymania znieczulenia był fentanyl. W grupach tych odnotowano konieczność dłuższego czasu wentylacji mechanicznej noworodków w okresie pooperacyjnym niż w grupie z remifentanylem. Znajomość różnic w farmakologii obu tych leków skłania do szukania związku między przedłużonym (w porównaniu do remifentanylu) czasem działania fentanylu, który skutkuje dłuższym czasem trwania depresji oddechowej i późniejszym powrotem własnego wydolnego oddechu pacjenta. Według piśmiennictwa, czas półtrwania fentanylu zależy od dojrzałości i stanu noworodka (według różnych danych mieści się on w granicach ok. od 6 do 32 godzin<sup>74</sup> podczas kiedy dla remifentanylu wynosi on około 3 do 6 minut<sup>48</sup>). Schorzenia przebiegające ze

zmniejszonym przepływem trzewnym oraz niewydolność krążenia mogą czas półtrwania fentanylu znacznie wydłużyć. Rozpiętość dawki tego leku w anestezji noworodka jest bardzo duża, od ok. 5–10 µg/kg do zabiegów chirurgicznych wytrzewienia, ok. 10-20 µg/kg w pozostałych zabiegach brzusznych do ok. 20-50 µg/kg w kardiochirurgii<sup>74,75</sup>. Zastosowana we własnych prospektywnych badaniach dawka 10 µg/kg wydaje się być w większości przypadków wystarczająca dla zapewnienia skutecznej analgezji (tylko 21,4% noworodków wymagało podania dodatkowej dawki leku w trakcie zabiegu), natomiast w grupie noworodków znieczulanych bez użycia sewofluranu aż ok. 70% pacjentów wykazywało objawy mogące sugerować zbyt słabe tłumienie reakcji bólowej skutkujące dodatkowym podawaniem fentanylu w trakcie zabiegu.

Analizując wpływ sposobu postępowania anestezjologicznego na różny w swym przebiegu proces powrotu do stanu pełnej wydolności krążeniowej i oddechowej po operacji, nie sposób pominąć działania par anestetycznych środków wziewnych – głównej komponenty znieczulenia w przeprowadzonych badaniach prospektywnych. W anestezjologii pediatrycznej lek ten zyskał już dość mocną pozycję ze względu na jego przydatność dla celów indukcji wziewnej u dzieci (zastąpił dawniej stosowany halotan). Nie działa drażniąco na drogi oddechowe, umożliwia szybką indukcję i budzenie, jest dobrze tolerowany i ma mniejsze działanie depresyjne na układ krążenia niż halotan. Niestety jednak, większość badań prospektywnych dotyczących tego leku została przeprowadzona w populacjach pediatrycznych nie obejmujących noworodków przedwcześnie urodzonych. Stąd też, jak wspomniano we wstępie, trudność z ustaleniem wartości MAC dla sewofluranu u wcześniaków (dla noworodka donoszonego wynosi on ok. 3,3 Vol%, w mieszaninie ze 100% tlenem) – można je jedynie w przybliżeniu określić na podstawie danych dotyczących innych anestetyków z tej grupy, np. izofluranu, gdzie MAC dla noworodka donoszonego to ok. 1,6 Vol%, dla noworodka między 32 a 37 t.c. około 1,41 Vol%, zaś poniżej 32 t.c. około 1,28 Vol%)<sup>39</sup>. W niniejszych badaniach własnych przeciętnie stosowane podczas procedury stężenia sewofluranu w mieszaninie oddechowej wynosiły 2,4 – 2,8 Vol% w mieszaninie tlenu z powietrzem przy średniej ok. 35 tygodnia wieku postkonceptyjnego (w dniu zabiegu) dla analizowanej populacji (znieczulenie złożone z zastosowaniem sewofluranu, opioidu i środka zwiotczającego).



Ważnym problemem związanym z zastosowaniem sewofluranu, jak również innych anestetyków wziewnych, jest ich istotny wpływ depresyjny na układ krążenia: osłabienie siły skurczów serca, zwolnienie częstości pracy serca, obniżenie rzutu a w konsekwencji widoczne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego i tętna, ale również zaburzenia rytmu serca. Efekt ten wydaje się być zależny od dawki i jest różnie wyrażony w zależności od rodzaju anestetyku. W wielu badaniach, sewofluran wydaje się mieć mniejszy wpływ na układ krążenia niż do tej pory powszechnie stosowany halotan.

W badaniach porównawczych z 1998 roku przeprowadzonych na tkankach mięśnia serca szczurzych noworodków poddano ocenie wpływ sewofluranu, izofluranu i halotanu na amplitudę skurczów i ich częstość. Wszystkie te anestetyki obniżały zarówno amplitudę, jak i częstość skurczów w sposób zależny od dawki, przy czym najbardziej efekt ten był wyraźny w wypadku halotanu, najmniej zaś - sewofluranu. Jednakże, po uwzględnieniu minimalnego stężenia pęcherzykowego efekt kardiodepresyjny wszystkich anestetyków był zbliżony<sup>53</sup>.

W innej publikacji, z 2000 roku, porównano wpływ halotanu i sewofluranu na tkankę mięśnia serca dorosłego i noworodka (badania na zwierzętach – szczurach), a konkretnie na kinetykę mostków aktywna – miozyna. 24 osobniki (po 6 w każdej grupie) były znieczulone ketaminą i ksylazyną oraz jednym z badanych anestetyków wziewnych w stężeniu 2 MAC. W badaniach tych zaobserwowano osłabienie siły skurczu zależne od wieku (bardziej zaznaczone w grupie szczurzych noworodków oraz w grupie halotanu). Efekt ten był zależny od dawki<sup>77</sup>.

Tureccy badacze Gürkan i Catanay w 2003 roku przeanalizowali grupę 50 zdrowych (ASA I) dzieci znieczulanych halotanem bądź sewofluranem i wpływu tych środków na wartość odstępu QT w zapisie EKG podczas znieczulenia. Istotnie dłuższy odstęp QT po intubacji zaobserwowano w grupie z halotanem (był również wydłużony w grupie z sewofluranem, jednak bez istotności statystycznej), jak również częstsze występowanie krótkotrwałych arytmii komorowych<sup>78</sup>.

