

Επίδραση των Τοπικών Αναισθητικών στη Βιοχημεία της Χειρουργικής Τομής



Ελένη Μόκα, MD, PhD
Αναισθησιολόγος
Ηράκλειο, Κρήτη

Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics

Markus W. Hollmann^{a,b}, Marcel E. Durieux^a and Bernhard M. Graf^b

Current Opinion in Anaesthesiology 2001, 14:741-749

A brief review of innovative uses for local anesthetics

Jeffrey L. Wright, Marcel E. Durieux and Danja S. Groves

Current Opinion in Anaesthesiology 2008, 21:651-656

Update on local anesthetics

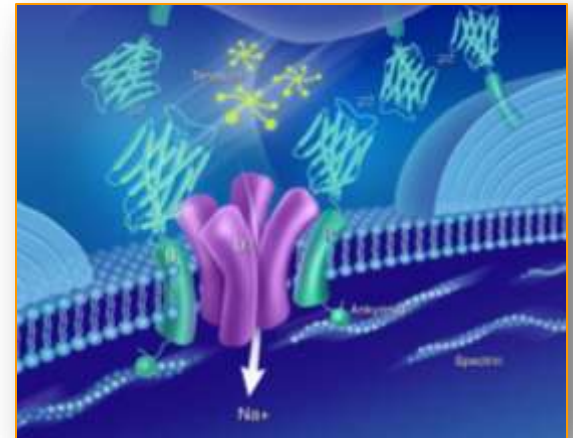
Alain Borgeat and José Aguirre

Current Opinion in Anaesthesiology 2010, 23:466-471

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

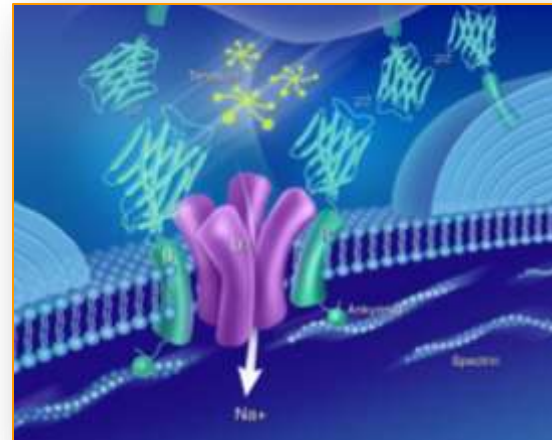
- **δίαυλοι Na^+ → κλασικός στόχος**
αναστολή αγωγής κεντρομόλων νευρικών ώσεων
αποδεδειγμένη αναλγητική / αντιαρρυθμική δράση
- **αλληλεπιδράσεις με άλλα κυτταρικά συστήματα**
παρόμοιες ή ↓ C
εναλλακτικοί στόχοι
εναλλακτικές δράσεις

Hollmann MW et al. Curr Opin Anaesthesiol, 2001; 14: 741 – 749
Kindler CH, Yost CS. Reg Anesth Pain Med, 2005; 30: 260 – 274
Borgeat A, Aguirre J. Curr Opin Anaesthesiol, 2010; 23: 46 – 471



Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

- αποκλεισμός διαύλων Na^+ → κλασικός στόχος
αναστολή αγωγής κεντρομόλων νευρικών ώσεων
αποδεδειγμένη αναλγητική / αντιαρρυθμική δράση
- αλληλεπιδράσεις με άλλα κυτταρικά συστήματα
παρόμοιες ή ↓ C
εναλλακτικοί στόχοι
εναλλακτικές δράσεις
- σημασία
 - στιγμή χορήγησης
 - δοσολογία
 - οδός χορήγησης
 - ένδειξη χορήγησης



Kindler CH, Yost CS. Reg Anesth Pain Med, 2005; 30: 260 – 274
Wright JL et al. Curr Opin Anaesthesiol, 2008; 21: 651 – 656
Borgeat A, Aguirre J. Curr Opin Anaesthesiol, 2010; 23: 46 – 471

