

REZUMAT

Realizarea stării de anestezie, în special starea de anestezie generală injectabilă, presupune folosirea unui număr crescut de substanțe care, în mod obișnuit, depășesc cifra de 4 – 8, dar care pot atinge în anumite situații, în medicina omului, cifra de 15 – 20 (intervenții chirurgicale majore – complicate).

Acestei realități terapeutice i se pot adăuga următoarele:

- în cazul asocierilor a mai mult de două substanțe este practic imposibil de a prevedea efectele și de a enumera consecințele;
- reacțiile adverse sunt direct proporționale cu numărul medicamentelor administrate unui pacient și cu durata acțiunii lor.

Multitudinea medicamentelor administrate, ca și necunoașterea (reală sau lipsa de informație) mecanismului de acțiune și interacțiune a substanțelor anestezice, îl transformă uneori pe anestezist într-un spectator neputincios la o dramă declanșată de el și a cărei evoluție i-a scăpat de sub control.

Teza de doctorat intitulată: ***Evaluarea unor agenți medicamentoși injectabili inductori ai anesteziei generale asupra funcției hemodinamice și echilibrului acido-bazic la câine***, este extinsă pe un nr. de 229 de pagini și este structurată în conformitate cu prevederile legale actuale în două părți principale: prima parte *Stadiul actual al cunoașterii*, care cuprinde un număr de 64 pagini, reprezentând 31% și partea a doua – *Cercetări personale*, ce cuprinde un număr de 140 de pagini, reprezentând 69% din volumul tezei.

În prima parte, structurată pe 5 capitole, sunt prezentate succint informații din literatura de specialitate referitoare la subiectul tezei, care au fost folosite ulterior în partea a doua ca date de referință în interpretarea și discutarea rezultatelor. În ***primul capitol***, intitulat *Influența substanțelor anestezice asupra principalilor parametri farmacocinetici și farmacodinamici*, sunt prezentate sugestiv date ce relevă profilul farmacologic al substanțelor anestezice și că biodisponibilitatea lor la nivelul situsurilor receptoare din țesuturile țintă va depinde de dinamica procesului farmacocinetic. Acest proces poate varia însă în funcție de modificările fiziologice și farmacologice datorate anesteziei și de diferențele dintre specii. Interpretarea datelor se va face ținând cont de influențele anesteziei asupra farmacocineticii și biodisponibilității biologice a medicamentului studiat. Aceste observații permit cea mai bună alegere a tehnicii de anestezie.

Al doilea capitol, face referire la *Impactul anesteziei asupra principalelor funcții ale organismului animal* și prezintă informații referitoare la modificările răspunsului cardiovascular în timpul anesteziei, variațiile presiunii sanguine, respirației și motilității tubului digestiv, ale funcției renale și joncțiunii neuromusculare.

Următoarele *două capitole (trei și patru)* ale primei părți, intitulate *Neurochimismul senzației algice* și respectiv *Conceptele de management și control ale durerii*, descriu substanțele neuroactive, aminoacizii, aminele și peptidele implicate în controlul și modularea durerii. Lezionarea țesutului duce la modificări biochimice locale și reacții reflexe autonome, menite să asigure protecție. Modificările locale biochimice sunt produse prin eliberarea de substanțe intracelulare din țesutul afectat în fluidul extracelular; acestea produc durere locală, sensibilitate și hiperalgezie. Dintre aceste substanțe fac parte ioni de H^+ și K^+ , serotonină, histamină, prostaglandine, bradikinină, SP și altele. Bradikinină, acetilcolina și K^+ activează direct nociceptorii, iar celelalte, în special prostaglandinele, sensibilizează nociceptorii facilitând depolarizarea. Substanța P mărește extravazarea și inflamarea. Activarea nociceptorilor periferici generează impulsuri care, după ce ajung în cornul dorsal, suferă la rândul lor modificări descendente periferice, locale, de segment și suprasegment. Impulsurile transmise provoacă reacții reflexe nocifensive autonome de segment, somatomotorii și simpatice. Impulsurile aferente ascendente sunt transmise în diferite părți ale trunchiului cerebral și ale creierului. Impulsurile care ajung la trunchiul cerebral inițiază reacții reflexe suprasegmentale și activează sistemul descendent de modulație; cele care ajung pe cortex induc reacții corticale. Un număr mare de substanțe sunt încadrate printre hipnotice, sedative și tranchilizante. În realitate, efectele de acest fel sunt greu de delimitat, depind de doză, și de cele mai multe ori se intrică. Astfel, dozele mici de hipnotice provoacă sedare; sedativele liniștesc uneori anxietatea, tranchilizantele pot determina micșorarea performanțelor și favorizează instalarea somnului. Controlul durerii se poate face prin tehnici și metode de anestezie generală (narcoza), prin analgezia generală cu morfinice, analgezia generală cu benzodiazepine și neuroleptice, neuroleptanalgezie și narco – neuroleptanalgezie, prin anestezie disociativă sau „Somato – Analgezie” și prin anestezie locală și regională.

