

Hipoalbuminemija in pooperativni zapleti pri bolnikih, operiranih zaradi tumorja v trebuhu

Ksenija Mahkovic Hergouth in Lidija Kompan

Povzetek

Serumska hipoalbuminemija je pogosta pri kritično bolnih in pri bolnikih po večjih operacijah. Nastane zlasti zaradi povečanega prehajanja albuminov v zunajžilni prostor. Hipoalbuminemija je slab prognostični znak. V večini raziskav niso ugotovili, da bi zdravljenje s humanimi albumini zmanjšalo obolevnost in umrljivost bolnikov. Kljub tem dognanjem še ni širokega soglasja o opustitvi zdravljenja s humanimi albumini, čeprav se je njihova uporaba v zadnjih letih zelo zmanjšala. V naši retrospektivni raziskavi smo želeli ugotoviti, kako se spremenijo serumske koncentracije albuminov po operacijah v trebuhu in kako na koncentracijo albuminov vpliva perioperativno nadomeščanje albuminov. Primerjali smo tudi pooperativne zaplete pri bolnikih, ki so dobivali humane albumine, s tistimi, ki jih niso, ter čas zdravljenja na intenzivnem oddelku.

V raziskavo je bilo vključenih 76 bolnikov, razdeljenih v dve skupini glede na zdravljenje z albumini. Pri vseh bolnikih smo ugotovili, da se je glede na predoperativne vrednosti serumska koncentracija albuminov po operaciji statistično zelo značilno zmanjšala, toda v skupini brez nadomeščanja albuminov je bilo zmanjšanje večje. Te razlike med skupinama pa v 2. tednu po operaciji skoraj ni bilo več. Ugotovili smo tudi, da so se serumski albumini bolj zmanjšali pri daljših operacijah. Med skupinama ni bilo razlik v številu pooperativnih zapletov, prav tako tudi ne v dolžini zdravljenja na intenzivnem oddelku.

Uvod

Albumini so najštevilnejše krvne beljakovine, ki so pomemben zunajcelični pufrski sistem in imajo veliko vlogo pri vzdrževanju plazemskega onkotskega tlaka, pri vezavi in transportu snovi v krvi in delujejo kot antioksidanti. Pri zdravem človeku so v plazmi prisotni v večji koncentraciji (35–40 g/l) kot v zunajžilnem prostoru, zato iz znotrajžilnega v zunajžilni prostor v majhnem obsegu neprestano prehajajo. To imenujemo tudi TER (transcapillary escape rate), ki pa ne presega 5 % vseh serumskih albuminov na uro.

Pri obsežnih škodljivih dogodkih (huda poškodba, sepsa, obsežna operacija, masivna transfuzija, šokovno stanje, napredovala maligna bolezen ...) oz. na splošno pri kritično bolnih pa se koncentracija serumskih albuminov zelo zmanjša v kratkem času, ker se prek aktiviranja endotela poveča prepustnost kapilar za albumine in vodo. S tem se poveča tudi prehajanje albuminov in vode v zunajžilni prostor (1, 2), kar je odraz systemskega vnetnega odziva na škodljivi dogodek. Ta mehanizem povečanja TER je najpomembnejši dejavnik akutnega zmanjšanja serumske koncentracije albuminov (3, 4).

Ker je zmanjšana serumska koncentracija albuminov slab prognostični znak, povezan z večjo obolevnostjo in umrljivostjo, so poskušali bolnikom z infuzijami humanih albuminov (HA) bolj ali manj uspešno nadomeščati albumine. Dosedanje raziskave pa niso dokazale pozitivnega učinka HA na zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti bolnikov (5,6). Po metaanalizi iz leta 1998 je bila smrtnost pri bolnikih, ki so dobivali HA, celo večja kot pri tistih, ki jih niso dobivali (7). Obsežna dvojno slepa randomizirana raziskava na 6997 bolnikih (študija SAFE) iz leta 2004 pa je pokazala, da je 5-odstotna raztopina HA pri kritično bolnih enako varna kot fiziološka raztopina (8).