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ): Περιεγχειρητική Περίοδος

- τοπική εφαρμογή / ενστάλλαξη
- διήθηση χειρουργικής τομής
- ενδοπεριτοναϊκή / ενδοαρθρική έγχυση
- αποκλεισμός περιφερικών νεύρων (PNBs)
αποκλεισμός νευρικών πλεγμάτων
- κεντρικός νευραξονικός αποκλεισμός (CNBs)
- συστηματική χορήγηση – iv



- Πού ?
- Πότε ?
- Πόσο ?

Hollmann MW et al. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001; 14: 741 – 749
Beloelil H, Mazoit JX. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009; 28: 231 – 237
Carli F et al. *Reg Anesth Pain Med*, 2011; 36: 63 – 72

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Αναλγητικές Ιδιότητες

- ↓ αλγαισθησίας και ↓ υπεραλγής
- ↓ περιφερικής – κεντρικής ευαισθητοποίησης
- ↓ χρόνιου ΜΤΧ πόνου

Μη Αναλγητικές Ιδιότητες

- ↓ απάντησης στο χειρουργικό stress
- αντιφλεγμονώδης / αντιμικροβιακή
- αντιθρομβωτική / αντισχαιμική
- αντικαρκινική δράση
- νευροπροστασία
- επούλωση τραύματος
- ιστική τοξικότητα



Lipkind GM, Fozzard HA. Mol Pharmacol, 2005; 68: 1611 – 1622
Heavner JE. Curr Opin Anaesthesiol, 2007; 20(4) 336 – 342
Wright JL et al. Curr Opin Anaesthesiol, 2008; 21: 651 – 656

Χειρουργική Τομή – Επέμβαση

Παθοφυσιολογία



Επιπτώσεις – Αλληλεπίδραση

I. τοπικές

II. συστηματικές



- ιστική βλάβη
- αναισθησία
- ΜΤΧ πόνος
- φλεγμονή
- ψυχολογικό stress

Μεταβολές – Τροποποιήσεις

- κυτταρικές
- ορμονικές
- μεταβολικές
- μοριακές
- βιοχημικές
- ανοσολογικές
- γενετικές

Kehlet H. Br J Anaesth, 1997; 78: 606 – 617

Kehlet H, Dahl JB. Lancet, 2003; 362: 1921 – 1928

Buvanendran A, Kroin JS. Anesth Analg, 2010; 111: 1335 – 1336

Banz VM et al. Anesth Analg, 2011; 112: 1147 – 1155

Χειρουργική Τομή – Επέμβαση

Διφασική Εισβολή

- προκαλούμενο τραύμα – ιστική βλάβη
- επακόλουθη φλεγμονώδης αντίδραση



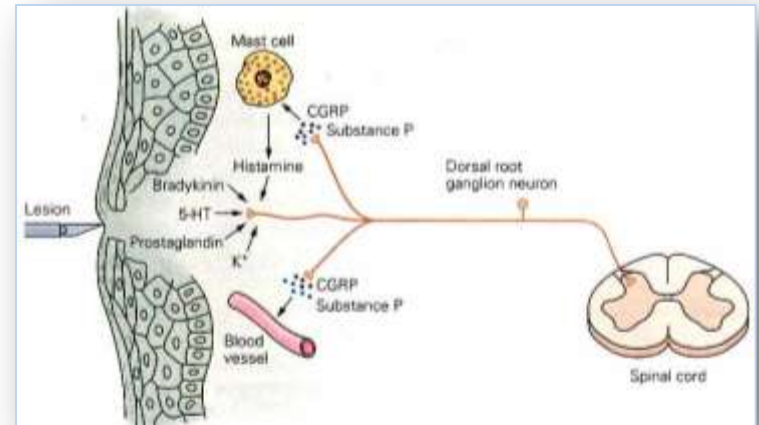
Kehlet H, Br J Anaesth, 1997; 78: 606 – 617
Kehlet H, Dahl JB. Lancet, 2003; 362: 1921 – 1928
Banz VM et al. Anesth Analg, 2011; 112: 1147 – 1155