W innym projekcie badawczym (Aypar i wsp.) porównano wpływ sewofluranu i desfluranu na skorygowany odstęp QT i częstość rytmu serca w grupie 20 dzieci znieczulanych do operacji przepukliny pachwinowej. Do indukcji znieczulenia zastosowano propofol i wekuronium, zaś podtrzymanie uzyskano za pomocą 2 Vol% sewofluranu lub 6 Vol% desfluranu z 66% podtlenkiem azotu. Istotne wydłużenie skorygowanego odstępu QT obserwowano w grupie z desfluranem, podczas gdy

sewofluran nie dawał takiego efektu, jednakże u 1 pacjenta w tej grupie obserwowano zaburzenia rytmu o typie ekstrasystolii komorowych<sup>79</sup>.

W prospektywnych, randomizowanych badaniach brytyjskich z 2006 roku (Sale i wsp.) również porównano sewofluran i desfluran, tym razem w grupie 30 byłych wcześniaków, także operowanych z powodu przepukliny pachwinowej. Indukcja przebiegała wziewnie (sewofluran), natomiast podtrzymanie znieczulenia za pomocą sewofluranu lub desfluranu. Wszystkie noworodki otrzymały również atracurium oraz paracetamol (per rectum) oraz znieczulone były przewodowo (zewnątrzoponowo) 0,25% bupiwakainą. Monitorowano częstość występowania bezdechów, czynność serca, czas do odzyskania wydolnego oddechu, otwarcia oczu, ruchów ciała, płaczu. Wszystkie te kryteria przemawiały za korzystniejszym profilem działania desfluranu jeśli wziąć pod uwagę czas budzenia, natomiast nie wykazano różnicy między częstością występowania bezdechów i bradykardii. Co istotne, w grupie sewofluranu czas do pierwszego płaczu dziecka po zabiegu wynosił 16,1 minut, zaś desfluranu – 11 minut<sup>80</sup>. Co prawda nie można go porównać z wynikami uzyskanymi w badaniach własnych, gdyż w cytowanej pracy noworodki były znieczulane bez użycia opioidów (analgezja zewnątrzoponowa oraz paracetamol), jednak jeśli budzenie noworodka ( wcześniaka) z anestezji wziewnej przebiegać może tak szybko jak w przytoczonych badaniach, to uzyskane w badaniach własnych wyniki (5,3 godz. w grupie D i 18,7 godz. w grupie C) z dużym prawdopodobieństwem mogą wynikać z wpływu leku opioidowego na czas odzyskania wydolności oddechowej.

Depresyjny wpływ większości anestetyków na układ krążenia wcześniaka jest wyraźnie widoczny podczas znieczulenia; również w badaniach własnych zaobserwowano istotny statystycznie spadek częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego w trakcie zabiegu; nie badano jednak innych parametrów wydolności krążenia (np. rzutu serca). Wydaje się jednak, że stałą – niekoniecznie korzystną u noworodków – składową znieczulenia ogólnego jest zwolnienie rytmu serca i spadek ciśnienia tętniczego. Jeśli jednak wziąć pod uwagę fakt, iż mechanizmy regulacji krążenia u noworodka mogą być jeszcze nie w pełni wykształcone i nie w pełni sprawne, tym bardziej należy poszukiwać takich metod i środków znieczulenia ogólnego, które na tenże układ krążenia będą miały minimalny wpływ.

Zmienność rytmu serca u badanych w niniejszej pracy pacjentów jest niestety bardzo trudna do interpretacji; dostępne na ten temat piśmiennictwo<sup>54-59</sup> nie podaje zbyt wielu danych, które mogłyby być punktem odniesienia dla uzyskanych w badaniach

własnych wyników i wydaje się, iż w celu uzyskania miarodajnych, wnoszących istotne informacje rezultatów należałoby przeprowadzić szersze badania na znacznie większej populacji noworodków.

Jak zaznaczono we wstępie, pewien niepokój budzi fakt, iż nie są w pełni znane następstwa stosowania różnych substancji oddziałujących na ośrodkowy układ nerwowy w kontekście ich potencjalnie negatywnego wpływu na niedojrzałe, rozwijające się jeszcze struktury nerwowe młodego organizmu ludzkiego.

Niestety do tej pory nie są w pełni poznane mechanizmy neuroapoptozy, czyli programowanej śmierci komórki nerwowej, ani też czynniki decydujące o tym, które komórki będą na nią podatne w większym stopniu niż inne. Dostępne doniesienia na ten temat dotyczą właściwie wszystkich znaczących struktur ośrodkowego układu nerwowego: przodomózgowia, międzymózgowia, mózdzku, rdzenia przedłużonego, ale również siatkówki<sup>81-83</sup>, i wydaje się że żaden region OUN nie jest przed tym niekorzystnym działaniem chroniony.

Prawdopodobnie czynniki wpływające hamująco na receptory NMDA<sup>92</sup> w ośrodkowym układzie nerwowym, oraz czynniki zwiększające aktywność receptorów GABA<sup>53,84</sup>, jak również wpływ etanolu i hipoglikemia, nasilają zjawisko neuroapoptozy. Dotyczy to oczywiście w szczególnym stopniu leków stosowanych w znieczuleniu ogólnym, gdyż ich mechanizm działania w OUN oparty jest właśnie na interakcji z tymi receptorami.

Dostępne badania *in vivo* dotyczące neuroapoptozy i zmian neurodegeneracyjnych w rozwijającym się ośrodkowym układzie nerwowym są głównie oparte na modelach zwierzęcych (najczęściej mysich lub szczurzych noworodkach i płodach, ale również na małpach naczelnych - reżusach). Brak jest tak wnikliwych badań u ludzi, po pierwsze ze względów bioetycznych, a po drugie dlatego, iż na wyniki takich badań należałoby czekać latami. Jedyne „ludzkie” modele ograniczają się do retrospektywnej analizy dzieci znieczulanych kilkakrotnie we wczesnych okresach życia oraz rodzeństw (z których jedno dziecko było znieczulane, a drugie nie), i badania te obejmują głównie badania behawioralne i testy zdolności szkolnych<sup>85-88</sup>.

Tym niemniej, badania na zwierzętach dowodzą, iż negatywny wpływ neuroapoptozy w okresie rozwojowym objawia się głównie zaburzeniami funkcji poznawczych, procesów zapamiętywania oraz deficytami socjalnymi<sup>81,89-92</sup> (m. in.

słabym rozwijaniem się tzw. pamięci socjalnej i interakcji społecznych, przypominające zaburzenia u ludzi – pacjentów autystycznych), zaburzeniem procesów synaptogenezy<sup>93</sup>. Ilościowo nasilenie zjawiska neuroapoptozy określane jest w tych badaniach za pomocą pośmiertnych badań komórek mózgu w mikroskopie elektronowym, badań histopatologicznych (znakowanie srebrem, Fluoro-Jade 3) oraz metod immunohistochemicznych (znakowana aktywowana kaspaza-3).

