

KOMENTARZ DO BADAŃ RCT - Randomized, Controlled Trial COMMENTARY ON THREE PROSPECTIVE, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED STUDIES

Wpłynęło/Submitted: 16.02.2009 • Zaakceptowano/Accepted: 20.02.2009

© Akademia Medycyny

Desflurane versus sevoflurane anaesthesia increases morphine consumption in PCA after abdominal hysterectomy: a comparison of three prospective, double-blind, randomized studies

Znieczulenie desfluranem w porównaniu z sewofluranem może zwiększać zapotrzebowanie na morfinę w PCA po brzusznej histerektomii: porównanie trzech badań RCT



Robert Jaskowiak¹, Ewa Wiater-Kozioł¹, Krzysztof Przesmycki^{1,2}

¹ Second Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Medical University in Lublin, Poland,

² Department of Rescue Medicine PWSZ in Biała Podlaska, Poland

The excitatory effects of volatile general anaesthetics (VGAs) on nociceptive sensory nerves may explain why subanaesthetic concentrations of some of these agents are hyperalgesic in both rodents [1] and humans [2]. Despite the potential importance of these effects, the underlying mechanisms and consequences of administering anaesthetics which activate nociceptors remain unknown.

In a recent well designed study Matta *et al* [3] proposed potential mechanisms of pronociceptive effects of VGAs. A Transient Receptor Potential (TRP) ion channel – TRPV1, which is expressed in ca 50% of nociceptive sensory neurons, responds to chemical irritants, and TRPA1, co-expressed with TRPV1 in 25–30% of nociceptors, is a specific neuronal target for a number of volatile irritants. Clinical concentrations of noxious (pungent) VGAs respectively activate and sensitize TRPA1 receptor, a principal receptor in the pain pathway. In addition to these exogenous agents, endogenous inflammatory mediators also activate these channels. Both receptors contribute to neurogenic inflammation and pain signalling. These findings explain why acute noxious properties of pungent VGAs reveal a pronociceptive effect that may occur during/after surgery [3].

Neurogenic inflammation was greater in animals anaesthetized with pungent VGAs (isoflurane and desflurane) than with a nonpungent agent (sevoflurane) [3]. In addition, an elevated sensory nerve activity can

Wpływ niektórych anestetyków wziewnych (AW) aktywujący czuciowe nerwy nocycytywne, może tłumaczyć, dlaczego stężenia subanestetyczne niektórych AW wywołują hiperalgezę u zwierząt [1] i ludzi [2]. Pomimo istotnego znaczenia takiego działania w anestezjologii jego mechanizm przez wiele lat pozostawał nieznan.

W ostatnio opublikowanej pracy Matta i wsp. [3] zaproponowali mechanizm pronocycytywne działanie AW. Receptory chwilowego potencjału (TRP - *Transient Receptor Potential*) kanałów jonowych neuronów nocycytywnych (TRPA-1, TRPV1-4, TRPM8/CMR1) są aktywowane chemicznymi substancjami drażniącymi, np.: kapsaicyną, formaliną, kanabinoidami, czosnkiem (allicyna), bradykininą. TRPV-1 występują w ok. 50% neuronów nocycytywnych. Dodatkowo ekspresja TRPV-1 łącznie z TRPA1 dotyczy 25-30% neuronów nocycytywnych, które są aktywowane drażniącymi gazami. Drażniące AW desfluran i izofluran w stężeniach stosowanych klinicznie aktywują i uwrażliwiają receptor TRPA1, główny receptor kanałów jonowych układu nocycytywne. Dodatkowo w stanach zapalnych, endogenne mediatory zapalne aktywują te receptory. Te obserwacje mogą tłumaczyć dlaczego drażniące AW mogą wywierać działanie pronocycytywne w czasie lub po operacji.

Neurogenne reakcje zapalne są większe u zwierząt znieczulanych drażniącymi AW (izofluranem i desfluranem) niż anestetykami nie drażniącymi (sewoflura-

lead to central sensitization - a form of pain plasticity - ultimately producing a medium- to long-lasting facilitation of nociceptive processing in the spinal cord. Thus, through these TRPA1-dependent mechanisms, pungent VGAs could produce greater postsurgical pain and inflammation than nonpungent VGAs [3]. However, anaesthetic-evoked nociception and contribution to postoperative pain was not confirmed clinically.

Two recent prospective, double-blind, randomized studies published by Fassoulaki *et al* [4,5] assessed morphine consumption during the first 48 hours after abdominal hysterectomy in patients anaesthetized with two different VGAs, sevoflurane [4] and desflurane [5]. We decided to compare the postoperative morphine consumptions in patients anaesthetized with different VGAs, randomized to two control groups of both studies.

