

EXPERIMENTAREA CLINICĂ A NEUROLEPTANALGEZIEI CU DEHIDROBENZPERIDOL ȘI FENTANYL

P. Kovács, I. Pop D. Popa, Z. Naftali, M. Baican, Ana Csizér, I. Molnár

Cu descoperirea anesteziei generale, s-au încercat diverse substanțe pentru găsirea narcoticului celui mai bun și mai puțin toxic. De la început încă s-a remarcat că pentru îmbunătățirea condițiilor operatorii și pentru ameliorarea protecției bolnavului sînt indispensabile cele patru deziderate ale unei narcoze: hipnoza, analgezia, blocajul vegetativ și relaxarea musculară. În condițiile monoanesteziei, aceste deziderate nu pot fi îndeplinite decît în fazele profunde ale narcozei, care se apropie asfel de doza toxică. În tendința de aplicare a unei narcoze ideale s-a descoperit anestezia combinată, cu ajutorul unor substanțe avînd o acțiune specifică și selectivă și care realizează aceste puncte de vedere în condiții mai bune. Fiind în posesia unor droguri care acționează selectiv, unele realizînd analgezia, altele blocajul vegetativ și altele relaxarea musculară, s-a ajuns la aplicarea unei narcoze mai superficiale, avînd în schimb avantajele unei analgezii, blocaj vegetativ și relaxare musculară maximă, foarte protectoare pentru bolnav și creînd condiții operatorii mai bune.

Cu descoperirea neuroleptanalgeziei de către de Castro și Mundeleer în 1959, s-a ajuns la o cotitură mare în domeniul anesteziei generale. Această metodă de anestezie generală, se realizează cu ajutorul a două substanțe, și anume: o substanță cu efect de blocare vegetativă (neuroleptic) și alta, cu efect de blocare a percepției dureroase (analgetic); ele creează condiții de analgezie perfectă, precum și o stabilitate vegetativă marcată.

În extinderea și perfecționarea metodei neuroleptanalgeziei, o contribuție însemnată a venit din partea Fabricii Janssen, care a sintetizat și a produs pe scară largă, FENTANYLUL și DEHIDROBENZPERIDOLUL (D.H.P.).

DEHIDROBENZPERIDOLUL 1—/3— (4—fluor-benzoyl) propyl—4—(2—oxo—1—benzimidazoliny) 1, 2, 3, 6—tetrahydropyridin (fig. 1). Aparține împreună cu alte neuroleptice grupei butirofenonelor, deosebindu-se de haloperidol prin faptul că are o acțiune mai rapidă, mai puternică și de durată mai scurtă, avînd de asemenea fenomene secundare mai slabe. Acționînd asupra formațiunii reticulate, realizează o indiferență psihică și sedare motrică, stare caracteristică, descrisă de psihologi sub denumirea de „mineralizare“.

FENTANYLUL (1 : N—2 phenethyl—4—N—propionyl-anilinopiperidin). Este un produs de petidină cu o putere de acțiune de 100 ori mai mare ca morfina, dar de mai scurtă durată decît aceasta. Acțiunea sa principală este la nivelul talamusului, inhibînd de asemenea centrul tusei, respirației și parțial centrul vasomotori, excită centrul vomei și vagal. Acțiunea analgeticelor folosite în neuroleptanalgezie, intensitatea și durata lor, este redată în graficul din fig. 2. De aici reiese faptul că fentanylul este analgeticul cu acțiunea cea mai puternică, mai rapidă și de cea mai scurtă durată.

Neuroleptanalgezia este acea metodă a anesteziei generale, care cu doze adecvate ale unui neuroleptic și analgetic, asigură o analgezie intraoperatorie optimă cu păstrarea parțială a stării de cunoștință, ceea ce face posibilă colaborarea bolnavului la nevoie, chiar în timpul intervenției. Avantajele N.L.A. față de celelalte metode de anestezie generală, sînt sintetizate de Henschel în felul următor:

1. Toxicitate minimă.
2. Reversibilitate mare.

3. Stabilitate cardio-circulatorie excelentă.
4. Acțiune de protecție mare împotriva șocului traumatic și neurogen.
5. Restabilirea rapidă și optimă a activității funcționale.
6. Antidot cu acțiune sigură.
7. Drogurile respective nu au vreo acțiune nocivă locală.

TEHNICA N.L.A.