Właściwie wszystkie dostępne anestetyki, zarówno dożylne jak i wziewne (thiopental, benzodiazepiny, propofol, ketamina, izofluran, sewofluran, podtlenek azotu i inne) wykazują w mniejszym lub większym stopniu aktywność neurotoksyczną. Efekt ten jest zależny od dawki i czasu ekspozycji<sup>81,91,92,94-97</sup>, a potencjał neurodegeneracyjny większy, jeśli środki te stosuje się w połączeniach (np. ketamina z thiopentalem, ketamina z propofolem, ketamina z midazolamem), niż wtedy, kiedy stosowane są pojedynczo<sup>81,98</sup>. Brak jest jednakże wystarczająco wiarygodnych badań porównawczych, które z tych leków są bardziej szkodliwe niż inne.

W kilku pracach badawczych zauważono paradoksalne działanie jednego z gazów anestetycznych – ksenonu – który prawdopodobnie samodzielnie może wyzwać zjawisko neuroapoptozy, ale w połączeniu z innym anestetykiem – izofluranem – wydaje się hamować jego neurotoksyczną aktywność<sup>99-101</sup>. Oczywiście badania te jak na razie przeprowadzone były na niewielkich grupach znieczulanych zwierząt, i należy poczekać na bardziej wiarygodne dane dotyczące wpływu ksenonu na niedojrzały ośrodkowy układ nerwowy.

Istnieją również doniesienia, iż pewne substancje mogą zmniejszać potencjał neurotoksyczny środków znieczulenia ogólnego. Należą do nich lit, karnityna i dexmetomidyna, jednak mechanizm tego oddziaływania nie jest jeszcze pewny i do końca poznany<sup>102-104</sup>.

Do tej pory nie udało się ustalić, jakie strategie postępowania anestezjologicznego są korzystne dla rozwijającego się mózgu, ani też które z anestetyków będą bardziej bezpieczne pod kątem szkodliwości dla komórek nerwowych. Jeśli wziąć po uwagę, że ze względu na niedojrzałość innych układów (m. in. układu krążenia u wcześniaka) wybór leków i tak jest mocno ograniczony, wyjaśnienie tego zagadnienia w najbliższej przyszłości wydaje się kluczowe dla opracowania standardu bezpiecznego znieczulenia takiego noworodka.

## 6. WNIOSKI

1. Zastosowany w pracy sposób monitorowania nie upoważnia do oceny jakości znieczulenia – głębokości snu i tłumienia reakcji współczulnej wywołanej bodźcem bólowym – nie pozwala więc porównać pod tym kątem wyodrębnionych grup znieczulanych noworodków.
2. Stosowany w Klinice Anestezjologii w Położnictwie i Ginekologii UM w Poznaniu do 2007 roku sposób znieczulenia noworodka do zabiegu laserowej fotokoagulacji siatkówki oparty na podaży fentanylu w dawkach (10 – 100 µg/kg) nie zapewnia wystarczająco szybkiego powrotu wydolności oddechowej.
3. Zastosowanie w znieczuleniu ogólnym do zabiegu laserowej fotokoagulacji siatkówki sewofluranu w stężeniu 2,4 – 2,8 Vol% nie zmienia losów pacjenta w aspekcie szybkiego powrotu wydolności oddechowej po zabiegu. Umożliwia jednak blisko czterokrotne zredukowanie dawki fentanylu podanej pacjentowi.
4. Z badań własnych wynika, że zastosowanie remifentanylu we wlewie ciągłym w dawce 0,3 – 0,5 µg/kg/min może być głównym czynnikiem skracającym czas do powrotu samodzielnego, wydolnego oddechu.
5. Zastosowanie remifentanylu w podanej dawce nie wiązało się ze znacznie większym niż w innych analizowanych grupach depresyjnym działaniem na układ krążenia noworodka wyrażonym przez spadek częstości tętna i ciśnienia tętniczego.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że koniecznym jest przeprowadzenie dalszych badań w celu potwierdzenia decydującego wpływu remifentanylu na czas do powrotu wydolności oddechowej po zabiegu. Badania te powinny być przeprowadzone w grupie noworodków znieczulanych z zastosowaniem remifentanylu w tzw. „analgezji analeptycznej”, co z przyczyn etycznych mogłoby wydawać się dyskusyjne.

## **STRESZCZENIE**

**Wstęp:** Noworodek urodzony ze skrajnie niską masą ciała jest dla anestezjologa pacjentem wyjątkowo trudnym, zarówno w pierwszych dobach po urodzeniu, jak i późniejszych tygodniach życia. Wcześnieństwo oraz przebyta długotrwała, pozostawiająca szereg następstw terapia powoduje, że znieczulenie takiego pacjenta obarczone jest szczególnym ryzykiem.

**Cel pracy:** Próba oceny różnych metod znieczulenia pod kątem klinicznych i laboratoryjnych parametrów dobrostanu noworodka oraz czasu do powrotu wydolności oddechowej w okresie okołoperacyjnym.

### **Materiał i metody:**

- Zabieg **laserowej fotokoagulacji siatkówki** wykonywany z powodu **retinopatii wcześniaczej**, w trybie planowym, w znieczuleniu ogólnym z intubacją dotchawiczą.
- Część **retrospektywna** (grupy A i B) – **85 noworodków** (M:Ż=42:43) znieczulanych w latach 2004-2006.
- Część **prospektywna: 28 pacjentów** (grupy C i D) – 2008-2010
- **grupa A:** indukcja dożylna midazolamem, fentanylem i atracurium, analgezja pooperacyjna: metamizol 40 mg/kg/dobę, w 4 dawkach
- **grupa B:** indukcja dożylna fentanylem i atracurium, analgezja pooperacyjna: metamizol 40 mg/kg/dobę, w 4 dawkach
- **grupa C:** indukcja złożona – sewofluran (metodą wzrastających stężeń, od 2 do 5,5 Vol%), fentanyl 10 µg/kg, atracurium 0,6 mg/kg, podtrzymanie znieczulenia – sewofluran ok. 2-3,5 Vol%; analgezja pooperacyjna: paracetamol 60 mg/kg/dobę, w 4 dawkach
- **grupa D:** indukcja złożona – sewofluran (metodą wzrastających stężeń, od 2 do 5,5 Vol%), remifentanyl 0,75 µg/kg, atracurium 0,6 mg/kg, podtrzymanie znieczulenia – sewofluran ok. 2-3,5 Vol% i remifentanyl 0,3-0,5 µg/kg/min; analgezja pooperacyjna: paracetamol 60 mg/kg/dobę, w 4 dawkach

### **Porównanie pacjentów pod kątem:**

1. rodzaju i dawek leków użytych do znieczulenia (średnia dawka indukcyjna, dawka całkowita), oraz
2. wykładników reakcji bólowej (przed zabiegiem, w trakcie oraz w 1, 3, 6, 12 i 24 godzinie po zabiegu).
3. czasu do zaprzestania wentylacji mechanicznej po zabiegu w zależności od zastosowanego sposobu znieczulenia.