Hipnoticele, de felul barbituricelor sau unor benzodiazepine, măresc procesul de adormire, cresc durata totală a somnului, micșorează frecvența și durata trezirilor în cursul nopții. Subiectiv se descrie, adesea, o senzație de somn odihnitor și de reîmprospătare. Hipnoticele modifică stadiile somnului fiziologic, așa cum acestea sunt definite prin activitatea electroencefalografică, prezența sau absența mișcărilor oculare și a viselor, evoluția diferiților indici fiziologici – mișcări și tonus muscular, frecvența respirației și a inimii, dimensiunile pupilelor.

Ultimul **capitol (V)** al primei părți, intitulat *Monitorizarea anesteziei generale*, cuprinde aspecte legate de elaborarea de strategii de monitorizare a pacientului anesteziat și a profunzimii anesteziei. Monitorizarea oferă informații care ameliorează siguranța anesteziei și în același timp, oferă mijloace de a evalua funcțiile organismului. Un minimum (standard) de monitorizare a fost inițiat de școala medicală din Harvard și apoi de Societatea americană de anesteziști, în anul 1986. Standarde asemănătoare au fost adoptate și de alte societăți de anestezie, devenind obligatorii pentru toți anesteziștii respectivi. În medicina veterinară este necesară anamneza, înregistrarea medicamentelor anestezice și a procedurilor utilizate, ca parte a intervenției chirurgicale. Animalele bătrâne sau cele cu riscuri potențiale reprezintă o îngrijorare aparte, iar înregistrările episoadelor anestezice (cu precauțiile necesare) de succes sunt de mare importanță pentru medicul veterinar, care poate efectua anestezia unui animal ca acesta pentru prima dată.

Partea a doua, destinată cercetărilor proprii, este structurată în 8 capitole și cuprinde scopul și orientarea cercetărilor, materialele de studiu și metodele utilizate, rezultatele obținute și interpretarea lor, concluziile generale încheind această parte.

Capitolul VI, *Obiective, protocol anestezic, material și metodă de lucru*, evidențiază motivația acestei cercetări, descriind principalele obiective ale tezei. Ipoteza de lucru a plecat de la necesitatea adoptării și deprinderii unei strategii corecte de monitorizare, realizată prin analiza și interpretarea modificărilor funcției hemodinamice și a echilibrului acido-bazic a pacientului anesteziat (câinelui), pe cale injectabilă, utilizând diverse protocoale anestezice, care includ o gamă variată de compuși chimici, în special propofol. Obiectivele principale urmărite pe parcursul cercetării au fost reprezentate de:

- realizarea unor tehnici de imobilizare – anestezic echilibrate – prin elaborarea unor combinații (asociații) de substanțe analgezice în jurul propofolului, care să prezinte: toxicitate redusă, interferare minimă cu funcțiile vitale ale organismului, riscuri minime metabolice, recuperare postoperatorie rapidă și completă;
- monitorizarea funcțiilor respiratorii și cardiovasculare;
- monitorizarea influenței acestor asociații anestezice asupra principalilor indicatori ai echilibrului acido-bazic.
- evaluarea calitativă și cantitativă a activității analgezice a acestor asociații (prin stabilirea intensității și duratei răspunsului antinociceptiv), în corelație cu modificările parametrilor hemodinamici și ai echilibrului acido-bazic.

Capitolele VII – XI, conțin rezultatele cercetărilor noastre cu privire la administrarea intravenoasă (bolus sau perfuzie continuă) a propofolului, singur sau în asociere cu alți agenți anestezici, respectiv medetomidină, clorpromazină, xilazină, butorfanol și buprenorfină la câine. S-a demonstrat că apneea și depresia respiratorie sunt cele mai importante reacții adverse ale

supradozajului cu propofol, reacții ce pot fi corelate cu modificări semnificative ale PO_2 și PCO_2 și echilibrului hemodinamic la momente diferite ale anesteziei. În cazul procedurilor chirurgicale majore, foarte dureroase, urmărind realizarea unei protecții antinociceptive deosebite cu un risc minim asupra marilor funcții ale organismului, rezultatele noastre scot în evidență calitatea superioară a unor protocole anestezice cu propofol în asocieră cu alfa₂ - agoniste adrenoreceptoare (medetomidină) și opioide (butorfanol, buprenorfină). Acestea determină un debut rapid al anesteziei, o durată mai lungă a liniștii operatorii și o perioadă de recuperare rapidă fără să fie însoțită de reacții adverse deosebite, aspecte care se răsfrâng benefic asupra echilibrului hemodinamic al organismului. Efectul analgezic se manifestă pe parcursul a 6 – 8 ore, aspect influențat de nivelul de dozaj, gradul de miorelaxare și temperatura corporală.

