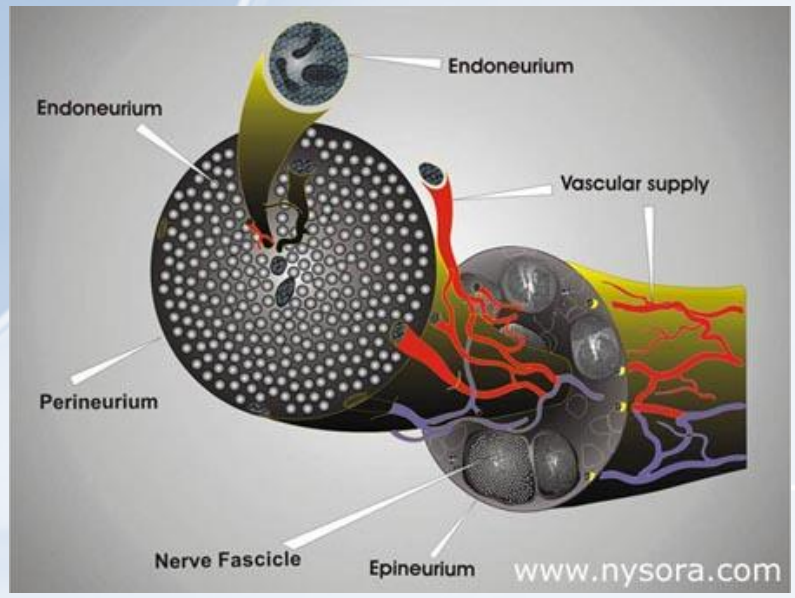
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΙ ΝΕΥΡΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ

ΣΥΝΟΔΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

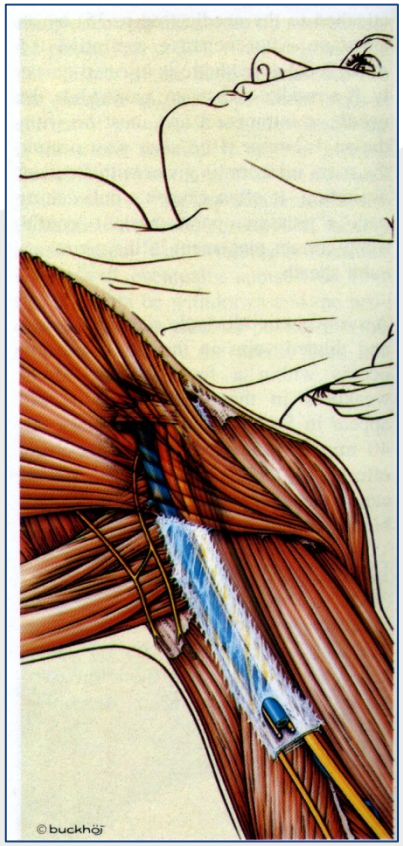


Ελένη Μόκα

Αναισθησιολόγος
Creta InterClinic Hospital
Ηράκλειο Κρήτης

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Στόχοι



- Αποτελεσματικότητα
- Επαναληψιμότητα
- Επιθυμητή Διάρκεια Δράσης

esra HELLAS
European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Does Continuous Peripheral Nerve Block Provide Superior Pain Control to Opioids? A Meta-Analysis

Jeffrey M. Richman, MD*, Spencer S. Liu, MD‡, Genevieve Courpas, BA*, Robert Wong, MD*, Andrew J. Rowlingson, BA*, John McGready, MS†, Seth R. Cohen, BS§, and Christopher L. Wu, MD*

*Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, †School of Public Health, The Johns Hopkins University; Baltimore, Maryland; ‡Department of Anesthesiology; Virginia Mason Medical Center University of Washington; Seattle, Washington; §Philadelphia College of Osteopathic Medicine; Philadelphia, Pennsylvania

(Anesth Analg 2006;102:248–57)

19 άρθρα, 603 ασθενείς

Περιφερικοί Αποκλεισμοί έναντι Αναλγησίας με Οπιοειδή

Καλύτερο Αναλγητικό Αποτέλεσμα

- Ανεξάρτητα Χρόνου
- Ανεξάρτητα θέσης Block

Λιγότερες Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Πλεονεκτήματα

Αποτελεσματική Αναισθησία

Επιτυχής Περιεγχειρητική Αναλγησία

Αντιμετώπιση Χρόνιου Πόνου

Richman JM et al. Anesth Analg, 2006

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Πλεονεκτήματα

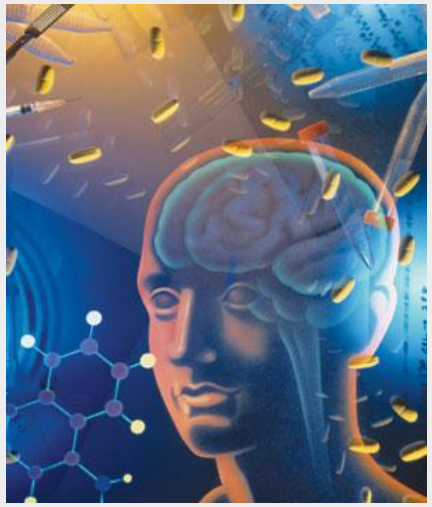
- Τεχνικές Συνεχούς Έγχυσης Αναλγητικών
  (Continuous Peripheral Nerve Blocks – CPNBs)
- Συγκρίσιμη Αποτελεσματικότητα με Επισκληρίδιο
  (επεμβάσεις κάτω άκρων)
- Προσαρμογή ανάλογα με ένταση κ διάρκεια πόνου
- Καταλληλότητα για αναλγησία οποιασδήποτε προέλευσης
- Ταχεία Ανάρρωση
- Χρησιμότητα στην Φυσιοθεραπεία και Αποκατάσταση
- Λιγότερες Ανεπιθύμητες Ενέργειες από Οπιοειδή Συστηματικά
- Αποφυγή Επιπλοκών
- Αποφυγή Επισκληρίδιου Αιματώματος – Αποστήματος

Richman JM et al. Anesth Analg, 2006

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί

Μειονεκτήματα – Περιορισμοί

- Εκλεκτικότητα ΜΟΝΟ για τις αισθητικές ίνες?
- Διαφορικός Αποκλεισμός?
- Ικανοποιητική Αναλγησία μετά από μεγάλες επεμβάσεις?
- CPNBs: Μυοτοξικότητα – Νευροτοξικότητα?



Padera R et al. Anesthesiology, 2008
Lavand' Homme P. ESRA Highlights, 2009

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Στο παρελθόν

Νεώτερα Τοπικά Αναισθητικά

- Πολύ καλύτερη επέκταση αποκλεισμού
- Πιο επιτυχής διαχωρισμός κινητικού και αισθητικού αποκλεισμού

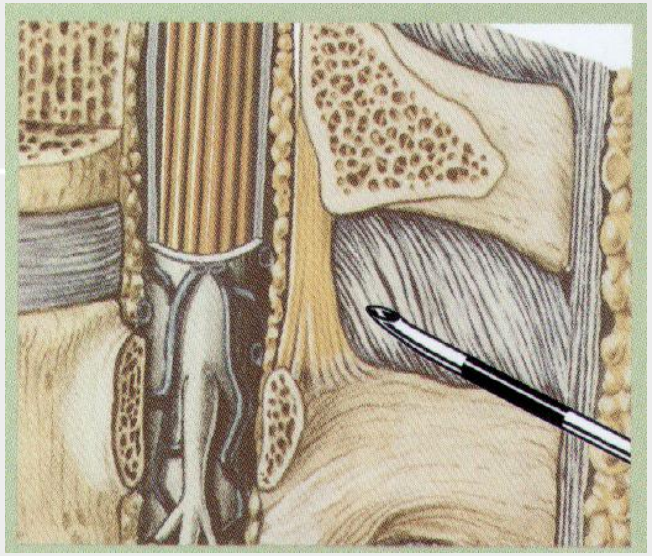
Forster JG, Rosenberg PH. Curr Opin Anaesthesiol, 2003

Grossi P, Urmey WF. Curr Opin Anaesthesiol, 2003

Lavand' Homme P. ESRA Highlights, 2009

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Στο Παρόν



ΣΥΝΟΔΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

2ο φάρμακο

που προστίθεται στο μίγμα ΤΑ

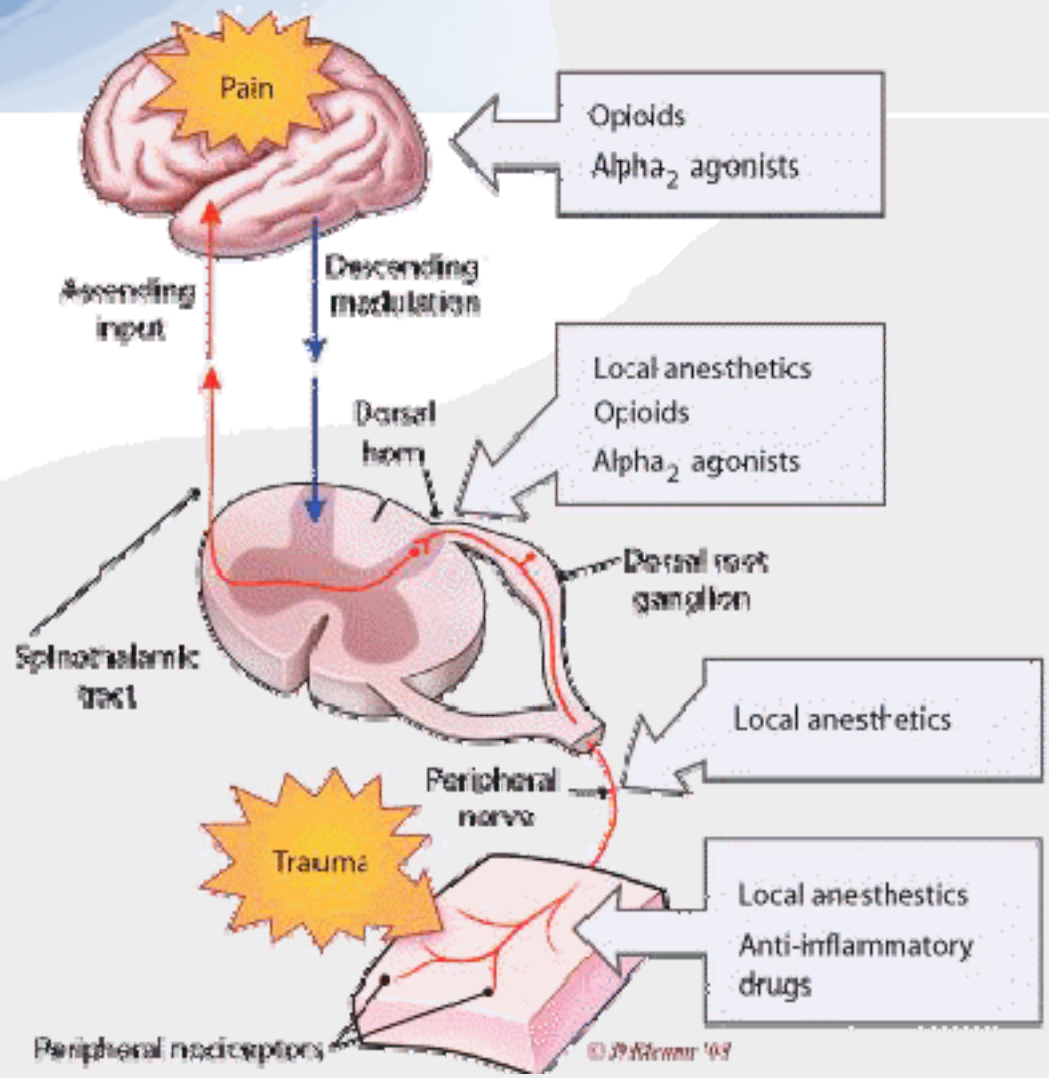
- ↓ αισθητικής διέγερσης στο ΚΝΣ
- ↓ εισόδου επώδυνων ερεθισμάτων στο ΝΜ
- ακόμα ταχύτερη ανάρρωση
- βελτιστοποίηση επιτυχούς αποτελέσματος RA
- Δευτερεύουσες θέσεις δράσης, διαφορετικές από στόχους ΤΑ