Considering the length of surgery with sevoflurane and desflurane anaesthesia (109 ± 27 vs. 109 ± 26.5 min), the different induction agents of anaesthesia used in both studies (fentanyl with thiopentone [4] and propofol with morphine [5]) could not affect the postoperative morphine consumption. The other patient characteristics in both control groups anaesthetized with sevoflurane [4] and desflurane [5] (mean \pm SD) did not differ in age (42 ± 6.2 vs. 40 ± 7.3 yr), height (164 ± 6.0 vs. 163 ± 5.0 cm) or body weight (65 ± 6.5 vs. 63 ± 9.0 kg).

To maintain anaesthesia, sevoflurane [4] and desflurane [5] were administered in 50% oxygen and nitrous oxide mixture. Inspired and end-tidal concentrations were measured, and inspired concentrations of both VAGs were adjusted to maintain BIS values between 40 and 50. Anaesthesia was titrated using BIS to expose all patients to similar anaesthetic effects and probably exhibited similar levels of consciousness at the end of surgery.

Comparing results of the two studies [4,5] we found that the consumption of morphine in PCA after 2, 4, 8, 24 and 48 hours following abdominal hysterectomy was significantly higher in patients anaesthetized with desflurane than with sevoflurane (Table 1.). These observations suggest that desflurane anaesthesia may be responsible for higher consumption of morphine in the postoperative period after abdominal hysterectomy, and also probably for higher pain scores than sevoflurane anaesthesia.

In the latest prospective, blind, randomized

study [3]. Dodatkowo zwiększona aktywność neuronów nocyceptywnych może prowadzić do centralnej sensytyzacji – formy neuralnej plastyczności bólowej w rdzeniu kręgowym – odpowiadającej za ból utrzymujący się długo lub ból przewlekły. W związku z tym poprzez zależny od TRPA1 mechanizm, drażniące AW mogą nasilać ból pooperacyjny oraz reakcje zapalne w dużo większym zakresie niż AW niedrażniące [3]. Jednakże wywołane przez anestetyki zwiększone reakcje bólowe oraz ich znaczenie dla większego bólu pooperacyjnego nie zostały potwierdzone klinicznie.

W ostatnich dwóch prospektywnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach (RCT) opublikowanych przez Fassoulakiego i wsp. [4,5] oceniano zapotrzebowanie na morfinę, podawaną dożylnie metodą PCA, w czasie pierwszych 48 godzin po brzusznej histerektomii przez pacjentki znieczulane dwoma różnymi AW sewofluranem [4] i desfluranem [5].

Biorąc pod uwagę długi średni czas trwania znieczulenia przy stosowaniu sewofluranu i desfluranu (109 ± 27 vs. 109 ± 26.5 min), porównując dwie grupy kontrolne w obydwu badaniach wydaje się mało prawdopodobne, żeby różne środki anestetyczne stosowane w indukcji do znieczulenia w obu badaniach (fentanyl z tiopentalem [4] i propofol z morfiną [5]) mogły mieć wpływ na pooperacyjne zapotrzebowanie na morfinę w PCA w ciągu 48 godzin po operacji. Także inne dane demograficzne pacjentek znieczulanych sewofluranem [4] i desfluranem [5] (średnia \pm SD) takie jak: wiek (42 ± 6.2 vs. 40 ± 7.3 lat), wzrost ($164 \pm 6,0$ vs $163 \pm 5,0$ cm) i masa ciała ($65 \pm 6,5$ vs $63 \pm 9,0$ kg) nie różniły się między sobą.

W celu podtrzymania znieczulenia stosowano dodatkowo w grupie otrzymującej sewofluran [4] i desfluran [5] 50% mieszaninę podtlenu azotu z tlenem. Monitorowano także wdechowe oraz końcowo wydechowe stężenie obydwu anestetyków tak, aby utrzymać wartość indeksu BIS pomiędzy 40 a 50 w celu optymalizacji efektu działania anestetyków oraz prawdopodobnie porównywalnego poziomu odzyskania świadomości pod koniec zabiegu operacyjnego.

Porównując wyniki obydwu badań [4,5] stwierdziliśmy, że zapotrzebowanie na morfinę w PCA po 2, 4, 8, 24, 48 godzinach po brzusznej histerektomii było istotnie statystycznie większe u pacjentów znieczulanych desfluranem w porównaniu do sewofluranu (Tabela 1.). Te obserwacje sugerują, że znieczulenie desfluranem może być odpowiedzialne za większe zużycie morfiny w okresie pooperacyjnym po brzusznej histerektomii

Table 1. Cumulative morphine consumption (mg; mean \pm SD) during 48 postoperative hours after abdominal hysterectomy in the control groups of patients anaesthetized with sevoflurane [4] and desflurane [5]

Time (h)	2	4	8	24	48
Sevoflurane [4] (n=28)	9.7 \pm 3.5	13.4 \pm 5.1	16.9 \pm 6.3	25.7 \pm 11.2	35.0 \pm 15.7
Desflurane [5] (n=24)	15.0 \pm 5.7	20.0 \pm 6.8	23.0 \pm 7.7	35.0 \pm 13.8	50.0 \pm 20.5
p*	0.0003	0.0003	0.0034	0.0114	0.0055

*Unpaired t-test; sevoflurane vs desflurane

study Fassoulaki et al [6] did not observe significant differences in cumulative morphine consumption and pain intensity during 24 postoperative hours among the patients anaesthetised with sevoflurane and desflurane.