Dintre tehnicile descrise în literatură, una dintre cele mai bine fondate pare să fie tehnica lui *Henschel*, comunicată la Congresul de N.L.A. din Zürich la 16—18 sept. 1965, tehnică adoptată de congres.

PREMEDICAȚIA: cu 30 sau 45 min. înainte de operație se administrează:

2,5—5 mg dchidrobenzperidol = 1—2 ml. thalamonal
 +0,05—0,1 mg fentanyl
 +0,25 mg atropină

se injectează intramuscular într-o singură priză.

INDUCȚIA N.L.A.

1. Controlul tensiunii arteriale și al pulsului (important este să se cunoască valorile inițiale).
 2. Instalarea infuziei intravenoase (levuloza sau altă soluție).
 3. 15—25 mg D.H.P. i. v.
 4. 0,3—0,7 mg fentanyl i. v.
- Aceste două injecții se fac consecutiv și încet fără pauză între ele.
5. Se lasă apoi bolnavul să respire spontan din amestecul $N_2O/0_2$ în proporție de 3/1, pînă cînd apare depresiunea respiratorie, trecîndu-se apoi la asistarea respirației.
 6. 50 mg. succinylcholin i. v.
 7. Intubație endotraheală.

MENȚINEREA N.L.A.

1. Controlarea respirației cu amestecul de $N_2O/0_2$ în proporție de 1/1—3/1, și hiperventilație moderată (nu are importanță dacă folosim sistem semideschis sau semiînchis).
2. Relaxare musculară după nevoie (curare, alloferin sau succinylcholina în doze fracționate sau în perfuzie).
3. Urmărirea continuă a T. A. și a pulsului.
4. În cazul creșterii T. A. și a pulsului: 0,05—0,2 mg fentanyl i. v.
5. La apariția altor semne de superficializare a analgeziei: transpirație, midriază, neliniște, avem aceeași atitudine ca la punctul 4.

SUPRIMAREA N.L.A.

1. Imediat înainte de terminarea intervenției, reducem ventilația.
 2. În momentul terminării intervenției, încetăm administrarea protoxidului.
 3. Respirația spontană (se reinstalează cu regularitate, dacă bolnavul în ultimele 30 min n-a primit fentanyl și dacă efectul relaxantelor a trecut).
 4. În cazul unei insuficiențe ventilatorii spontane, administrăm 0,5—2 mg lorfan (Roche) i. v. (în cazul unei tehnici exacte, administrarea lorfanului nu este necesară).
 5. Detubarea.
- Sedarea durerii postoperatorii (în general numai după cîteva orc. este necesară): 1—2 ml thalamonal i. m.

Menționăm că la începutul experienței noastre, această tehnică nu ne-a fost cunoscută, aplicând tehnica propusă de laboratoarele JANSSEN; între aceste două tehnici, însă nu este nici o diferență importantă.

EXPERIENȚA NOASTRĂ:

În 1966, am primit din partea laboratoarelor JANSSEN, pentru experimentare clinică 100 flac. DHBP, 100 flac. fentanyl și 100 flacoane thalamonal, pentru care le mulțumim și pe această cale.

Din această cantitate am reușit să aplicăm N.L.A. la 80 de bolnavi.

Repartizarea bolnavilor pe grupe de vîrstă, este înfățișată în tabelul de mai jos:

Grupe de vîrstă	11—20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	71—80
Nr bolnavilor	3	10	14	24	12	12	5

Cel mai tînăr a avut 16 ani, iar cel mai vîrstnic 77 ani.

La începutul formării experienței noastre clinice în N.L.A., am aplicat această metodă unor bolnavi a căror stare generală, ca și intervenția operatorie, nu ridicau vreo problemă deosebită. După experiențe repetate am aplicat N.L.A. la toate acele cazuri, la care am considerat că riscul chirurgical și anestezic ar fi mai mare sau foarte mare. Așa se explică faptul că bolnavii noștri se recrutează din terenul chirurgiei generale, toraco-pulmonare, cardiovasculare, urologice și ginecologice. așa cum reiese de altfel din tabelul de mai jos, pe grupe de intervenții.