Forster JG, Rosenberg PH. Curr Opin Anaesthesiol, 2003

Grossi P, Allegri M. Curr Opin Anaesthesiol, 2005

Lavand' Homme P. ESRA Highlights, 2009

Providing Postoperative Pain Relief



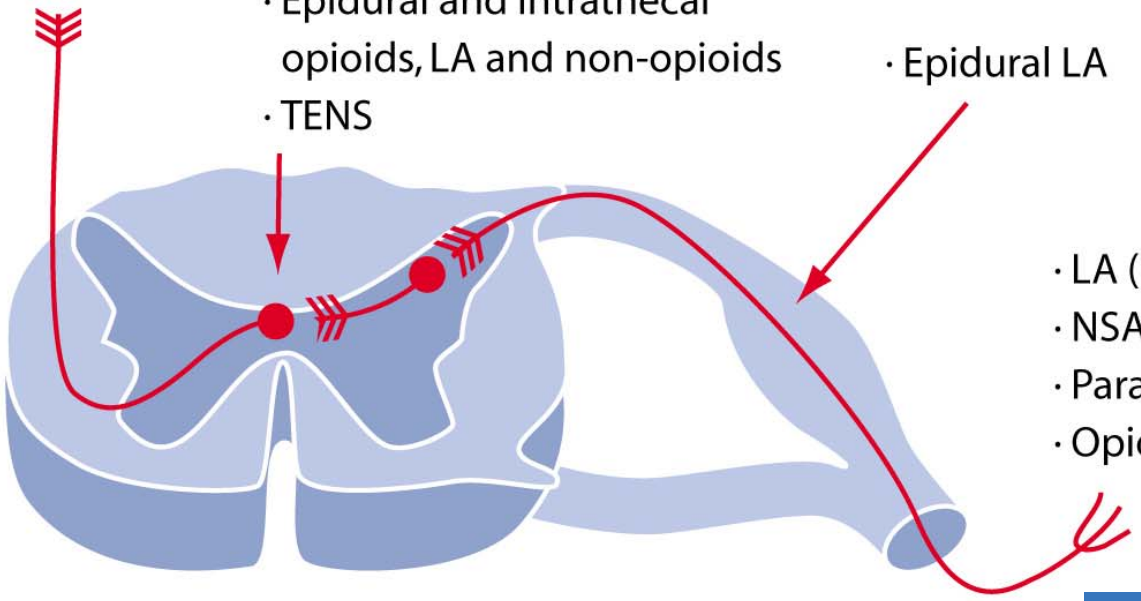
Functional pharmacological options for pain management

· Systemic opioids
· Psychological methods

CNS

· Epidural and intrathecal opioids, LA and non-opioids
· TENS

· Epidural LA

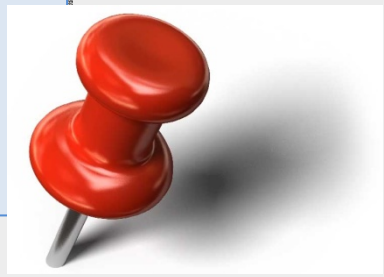


· LA (infiltration, PNB)
· NSAIDs
· Paracetamol
· Opioids

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Συνοδά Φάρμακα & Περιφερικοί Αποκλεισμοί Νεύρων

Ιδανικά Χαρακτηριστικά



- **Παράταση διάρκειας δράσης** των ΤΑ, οπιοειδών
- **↑ βάθους, διάρκειας SB** από τα ΤΑ κ οπιοειδή
- **Ενίσχυση αποτελεσματικότητας** περιφερικών αποκλεισμών
- Βελτίωση ποσοστού **επιτυχούς** περιοχικής αναισθησίας
- **↓ πιθανότητας** ανεπαρκούς αναλγησίας
- Καλύτερη **διαχείριση περιεγχειρητικού πόνου**
- Αποφυγή τοπικής **τοξικότητας**
- Αποτελεσματικότητα σχετιζόμενη με **τοπικό μηχανισμό δράσης**
- **Εκλεκτικότητα για αισθητικές ίνες**
- **Αναλγητικές Ιδιότητες**

esra HELLAS
European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Forster JG, Rosenberg PH. Curr Opin Anaesthesiol, 2003

Axelsson K, Gupta A. Curr Opin Anaesthesiol, 2009

Anaesthesia
Journal of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland

Anaesthesia, 2010, **65** (Suppl. 1), pages 22–37 doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06201.x

Local anaesthetics and adjuvants – future developments

M. D. Wiles[1] and M. H. Nathanson[2]

1 Lecturer, Division of Anaesthesia and Intensive Care, University of Nottingham, Queen's Medical Centre, Nottingham, UK

2 Consultant Anaesthetist, Nottingham University Hospitals NHS Trust, QMC Campus, Nottingham, UK

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Continuous peripheral nerve blocks: state of the art

Paolo Grossi[a] and Massimo Allegri[b]

Curr Opin Anaesthesiol 18:522–526. © 2005 Lippincott Williams & Wilkins.

Peripheral nerve blocks for anaesthesia and postoperative analgesia

Paolo Grossi[a] and William F. Urmey[b]

Curr Opin Anaesthesiol 16:493–501. © 2003 Lippincott Williams & Wilkins.

Local anaesthetic adjuvants: neuraxial versus peripheral nerve block

Kjell Axelsson[a] and Anil Gupta[a,b]

Current Opinion in Anaesthesiology 2009, 22:649–654

esra HELLAS
European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

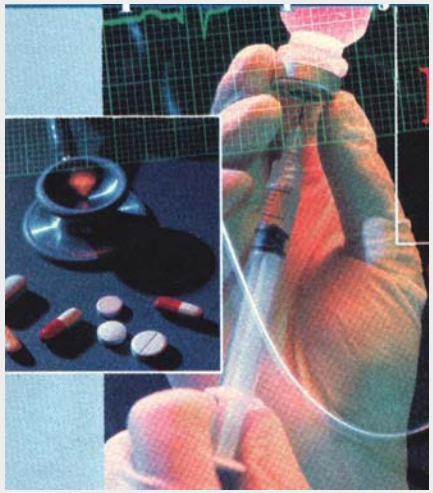
Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί

Συνοδά Φάρμακα

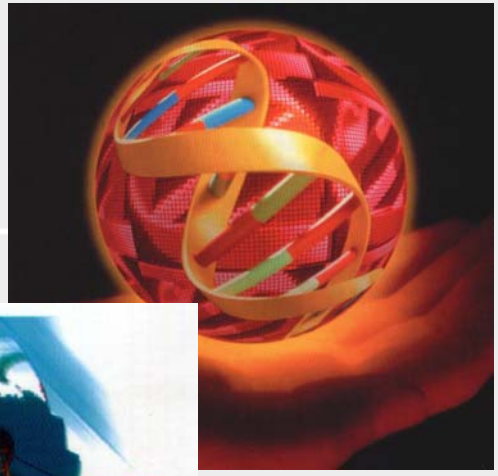
Forster JG, Rosenberg PH. Curr Opin Anaesthesiol, 2003

Axelsson K, Gupta A. Curr Opin Anaesthesiol, 2009

- **αγγειοσυσπαστικά** (επινεφρίνη)
- **Οπιοειδή, τραμαδόλη, βουπρενορφίνη**
- **α2 αδρενεργικοί αγωνιστές** (κλονιδίνη, δεξμετομιδίνη)
- **ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων** (κεταμίνη, μαγνήσιο)
- **αντιχολινεστερασικά** (νεοστιγμίνη)
- **ανταγωνιστές διαύλων Ca++** (βεραπαμίλη)
- **μιδαζολάμη**
- **δρομπεριδόλη**
- **ασπιρίνη**
- **κορτικοειδή**
- **μυοχαλαρωτικά**
- **NSAIDs**



Στο μέλλον



Συνοδά Φάρμακα

- Καλσιτονίνη
- Οκτρεοτίδιο
- Σωματοστατίνη
- Αδενοσίνη
- Νικοτίνη
- Ziconotide
- Αντιοξειδωτικές Ουσίες
- Σκευάσματα βραδείας απελευθέρωσης (λιποσώματα)

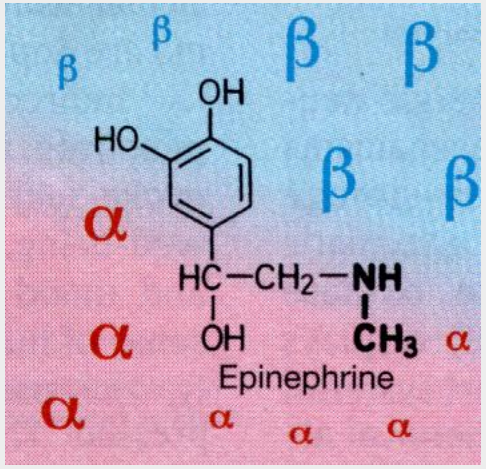
Forster JG, Rosenberg PH. Curr Opin Anaesthesiol, 2003

Axelsson K, Gupta A. Curr Opin Anaesthesiol, 2009

Αγγειοσυσπαστικά Φάρμακα

Επινεφρίνη

- για πολλά χρόνια: **μοναδικό συνοδό φάρμακο** στην RA
- **συχνή χρήση** ακόμα και σήμερα
- **κριτήριο αποκλεισμού ενδοφλέβιας έγχυσης ΤΑ**



Scott DB et al, 1972

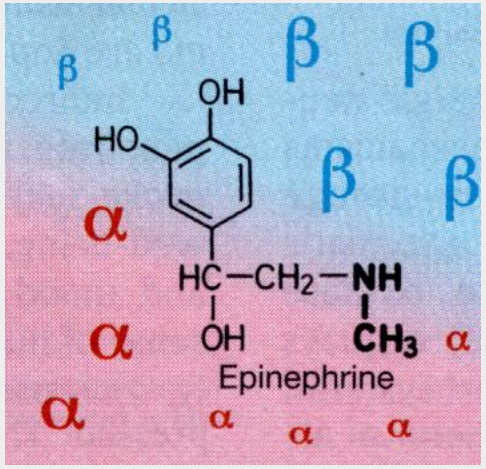
Forster JG et al, 2003

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Αγγειοσυσπαστικά Φάρμακα

Επινεφρίνη

- Προκαλεί **Τοπική Αγγειοσύσπαση**
- **↓ Ιστικής Αιματικής Ροής**
- **Βραδεία Κάθαρση ΤΑ** από στόχο δράσης φαρμάκου
- Μελέτες με **τεχνικές μικροδιάλυσης**