V naši raziskavi smo pri bolnikih, operiranih zaradi tumorja v trebuhu, želeli ugotoviti, kako operativni poseg v trebuhu vpliva na pooperativno serumsko koncentracijo albuminov in ali je bila pri bolnikih, ki perioperativno kljub hipoalbuminemiji niso dobivali HA, pomembna razlika v pooperativni obolevnosti v primerjavi z bolniki, ki so HA dobivali.

Bolniki in metode

V retrospektivno raziskavo smo vključili skupno 76 bolnikov po načrtovanem operativnem posegu v trebuhu. Bili so starejši od 18 let, operirani pa so bili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v dveh časovnih obdobjih, ki sta se razlikovali po terapevtskem pristopu k hipoalbuminemiji. V časovno zgodnejši skupini so bolniki rutinsko dobivali HA med operacijo in po njej, v skupini iz poznejšega obdobja pa bolniki ne glede na hipoalbuminemijo niso več dobivali HA. Skupini se nista razlikovali po tipih operacij v trebuhu niti po ostalem perioperativnem terapevtskem postopku.

Iz bolniške dokumentacije smo pridobili podatke: o predoperativnem zdravstvenem stanju bolnikov (ocena ASA od 1 do 5, pri čemer je bolnik ASA1 najbolj zdrav), o diagnozi bolezni, o vrsti in trajanju operacije ter izgubi krvi med operacijo, predoperativno in tri pooperativne vrednosti albuminov, količino HA v perioperativnem obdobju ter količino kristaloidnih in koloidnih infuzij med operacijo. Iskali pa smo še število in vrste pooperativnih zapletov (kirurške zaplete, okužbe, srčno-žilne zaplete, poslabšanje delovanja organov, zlasti ledvic in pljuč, tromboembolične zaplete in stresne želodčne razjede) ter število dni na intenzivnem oddelku. Za statistično analizo rezultatov smo uporabili statistični paket Analyse-it v programu Excel za Windows XP professional. Razliko smo imeli za verjetno značilno, če je bil p od 0,05 do 0,01(*), za značilno, če je bil p manjši kot 0,01(**), in za zelo značilno, če je bil p manjši kot 0,001 (***)

Rezultati

76 zaporedno vključenih bolnikov je bilo glede na čas zdravljenja razdeljeno v 2 skupini po 38 bolnikov.

V **skupini 1** je bilo 38 bolnikov, operiranih leta 1998. V perioperativnem obdobju so po presoji lečечеlega zdravnika zaradi hipoalbuminemije rutinsko dobivali HA. Izmed njih je bilo 15 bolnikov operiranih zaradi karcinoma debelega črevesja ali želodca, 16 bolnikov zaradi retroperitonealnih malignih mezenhimskih tumorjev ter 7 bolnic zaradi recidivnih ginekoloških malignih tumorjev.

V **skupini 2** je bilo 38 bolnikov, operiranih leta 2001. Kljub hipoalbuminemiji niso dobivali HA, ker smo na podlagi literature spremenili smernice zdravljenja s HA. V tej skupini je bilo 14 bolnikov operiranih zaradi karcinoma debelega črevesja ali želodca, 22 bolnikov zaradi retroperitonealnih malignih mezenhimskih tumorjev ter 2 bolnici zaradi recidivnih malignih ginekoloških tumorjev.

Dva bolnika sta med pooperativnim zdravljenjem umrla, v vsaki skupini eden. Skupini se nista razlikovali po starosti in predoperativni ASA oceni bolnikov, prav tako ne po povprečnem trajanju operacije, izgubi krvi med operacijo ali količini prejetih infuzij. Tudi v predoperativni serumski koncentraciji albuminov med skupinama ni bilo razlik (tabela 1).