«Απάντηση» στη Χειρουργική Τομή

ΤΟΠΙΚΗ

Οξεία Φλεγμονώδης Αντίδραση

- περιορισμός ιστικής βλάβης
- επούλωση – τοπική άμυνα
- ευαισθητοποίηση ΚΝΣ, ΠΝΣ



ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ → Σύνδρομο Προσαρμογής – STRESS RESPONSE

Νευροενδοκρινικές – Μεταβολικές – Ανοσολογικές Μεταβολές

Γενικευμένη – Συστηματική Φλεγμονώδης Απάντηση

Ψυχολογικές κ Συμπεριφορικές Συνιστώσες

- στερεότυπη νευροφυσιολογική αντίδραση
- διατήρηση ζωτικών λειτουργιών

David P Cuthbertson. QJM, 1932; 1: 233 – 246

Kehlet H et al. Am J Surg, 2002; 183: 630 – 644

Burton D et al. CEACC, 2004; 4: 144 – 147

Banz VM et al. Anesth Analg, 2011; 112: 1147 – 1155

«Απάντηση» στη Χειρουργική Τομή

ΤΟΠΙΚΗ

Οξεία Φλεγμονώδης Αντίδραση

- περιορισμός ιστικής βλάβης
- ανακατασκευή ιστών – επούλωση
- τοπική άμυνα έναντι μικροοργανισμών



ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ → Σύνδρομο Προσαρμογής

Νευροενδοκρινικές – Μεταβολικές – Ανοσολογικές Μεταβολές

Γενικευμένη – Συστηματική Φλεγμονώδης Απάντηση

Ψυχολογικές κ Συμπεριφορικές Συνιστώσες

- στερεότυπη νευροφυσιολογική αντίδραση
- διατήρηση ζωτικών λειτουργιών

David P Cuthbertson. QJM, 1932; 1: 233 – 246

Kehlet H et al. Am J Surg, 2002; 183: 630 – 644

Burton D et al. CEACC, 2004; 4: 144 – 147

Banz VM et al. Anesth Analg, 2011; 112: 1147 – 1155

Απάντηση στο Χειρουργικό Stress

Stress Response to Surgery



Δυναμική Διαδικασία !!!