Scott DB et al, 1972

Bernards CM et al, 1999

Forster JG et al, 2003

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

REVIEW ARTICLE

Anesth Analg 2003;96:263–72

Continuous Plexus and Peripheral Nerve Blocks for Postoperative Analgesia

Spencer S. Liu, MD*†, and Francis V. Salinas, MD*

Departments of Anesthesiology, *Virginia Mason Medical Center; and †University of Washington, Seattle, Washington

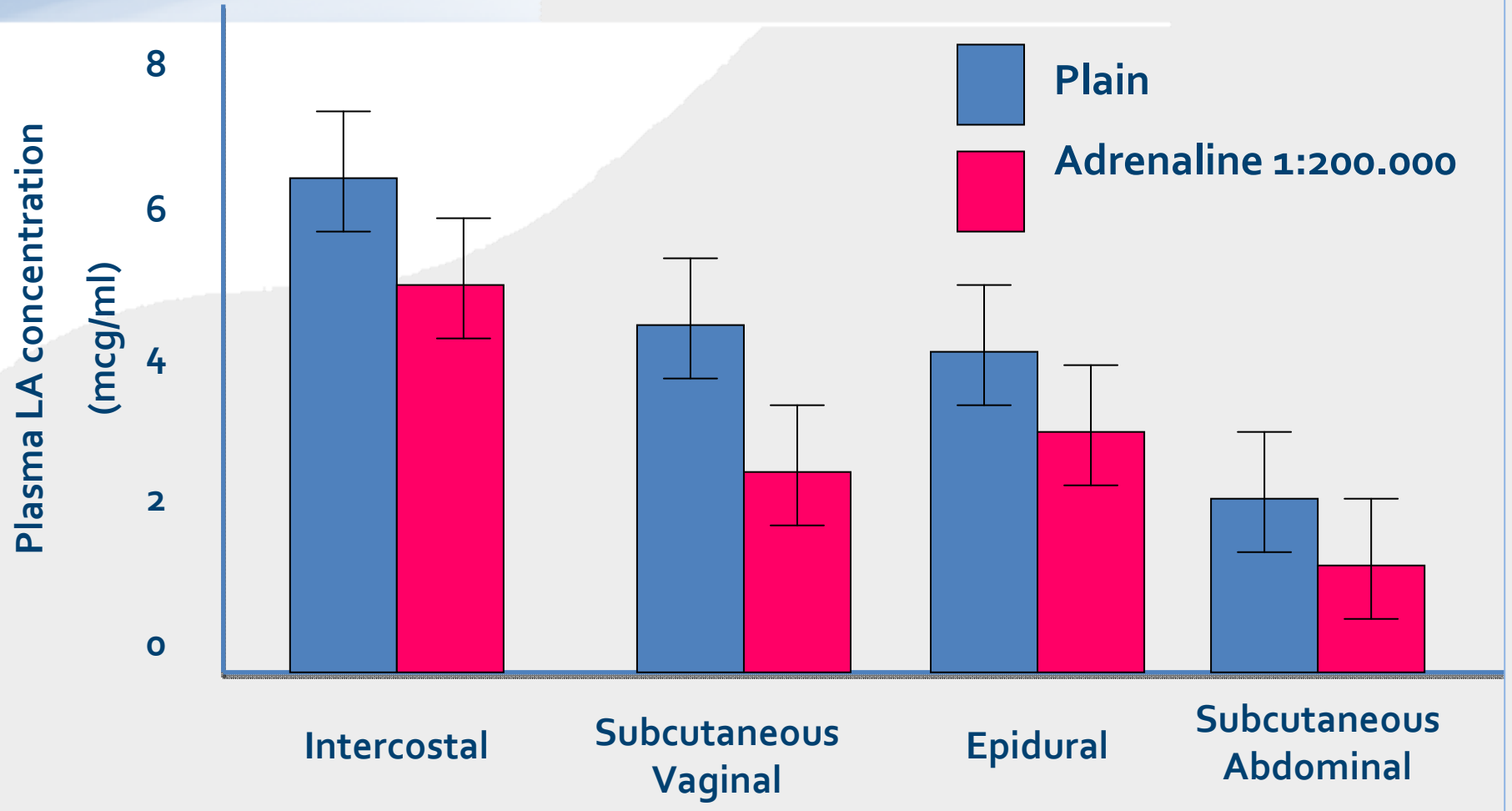
Χορήγηση Αδρεναλίνης:

- **παράταση χρόνου αποκλεισμού αναλγησίας** κατά 50% στην RA
- παράταση 100 – 200% σε περιφερικά blocks μετά από εφάπαξ περινευρική έγχυση ΤΑ
- **περιορισμός συστηματικής απορρόφησης ΤΑ** κατά 1/3
- ↓ επιπέδων ΤΑ στο αίμα κατά 20 – 30%

esra HELLAS
European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Mean Maximum Values
Lignocaine 2%, 20 ml (400 mgr)

Scott DB et al, 1972



Anaesthesia
Journal of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland

Anaesthesia, 2010, **65** (Suppl. 1), pages 22–37 doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06201.x

Local anaesthetics and adjuvants – future developments

M. D. Wiles[1] and M. H. Nathanson[2]

1 Lecturer, Division of Anaesthesia and Intensive Care, University of Nottingham, Queen's Medical Centre, Nottingham, UK
2 Consultant Anaesthetist, Nottingham University Hospitals NHS Trust, QMC Campus, Nottingham, UK

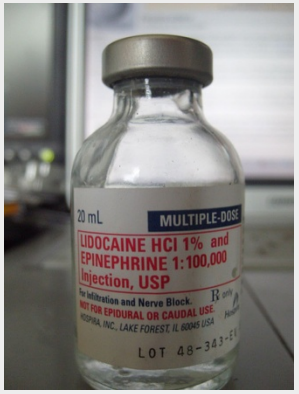
Η επινεφρίνη έχει αναλγητικές ιδιότητες

- διέγερση α2 αδρενεργικών υποδοχέων
- ελάττωση απελευθέρωσης προσυναπτικά νευροδιαβιβαστών από C και Αδ ίνες στην πηκτωματώδη ουσία του ΝΜ

Anesthesiology 2003; 98:181–8
© 2003 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

On the Mechanism by Which Epinephrine Potentiates Lidocaine's Peripheral Nerve Block

Catherine J. Sinnott, B.A., Lawrence P. Cogswell III, Ph.D.,† Anthony Johnson, B.S.,* Gary R. Strichartz, Ph.D.‡*



- πειραματική μελέτη σε 180 αρουραίους
- αποκλεισμός ισχιακού νεύρου
- λιδοκαΐνη 0.5% 0.1 ml με ή χωρίς αδρεναλίνη 10 mcg/ml

<u>Με την αδρεναλίνη</u>

- **Αποκλεισμός ↑ έντασης ↑ διάρκειας**
- Καμιά διαφορά στο **χρόνο αποδρομής του αποκλεισμού**

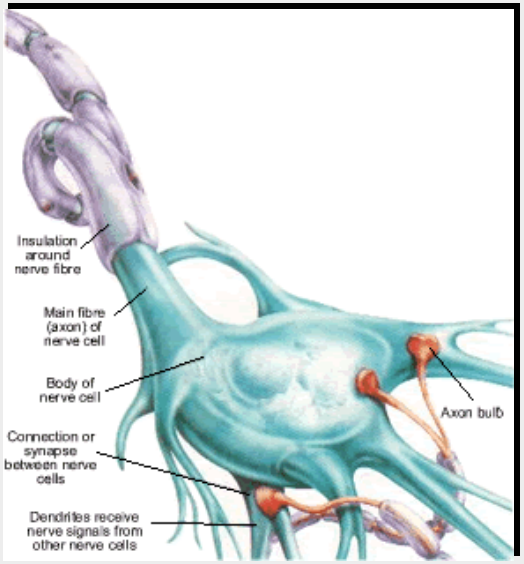
Anesthesiology 2003; 98:181–8
© 2003 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

On the Mechanism by Which Epinephrine Potentiates Lidocaine's Peripheral Nerve Block

Catherine J. Sinnott, B.A., Lawrence P. Cogswell III, Ph.D.,† Anthony Johnson, B.S.,* Gary R. Strichartz, Ph.D.‡*

Μικροσκοπική Ανάλυση Ισχιακού Νεύρου

- παρόμοιες C λιδοκαΐνης στο ενδονεύριο
- διαφορετικός βαθμός αναλγησίας

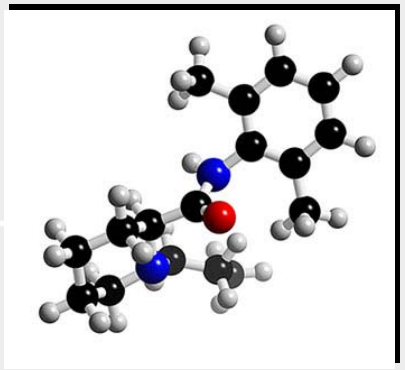


Μοντέλο δύο διαμερισμάτων

- **Εξωτερικό διαμέρισμα** (μαζί με επινεύριο)
- **Εσωτερικό διαμέρισμα / Effector** (ενδονεύριο κ νευρικές ίνες)

Η αδρεναλίνη «διευκολύνει» την πρόσληψη του ΤΑ στο εσωτερικό διαμέρισμα

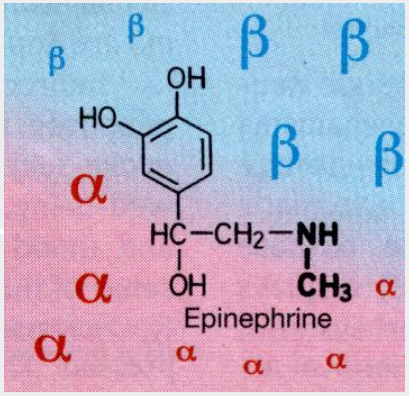
Αγγειοσυσπαστικά Φάρμακα
επινεφρίνη



Weber A, Fournier R, van Gessel E, et al. Epinephrine does not prolong the analgesia of 20 mL ropivacaine 0.5% or 0.2% in a femoral three-in-one block. Anesth Analg 2001;93:1327–31.

- το φαινόμενο αυτό
- λιγότερο εμφανές με ροπιβακαΐνη 0.5%, 0.2%
- περιφερικός αποκλεισμός 3 – σε – 1
- ροπιβακαϊνη: ενδογενείς αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες

Αγγειοσυσπαστικά Φάρμακα
επινεφρίνη



Partridge BL. The effects of local anesthetics and epinephrine on rat sciatic nerve blood flow. Anesthesiology 1991;75:243–50.