### **W szczególności zaś porównane były:**

- HR (czynność serca)
- Ciśnienie tętnicze krwi (SBP, DBP)
- częstość epizodów spadków saturacji (<85%),
- poziom glukozy (z krwi włosniczkowej przed zabiegiem, w 1, 3, 6, 12, 24h po zabiegu)
- w części prospektywnej: analiza epizodów tachykardii i bradykardii dokonana za pomocą aparatu holterowskiego z możliwością analizy HRV (czas zapisu 24h),
- czas trwania wentylacji mechanicznej i parametry wentylacji w okresie pooperacyjnym (PIP, PEEP, FiO<sub>2</sub>, częstość oddechów).

## **Analiza statystyczna:** program Statistica 6.0 PL

**Wyniki:** Grupy były porównywalne pod kątem płci, wagi, dojrzałości i obciążeń zdrowotnych analizowanych pacjentów. Średni czas trwania zabiegu w grupie A wynosił  $62 \pm 14$  min, B  $58 \pm 16$  min, C  $40 \pm 14$  min i D  $33 \pm 10$  min ( $p < 0,001$ ). W trakcie zabiegu dodatkowych dawek opioidu wymagało u 68,5% noworodków w grupie A, 71% w gr. B i 21,4% w gr. C. Średnie dawki fentanylu w trakcie zabiegu wynosiły odpowiednio: gr. A -  $39 \pm 22$   $\mu$ g, gr. B  $46 \pm 22$   $\mu$ g, gr. C  $11,1 \pm 2,4$   $\mu$ g ( $p < 0,05$ ). Średnia dawka remifentanylu w gr. D wynosiła 0,37  $\mu$ g/kg/min. Po indukcji, czynność serca w trakcie zabiegu była istotnie niższa od wyjściowej przed zabiegiem ( $p < 0,001$ ), ale nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. W grupach C i D obserwowano istotnie niższe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w trakcie znieczulenia niż w grupach A i B ( $p < 0,05$ ). Po zabiegu, średni czas wentylacji mechanicznej wynosił odpowiednio: 13,0 godz. w gr. A, 18,0 godz. w gr. B,  $18,7 \pm 9,5$  godz. w gr. C i  $5,3 \pm 3,3$  godz. w gr. D ( $p < 0,001$ ), zaś czas wsparcia oddechowego (IMV+NCPAP; mediana) w gr. A - 13,0 h, w gr. B - 18,0 h, C - 21 h i D - 5,8 h ( $p < 0,001$ ). Czasy te nie różniły się w zależności od występowania dysplazji oskrzelowo – płucnej, za wyjątkiem czasu tlenoterapii po zabiegu ( $p = 0,016$ ).

**Wnioski:** 1. Trudno jest porównać analizowane grupy pod kątem jakości znieczulenia ze względu na brak wystarczającego monitorowania. 2. Zastosowanie sewofluranu w dawce 2,4-2,8 Vol% nie skraca istotnie czasu do powrotu wydolności oddechowej, ale pozwala na redukcję dawki opioidów. 3. Zastosowanie remifentanylu we wlewie ciągłym (0,3- 0,5  $\mu$ g/kg/min) może skracać czas do powrotu wydolności oddechowej i wydaje się, że nie wiązał się z większym niż w wypadku innych badanych leków depresyjnym działaniem na układ krążenia.

**Słowa kluczowe:** retinopatia wcześniaków, znieczulenie ogólne noworodka, laserowa fotokoagulacja siatkówki, dysplazja oskrzelowo- płucna, noworodek ze skrajnie niską masą ciała, skrajne wcześniactwo, sewofluran, remifentanyl

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Central Intelligence Bureau: Rank Order – Infant mortality rate (ang.). W: *The World Factbook* [on-line]. 2008-12-18
2. Raport EUROSTAT ECHI (European Community Health Indicators) project, Health Monitoring Programme and the Community Public Health Programme 2003-2008, dostępny w internecie pod adresem:  
[http://ec.europa.eu/health/indicators/echi/list/index\\_en.htm?echisub=3#echi\\_1](http://ec.europa.eu/health/indicators/echi/list/index_en.htm?echisub=3#echi_1)
3. World Health Organisation. Public health aspects of low birth weight. Third report of the Expert Committee on Maternal and Child Health. WHO Tech Report Serv 1961; 217,13.
4. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Study Group: The Incidence and Course of Retinopathy of Prematurity: Findings From the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study, *Pediatrics* 2005;116;15 – 23
5. Gotz-Więckowska A, Rydlewska-Fojut M. i wsp., Incidence and the progression of the acute-phase of the retinopathy of prematurity in infants hospitalized in Neonatology Department of University of Medical Sciences in Poznań, *Klin Oczna* 2004;106(3 Suppl):498-9.
6. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited, An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-999.
7. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology, Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity, *Pediatrics* 2006; 117: 572-6
8. Wytyczne Krajowego Zespołu Specjalistycznego w dziedzinie Pediatrii i Medycyny Szkolnej z dnia 15 grudnia 1992 roku w sprawie powszechnych profilaktycznych badań medycznych noworodków, niemowląt i dzieci do lat 2. *Ped Pol* 1993, LXVIII, 48-50.
9. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years, *Arch Ophthalmol.* 2001 Aug;119(8):1110-8.
10. Palmer EA, Hardy RJ i wsp., Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity, *Arch Ophthalmol.* 2005 Mar;123(3):311-8.