INTERVENȚIILE CHIRURGICALE

Felul intervenției	Nr. cazurilor
Rezecție gastrică	12
Colecistectomie	15
Rezecție de rect	2
Plastia peretelui abdominal	7
Chist hidatic hepatic	4
Comisurotomie	8
Pneumonectomie	1
Halstedt	5
Laparatomie	12
Prostatectomie	2
Strumectomie	1
histerectomie	1
Varice	8
Deschiderea unui abces renal	1
Simpatectomie	1

Pe lângă boala de bază, 21 dintre bolnavi sufereau de boli cardiovasculare, 2 de boli pulmonare, 5 de boli metabolice și 7 cu afecțiuni de altă natură, a căror considerare nu a putut fi omisă, în evaluarea riscului operator

PREMEDICAȚIA

În seara precedentă operației, s-a administrat pentru asigurarea somnului 10 ctg luminal și 25 mg romergan. Cu 30 de minute înaintea inducției s-a controlat pulsul și T. A., administrîndu-se în funcție de greutatea corporală, vîrsta și starea

psihică, 1—3 ml thalamonal la început i. v., iar după însușirea mai bună a tehnicii i. m.

După administrarea thalamonalului, am controlat tot la 2 min. pulsul și T. A. pînă cînd s-au stabilizat. Concomitent am urmărit modificarea stării psihice a bolnavului prin interogare.

Pentru evaluarea gradului de depresiune respiratorie, la o parte din bolnavi (10 cazuri) am executat probe funcționale ventilatorii, determinînd și saturația în O_2 a sîngelui din artera femurală.

Urmărind evoluția pulsului și T. A., în majoritatea cazurilor, am constatat o ascensiune arterială moderată cu durată medie de 2 min. urmată de o bradicardie și hipotensiune ușoară. La 6% din bolnavi, am remarcat o creștere moderată a pulsului și T. A. după 6 min., iar în restul cazurilor, aceste valori au rămas neschimbate, ori s-au stabilit la valori ceva mai inferioare decît cele inițiale. Comportarea pulsului și T. A. în primele 6 minute, de la premedicație, este redată în timp și procentaj în tabelul de mai jos.

	scade		crește		neschimbat	
	T. A.	P.	T. A.	P.	T. A.	P.
După 2 min.	31%	24%	38%	60%	31%	16%
După 4 min.	60%	65%	1%	17%	39%	18%
După 6 min.	47%	65%	6%	6%	47%	29%

Probele ventilatorii funcționale, au arătat în toate cazurile o depresiune respiratorie fără modificări importante în saturația cu O_2 a sîngelui arterial.

Din examinările efectuate, cele mai importante modificări s-au observat în consumul de O_2 . În ciuda depresiunii respiratorii saturația sîngelui arterial în O_2 nu scade sau se modifică în limite foarte restrînse, aceasta datorită faptului, credem, scăderii în consumul de O_2 .

Urmărind modificările psihice după injectarea thalamonalului, remarcăm că bolnavul se calmează, i se închid ochii, rămînînd nemișcat în pat. La întrebări răspunde greoi. Sedarea psihică și motorie este trădată de fizionomia fiecărui bolnav, fiind caracteristică „mineralizării“. ceea ce se reflectă și în comportarea funcțiilor vegetative amintite.

Menționăm că nu am administrat atropină în premedicație pentru a evita modificările produse de aceasta în cursul examinărilor pe de o parte, iar pe de altă parte, cunoscînd farmacodinamia substanțelor, nu am considerat necesară administrarea ei. Azi credem că aplicarea ei în premedicație, ar fi putut înlătura unicul inconvenient al N.L.A. observat de noi în perioada postoperatorie, anume, transpirația abundentă în primele ore de la intervenție la o parte din bolnavi.

INDUCȚIA N.L.A.

După instalarea unei perfuzii cu glucoză 5%, la începutul experienței noastre am administrat thalamonal, iar mai tîrziu separat D.H.B.P. și fentanyl pe tubul de perfuzie în ritmul obișnuit administrării barbituricelor. Dozele folosite la inducție au fost următoarele:

Doza medie	D.H.B.P.	18,40 mg
	Fentanyl	0,37 mg
Doza cea mai mică	D.H.B.P.	10,00 mg
	Fentanyl	0,20 mg
Doza cea mai mare	D.H.B.P.	50,00 mg
	Fentanyl	1,00 mg

La începutul inducției bolnavii au fost ventilați concomitent cu un amestec N_2O/O_2 în proporție de 2:1 inițial cu respirație spontană, iar mai târziu cu respirație asistată sau controlată. După apariția somnului producem relaxarea musculară cu 50—100 mg succinylcholină și executăm intubația traheală fără dificultăți, în toate cazurile.