- Προκαλεί και επιδεινώνει νευρική βλάβη (ΣΔ, χημειοθ/πεία)
- Κλινικά χρησιμοποιούμενες C

↓

δοσοεξαρτώμενη ελάττωση νευρικής αιματικής ροής κατά 20 – 35%

Forster JG et al, 2003

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Δόση Επινεφρίνης στο μίγμα ΤΑ

- Μίγμα ΤΑ + Επινεφρίνη 1:200.000 (5mcg/ml)
  Κλασικό Μίγμα

- Λιδοκαΐνη +

Epinephrine 1:200.000
Epinephrine 1:400.000
Epinephrine 1:600.000

DiFazio CA et al, 1986

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

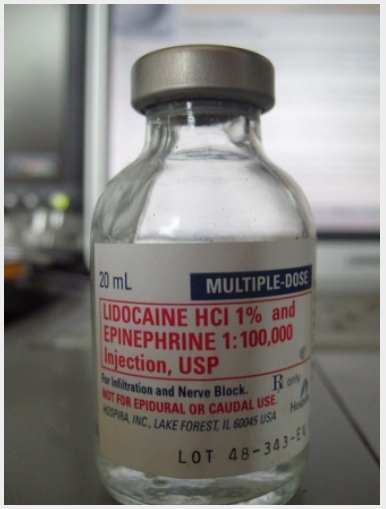
Δόση Επινεφρίνης στο μίγμα ΤΑ

Σύγκριση

- Μίγμα ΤΑ + Επινεφρίνη 1:400.000 (2.5mcg/ml)
- Μίγμα ΤΑ + Επινεφρίνη1:200.000 (5 mcg/ml)

ελάχιστα μικρότερη παράταση SB
καθόλου μείωση νευρικής αιματικής ροής

Πάντα δόση < 5 mcg/ml



Neal JM et al.

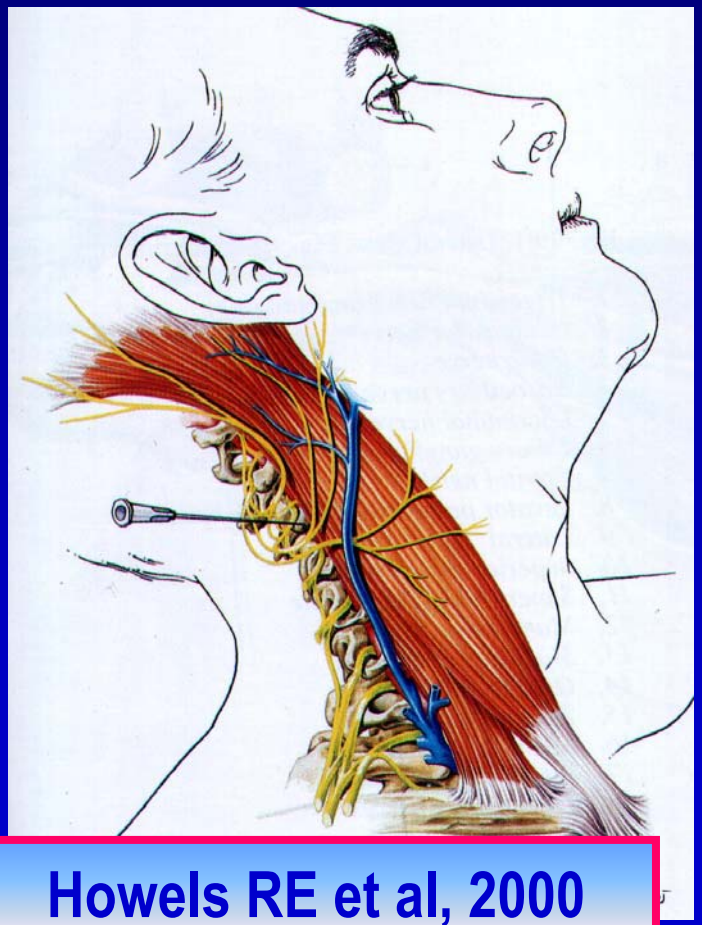
Effects of epinephrine in local anaesthetics on the central and peripheral nervous systems: Neurotoxicity and neuronal blood flow.

Reg Anesth Pain Med, 2003; 28: 124 – 134

Cervical plexus blockade for carotid endarterectomy

- Bupivacaine 0.25% + Epinephrine 1:300,000
- Bupivacaine 0.25% alone
- Bupivacaine 0.5% alone
- Bupivacaine 0.5% + Epinephrine 1:300,000

1. The lowest bupivacaine plasma levels
2. Epinephrine did not produce untoward cardiac side effects



Howels RE et al, 2000

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί

Οπιοειδή

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Οπιοειδή

- Για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκαν περιφερικά σε **ενδοαρθρική έγχυση για μετεγχειρητική αναλγησία** (τέλος δεκαετίας 1980) με πολύ καλά αποτελέσματα
- **Αμφιλεγόμενη** όμως η χρησιμότητά τους μέχρι και σήμερα

Picard PR et al.
Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra – articular): a qualitative systematic review of randomized controlled trials.
Pain, 1997; 72: 309 – 318

Axelsson K, Gupta A.
Local Anaesthetic Adjuvants: Neuraxial versus Peripheral Nerve Block
Curr Opin Anaesthesiol, 2009; 22: 649 – 654

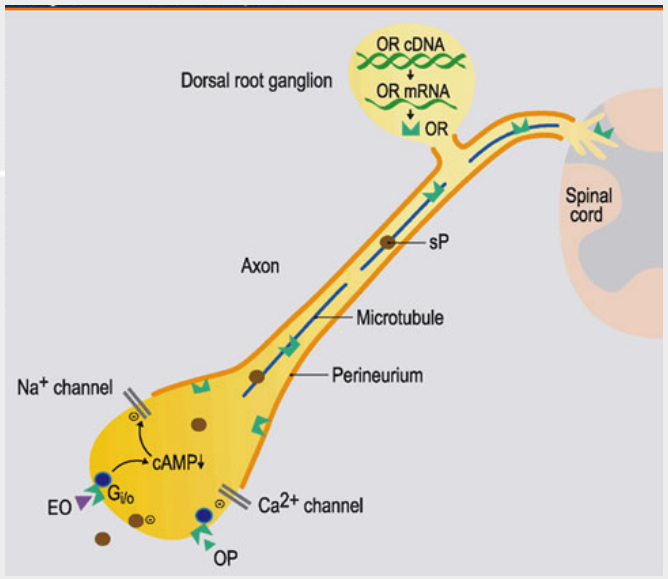
Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Οπιοειδή

Υποδοχείς Οπιοειδών

- Εγκέφαλος (φλοιός, θάλαμος, στέλεχος)
- Οπίσθια κέρατα ΝΜ
  (πηκτωματώδης ουσία – Ζώνες κατά Rexed II – III)
- Περιφερικοί Υποδοχείς
  Τελικές απολήξεις πρωταρχικού προσαγωγού νευρώνα, αλγαισθητικού νευρώνα
  (end terminals of primary afferent neuron)
- Υποδοχείς σε φλεγμαίνοντες ιστούς

Cousins MJ, 1984
Stein C, 1993, 1995
Grant GJ, 2001

Υποδοχείς Οπιοειδών

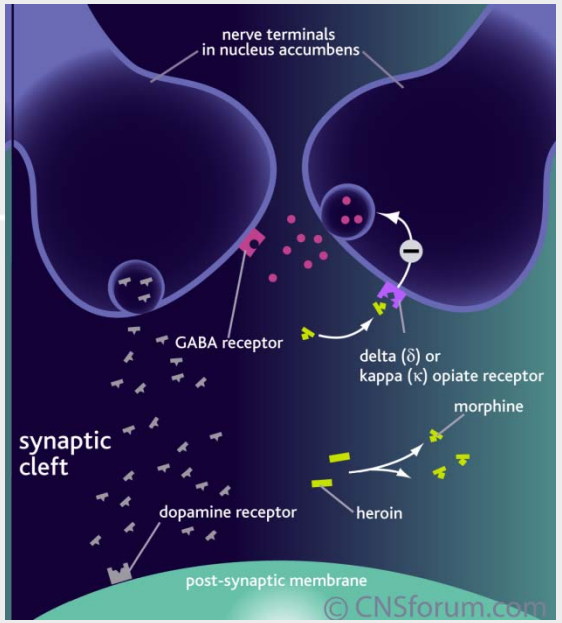


- μ – υποδοχείς (μ1 & μ2)
- δ – υποδοχείς (δ1 & δ2)
- κ – υποδοχείς (κ1, κ2, κ3)

- Υπερνωτιαία Αναλγησία (μ1, ίσως δ, αμφιλεγόμενο κ)
- Νωτιαία Αναλγησία (μ2 κοντά στις ίνες C)
- Περιφερική Αναλγησία (μ, δ, κ)

Atcheson R et al, 1994
Stein C et al, 2001
Truong W et al, 2003

Υποδοχείς Οπιοειδών

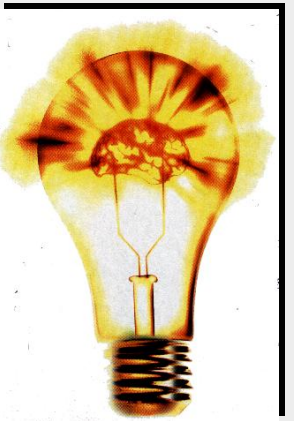


- **περινευρική χορήγηση**
- **↑αποτελεσματικότητας σε παθολογικές καταστάσεις** πχ φλεγμονή
- **υποδοχείς οπιοειδών:**
  καλύτερη έκφραση στις περιφερικές αισθητικές ίνες
- **αύξηση διαπερατότητας περινευρίου**
- αυξημένη ικανότητα ενδογενών και εξωγενών οπιοειδών να πλησιάσουν το στόχο δράσης
- μεταβολές αυτές σε ημέρες

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Azad SC et al. Eur J Anaesthesiol, 2000
Stein C, Lang LJ. Curr Opin Pharmacol, 2009

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Οπιοειδή



Διχογνωμία για:

- **Αποτελεσματικότητα** **οπιοειδών ως συνοδά φάρμακα**
- **Μηχανισμό Δράσης** **μετά από έγχυση στο περινεύριο**

Για την εκτίμηση του αναλγητικού αποτελέσματος:

Λίγες μελέτες με ομάδα ελέγχου

Veering B, ESA 2005
Axelson K, Gupta A, Curr Opin Anaesthesiol, 2009

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Οπιοειδή

- ***Λιπόφιλα Οπιοειδή*** **(Φαιντανύλη, Σουφεντανύλη)**
- ***Μορφίνη***
- **Αναποτελεσματική Περιεγχειρητική Αναλγησία ως Συνοδά Φάρμακα στα Περιφερικά Blocks**
- **? Μεγάλες δόσεις / υψηλή πυκνότητα ΤΑ**

Bouaziz H, Kinirons BP, Macalou D et al.
Soufentanil does not prolong the duration of analgesia in a mepivacaine brachial plexus block: a dose response study. *Anesth Analg, 2000; 90: 383 – 387*

Bullingham r, O' Sullivan G, McQuay , et al.
Perineural injection of morphine fails to morphine fails to relieve postoperative pain in humans. *Anesth Analg, 1983; 62: 164 – 167*