11. Gaca M., Koziółek A., Specyfika znieczulenia noworodka z małą masą ciała, *Przełąd Chirurgii Dziecięcej* 2009;4(2-3):71-77
12. Iobe A., Bancalari E., NICHD/NHLBI/ORD Workshop Summary: bronchopulmonary dysplasia; *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163, 1723 – 1729
13. Ehrenkranz R., Walsh M., Vohr B i wsp., Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia; *Pediatrics*, 2005, 116, 1353 – 1359
14. Consensus Statement: national Institutes of Health Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring; *Pediatrics* 1986, 79, 292 – 299
15. Henderson – Smart D., Davis P., Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, Iss.2
16. Eichenwald E., Aina A., Stark A., Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks, *Pediatrics*, 1997, 100, 354 – 359
17. Steer P., Henderson – Smart D.; Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants; *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Iss. 2: CD000273
18. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD000140.
19. Walther-Larsen S., Rasmussen LS. (2006), The former preterm infant and risk of post-operative apnoea: recommendations for management, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 50 (7), 888–893
20. Welborn LG et al, High-dose caffeine suppresses postoperative apnea in former preterm infants, *Anesthesiology*. 1989 Sep;71(3):347–349.
21. Hemachandra AH., Cowett RM., Neonatal Hyperglycemia, *Pediatrics in Review*, 1999;20:e16-e24
22. Anand K., Brown M., i wsp., Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? *J Pediatric Surg* 1; 20:41-48
23. Anand K, Sippel W., Ainsley – Green A., Randomized trial of fentanyl anesthesia in preterm babies undergoing surgery; effects on the stress response. *Lancet* 8524; 1:62-68
24. Bhisitkul D., Morrow A., i wsp., Prevalence of stress hyperglycaemia among patients attending a pediatric emergency department, *J Pediatr* 4; 124: 547 – 551
25. Srinivasan G., Jain R. i wsp., Glucose homeostasis during anesthesia and surgery in infants, *J Pediatr Surg* 8; 21:718-721
26. Lucas A., Morley R., Cole T., Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hyperglycemia, *BMJ* 297:1304-1309

27. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med.* 1987 Nov 19;317(21):1321–1329
28. Davis P., Pain in the Neonate: The Effects of Anesthesia, *ILAR Journal* V33(1-2) 1991
29. Schmeling D., Coran A., The hormonal and metabolic response to stress in the neonate, *Pediatric Surgery International*, Vol. 5, No. 5, 307-321
30. Ambuel i wsp., Assessing Distress in Pediatric Intensive Care Environments: The COMFORT Scale; *J. Pediatr. Psychol.* 1992; 17: 95-109
31. Hummel P., Puchalski M. i wsp., Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain, *J Perinatol.* 2008 Jan;28(1):55-60. Epub 2007 Oct 25.
32. Broadman LM Rice LJ Hannallah RS. Comparison of physiological and a visual analogue pain scale in children. *Canadian J Anaesthes.* 1988; 35 (Supplement): S137-S138.
33. Norden J Hanallah R i wsp., Reliability of an objective pain scale in children. *J Pain and Symptom Management.* 1991; 6: 196.
34. Krechel S., Bildner J., CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability, *Paediatr Anaesth.* 1995;5(1):53-61.
35. Merkel S., Voepel-Lewis T. i wsp., The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children, *Pediatr Nurs.* 1997 May-Jun;23(3):293-7.
36. Ballantyne M., Stevens B. i wsp., Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting, *Clin J Pain.* 1999 Dec;15(4):297-303.
37. Lawrence J., Alcock D., i wsp., The development of a tool to assess neonatal pain, *Neonatal Netw.* 1993 Sep;12(6):59-66.
38. Waisman D. i wsp., Myoclonic movements in very low birth weight premature infants associated with midazolam intravenous bolus administration, *Pediatrics* 104 (1999) (3, Part 1), p. 579
39. LeDez K.M., Lerman J., The minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in preterm neonates, *Anesthesiology* 67 (1987) (3), pp. 301–307
40. Sevoflurane Official FDA information, side effects and uses, Micromedex™ [Updated 24 December 2008], Cerner Multum™ [Updated 14 January 2009], Wolters Kluwer™ [Updated 10 December 2008], źródło: drugs.com
41. Haigh, P M; Chiswick, M L; O'Donoghue E., Retinopathy of prematurity: systemic complications associated with different anaesthetic techniques at treatment, *The British Journal of Ophthalmology*, 1997 Apr, 81(4):283-7

42. Halliday N., Retinopathy of prematurity, *Current Anaesthesia & Critical Care* Volume 17, Issues 3-4, 2006, Pages 175-178
43. Brown G. i wsp., Systemic complications associated with retinal cryoablation for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1990 Jul;97(7):855–858.
44. Chikara T. i wsp., Respiratory outcome in extremely premature infants following ketamine anaesthesia, *Can J Anaesth* 1991 / 38: 3 / pp 287-91
45. Jacqz – Aigrain E. i wsp., Pharmacokinetics of midazolam during continuous infusion in critically ill neonates, *Eur J Clin Pharmacol* (1992), 42: 329-332
46. Hughes J., Gill A., Mulhearn H., Steady-state plasma concentrations of midazolam in critically ill infants and children, *Ann Pharmacoter* 1996, 31: 423-443
47. Hickey PR & Hansen DD. Fentanyl- and sufentanil–oxygen–pancuronium anesthesia for cardiac surgery in infants. *Anesthesia and Analgesia* 1984; 63: 117–124.
48. Official FDA information, ULTIVA (remifentanil hydrochloride) injection, powder, lyophilized, for solution, Micromedex™ [Updated 11 September 2009], Cerner Multum™ [Updated 18 September 2009], Wolters Kluwer™ [Updated 24 August 2009] Revised: March, 2009, źródło: drugs.com
49. Chanavaz C., Tirel O. i wsp., Haemodynamic Effects Of Remifentanil In Children With And Without Intravenous Atropine. An Echocardiographic Study, *British Journal Of Anaesthesia* 2005 94(1):74-79
50. Rothstein P., Remifentanil For Neonates And Infants: Piano, Piano Con Calma, *Anesth Analg* 2001;93:1370-1372
51. Weale N. K., Rogers C. A., i wsp., Effect Of Remifentanil Infusion Rate On Stress Response To The Pre-Bypass Phase Of Paediatric Cardiac Surgery, *British Journal Of Anaesthesia*, 2004, Vol. 92, No. 2 187-194
52. Friesen R.H., Henry D.B., Cardiovascular changes in preterm neonates receiving isoflurane, halothane, fentanyl, and ketamine, *Anesthesiology* 64 (1986) (2), pp. 238–242
53. Kanaya N. i wsp., Comparative Myocardial Depression of Sevoflurane, Isoflurane, and Halothane in Cultured Neonatal Rat Ventricular Myocytes, *Anesth Analg* 1998 Nov;87(5):1041-1047.
54. Rosenstock E., Cassuto Y., Zmora E., Heart rate variability in the neonate and infant: analytical methods, physiological and clinical observations, *Acta Paediatr* 1999; 88: 477-82
55. Conny M., van Ravenswaai-Arts A. i wsp., Heart rate variability, *Ann Intern Med* March 15, 1993 118:436-447