The morphine consumption (mg; mean \pm SD) during 24 h after abdominal gynaecological surgery in patients anaesthetized with sevoflurane did not differ in both studies [4,6], 25.7 \pm 11.2 vs. 28 \pm 13.8 respectively. However morphine consumption in patients anaesthetized with desflurane was significantly lower in the last study [6] as compared to previous one [5], 25 \pm 11.7 vs. 35 \pm 13.8 (p=0.006). The following differences are between both studies. In the latest study [6] types of surgery were not homogenous (half myomectomies and half hysterectomies) contrary to previous studies (only hysterectomies) [4,5]. The less invasive myomectomies vs. more invasive hysterectomies may have theoretically required different concentrations of VGAs. Additionally paracetamol (1200 mg IV) was given to all patients during surgery and the higher inspired concentration of nitrous oxide (70%) was used in anaesthesia [6]. Both factors may have sparing effect on the used concentrations of VGAs.

We think that further prospective, double-blind and randomized studies are needed to compare the effect of anaesthesia with sevoflurane and desflurane on pain scores and consumption of morphine in the postoperative period after more homogenous types of surgery.

Correspondence address:

Krzysztof Przesmycki
Second Department of Anaesthesiology
and Intensive Therapy
Medical University in Lublin, SPSK nr 1
Staszica 16; 20-081 Lublin, Poland
Phone: +48 81 5322713; Fax: +48 81 5349712;
E-mail: anest2@am.lublin.pl

i również prawdopodobnie za większą intensywność bólu w porównaniu do znieczulenia sewofluranem.

W ostatnim badaniu RCT Fassoulaki i wsp. [6] nie obserwowali istotnych różnic w zapotrzebowaniu na morfinę w PCA w okresie 24 godzin po operacjach ginekologicznych oraz w intensywności bólu u pacjentek znieczulanych sewofluranem i desfluranem.

Łączne zapotrzebowanie na morfinę (mg; średnie \pm SD) w czasie 24 godz. po brzusznych operacjach ginekologicznych u pacjentek znieczulanych sewofluranem nie różniło w dwóch badaniach [4,6], odpowiednio 25,7 \pm 11,2 i 28 \pm 13,8. Natomiast, zapotrzebowanie na morfinę u pacjentek znieczulanych desfluranem było istotnie statystycznie mniejsze w ostatnim badaniu [6] w porównaniu do wyników wcześniejszych [5], odpowiednio 25 \pm 11,7 i 35 \pm 13,8 (p=0,006). Pomiędzy badaniami wcześniejszymi [4,5] i ostatnim [6] występują istotne różnice. W ostatnim badaniu [6] rodzaje operacji ginekologicznych nie są jednorodne (połowę stanowią miomektomie i połowę histerektomie) natomiast w badaniach wcześniejszych [4,5] oceniano tylko histerektomie. Operacje mniej inwazyjne, czyli miomektomie w porównaniu do histerektomii, mogą teoretycznie wymagać stosowania mniejszych stężeń AW. Dodatkowo, w ostatnich badaniach w czasie znieczulenia stosowano paracetamol (1200 mg IV) oraz większe stężenia podtlenku azotu (70%) w czasie znieczulenia [6]. Oba te czynniki mogą zmniejszać stosowane stężenia AW.

Aby potwierdzić te spostrzeżenia konieczne są dalsze prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania, oceniające różnice w intensywności ostrego bólu pooperacyjnego, zapotrzebowania na morfinę oraz częstości występowania pooperacyjnego bólu przewlekłego, u pacjentów znieczulanych desfluranem i sewofluranem po jednym rodzaju operacji.

References

1. Zhang Y, Eger EI, II, Dutton RC, et al. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2000; 91: 462–6.
2. Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, et al. Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth* 1993; 70: 684–6.
3. Matta JA, Cornett PM, Miyares RL, et al. General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 8784-9.
4. Fassoulaki A, Stamatakis E, Petropoulos G et al. Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 136-41.
5. Fassoulaki A, Melemini A, Stamatakis E, et al. A combination of gabapentin and local anaesthetics attenuates acute and late pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 521-8.
6. Fassoulaki A, Melemini A, Paraskeva A, et al. Postoperative pain and analgesic requirements after anesthesia with sevoflurane, desflurane or propofol. *Anesth Analg* 2008; 107: 1715-9.