Endocrine and metabolic response to surgery

Deborah Burton FRCA

Grainne Nicholson MB BCh BAO FFARCSI

George Hall MBBS PhD DSc FRCA

CEACCP, 2004; 4: 144 – 147

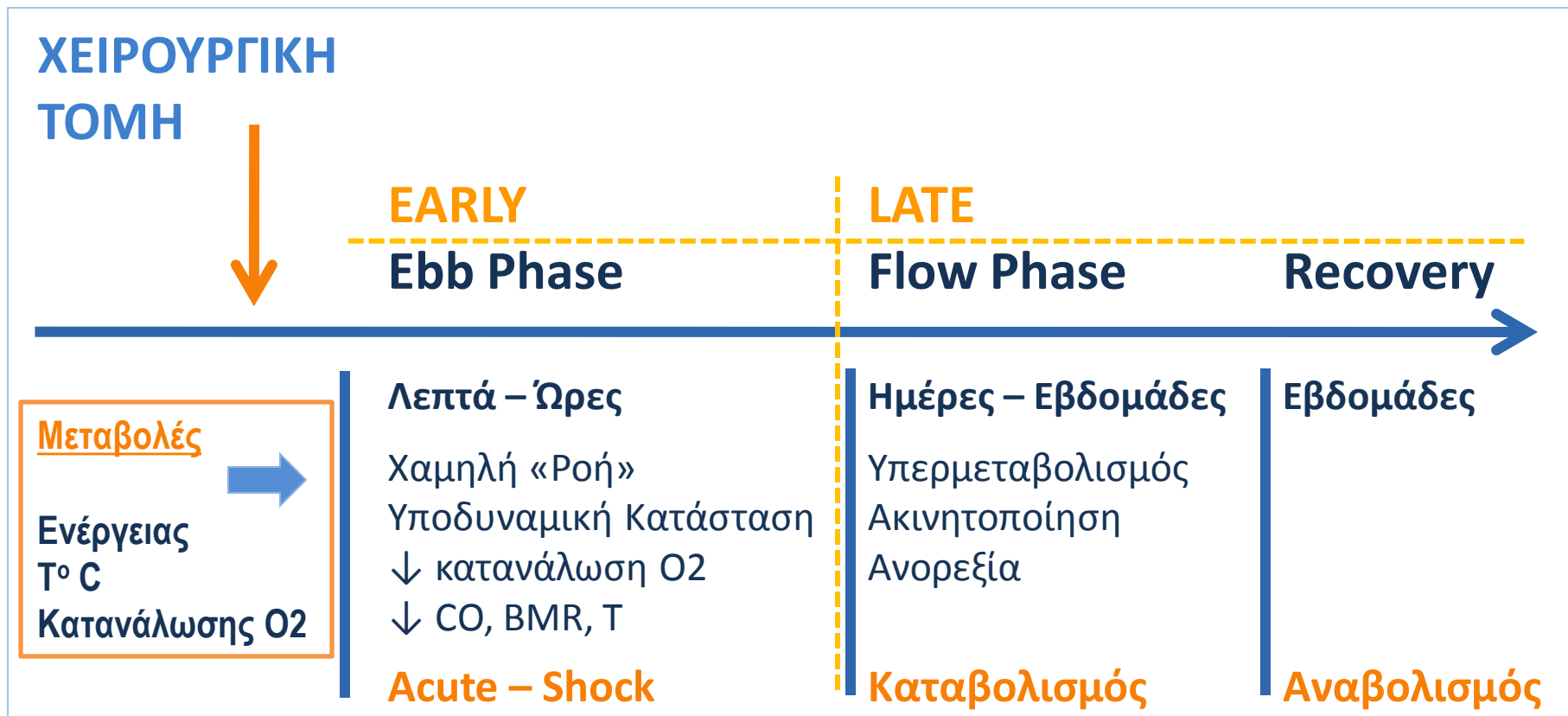
REVIEW ARTICLE

Cell Response to Surgery

Niamh Ni Choileain, MD; H. Paul Redmond, MCh, FRCSI Arch Surg. 2006;141:1132-1140