Spremenljivka	Skupina 1 N = 38	Skupina 2 N = 38	p (t-test)
Starost (leta)	52,4 ± 13,7	56,5 ± 15,3	0,11
Spol M/Ž	18/20	21/17	
Klasifikacija ASA	1,9 ± 0,7	2,0 ± 0,9	0,20
Čas trajanja operacije (ure)	5,9 ± 3,2	6,1 ± 2,2	0,39
Količina izgubljene krvi (l)	3,3 ± 6,9	2,0 ± 2,6	0,14
Količina kristaloidov med op. (l)	5,3 ± 3,0	4,5 ± 2,0	0,08
Količina koloidov med op. (l)	0,5 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,11
Albumini pred operacijo (mg/l)	39,0 ± 4,5	38,1 ± 7,1	0,25

Vrednosti spremenljivk so prikazane kot aritmetična sredina ± standardni odklon ali s frekvenco.
 N = število bolnikov, M/Ž = moški/ženske
 Klasifikacija ASA = klasifikacija American Society of Anesthesiologists je točkovni sistem za predoperativno oceno splošnega zdravstvenega stanja bolnika v vrednosti od 1 do 5 (1 je najboljši bolnik).

Tabela 1. Demografske značilnosti bolnikov.

Serumske koncentracije albuminov po operaciji

V obeh skupinah smo ugotovili, da se je glede na predoperativne vrednosti koncentracija albuminov po operaciji statistično zelo značilno zmanjšala ($p < 0,001$ za vse tri pooperativne vrednosti) (tabela 2).

Čeprav je skupina 1 po presoji lečечеlega zdravnika perioperativno dobivala HA, je bilo v obeh skupinah zmanjšanje podobno statistično značilno (v skupini 1 je vsak bolnik v povprečju prejel 458,06 ml ± 355,69 ml 20-odstotne raztopine HA, v skupini 2 pa nič).

	Albumini pred operacijo (mg/l)	Albumini 1.–2. dan po operaciji	Albumini 3.–5. dan po operaciji	Alb po 6. dnevu po operaciji
Skupina 1	39,0 ± 4,5	28,8 ± 3,8***	31,1 ± 3,5***	32,1 ± 3,6***
Skupina 2	38,1 ± 7,2	23,8 ± 4,1***	25,8 ± 3,3***	30,2 ± 5,1***

Vrednosti spremenljivk so prikazane kot aritmetična sredina ± standardni odklon.
 *** Statistično zelo značilna razlika ($p < 0,001$) glede na predoperativne vrednosti.

Tabela 2. Serumski albumini v skupini 1 in skupini 2 pred operacijo in po njej.

Primerjava skupin, ki je prikazana v tabeli 3, pa je pokazala, da je bila v skupini 2, ki perioperativno ni dobivala HA, serumska koncentracija albuminov po operaciji manjša kot v skupini 1, ki je dobivala albumine. V koncentraciji albuminov 1. in 2. dan ter od 3. do 5. dneva po operaciji je bila razlika med skupinama statistično zelo značilna, po 6. dnevu pa sta bili razliki v koncentraciji albuminov med skupinama dosti manjši, a še vedno značilno različni ($p < 0,03$).

	Skupina 1	Skupina 2	Vrednost p
Albumini pred operacijo (mg/l)	39,0 ± 4,5	38,1 ± 7,2	0,25
Albumini 1.–2. dan po operaciji	28,8 ± 3,8	23,8 ± 4,1	1,7.10 ⁻⁷ ***
Albumini 3.–5. dan po operaciji	31,1 ± 3,5	25,8 ± 3,3	1,3.10 ⁻⁹ ***
Albumini po 6. dnevu po operaciji	32,1 ± 3,6	30,2 ± 5,1	0,03*

Vrednosti spremenljivk so prikazane kot aritmetična sredina ± standardni odklon.
 *** Pomeni statistično zelo značilno razliko ($p < 0,001$).
 * Pomeni verjetno statistično značilno razliko ($p < 0,05$).