MENTINEREA N.L.A.

S-a făcut la început cu thalamonal, iar apoi cu D.H.B.P. și fentanyl în doze fracționate. Mai târziu am ajuns să injectăm toată cantitatea de D.H.B.P. la începutul inducției într-o singură doză.

În răstimp de 5—10 min. am controlat pulsul, T. A., comportarea pupilelor și tegumentelor. La apariția reacției de durere manifestată prin tahicardie, hipertensiune, midriază sau transpirație, am administrat thalamonal, respectiv fentanyl, prin care am reușit să asigurăm o analgezie bună, cu excepția a două cazuri. Doi dintre bolnavi au afirmat postoperator, că au simțit dureri intraoperatorii și au fost conștienți de evoluția intervenției.

Relaxarea musculară am aplicat-o cu flaxedil după nevoie, iar ventilația bolnavilor s-a controlat manual sau mecanic (Dräger-pulmonat, R.P.R.), cu un amestec de N_2O/O_2 în proporție de 2:1 în circuit semiînchis și semideschis. Pierderile sanguine au fost înlocuite cu sânge și plasmă, iar cele de apă cu glucoză 5%.

În ce privește consumul de D.H.B.P. și fentanyl, am observat o corelație între durata intervențiilor și dozele necesare. Împărțind durata intervenției pe perioade de 30 min., se remarcă faptul că pe măsura înaintării în timp a N.L.A. cantitatea de D.H.B.P. scade. În ce privește fentanytul însă, această scădere se aseamănă cu D.H.B.P. dar numai pînă la o durată de 150 min., durată peste care nevoia de fentanyl crește moderat. Acest fenomen îl explicăm prin aceea că, cantitatea relativ mare de D.H.B.P. folosită la inducție, are pe de o parte el însuși un efect analgetic, iar pe de altă parte potențează, acțiunea analgetică a fentanylului, dar numai pe o durată de 3 ore. Cu scăderea activității D.H.B.P. (150 min.) nevoile de fentanyl cresc așa cum reiese din tabelul de mai jos.

Durata intervenției în minute								
	0—30	30—60	60—90	90—120	120—150	150—180	180—210	210—240
Necesar în mg D.H.B.P.	28.0 100%	9.0 32%	4.0 14%	3.7 13%	11% 0.05	2.5 9%	1.0 2.8%	1.6 5.7%
Necesar în mg fentanyl	0.56 100%	0.19 34%	0.17 18%	0.07 12%	3.0 9%	0.07 12%	0.07 12%	0.1 18%

La început, am folosit din prudență doze mai mici la inducție. În aceste cazuri, o dată cu începutul intervenției, am observat o instabilitate circulatorie, pentru reechilibrarea căreia au fost necesare doze repetate mai mari de thalamonal sau respectiv fentanyl. Mai târziu folosind doze mai mari la inducție, am obținut o stabilitate circulatorie bună, menținută cu doze fracționate mai mici.

Ceea ce este mai pregnant în N.L.A., este tocmai această stabilitate circulatorie pe care nu o putem obține cu atita siguranță prin alte tipuri de anestezie.

În scop demonstrativ, înfățișăm mai jos evoluția grafică a T.A. și P., în unele cazuri mai problematice. Pentru a evidenția că N.L.A. are efecte toxice minime, chiar în intervențiile de lungă durată, redăm mai jos în fig. 3. datele mai impor-

P. KOVÁCS ŞI COLAB.: EXPERIMENTAREA CLINICĂ A NEUROLEPTANALGEZIEI
CU DEHIDROBENZPERIDOL ŞI FENTANYL

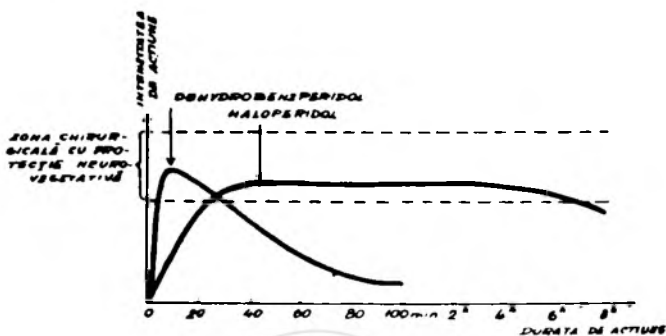


Fig. nr. 1.: Représentarea grafică a activității și duratei de acțiune a haloperidolului (R 1625) și dehidrobenzperidolului (R 4749).