Απάντηση στο Χειρουργικό Stress

Ebb and Flow Model



Sir David P Cuthbertson, QJM, 1932; 1: 233 – 246

Kehlet H, Br J Anaesth, 1997; 78: 606 – 617

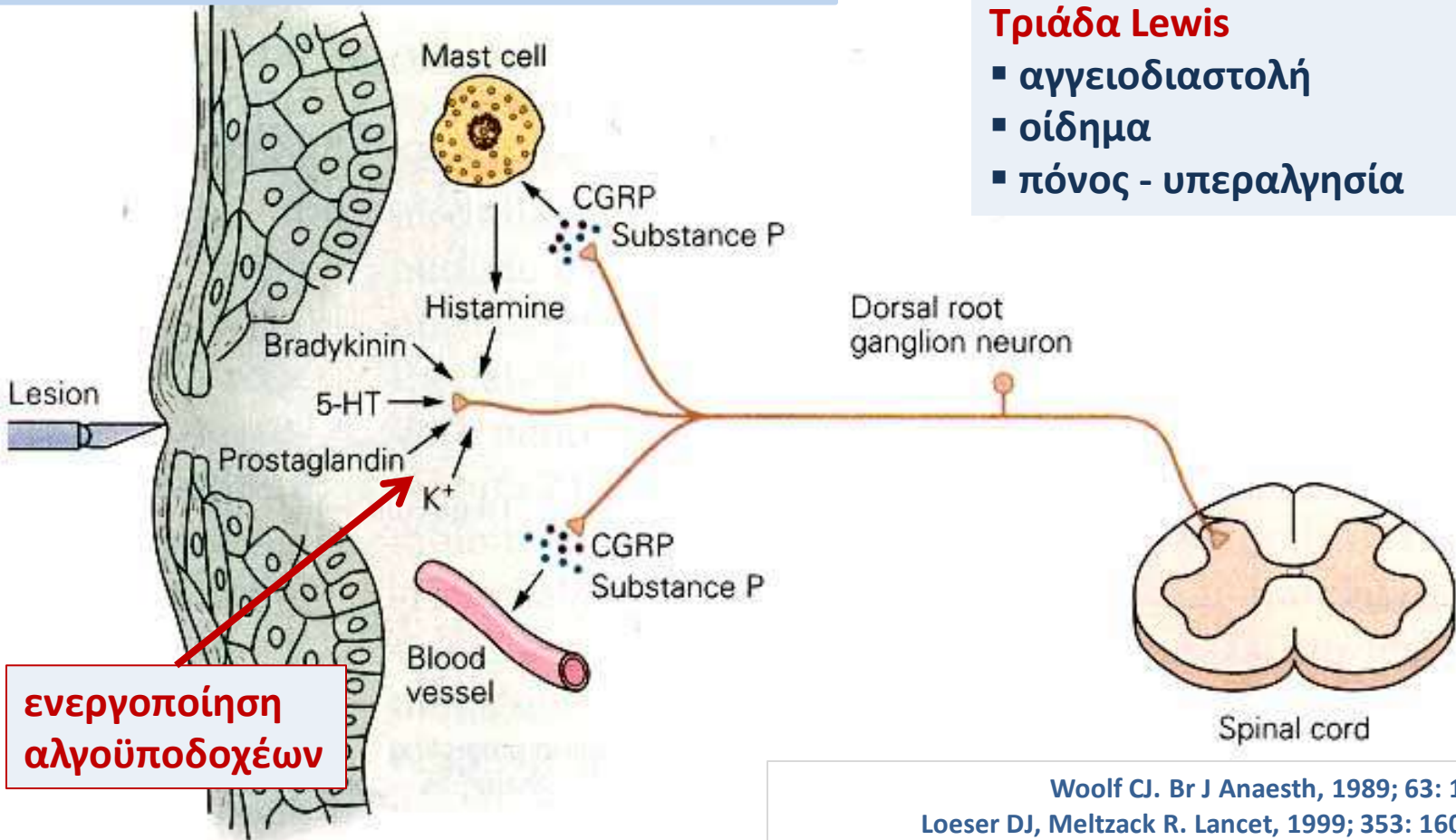
Little RA, Girolami A. Br J Intensive Care, 1999; 9: 142 – 146