Capitolul XII, Observații și recomandări privind farmacologia propofolului la câine, cuprinde aspecte legate de proprietățile fizico-chimice, farmacocinetice și farmacodinamice ale acestui anestezic. De remarcat, este și faptul că acest agent anestezic, puțin solubil în apă, nu face parte din familiile de anestezice cunoscute, fiind considerat un agent anestezic intravenos nebarbituric, nedisociativ, la care solventul inițial (ulei de rășină polioxietilena-Cremofor EL) a antrenat numeroase reacții anafilactice. În noua formulare, el se prezintă ca o emulsie uleioasă - lăptoasă, de culoare albă, insolubilă în apă, de concentrație 1%. Propofolul se distribuie rapid ($t_{1/2\alpha} = 2 - 10$ minute) în țesuturile foarte vascularizate cum sunt creierul și organele viscerale. Astfel, el antrenează o pierdere rapidă a cunoștinței, $40 \pm 1,5$ secunde, fără faza de excitare („rebeliune subcorticală”) sau hipersalivație. Un aspect confirmat și de studiile noastre la câine se referă la debutul diferit al anesteziei în funcție de tehnica utilizată: perfuzie continuă și bolus i.v., el fiind cuprins între $1,2 \pm 0,2$, respectiv $1,4 \pm 0,2$, dependent fiind de dozajul utilizat. Propofolul permite obținerea unei inducții de bună calitate. Relaxarea musculaturii scheletice este apreciabilă și tonusul mușchilor maseteri suficient deprimat pentru realizarea diverselor manopere preanestezice (examinarea cavității bucale, intubație etc), cu atât mai mult cu cât reflexele laringeal și faringeal sunt foarte diminuate. Durata anesteziei chirurgicale obținută după injectarea unei singure doze de propofol, la câinii preanesteziați cu clorpromazină și medetomidină, a fost cuprinsă între mediile $12,3 \pm 1,89$ și respectiv $25,2 \pm 1,78$ minute, recuperarea rapidă și integrală fiind datorată redistribuirii rapide. Recuperarea totală din anestezia cu acest agent este puțin prelungită în cazul unei perfuzii intravenoase continue sau reinjecțiilor multiple (bolus i.v.) și, totodată, propofolul prezintă proprietăți cumulative modeste față de barbiturice; revenirea la propofol este mai rapidă comparativ cu tiopentalul. Acesta este unul din principalele avantaje ale acestui agent anestezic. Propofolul influențează în același timp funcțiile cardiacă și vasomotorie. Într-adevăr, se observă o reducere a inotropismului cardiac cu vasodilatație. Aceasta determină o scădere a presiunii arteriale

(hipotensiune arterială) de la 15 la 40%, de scurtă durată, datorită eliminării rapide a produsului. Ea este compensată în majoritatea cazurilor de o activare simpatică care antrenează o creștere a frecvenței cardiace. Totuși, în anumite situații, reducerea tonusului simpatic este mai mare decât reducerea tonusului parasimpatic și atunci se observă o bradicardie la inducție care adâncește hipotensiunea. Pentru a menține la normalitate debitul cardiac și presiunea arterială, este de dorit ca, înainte de inducție, animalul să fie perfuzat suficient cu soluții electrolitice rehidratante. Se limitează astfel hipotensiunea indusă de propofol, cu toate că acțiunea sa inotropă negativă nu este marcantă. Depresia SNC este dependentă de doza administrată. Propofolul mărește transmisia GABA-ergică. El „antagonizează” efectele glicinei și interacționează cu sistemul dopaminergic și canalele de sodiu ale SNC. Aceasta explică, odată cu diminuarea activității cerebrale, acțiunea sa anticonvulsivantă.

În condițiile unui dozaj corespunzător și a unor combinații echilibrate, urmărind să corectăm doar efectele negative ale substanțelor asociate, modificările funcției hemodinamice și a echilibrului acido-bazic sunt minime și fără semnificație clinică.