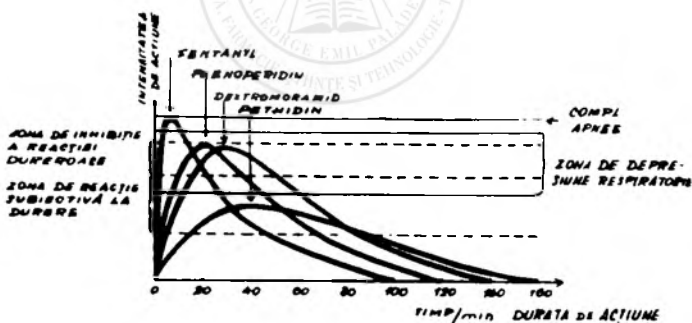


Fig. nr. 2.: Représentarea grafică a intensității și duratei de acțiune a drogurilor analgetice.

P KOVÁCS ŞI COLAB.: EXPERIMENTAREA CLINICĂ A NEUROLEPTANALGEZIEI
CU DEHIDROBENZPERIDOL ŞI FENTANYL.

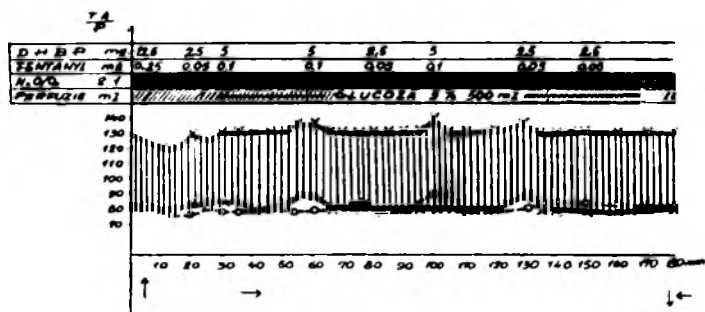


Fig. nr. 3.: L. A. 19 ani. Dg.: varice a gambei stg.
Operația: Crosectomie.

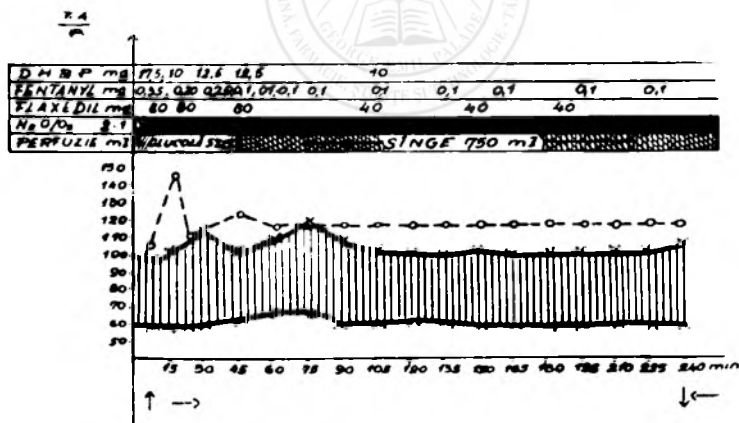


Fig. nr. 4.: L. J. 40 ani. Dg.: Neoplazm pulmonar. Operația: pneumonectomie.

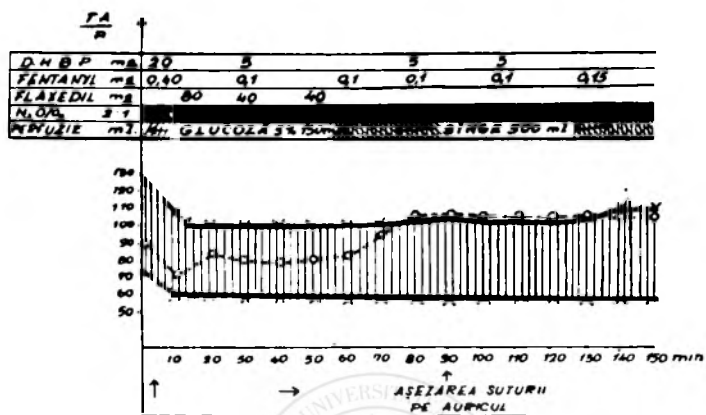


Fig. nr. 5.: J. A. 67 ani. Dg.: Tu. rectală. Operația: amputația rectului.