Tabela 3. Primerjava serumskih koncentracij albuminov med skupinama pred operacijo in po njej

Ugotovili smo tudi, da se je v skupini 2 (ki ni dobivala HA) koncentracija albuminov bolj zmanjšala pri daljših operacijah. Negativna povezanost med pooperativno koncentracijo serumskih albuminov in trajanjem operacije je bila statistično značilna 1. in 2. dan po operaciji ($r = -0,44$, $p = 0,008$) ter tudi še od 3. do 5. dneva po operaciji ($r = -0,51$, $p = 0,0017$) (graf 1 in 2). Te povezanosti pa nismo našli v skupini 1, ki je dobivala HA.

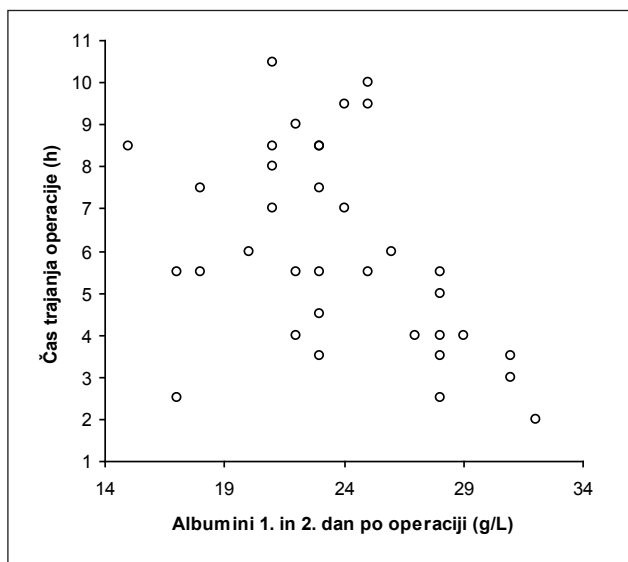
Nismo pa ugotovili statistično značilne povezanosti med pooperativno serumsko koncentracijo albuminov in količino izgubljene krvi med operacijo ($r = -0,28$, $p = 0,09$) v skupini 2, prav tako ne povezanosti med pooperativno serumsko koncentracijo albuminov in količino kristaloidnih infuzij ($r = 0,03$, $p = 0,85$).

Čas zdravljenja na intenzivnem oddelku

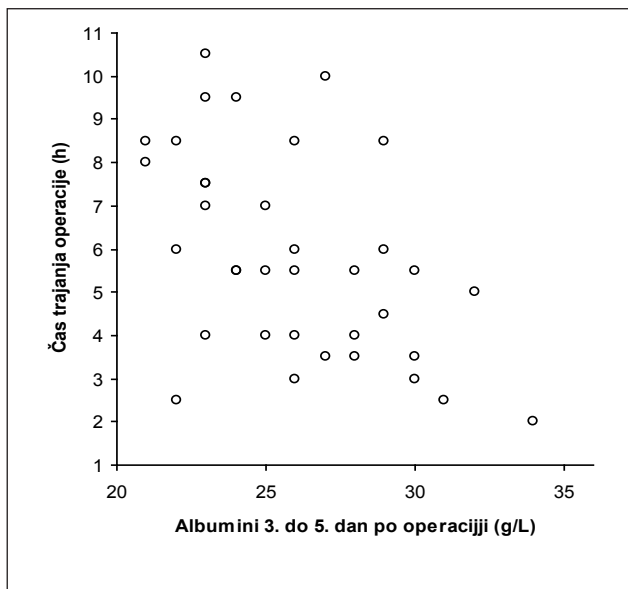
V skupini 2, ki ni bila zdravljena z albumini, je bil čas hospitalizacije na intenzivnem oddelku v povprečju nekoliko krajši (12,47 ± 6,14 dneva) kot v skupini 1 (13,89 ± 10,20 dneva), vendar razlika ni bila statistično značilna ($p < 0,23$).