56. Longin E., Schaible T., i wsp., Short term heart rate variability in healthy neonates: normative data and physiological observations, *Early Human Development*, 2005, Vol. 81, Iss. 8, p. 663-671
57. Hanna B., Nelson M. i wsp., Heart rate variability in preterm brain-injured and very low birth weight infants, *Biol Neonate* 2000; 77:147-155
58. Prietsch V., Maier R. i wsp., Long-term variability of heart rate increases with successful closure patent ductus arteriosus in preterm infants, *Biol Neonate* 1992; 61: 142-9
59. „Residents Handbook of Neonatology” – H. Kirpalani, A.M. Moore, M. Perlman, wydanie polskie pod redakcją prof. dr hab. n. med. Marii K. Kornackiej, Wydawnictwo MediPage, Warszawa 2009
60. Zubrow A., Hulman S. i wsp., Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group, *J Perinatol.* 1995 Nov-Dec;15(6):470-9.
61. Stanisław A.: Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny. StatSoft Polska, Kraków 2006.
62. StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA (data analysis software system), version 6. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com).
63. Simple Interactive Statistical Analysis; <http://home.clara.net/sisa/index.htm>
64. Schulenburg W., Bloom P., Current problems in the management of ROP, *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, Vol. 73 (1995), Iss. S214, p. 14–16
65. Chen S., Sundaram V., i wsp., Variation in anaesthesia for the laser treatment of retinopathy of prematurity—a survey of ophthalmologists in the UK, *Eye* (2007) 21, 1033–1036.
66. Parulekar M., , Chen S., Patel C., Sub-Tenon's local anaesthesia for the treatment of retinopathy of prematurity with diode laser, *Eye* (2008) 22, 375–379
67. Novella F., Viejo G. i wsp., New anaesthetic technique in diode laser treatment of retinopathy of prematurity, *An Pediatr (Barc)*. 2008 Jun;68(6):576-80.
68. Kirwan C., O’Keefe M. i wsp., Morphine analgesia as an alternative to general anaesthesia during laser treatment of retinopathy of prematurity, *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, Vol. 85, Iss. 6, p. 644–647
69. Sullivan TJ, Clarke MP i wsp., General anesthesia with endotracheal intubation for cryotherapy for retinopathy of prematurity, *Eur J Ophthalmol.* 1995 Jul-Sep;5(3):187-91.

70. Woodhead D., Lambert D. i wsp., Avoiding endotracheal intubation of neonates undergoing laser surgery for retinopathy of prematurity, *Journal of Perinatology* (2007) 27, 209–213.
71. Sammartino M., Bocci M.G., i wsp., Efficacy and safety of continuous intravenous infusion of remifentanyl in preterm infants undergoing laser therapy in retinopathy of prematurity: clinical experience, *Pediatric Anesthesia* 13 (7), 596–602.
72. Michel F., Lando A. i wsp., Experience With Remifentanyl–Sevoflurane Balanced Anesthesia For Abdominal Surgery In Neonates And Children Less Than 2 Years, *Pediatric Anesthesia* 2009, Vol.18 Issue 6, pp. 532 – 538
73. Sam W.J., Hammer G.B., Drover D.R., Population Pharmacokinetics Of Remifentanyl In Infants And Children Undergoing Cardiac Surgery, *BMC Anesthesiology* 2009, 9:5
74. Collins C., Koren G. i wsp., Fentanyl pharmacokinetics and hemodynamic effects in preterm infants during ligation of patent ductus arteriosus. *Anesthesia and Analgesia* 1985; 64: 1078–1080.
75. Kinouchi K., Anaesthetic considerations for the management of very low and extremely low birth weight infants, *Clinical Anaesthesiology*, Volume 18, Issue 2, Pages 273-290
76. Koehntop D.E. et al, Pharmacokinetics of fentanyl in neonates, *Anesth Analg* 65 (1986) (3), pp. 227–232
77. Prakash Yedatore S. , Cody M. i wsp., Comparison of Volatile Anesthetic Effects on Actin–Myosin Cross-bridge Cycling in Neonatal versus Adult Cardiac Muscle, *Anesthesiology* (2000) Vol. 92, Iss. 4, p. 1114-1125
78. Gürkan Y, Canatay H i wsp., Effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion in paediatric patients, *Paediatr Anaesth.* 2003 Mar;13(3):223-7.
79. Ebru Aypar, Ayse Heves Karagoz i wsp., The effects of sevoflurane and desflurane anesthesia on QTc interval and cardiac rhythm in children, *Pediatric Anesthesia*, Vol. 17, Iss. 6, p. 563–567
80. Sale S., Read J., Prospective comparison of sevoflurane and desflurane in formerly premature infants undergoing inguinal herniotomy, *Br. J. Anaesth.* (2006) 96 (6): 774-778.
81. Ikonomidou C, Bosch F, i wsp., Blockade of glutamate receptors triggers apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999;283:70–4
82. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, i wsp., Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23:876–82