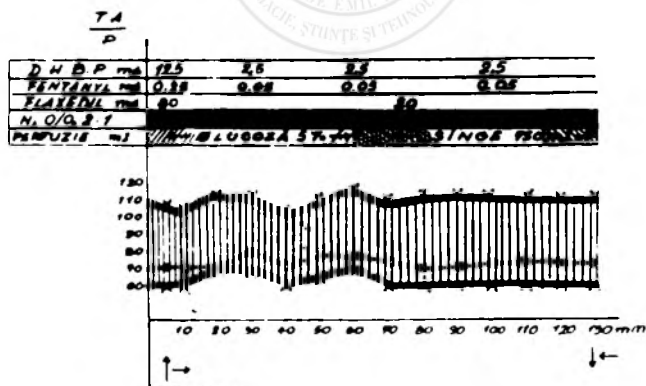


Fig. nr. 6.: C. J. 31 ani. Dg.: Stenoză mitrală. Operația: comisurotomie.

tante din fișa de anestezie a bolnavului L.A. în vîrstă de 19 ani, operat pentru varice.

Desigur că în acest caz agresiunea operatorie nu a fost prea mare, așa încît pentru eventualele schimbări tensionale și de puls, numai anestezia ar putea fi responsabilă.

În asemenea intervenții executate cu alte tpiuri de anestezie, observăm de obicei o scădere progresivă a tensiunii arteriale pe care o atribuim toxicității drogurilor.

În N.L.A. asemenea efecte toxice nu se observă, explicindu-se astfel că, pe toată durata intervenției circulația rămîne neschimbată.

Pentru a înfățișa efectul antișoc al N.L.A., credem că este foarte sugestiv să prezentăm fișa de anestezie a bolnavului E. J. în vîrstă de 40 ani. Curba tensională și pulsul în timpul intervenției la bolnavul căruia i se execută o pneumonectomie, rămîn aproape neschimbate (fig. 4). Agresiunea operatorie în acest caz a fost foarte mare, mai ales dacă luăm în considerare că în timpul intervenției s-a produs și o inundație bronșică, cu toate acestea evoluția postoperatorie a fost surprinzător de bună.

Bolnava J. A. în vîrstă de 67 ani, a suferit o amputație de rect pentru tumoare. Din cauza stării generale alterate și a vîrstei, efectuarea intervenției părea imposibilă. Cu toate acestea, așa cum reiese din graficul tensiunii arteriale și pulsului din figura 5, evoluția intraoperatorie a decurs fără incidente. N.L.A. dovedindu-și și în acest caz calitățile protectoare și antișoc. (fig. 5).

În fine pentru a evidenția și mai mult efectul de stabilizare circulatorie marcată a N.L.A., redăm mai jos datele mai importante din fișa de anestezie a bolnavului C. J. în vîrstă de 31 ani (fig. 6). În ciuda unei comisurotomii destul de traumatizante, datorită tentativelor repetate de comisuroliză digitală, circulația rămîne practic neschimbată.

Incluzînd într-o singură frază experiența noastră în N.L.A. putem afirma că în perioada menținerii ei, intervențiile executate cu acest tip de anestezie au decurs cu mai puține incidente față de altele. Trezirea a avut loc în toate cazurile, încă pe masa de operație. Cu 30 de min. înainte de sfîrșitul intervenției, nu am administrat nici o substanță. La terminarea suturii pielii, suprimăm administrarea N_2O și lăsăm bolnavii să respire numai O_2 pur, iar mai tirziu aer atmosferic.

Nalorfina am folosit-o într-un singur caz unde ne-am pregătit pentru o intervenție de lungă durată, care s-a soldat însă numai cu laparatomie exploratorie. Depresiunea respiratorie cauzată de fentanyl a fost rezolvată prompt prin nalorfină. Aspirația secrețiilor a fost necesară numai în trei cazuri.

EVOLUȚIA POSTOPERATORIE

Dacă în perioada intraoperatorie N.L.A. se caracterizează în primul rînd prin stabilitate circulatorie, în perioada postoperatorie, ea se remarcă în special printr-o evoluție fără probleme. Bolnavii s-au trezit pe masă și imediat după trezire au fost orientați în timp și spațiu, dînd răspunsuri corecte la întrebări.