Βουπιβακαΐνη 0.125%

\+

Φαιντανύλη

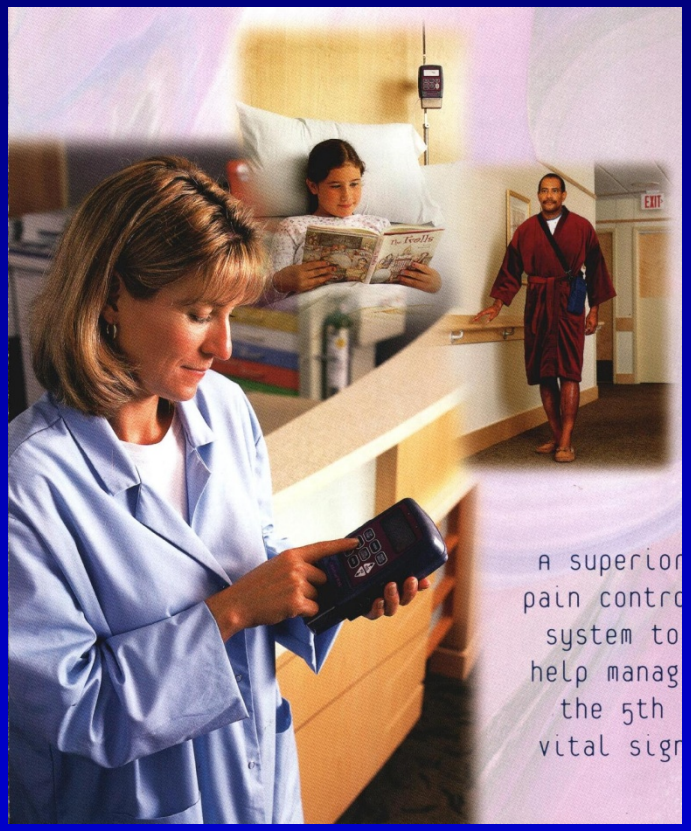
10 – 30 mcg/h

Σουφεντανύλη

1 – 3 mcg/h

↓ 30% δόσης ΤΑ

Atcheson R et al, 1994



Ταχεία Ανάρρωση

Βελτίωση Ικανότητας για βάδιση

Σουφεντανύλη 1 mcg/ml με

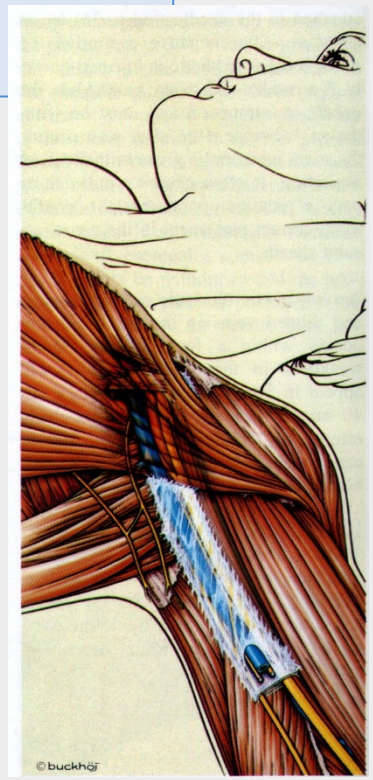
Ροπιβακαΐνη 0.2%

Σε σχέση με Βουπιβακαΐνη 0.175%

Brodner F, 1999

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Οπιοειδή

- Κλινικές Μελέτες
- Ομάδα Ελέγχου
- Φαιντανύλη 100 mcg
- Βουπιβακαΐνη 0.25%
- Αποκλεισμός Βραχιονίου Πλέγματος
- 40 – 45% ↑ Διάρκειας ΜΤΧ Αναλγησίας
- Καθυστέρηση Έναρξης



Nishikawa K, Kanaya N, Nakayama M et al.
Fentanyl improves analgesia but prolongs the onset of axillary brachial plexus block by peripheral mechanism. *Anesth Analg, 2000; 91: 384 – 387*

Novel Analgesic Adjuncts for Brachial Plexus Block: A Systematic Review

Damien B. Murphy, MD, FFARCSI, Colin J. L. McCartney, MB, FFARCSI, FRCA, and Vincent W. S. Chan, MD, FRCPC

Department of Anaesthesia and Pain Management, Toronto Western Hospital University Health Network, Toronto, Canada

(Anesth Analg 2000;90:1122–8)

- 10 μελέτες, 413 ασθενείς
- μορφίνη, φαιντανύλη, σουφεντανύλη, αλφεντανύλη
- βουπρενορφίνη, βουτορφανόλη

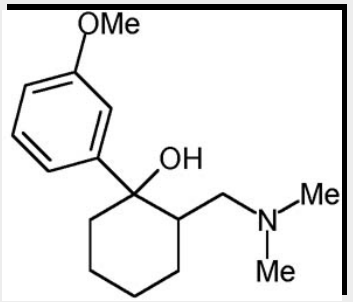
"The evidence for the benefit of using opioids as analgesic adjuvants in brachial plexus block is weak"

Table 1. Studies Using Opioids as Analgesic Adjuncts to Brachial Plexus Block and Fullfilling Inclusion Criteria

Author	P/G	Technique	RCB	Adjunct	Local anesthetic	Result	SC	AE	Overall
Viel (1989)	40/2	Supraclavicular	YYY	Morphine 50 μg/kg, buprenorphine 3 μg/kg	B 0.5% 40 mL	Buprenorphine provided prolonged analgesia compared to morphine ($P < 0.001$)	No	NA	Supportive
Racz (1991)	40/2	Axillary	YYY	Morphine 5 mg	L 1% 20 mL + B 0.5% 20 mL	No difference	Yes	No difference	Negative
Bourke (1993)	40/2	Axillary	YYY	Morphine 100 μg/kg	L 1.5% + Epi 5 μg/mL	Morphine group consumed less analgesics	Yes	NA	Supportive
Flory (1995)	40/2	Interscalene	YYY	Morphine 5 mg	B 0.5% + Epi 5 μg/mL 40 mL	No difference	No	NA	Negative
Bazin (1997)	80/4	Supraclavicular	YYY	Morphine 0.75 μg/kg, sufentanil 0.2 μg/kg buprenorphine 3 μg/kg	B 0.5% 1 mg/kg + L 1% 2 mg/kg + Epi 5 μg/mL	Prolonged analgesia with sufentanil, morphine and buprenorphine	No	Increased pruritis and nausea with buprenorphine	Supportive
Kardash (1995)	20/2	Supraclavicular	YYY	Fentanyl 75 μg	M 1.5% 30 mL + Epi 5 μg/ml	No difference	Yes	NA	Negative
Gormley (1996)	60/2	Axillary	YYY	Alfentanil 10 μg/kg	L 1.5% + Epi 5 μg/mL 7 mg/kg	No difference	No	NA	Negative
Bazin (1997)	40/2	Supraclavicular	YYY	Sufentanil 0.2 μg/kg	B 0.5% 1 mg/kg + L 1% 2 mg/kg + Epi 10 μg/mL	Prolonged analgesia with sufentanil (24 vs 12.5 h)	No	NA	Supportive
Wajima (1995)	20/2	Axillary	YYY	But 83.3 μg/h IV or into brachial plexus infusion	Saline into IV or brachial plexus infusion	Decreased pain scores in axillary But group	Yes	No difference	Supportive
Wajima (1995)	33/3	Axillary	YYY	But 83.3 μg/h	M 0.5% 2 mL/h	But/M prolonged analgesia compared to M or But alone	No	Nausea in But group	Supportive

RCB = randomized, control group, double blinding, SC = systemic control, AE = adverse effects, B = bupivacaine, L = lidocaine, M = mepivacaine, Epi = epinephrine, But = butorphanol, NA = not statistically analysed, P/G = number of patients/groups, Y = yes, NA = not applicable.

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Τραμαδόλη



- συνθετικό ανάλογο της κωδεΐνης (4 – φαινυλ – πιπεριδίνη)
- συγγένεια με μ – υποδοχείς οπιοειδών
- ασθενής αγωνιστής υποδοχέων οπιοειδών ΚΝΣ
- αγωνιστική δράση στους α2 αδρενεργικούς υποδοχείς
- αναστολή επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και 5 – ΗΤ

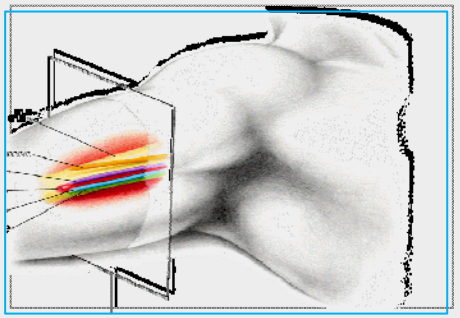
Haeseler G et al, Pain, 2006
Ozturk E et al, J Opioid Manag, 2008
Katsuki R et al, Br J Pharmacol, 2006

Σε πειραματόζωα – εθελοντές

- δράση ως ΤΑ εγχυόμενο κοντά στο περινεύριο
- παρόμοια δράση με αυτή της πριλοκαΐνης διαδερμικά
- δράση οφειλόμενη στο φάρμακο κ όχι σε μεταβολίτες
- ? συνοδό φάρμακο στα περιφερικά block
- ? νευροτοξικότητα

Pank WW et al, Reg Anesth Pain Med, 1998
Altunkaya H et al, Br J Anaesth, 2003
Wiles MD, Nathanson MH, Anaesthesia, 2010

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Τραμαδόλη



- Μελέτη με Ομάδα Ελέγχου
- Μασχαλιαίο Block
- Τραμαδόλη 100 mgr και Μεπιβακαΐνη 1.5%
- Παράταση Διάρκειας SB & MB κατά 60%
- Μικρότερες ανάγκες σε αναλγητικά MTX
- Συγκριτικά με ίδια δόση iv τραμαδόλης

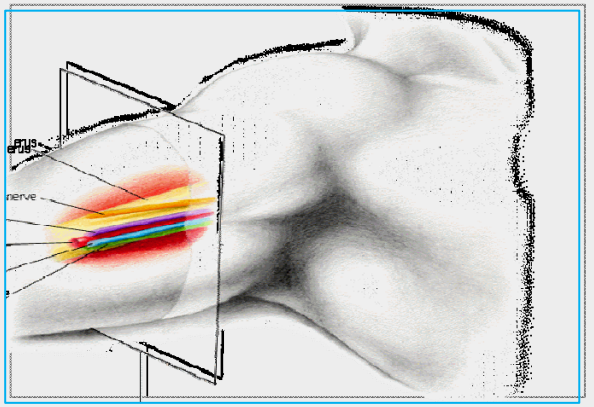
Kapral S, Gollmann G, Waltl B, et al.
Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade.
Anesth Analg, 1999; 88: 853 – 856

Robaux S, Blunt C, Viel E, et al.
Tramadol added to 1.5% mepivacaine for axillary brachial plexus block improves postoperative analgesia dose – dependently.
Anesth Analg, 2004; 98: 1172 – 1177

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Τραμαδόλη

- Μελέτη με Ομάδα Ελέγχου
- Μασχαλιαίο Block
- Τραμαδόλη 200 mgr και Λιδοκαΐνη 1.5%
- Δοσοεξαρτώμενο Αποτέλεσμα
- Καθυστέρηση στην έναρξη του SB

- Διάρκεια ΜΤΧ αναλγησίας
- Ποιότητα ΜΤΧ αναλγησίας
- Πολύ καλύτερες με τα 200 mgr

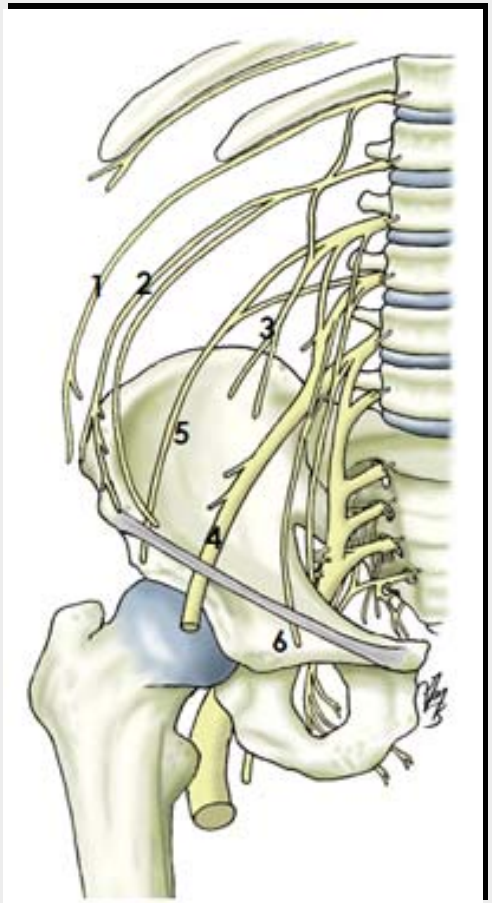


Kaabachi O, Ouezini R, Koubaa W ,et al.
Tramadol as an adjuvant to lidocaine for axillary brachial plexus blockade.
Anesth Analg, 2009; 108: 367 – 370