Pooperativni zapleti

V skupini 1 je bilo skupno 29 pooperativnih zapletov. Največ, dvajset, bolnikov je imelo okužbo, od drugih zapletov pa so



Graf 1. Povezava med koncentracijo albuminov 1.–2. dan po operaciji in trajanjem operacije v skupini 2. Pearsonov korelacijski koeficient $r = -0,44$, vrednost $**p = 0,008$, statistično značilen.



Graf 2. Povezava med koncentracijo albuminov 3.–5. dan po operaciji in trajanjem operacije v skupini 2. Pearsonov korelacijski koeficient $r = -0,51$, vrednost $**p = 0,0017$, statistično značilen.

štirje bolniki imeli srčno-žilni zaplet, trije prehodno slabše delovanje organov, en bolnik je imel trombembolični dogodek, eden pa je v perioperativnem obdobju umrl. V tej skupini nismo ugotovili niti kirurškega zapleta niti stresne želodčne razjede.

V skupini 2 je bilo skupno 31 pooperativnih zapletov. Od tega je imelo 15 bolnikov po operaciji okužbo, pet srčno-žilni zaplet, pri treh bolnikih smo ugotovili slabše delovanje organov in pri treh trombembolični dogodek. Dva bolnika sta imela kirurški zaplet in dva stresno želodčno razjedo, eden pa je v perioperativnem obdobju umrl.

Število pooperativnih zapletov se med skupinama statistično ni razlikovalo niti v skupnem številu ($p < 0,52$) niti po posameznih vrstah zapletov. Tako med skupinama ni bilo statistično značilne razlike pri kirurških zapletih ($p = 0,49$), okužbah ($p < 0,35$), srčno-žilnih zapletih ($p < 1,0$), odlovedih organov ($p < 0,67$), trombemboličnih zapletih ($p < 0,26$), stresnih želodčnih razjedah ($p = 0,49$) in smrtnosti ($p < 0,47$).

Razprava

Akutna hipoalbuminemija nastane zaradi povečane sistemske prepustnosti kapilar pri sistemskem vnetnem odzivu in dovolj obsežno poškodbo ali obolenje in je pogosta tudi po kirurški poškodbi tkiva zaradi operacije (1). Pri klinično izraženem sindromu povečane prepustnosti kapilar lahko poleg hipoalbuminemije opazimo še prebitek tekočin, vidne edeme in mikroalbuminurijo (4). Zaradi povečanega kapilarne prepuščanja vode in albuminov nastajajo intersticijski edemi tkiv, zato sta zmanjšani tkivna preskrba s kisikom in poraba kisika, zaradi česar se lahko poslabšajo funkcije organov in nastanejo pooperativni zapleti (4,9).

V študiji smo ugotovili, da se pri kirurških bolnikih po operaciji v trebuhu serumska koncentracija albuminov v kratkem času pomembno zmanjša ne glede na nadomeščanje s HA, kar potrjuje nastanek sindroma povečane kapilarne prepustnosti po operaciji v trebušni votlini. Naši rezultati so skladni tudi z navedki v literaturi, da se koncentracija albuminov po kirurškem posegu bolj zmanjša pri tistih bolnikih, ki perioperativno ne dobijo HA, kot pri tistih, ki jih dobijo (4, 10, 11). Z uspešnim okrevanjem po operaciji se serumska koncentracija albuminov postopno povečuje, saj se prepustnost kapilar z izzvenevanjem sistemskega vnetja normalizira, albumini pa se iz zunajžilnega prostora z limfo vračajo v žilni prostor (10), kar se je izkazalo tudi v naši raziskavi, saj se je v 2. tednu po operaciji razlika v koncentraciji albuminov med skupino, zdravljeno s HA, in skupino brez zdravljenja s HA zmanjšala. Zato je serumska koncentracija albuminov predvsem nespecifičen kazalec resnosti bolnikovega stanja ter obsega sistemskega vnetnega odziva (11).