La începutul experienței noastre, 9 dintre bolnavi au prezentat vărsături la trezire. Caracterul vărsăturii ne amintește de cele ale sugarului care prezintă o vomă după o eructație bruscă fără a fi însoțită de grețuri sau alte simptome secundare.

Inițial am bănuit fentanylul ca fiind factorul provocator al vomei și de aceea am administrat doze mai mari de D.H.B.P. în scop preventiv, fără succes.

Examinînd motivele mai plauzibile ce ar putea provoca voma, ne-am dat seama de repede seama că ele se datorează faptului că, în timpul inducției cînd rezistența toraco-pulmonară crește o parte din amestecul gazos destinat ventilației, trece în stomac și prin distensie duce la vomă în perioada trezirii. Luînd măsuri, ca sondaj gastric înainte sau după detubație, fenomenul a dispărut.

Trezirea rapidă și colaborarea, încă de pe masa de operație, a făcut posibilă începerea precoce a gimnasticii respiratorii și mobilizarea activă.

După trezire bolnavii au fost calmi, n-au acuzat dureri și timp de 4—6 ore nu s-a văzut necesară administrarea analgeticelor. În perioada postoperatorie cantitatea necesară de analgetice a fost mai mică ca de obicei, nedepășind doza medie de 225 mg mialgin și 5,3 gr algocalmin pe toată această perioadă.

Micțiunea spontană s-a reluat și ea mai devreme față de cazurile cu alte mijloace de anestezie. Diureza nu și-a schimbat valoarea față de perioada preoperatorie. Peristaltismul digestiv a apărut precoce și destul de frecvent s-a restabilit tranzitul gazos, chiar în ziua intervenției. În majoritatea cazurilor activitatea digestivă s-a reluat spontan în primele 24 ore și în toate cazurile, cel mai târziu în primele 48 de ore, fără clismă evacuatorie.

La evoluția postoperatorie, surprinzător de bună, a contribuit și faptul că în toată această perioadă, bolnavii au fost afebrili, exceptând două cazuri. Temperatura maximă a fost de 38,1° C. în două cazuri, iar în rest a oscilat între 37,7°—37,0° C. Această observație credem că este în legătură cu acțiunea hipotermizantă a drogurilor folosite.

Pentru a dovedi veracitatea observației, am confruntat cazuistica noastră cu 50 de cazuri cărora li s-au executat intervenții de mică amploare (apendicectomii, herniotomie, în același sezon și în aceeași perioadă de timp), în anestezie locală. La această grupă de bolnavi temperatura a atins în două cazuri 38,4° C. 38,0° C. în șase cazuri, iar în restul cazurilor a fost 37,0° C.

Din partea aparatului respirator, într-un singur caz am observat o bronșită postoperatorie la un bolnav tabagic, emfizematos. În restul cazurilor nu am observat nici o complicație pulmonară.

Unicul inconvenient postoperator a fost transpirația profuză remarcată la 11 bolnavi. Credem că și acest inconvenient ar fi putut fi înlăturat prin adăugarea atropinei la premedicație.

Dacă la cele spuse mai adăugăm că N.L.A. are o gamă largă de indicații, ajungem la concluzia că acest tip de anestezie este superior altora, în multe privințe.

INDICAȚIILE N.L.A. sînt descrise de *Henschel* astfel: „cu cît intervenția este mai lungă, durata și amploarea mai mare și cu cît starea generală a bolnavului este mai precară, cu atît indicația N.L.A. este mai impetuoasă“. Este contraindicată la cezariană, intervenții de scurtă durată și cazuri ambulatorii. La contraindicațiile absolute *H Bergmann* mai adaugă lipsa unui anestezist cu experiență în N.L.A. precum și astmul bronșic. Acesta din urmă, după părerea noastră, ar putea fi considerat numai ca o contraindicație relativă.

La acestea se mai adaugă: sugarii, copiii mici, sindroamele extrapiramidale, morfinomanii și pacienții tratați timp mai îndelungat cu hipotensoare, deoarece D.H.B.P. prin blocarea receptorilor alfa, potențează efectul hipotensiv al acestora, provocînd prăbușiri tensionale periculoase. Trebuie să fim cu prudență în fața bolnavilor hipovolemici. Corectarea hipovolemiei este obligatorie și în cazul N.L.A.

Bibliografia la autori.

Sosit la redacție: 5 mai 1968