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Τραμαδόλη

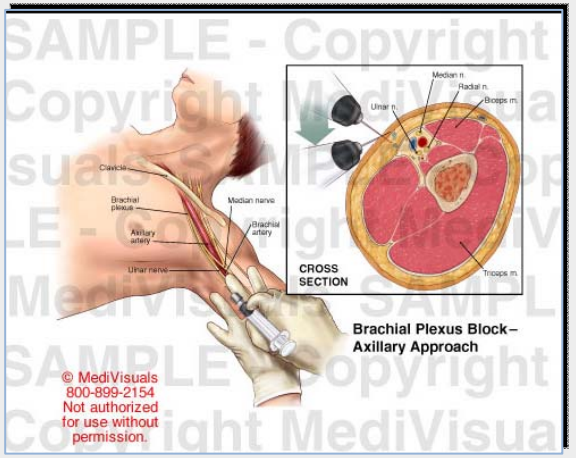
- Μελέτη με Ομάδα Ελέγχου
- Psoas Compartment Block
- Τραμαδόλη 200 mgr και βουπιβακαΐνη 0.25%
- Καμιά διαφορά
  - στη διάρκεια αναισθησίας
  - στη MTX αναλγησία

Manion S, O' Callaghan S, Murphy DB et al.
Tramadol as an adjunct to psoas compartment block with levobupivacaine 0.5%: a randomized double – blinded study.
Br J Anaesth, 2005; 94: 352 – 356



Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Βουπρενορφίνη

- Block βραχιονίου / μασχαλιαίου πλέγματος ***ΜΙΓΜΑ***
- Βουπρενορφίνη 0.3 mgr
- Μεπιβακαΐνη 1%
- Τετρακαΐνη 0.2%
- Επινεφρίνη 1:200.000



- Παράταση ΜΤΧ αναλγησίας x 3 συγκριτικά με ΤΑ (22.3 h vs 6.6 h)
- Παράταση ΜΤΧ αναλγησίας x 2 συγκριτικά με im βουπρενορφίνη 0.3 mgr

Candido KD et al.
Reg Anesth Pain Med, 2001, 2002

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
οπιοειδή

- Προσθήκη φαιντανύλης
- Προσθήκη τραμαδόλης

- Καθυστέρηση έναρξης αποκλεισμού
- Πιθανός ρόλος τροποποίησης pH μίγματος

Lavand' Homme P.
ESRA Highlights, 2009

α2 αδρενεργικοί αγωνιστές

- Κυριότεροι εκπρόσωποι:
  - κλονιδίνη
  - δεξμετομιδίνη
  - τιζανιδίνη
- ↓ εκφορτίσεων ΣΝΣ
- επίσης αντιυπερτασική δράση
- 1984: για πρώτη φορά κλονιδίνη επισκληριδίως (Tamsen & Gordh)
- Αναλγησία, χωρίς ανεπιθύμητες δράσεις οπιοειδών
- Αλλά: υπόταση & ξηροστομία

Eisenach JC et al, 1996

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Κλονιδίνη

- Αμφιλεγόμενη η χρήση της στα περιφερικά blocks

- 30 – 90 mcg + λιδοκαΐνη
  ↓ χρόνου εγκατάστασης SB
  παράταση αναλγησίας
  καμιά ανεπιθύμητη ενέργεια σε δόσεις < 150 mcg

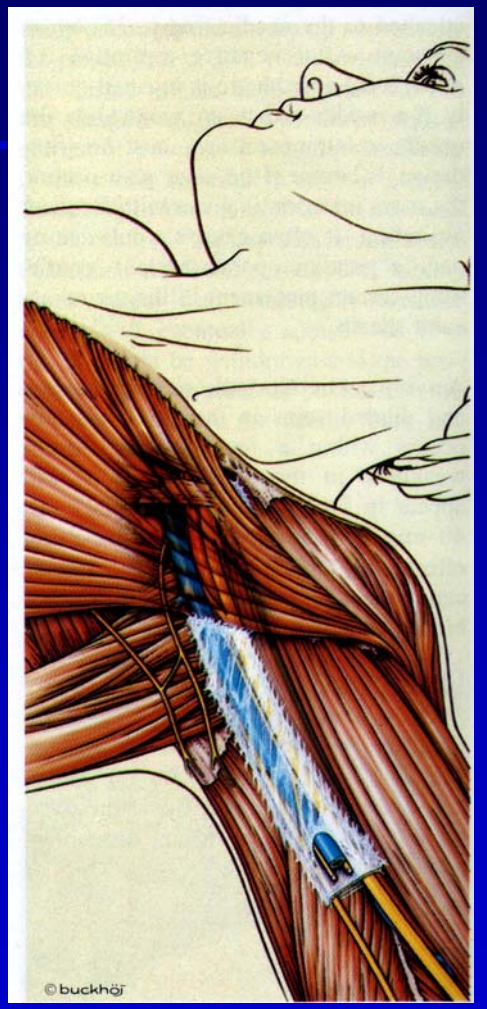
Bernards JM. Anesthesiology, 1997

- Ιδανική δόση: 0.5 mcg/kgr
- Χρόνος για 1η συμπληρωματική αναλγησία:
  492 min (260 min placebo)

Syngely FJ. Anesth Analg, 1996

Αποκλεισμός Βραχιονίου Πλέγματος Κλονιδίνη

- Μετανάλυση (24 μελέτες)
- Κλονιδίνη 150 mcg
- Σημαντική Αναλγησία
- Ελάχιστες Παρενέργειες
- ↓ Δόση χρησιμοποιούμενου ΤΑ



Murphy DB et al, 2000

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Should We Add Clonidine to Local Anesthetic for Peripheral Nerve Blockade? A Qualitative Systematic Review of the Literature

Colin J. L. McCartney, M.B.Ch.B., F.R.C.A., F.R.C.P.C.,
Edel Duggan, M.D., F.F.A.R.C.S.I., and Emma Apatu, B.A.

Regional Anesthesia and Pain Medicine, Vol 32, No 4 (July–August), 2007: pp 330–338

- 27 RCTs
  15 μελέτες υπέρ κλονιδίνης
  12 μελέτες κατά κλονιδίνης
- Κλονιδίνη + ΤΑ μέσης διάρκειας δράσης (λιδοκαΐνη, μεπιβακαΐνη)
  Παράταση αναλγησίας (10/12 μελέτες)
- Δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα
- Ιδανική δόση 150 mcg
- Συνεχής Έγχυση κλονιδίνης: κανένα επιπλέον όφελος
- Περισσότερο αποτελεσματική στα blocks άνω άκρων παρά κάτω άκρων

Αποκλεισμός Βραχιονίου Πλέγματος Κλονιδίνη

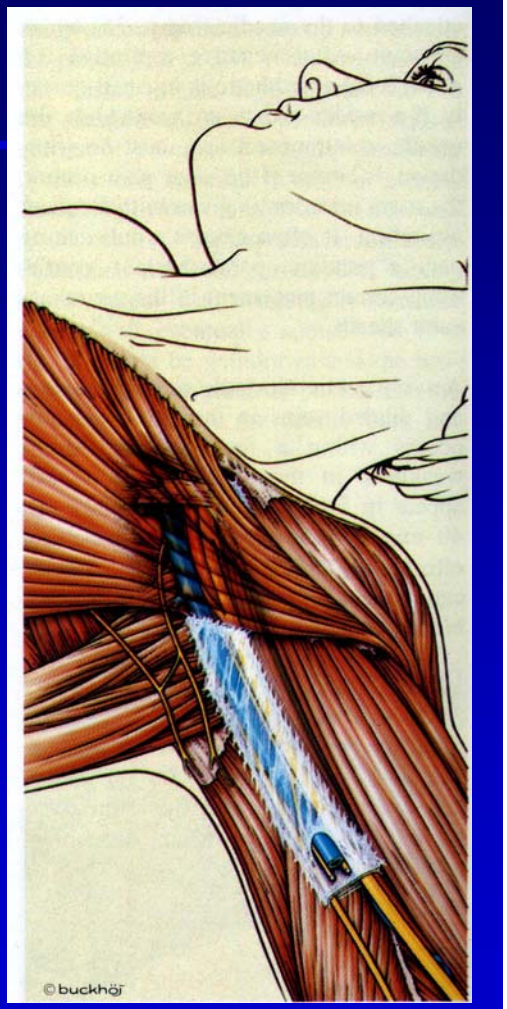
- Αντίθετα
- Κλονιδίνη + Ροπιβακαΐνη 0.75%
- Βραχιόνιο Block
- Κανένα Πλεονέκτημα

  έναρξη αποκλεισμού

  διάρκεια αναλγησίας

  ποιότητα αποκλεισμού

Erlacher W et al, 2000



Χορήγηση Κλονιδίνης Ενδοαρθρικά

- Περιφερικό αναλγητικό αποτέλεσμα
- Προκλινικές / Κλινικές Μελέτες
- Αρθροσκοπήσεις

Ενδοαρθρικά κλονιδίνη και μορφίνη βελτίωση άνεσης σε σύγκριση με κάθε φάρμακο χωριστά

Joshi W et al, 2000

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Κλονιδίνη ως συνοδό φάρμακο στα παιδιά

- Αποτελεσματικότητα
- Ασφάλεια
- Συγκριτικά με οπιοειδή και επινεφρίνη

Ivani G et al, 1998

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
Κλονιδίνη

- Ωφέλιμη η χρήση της με βουπιβακαΐνη και επινεφρίνη σε ιγνυακό block

Yadeau JT et al. Anesth Analg, 2008

- Κλονιδίνη και Μεπιβακαΐνη για μασχαλιαίο block
- Αύξηση διάρκειας αναισθησίας και αναλγησίας σε φλεγμαίνοντες ιστούς

Iohom G et al. Anesth Analg, 2005

- Μεγάλη χρησιμότητα σε νεφροπαθείς ασθενείς για αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος μαζί με ΤΑ ενδιάμεσης διάρκειας δράσης (λιδοκαΐνη)