83. Tenkova T, Young C, i wsp., Ethanol-induced apoptosis in the visual system during synaptogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2809–17
84. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003;348:2110–24
85. Wilder R., Flick R., i wsp., Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009; 110:796-804.
86. Kalkman CJ, Peelen L, i wsp., Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology* 2009; 110:805-12.
87. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg* 2007; 104:509-20.
88. Sun L., Li G., i wsp., Anesthesia and neurodevelopment in children: time for an answer? *Anesthesiology* 2008; 109:757-61.
89. Satomoto M., Satoh Y., i wsp., Neonatal Exposure to Sevoflurane Induces Abnormal Social Behaviors and Deficits in Fear Conditioning in Mice, *Anesthesiology* 2009; 110:628–37
90. Mellon D., Simone A. i wsp., Use of Anesthetic Agents in Neonates and Young Children, *Anesth Analg*, Vol. 104, No. 3, March 2007, 509-520
91. Fredriksson A, Archer T, i wsp., Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res* 2004;153:367–76
92. Fredriksson A., Pontén E., i wsp., Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology*. 2007 Sep;107(3):427-36.
93. Briner A., De Roo M. i wsp., Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis, *Anesthesiology*. 2010 Mar;112(3):546-56.
94. Hayashi H., Dikkes P., Soriano S., Repeated administration of ketamine may lead to neuronal degeneration in the developing rat brain. *Paediatr Anaesth* 2002;12:770–4.
95. Scallet A., Schmued L. i wsp., Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. *Toxicol Sci* 2004;81:364 –70.
96. Wang C, Sadovova N, i wsp., Blockade of N-methyl- aspartate receptors by ketamine produces loss of postnatal day 3 monkey frontal cortical neurons in culture. *Toxicol Sci* 2006;91:192–201
97. Brambrink A.; Evers A. i wsp., Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain, *Anesthesiology* 2010 – Vol. 112, 834-841

98. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ, et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol* 2005;146:189–97.
99. Cattano D., Valleggi S. i wsp., Paradoxical Effect of Xenon in Neonatal Anesthesia-Induced Neuroapoptosis, Proceedings of the 2009 Annual Meeting of the American Society Anesthesiologists, October 17-21, 2009, New Orleans, LA
100. Cattano D., Williamson P. i wsp., Potential of xenon to induce or to protect against neuroapoptosis in the developing mouse brain, *Can J Anesth* 2008 / 55: 7 / pp 429–436
101. Ma D, Williamson P, i wsp., Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain, *Anesthesiology*. 2007 Apr;106(4):746-53.
102. Cattano D, Straiko MM, Olney JW. Chloral hydrate induces and lithium prevents neuroapoptosis in the infant mouse brain. *Anesthesiology* 2008; 109:A315.
103. Zou, Sadovova N, Patterson T i wsp., The effects of L-carnitine on the combination of inhalation anesthetic-induced developmental, neuronal apoptosis in the rat frontal cortex. *Neuroscience* 2008; 151:1053-65.
104. Sanders RD, Xu J, Shu Y i wsp., Neurotoxicity of anesthetics in infants: should we be worried? *Anesthesiology* 2009; 110:1077-85.

## **Spis tabel, rycin i wykresów**

Ryc. 1. Umieralność niemowląt na świecie w roku 2007	5
Ryc. 2. Wskaźniki umieralności niemowląt w krajach UE w roku 2007	6
Ryc. 3. Monitorowanie podstawowych parametrów życiowych podczas zabiegu operacyjnego	30
Ryc. 4. Aparat do znieczulenia Ohmeda Aespire 7900	31
Ryc. 5. Zapis z monitora aparatu do znieczulenia Ohmeda Aespire 7900 przedstawiający parametry wentylacji podczas zabiegu	32
Ryc. 6. Wykres obrazujący średnie stężenia sewofluranu w czasie zabiegu operacyjnego, czas trwania zabiegu minimum 30 minut	42
Ryc. 7. Średnia czynność serca przed zabiegiem i w zerowej, dziesiątej i dwudziestej minucie zabiegu	45
Ryc. 8. Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie zabiegu	46
Ryc. 9. Skurczowe ciśnienie tętnicze w zerowej, dziesiątej, dwudziestej i trzydziestej minucie zabiegu	47
Ryc. 10. Rozkurczowe ciśnienie tętnicze w zerowej, dziesiątej, dwudziestej i trzydziestej minucie zabiegu	47
Ryc. 11. Zależność między dawką indukcyjną fentanylu a występowaniem hipertensji w trakcie zabiegu	49
Ryc. 12. Zależność między dawką całkowitą fentanylu a występowaniem hipertensji w trakcie zabiegu	49
Ryc. 13. Zależność między średnim stężeniem sewofluranu a występowaniem hipertensji w trakcie zabiegu	50
Ryc. 14. Zależność między stężeniem sewofluranu w 10. minucie znieczulenia a występowaniem hipertensji w trakcie zabiegu	50
Ryc. 15. Zależność między stężeniem sewofluranu w 20. minucie znieczulenia a występowaniem hipertensji w trakcie zabiegu	51
Ryc. 16. Zależność między dodatkowym zakraplaniem do oczu fenylefryny i tropicamidu a średnią czynnością serca w trakcie zabiegu	52
Ryc. 17. Czas wentylacji mechanicznej w grupach C i D w zależności od występowania dysplazji oskrzelowo- płucnej	56
Ryc. 18. Całkowity czas wsparcia oddechowego po zabiegu	57
Ryc. 19. Czas tlenoterapii po zabiegu operacyjnym u noworodków z dysplazją	58
Ryc. 20. Częstość rytmu serca w okresie okołoperacyjnym	59
Ryc. 21. Średnia czynność serca w trakcie i pierwszej doby po zabiegu monitorowana aparatem EKG - Holter	60
Ryc. 22. Zmienność rytmu serca opisywana parametrem pNN50% w poszczególnych odstępach czasu	61
Ryc. 23. Poziom glukozy we krwi włośniczkowej noworodka w okresie okołoperacyjnym	63
Tabela 1. Terminologia dotycząca wcześniactwa według WHO	6
Tabela 2. Problemy skrajnego wcześniactwa	10
Tabela 3. Przygotowanie noworodka do zabiegu operacyjnego	15
Tabela 4. Warunki opieki pooperacyjnej w oddziale noworodkowym	19
Tabela 5. Prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego u noworodków	35
Tabela 6. Charakterystyka grup badanych pod względem płci, dojrzałości ciążowej i masy ciała	39
Tabela 7. Czas terapii wentylacyjnej i tlenoterapii w poszczególnych grupach pacjentów	39