Povečana prepustnost kapilar se začne že v nekaj urah od začetka kirurške lezije, obseg in trajanje povečane kapilarne prepustnosti ter sistemskega vnetnega odziva pa je v sozamerju z velikostjo kirurškega posega oz. poškodbe (12). Ugotovili smo tudi, da je zmanjšanje serumske koncentracije albuminov negativno povezano z dolžino operativnega posega, saj je bila koncentracija albuminov po operaciji manjša pri daljših operacijah v trebuhu. Verjetno se s trajanjem operativnega posega v večji meri razvije sindrom povečane prepustnosti kapilar in uhajanje albuminov iz žilja. Ob tem pa nismo dokazali povezanosti koncentracije albuminov s količino transfuzij eritrocitov ali količino infundiranih kristaloidnih raztopin, kar pomeni, da padec koncentracije albuminov ni posledica razredčenja albuminov v plazmi.

V raziskavi smo ugotovili enako pooperativno obolevnost pri obeh skupinah bolnikov glede števila in glede vrste pooperativnih zapletov, čeprav je ena skupina ob hipoalbuminemiji dobivala HA, druga pa ne. Podobne ugotovitve navaja Goloub s sodelavci v raziskavi o učinkovitosti nadomeščanja HA pri kirurških kritično bolnih bolnikih, ko prav tako niso ugotavljali razlik v pogostosti pooperativnih zapletov, če so albumine nadomeščali ali ne (13). Tudi več drugih raziskav na kirurških in kritično bolnih ni potrdilo ugodnega učinka

povečanja serumske koncentracije albuminov z dodajanjem HA na potek akutne bolezni, zaplete pri zdravljenju in smrtnost (14, 15). V naši raziskavi so bile najpogostejši zaplet okužbe. V skupini 2, ki ni dobivala HA, je bilo okužb celo nekoliko manj kot v skupini 1, vendar razlika ni bila značilna. Za okužbe so sicer dozretnejši bolniki s hipoalbuminemijo (16), vendar je dejavnik tveganja za pooperativne okužbe in druge zaplete predoperativna hipoalbuminemija (17). V zelo obsežni opazovalni raziskavi na več kot 54.000 kirurških bolnikov je bila predoperativna hipoalbuminemija najmočnejši napovedni dejavnik za pooperativne zaplete in umrljivost (18). Pri razponu predoperativne koncentracije albuminov od 46 g/l do 21 g/l se je eksponentno povečevala umrljivost od manj kot 1 % do 29 %, obolevnost pa od 10 % do 65 %. Zmanjšana predoperativna vrednost albuminov je bila še posebno dober napovedni dejavnik za hude okužbe in sepsa. Ker sta bili v naši raziskavi predoperativni koncentraciji albuminov v obeh skupinah podobni in v normalnem območju, med skupinama glede tega ni bilo razlik v tveganju za pooperativne zaplete. Tudi pri drugih vrstah zapletov, ki so bili redki, in v trajanju hospitalizacije na intenzivnem oddelku med skupinama v naši raziskavi ni bilo razlik. Tudi drugi avtorji niso ugotavljali razlik v pogostosti ledvične in dihalne odpovedi ter pljučnega edema pri bolnikih, ki so ali niso prejeli HA (19, 20). Za naše rezultate je pomembno, da v skupini brez HA ni bilo večjega deleža kirurških zapletov, saj je precej pogosto prepričanje, da hipoalbuminemija zavira celjenje ran. Vendar so proteini akutne faze vnetnega odgovora, kot so CRP, alfa 1 –antitripsin, ceruloplazmin, haptoglobin in fibrinogen, pomembnejši za celjenje ran kot albumini, zato se njihova sinteza v akutni fazi poveča, sinteza albuminov pa se pri hudi poškodbi nekoliko zmanjša (albumini so negativni proteini akutne faze) (14).