Adnan T et al. Acta Anaesthesiol Scand, 2005

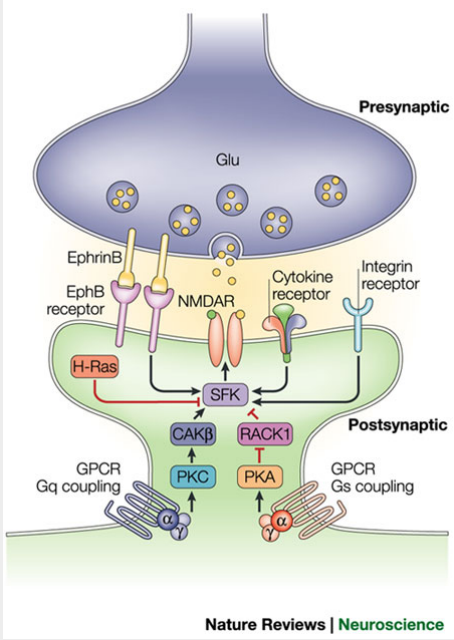
Δεξμετομιδίνη

Χαρακτηριστικά	Κλονιδίνη	Δεξμετομιδίνη
Τρόπος Δράσης	a_2 εκλεκτικός αδρενεργικός αγωνιστής	a_2 εκλεκτικός αδρενεργικός αγωνιστής
Επιδράσεις από το Καρδιαγγειακό	λίγες	ελάχιστες
Παρενέργειες	λίγες	λιγότερες
Εκλεκτικότητα για a2 υποδοχείς	a_2 - αγωνιστής	7 φορές πιο εκλεκτικός αγωνιστής
Διάρκεια Δράσης	βραχεία	βραχύτερη
Χρήση σε PNB	Κάποιες αναφορές	Καθόλου αναφορές

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί
ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων

- αγωγή κεντρικής ευαισθητοποίησης σε καταστάσεις πόνου
- διατήρηση κεντρικής ευαισθητοποίησης σε καταστάσεις πόνου
- περιφερική ευαισθητοποίηση
- σπλαγχνικός πόνος
- δρουν ως αναλγητικά
- δρουν ως συνοδά φάρμακα των ΤΑ

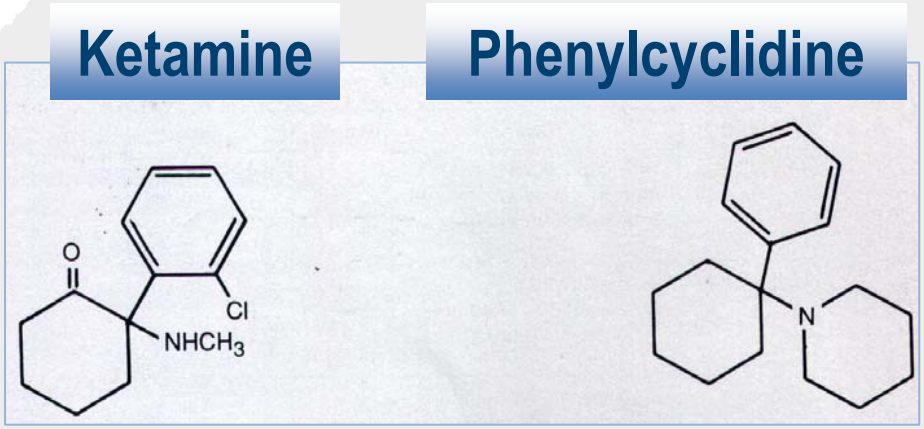
- κεταμίνη
- μαγνήσιο



Wiles Md, Nathanson MH.
Local anaesthetics and adjuncts – future developments
Anaesthesia, 2010; 65 (Suppl 1): 22 – 37

Η κεταμίνη ως συνοδό φάρμακο στην RA

- κλασικό iv φάρμακο
- αναισθησία
- αγχόλυση
- αμνησία
- αναλγησία
- παράγωγο φαινυλκυκλιδίνης
- προκαλεί διαχωριστική αναισθησία
- S+ & R- ισομερή
- ανταγωνιστής NMDA υποδοχέων
- **1984:** πρώτη χρήση υπαραχνοειδώς (Bion)



Wiles Md, Nathanson MH.
Local anaesthetics and adjuncts – future developments
Anaesthesia, 2010; 65 (Suppl 1): 22 – 37

Η κεταμίνη ως συνοδό φάρμακο στην RA

- μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής NMDA υποδοχέα
- αλληλεπίδραση με υποδοχέα φαινυκυκλιδίνης
- επίδραση σε:
  - διαύλους Na+, Ca++
  - νικοτινικούς υποδοχείς
  - μουσκαρινικούς υποδοχείς
  - υποδοχείς οπιοειδών

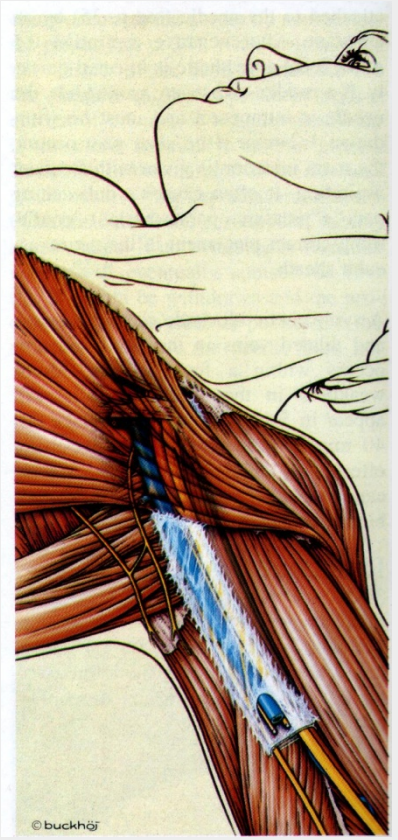
Schmid RL, Sandler AN, Katz J.
Use and efficacy of low dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes.
Pain, 1989; 82: 111 – 125

Κεταμίνη – Block Βραχιονίου Πλέγματος

- κεταμίνη 30 mgr
  +
  ροπιβακαΐνη 0.5% (30 ml)

- <u>Καμιά διαφορά σε:</u>
  - έναρξη αποκλεισμού
  - διάρκεια αποκλεισμού

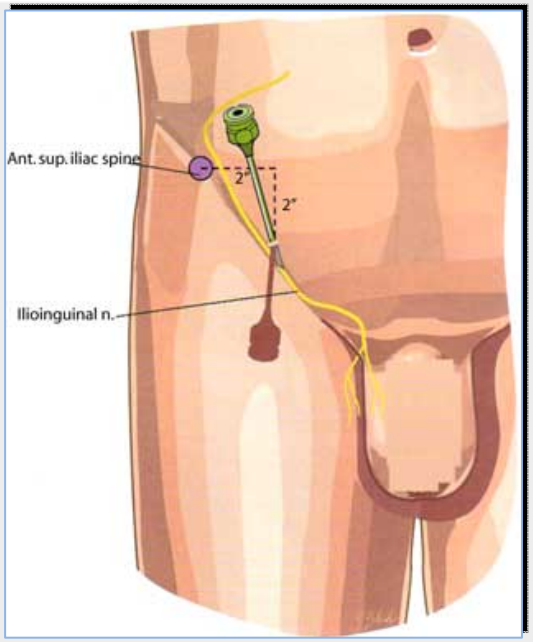
- ↑ συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (συστηματική απορρόφηση)



***Lee IO et al**. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2002*

Κεταμίνη – Block Βουβωνικής Χώρας

- κεταμίνη 30 mgr
  +
  βουπιβακαΐνη 0.5% (30 ml)



- <u>Καμιά διαφορά σε:</u>
  - έναρξη αποκλεισμού
  - διάρκεια αποκλεισμού
  - συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών
  - μετεγχειρητικό πόνο

***Lee IO et al**. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2002*

Το Μαγνήσιο ως συνοδό φάρμακο στην RA

- μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής NMDA υποδοχέα
- αποκλεισμός εισόδου Ca++ στον ενδοκυττάριο χώρο

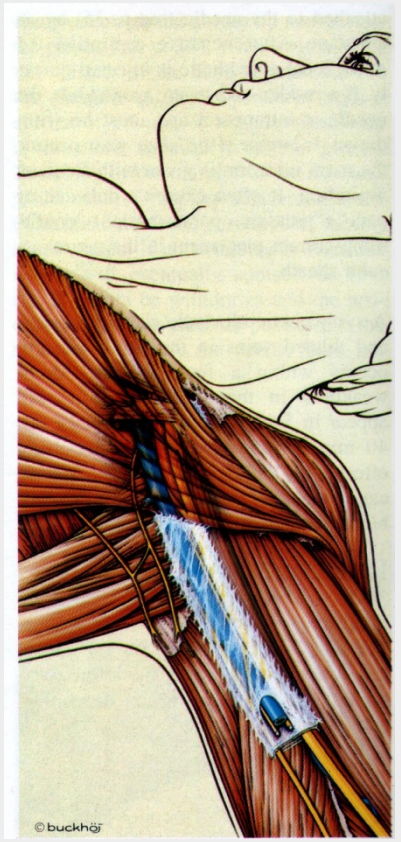
- αντιαλγαισθητική δράση
- νευροπροστατευτική δράση

- Πειραματικό μοντέλο
  Καμιά δράση
  ως συνοδό φάρμακο στα περιφερικά blocks

Axelsson K, Gupta A.
Local anaesthetic adjuvants: neuraxial versus peripheral nerve block
Curr Opin Anaesthesiol, 2009; 22: 649 – 654
Hung YC, Chen CY, Lirk P, et al.
Magnesium sulfate diminishes the effects of local anaesthetics in sciatic rat models.
Reg Anesth Pain Med, 2007; 32: 288 – 295

Μαγνήσιο – Block Βραχιονίου Πλέγματος

- μαγνήσιο 150 mgr
  +
  πριλοκαΐνη 2%, 5 mgr/kgr (35 ml)



- παράταση SB
- παράταση MB
- χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες
- χορήγηση: preemptively
- ? Σύγκριση με άλλα αναλγητικά

Gunduz A et al. *Reg Anesth Pain Med, 2006*

Αναλγητικές Ιδιότητες της Κεταμίνης

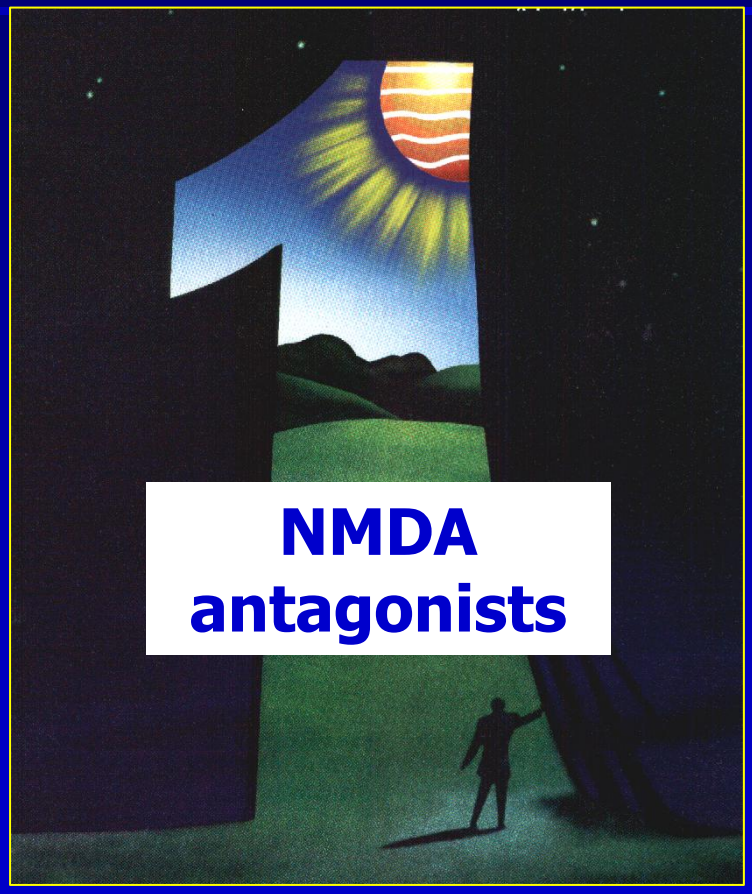
- Αντιοξειδωτικές Ιδιότητες

Lupp A et al, 1998

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Ανταγωνιστές NMDA
ως αντιοξειδωτικά