Tabela 8. Schorzenia współistniejące – częstość występowania w poszczególnych grupach	40
Tabela 9. Czasy trwania zabiegów laserowej fotokoagulacji siatkówki w badanych grupach pacjentów	40
Tabela 10. Całkowite dawki leków zużyte podczas znieczulenia	41
Tabela 11. Porównanie stężenia sewofluranu czasie zabiegu operacyjnego u wszystkich pacjentów w grupach C i D	42
Tabela 12. Porównanie stężenia sewofluranu w czasie zabiegu operacyjnego, czas trwania zabiegu minimum 30 minut	42
Tabela 13. Stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej w trakcie zabiegu	43
Tabela 14. Częstość oddechów w trakcie zabiegu	43
Tabela 15. Ciśnienia wdechowe w trakcie zabiegu	43
Tabela 16. Średnia czynność serca przed i w trakcie zabiegu	44
Tabela 17. Średnia czynność serca przed zabiegiem i w zerowej, dziesiątej i dwudziestej minucie zabiegu	44
Tabela 18. Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie zabiegu	45
Tabela 19. Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w zerowej, dziesiątej, dwudziestej i trzydziestej minucie zabiegu	46
Tabela 20. Zależności między dawkami leków i stężenia sewofluranu a wartościami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w poszczególnych przedziałach czasowych w trakcie znieczulenia	48
Tabela 21. Zależność między dawkami midazolamu i remifentanylu a występowaniem hipertensji	51
Tabela 22. Częstość występowania epizodów spadków saturacji <85%	52
Tabela 23. Tryb oddechowy w 1., 3. i 6. godzinie po zabiegu operacyjnym	53
Tabela 24. Zależności szczytowego ciśnienia wdechowego pomiędzy grupami oraz u noworodków z dysplazją lub bez, w 1., 3. i 6. godzinie po zabiegu	54
Tabela 25. Zależności stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej pomiędzy grupami oraz u noworodków z dysplazją lub bez, w 1., 3. i 6. godzinie po zabiegu	54
Tabela 26. Czas wentylacji mechanicznej w poszczególnych grupach pacjentów	55
Tabela 27. Czas wentylacji mechanicznej w grupach A i B w zależności od występowania dysplazji oskrzelowo- płućnej	55
Tabela 28. Średni czas wentylacji mechanicznej w grupach C i D w zależności od występowania dysplazji oskrzelowo- płućnej	55
Tabela 29. Całkowity czas wsparcia oddechowego po zabiegu w grupach C i D	56
Tabela 30. Całkowity czas wsparcia oddechowego po zabiegu w grupach A i B	57
Tabela 31. Średni całkowity czas wsparcia oddechowego po zabiegu	57
Tabela 32. Czas wentylacji w trybie NCPAP po zabiegu	58
Tabela 33. Liczba dzieci poddanych NCPAP w okresie pooperacyjnym	58
Tabela 34. Częstość rytmu serca w okresie okołoperacyjnym	59
Tabela 35. Średnia czynność serca w trakcie i pierwszej doby po zabiegu monitorowana aparatem EKG – Holter	60
Tabela 36. Zmienność rytmu serca opisywana parametrem w poszczególnych odstępach czasu	61
Tabela 37. Zmienność rytmu serca opisywana parametrem rms_SD w poszczególnych odstępach czasu	61
Tabela 38. Poziom glukozy we krwi łośniczkowej noworodka przed i po zabiegu operacyjnym	62
Tabela 39. Poziom glukozy we krwi łośniczkowej noworodka przed i po zabiegu operacyjnym w poszczególnych przedziałach czasu	63

# SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	4
1. Wstęp	5
1.1. Retinopatia wcześniaków	7
1.1.1. Istota choroby	7
1.1.2. Klasyfikacja zmian	8
1.1.3. Czynniki ryzyka	8
1.1.4. Badania przesiewowe wśród noworodków z grupy ryzyka i wskazania do leczenia zabiegowego	9
1.2. Kliniczne konsekwencje wcześniactwa ważne dla anestezjologa	11
1.2.1. Dysplazja oskrzelowo – płucna	11
1.2.2. Bezdechy	12
1.2.3. Zaburzenia glikemii	12
1.3. Ból u noworodka	13
1.3.1. Skale oceny bólu i przydatność ich stosowania	13
1.4. Problemy znieczulenia noworodka – uwagi ogólne	15
1.4.1. Organizacja opieki okołoperacyjnej	15
1.4.2. Przygotowanie przedoperacyjne	15
1.4.3. Wyposażenie sali operacyjnej	16
1.4.3.1. Aparatura anestezjologiczna	17
1.4.4. Monitorowanie śródoperacyjne	19
1.4.5. Opieka pooperacyjna	20
1.4.6. Znieczulenie do zabiegu laserowej fotokoagulacji siatkówki	20
1.4.6.1. Przebieg zabiegu	20
1.4.6.2. Postępowanie anestezjologiczne	21
1.4.7. Farmakologia niektórych leków znieczulenia ogólnego u noworodków i dzieci	21
1.4.7.1. Midazolam w znieczuleniu i sedacji noworodków i dzieci	22
1.4.7.2. Opioidy	22
1.4.7.3. Gazy anestetyczne i pary halogenowych środków wziewnych	23
1.4.8. Działanie środków znieczulenia ogólnego na ośrodkowy układ nerwowy noworodka	24
1.5. Analiza zmienności rytmu serca (Heart Rate Variability)	24
2. Założenia i cel pracy	26
3. Materiał i metody	27
3.1. Dobór chorych	27

3.2. Przebieg projektu badawczego i grupy pacjentów	28
3.2.1 Część retrospektywna	29
3.2.2. Część prospektywna	29
3.2.3. Charakterystyka grup badanych noworodków	30
3.2.4. Przygotowanie i przebieg znieczulenia	30
3.2.4.1. Przygotowanie do zabiegu	30
3.2.4.2. Przebieg znieczulenia	31
3.2.5. Opieka pooperacyjna	33
3.3. Zakres wartości przyjętych za prawidłowe	34
3.4. Porównywane parametry	35
3.5. Analiza statystyczna	37
4. Wyniki. Omówienie wyników	38
4.1. Charakterystyka badanych pacjentów	38
4.2. Przebieg zabiegu	40
4.2.1. Czas trwania zabiegu	40
4.2.2. Całkowite dawki leków użyte w trakcie operacji	41
4.2.3. Stężenia sewofluranu w trakcie zabiegu	41
4.2.4. Parametry wentylacji w trakcie zabiegu	43
4.2.5. Czynność serca w trakcie zabiegu	44
4.2.6. Ciśnienie tętnicze w trakcie zabiegu operacyjnego	45
4.3. Przebieg pooperacyjny	53
4.3.1. Parametry wentylacji w okresie pooperacyjnym	53
4.3.2. Czas wentylacji i wsparcia oddechowego w okresie pooperacyjnym	55
4.3.3. Czynność serca	59
4.3.4. Pozostałe parametry	62
5. Dyskusja	65
6. Wnioski	77
Streszczenie	78
Bibliografia	80
Spis tabel, rycin i wykresów	88