Sklep

Serumski albumini so pri zdravem človeku pomembni vzdrževalci homeostaze in znotrajžilnega volumna. Pri hudi akutni bolezni, kot je večji operativni poseg v trebuhu, pa so tudi in predvsem pomemben nespecifični pokazatelj bolnikovega splošnega stanja. Pri zdravljenju se je smiselno osredotočiti na izboljševanje bolnikovega stanja in ne na izboljševanje pokazatelja stanja, kar potrjuje tudi ta raziskava. Na lastnih rezultatih smo preverili, da je bila odločitev za opustitev zdravljenja s HA pri pooperativni hipoalbuminemiji pravilna, saj med bolniki po operaciji v trebuhu, ki jih nismo zdravili s HA, ni bilo večje obolevnosti in umrljivosti.

Viri

1. Fleck A, Raines C, Hawker F, Trotters J, Wallace PI, Ledingham IA. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 6: 781–4. (13)
2. Sun X, Iles M, Weissman C: Physiologic variables and fluid resuscitation in the postoperative care unit patient. *Crit Care Med* 1993; 21: 555–61. (14)
3. Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998; 53: 789–803. (4)
4. Gosling P. Prevention of post-traumatic clinical capillary leak syndrome. *J Trauma* 1999;1: 91–103. (15)
5. Nilsson E, Lamke LO, Liljedahl SO, Elfstrom K. Is albumin therapy worthwhile in surgery for colorectal cancer? *Acta Chir Scand* 1980; 146: 619–22. (52)
6. Grundmann R, Heistermann S. Postoperative albumin infusion therapy based on colloid osmotic pressure. *Arch Surg* 1985; 120: 911–5. (53)
7. Cochrane Injury Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systemic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998; 317: 235–40. (54)
8. SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247–56. (59)
9. Boldt J. The holy grail of volume resuscitation in the septic patient is...*Crit Care Med* 2006; 34: 248–51. (37).
10. Zetterstrom H, Hedstrand U. Albumin treatment following major surgery. Effects on plasma oncotic pressure, renal function and peripheral oedema. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25: 125–32. (40)
11. Soni N. Wonderful albumin? *Br Med J* 1995; 310: 887–8. (28)
12. Gosling P. Microalbuminuria: a marker of systemic disease. *Br J Hosp Med* 1995; 54: 285–90. (16)
13. Goloub R, Sorreno JJ, Cantu R, Nierman DM, Moideen A, Stein D. Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective randomised study. *Crit Care Med* 1994; 22: 613–9. (34)
14. Powanda MC, Moyer ED. Plasma proteins and wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 749–55. (31)
15. Brown RO, Bradley JE, Bekemeyer WB, Wayne Luther R. Effect of albumin kinetics occurring with major surgery. *JAMA* 1972; 222: 1255–61. (51)
16. Scott JD, Forrest A, Feuerstein S, Fitzpatrick P, Schentag JJ. Factors associated with postoperative infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(6): 347–51. (61)
17. D'Alessio D, DePalma RG, Healey NA, Henderson WG, Khuri SF, Kumbhani DJ, Mosca C. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; 242: 326–343. (63)
18. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity. *Arch Surg* 1999; 134: 36–42. (33)
19. Stockwell MA, Scott A, Day A, Riley B, Soni N. Colloid solutions in the critically ill, a randomised comparison of albumin and polygeline. 1. Outcome solutions in the critically ill. *Anaesthesia* 1992; 47: 3–6. (62)
20. Stockwell MA, Scott A, Day A, Riley B, Soni N. Colloid solutions in the critically ill, a randomised comparison of albumin and polygeline 2. serum albumin concentration and incidences of pulmonary oedema and acute renal failure. *Anaesthesia* 1992; 47: 7–9. (39)