- Τα αντιοξειδωτικά διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην αντιμετώπιση του πόνου
- Νέοι Ορίζοντες για τις αναλγητικές ιδιότητες των NMDA ανταγωνιστών



Evagelou A et al, 1998, 2000
Kahlil z et al, 1999

Νεοστιγμίνη: Συνοδό Φάρμακο στην RA

- αντιχολινεστερασικό φάρμακο
- υπαραχνοειδώς

αναστολή αλγαισθησίας

- δοσοεξαρτώμενη
- ↑ ενδογενούς νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνης
- αναλγησία μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων

Hood DD et al, 1996

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

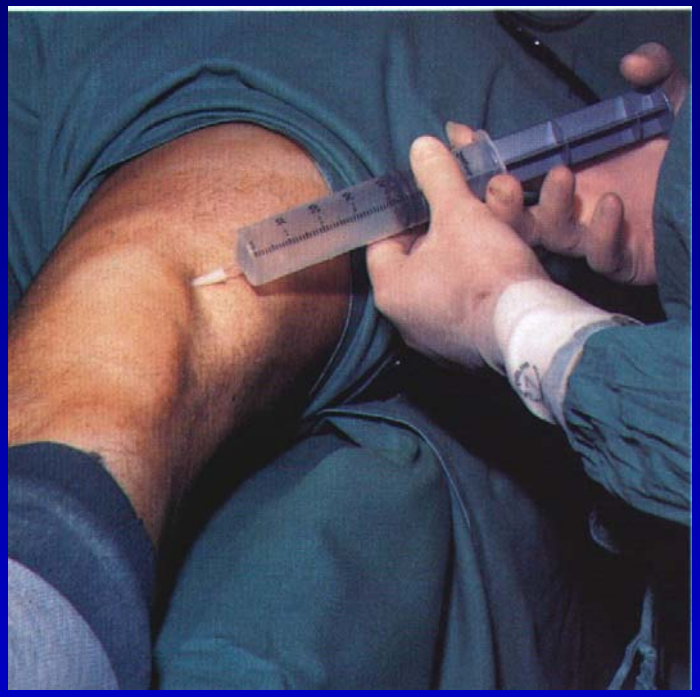
Νεοστιγμίνη: Συνοδό Φάρμακο στην RA

- Σκεπτικισμός λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (δόση 50 mcg)
  - ναυτία, έμετος
  - εφιδρώσεις
- Ανάγκη για διερεύνηση αποτελεσματικότητας μικρών δόσεων (1 – 5 mcg)

Eisenach JC, 2000
Almeida RA, 2003

Νεοστιγμίνη και Περιφερικοί Αποκλεισμοί

- Ισχυρό αναλγητικό σε επίπεδο περιφερικών υποδοχέων
- Ενδοαρθρική χρήση
- Αναλγησία λόγω ↑ ενδογενών επιπέδων ακετυλχολίνης στους περιφερικούς αλγοϋποδοχείς

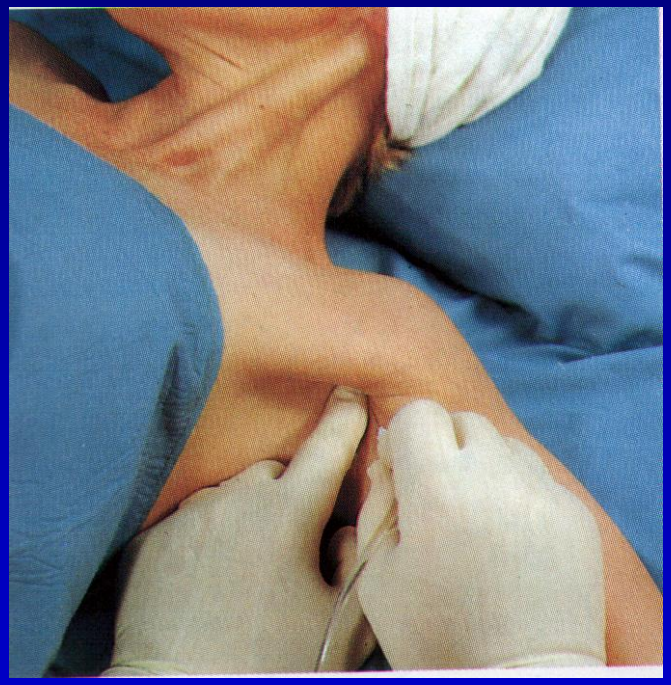


Borkle H et al, 1998

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Νεοστιγμίνη & Βραχιόνιο Block

- Αναλγησία μέσω περιφερικών υποδοχέων
- Πολύ καλό αναλγητικό αποτέλεσμα
- Απαιτούνται περισσότερες μελέτες



Bone HG et al, 1999
Murphy DB et al, 2000

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Αντίθετα .....

- *Νεοστιγμίνη 500mcg*
- *Πριλοκαΐνη ή Μεπιβακαΐνη*

↓

- Καμιά κλινική χρησιμότητα ***στους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς βραχιονίου πλέγματος***

Bouaziz H et al, 1999

Van Elstraete AC et al, 2001

Παρόλα αυτά .....

- *Νεοστιγμίνη*
  (μαζί με πριλοκαΐνη)

- Βελτίωση ποιότητας αναισθησίας
- Ωφέλιμος συνδυασμός στην IVRA
- 30% πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών

Turan A, 2002

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Μιδαζολάμη και Περιφερικοί Αποκλεισμοί Νεύρων

- Αναλγητικό νευράξονα
- Δράση στους GABAA υποδοχείς

- Αποκλεισμός βραχιονίου πλέγματος
- Επεμβάσεις άνω άκρου
- Βουπιβακαΐνη 0.5% κ μιδαζολάμη 50 mcg/kgr

- Βελτίωση αναλγητικού αποτελέσματος
- ? Κίνδυνος νευροτοξικότητας

Laiq N, et al. J Coll Phys Surg Pakistan, 2008
Lavand' Homme PM. Reg Anesth Pain Med, 2006

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Μιδαζολάμη και Περιφερικοί Αποκλεισμοί Νεύρων

- Υπερκλείδιο Block
  Βουπιβακαΐνη
  Μιδαζολάμη 50 mcg/kgr
  - Καλύτερη MTX αναλγησία
  - Λιγότερες ανάγκες σε αναλγητικά στις 24h

- Ενδοαρθρική Έγχυση μιδαζολάμης 50 – 75 mcg/kgr παρέχει επιπλέον αναλγησία για άλλες 4h μετά από αρθροσκόπηση γόνατος

Jarbo K, et al. Can J Anaesth, 2005
Batra YK, et al. Anesth Analg, 2008

Μυοχαλαρωτικά
και Περιφερικοί Αποκλεισμοί Νεύρων

Οφθαλμικά blocks

- Βεκουρόνιο 0.5 mgr, λιδοκαΐνη, επινεφρίνη,βουπιβακαΐνη, υαλουρονιδάση
- Ατρακούριο 5 mgr, λιδοκαΐνη, βουπιβακαΐνη

- Ταχύτερος αποκλεισμός
- Καλύτερη ακινησία βλεφάρων
- Ίσως πλήρης ακινησία οφθαλμού

Reach G, et al. Anaesthesia, 1998
Kucukyavuz Z et al. Reg Anesth Pain Med, 2002

Μυοχαλαρωτικά
και Περιφερικοί Αποκλεισμοί Νεύρων

Ενδοφλέβια Περιοχική Αναισθησία (IVRA)

- Ατρακούριο 2 mgr / Cis Ατρακούριο 0.01 mgr/kgr
- Λιδοκαΐνη / Πριλοκαΐνη
- Πολύ καλύτερη διεγχειρητική αναλγησία

ΑΛΛΑ

- Μιβακούριο 0.6 mgr με πριλοκαΐνη
- Φαινόμενα Τοξικότητας
- Παράταση ΜΒ

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Elhakim M, Sadek RA. Acta Anaesthesiol Scand, 1994
Torrance JM et al. Br J Anaesth, 1997
Esmaoglou A et al. Journal of Clinical Anaesthesia, 2006

Υποδοχείς Αδενοσίνης

- Βρίσκονται στα επιφανειακά στρώματα των οπισθίων κεράτων του ΝΜ
- Αντιαλγαισθητική Δράση: πιθανόν μέσω A_1 υπότυπου υποδοχέων
- **↑ ουδού πόνου**
- **Ενδογενή Αντιφλεγμονώδη**

Reeve AJ, Dickenson AH, 1995
Cronstein BN, 1994
Sjolund KF et al, 1998

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Αδενοσίνη
και Περιφερικοί Αποκλεισμοί Νεύρων

Αποκλεισμός Βραχιονίου Πλέγματος

- Αδενοσίνη 10 mgr
- Μίγμα Λιδοκαΐνης / Πριλοκαΐνης

ΚΑΜΙΑ ΔΙΑΦΟΡΑ

- Έναρξη/Αποδρομή SB

ΚΑΘΟΛΟΥ

- Παράταση Διάρκειας Αναλγησίας

Apan A et al. Anaesthesia & Intensive Care, 2003

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (NSAIDs) και Περιφερικοί Αποκλεισμοί Νεύρων

Ενδοφλέβια Περιοχική Αναισθησία (IVRA)

- Λορνοξικάμη 8 mgr
- Κετορολάκη 20 – 60 mgr
- Τενοξικάμη 20 mgr
- Σαλυκιλικά 90 mgr

Μαζί με Λιδοκαΐνη

- Ταχύτερη Έναρξη SB / MB
- Καλύτερη MTX Αναλγησία

Sen S et al. Br J Anaesth, 2006
Steinberg R et al, Anesth Analg, 1998
Jancovic RJ et al. Minerva Anesthesiologica, 2008

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Στεροειδή και Περιφερικοί Αποκλεισμοί Νεύρων

Αποκλεισμός Βραχιονίου Πλέγματος
- Μασχαλιαίο Block
- Υπερκλείδιο Block

Ενδοφλέβια Περιοχική Αναισθησία

- Δεξαμεθαζόνη 8 mgr, Μεθυλπρεδνιζολόνη

- Παράταση Διάρκειας Αναλγησίας
- Ρόλος Συντηρητικού (βενζυλ αλκοόλη)
- Κίνδυνος νευροτοξικότητας

Stan T et al. Reg Anesth Pain Med, 2004
Lipman ZJ et al, Reg Anesth Pain Med, 2005
Bigat Z et al. Anesth Analg , 2006

European Society of Regional Anaesthesia
HELLAS

Ο Περιεγχειρητικός Πόνος είναι γεγονός αναμφισβήτητο

Συνοδά Φάρμακα???

- Περιφερικοί Αποκλεισμοί Νεύρων κυρίως ΤΑ
- Συνοδά Φάρμακα
  Καλύτερης Ποιότητας Αναλγησία
  Παρατεταμένης Διάρκειας
  Οπιοειδή
  α2 Αγωνιστές