Desborough JP, Br J Anaesth, 2000; 85: 109 – 117

Χειρουργική Τομή

Τοπική (Περιφερική) Φλεγμονώδης Αντίδραση

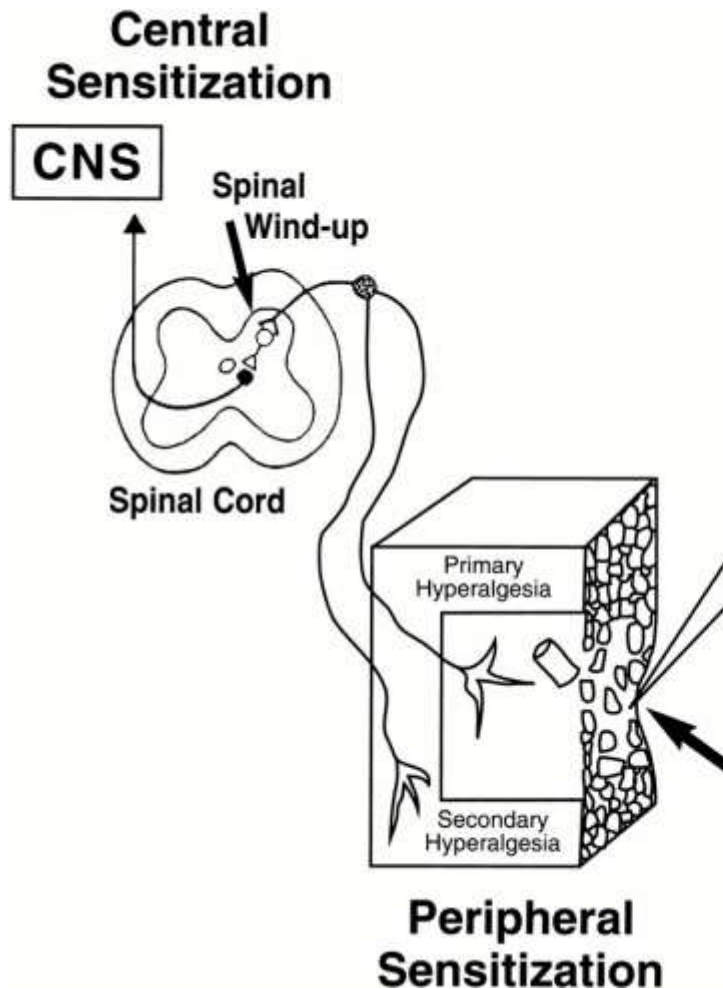
Ιστική Βλάβη – Νευρογενής Φλεγμονή



Woolf CJ. Br J Anaesth, 1989; 63: 139 – 146
Loeser DJ, Meltzack R. Lancet, 1999; 353: 1607 – 1609
Julius D, Basbaum A. Nature, 2001; 413: 203 – 210
Brennan TJ et al. Anesthesiol Clin N Am, 2005; 23: 1 – 20

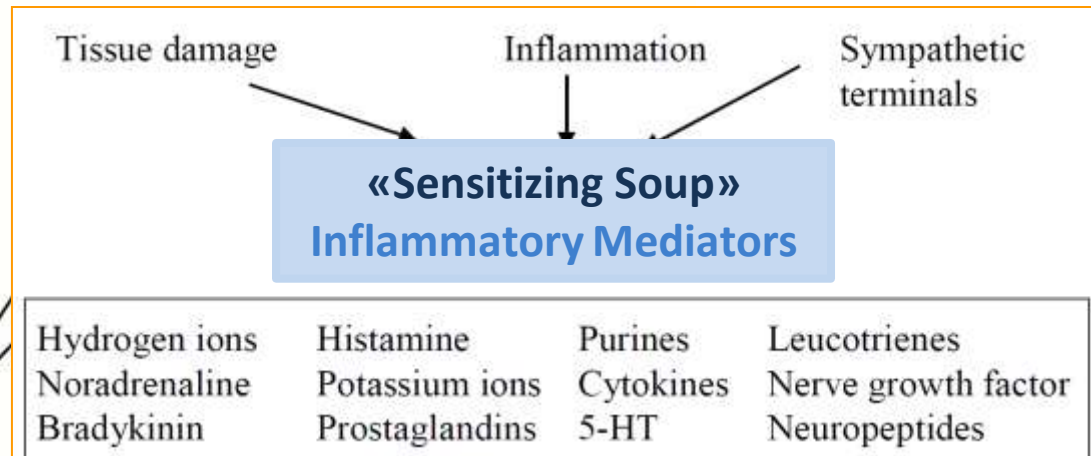
Αλγαισθητική Απάντηση – ΜΤΧ Πόνος

Περιφερική – Κεντρική Ευαισθητοποίηση



Ιστική – Νευρική Βλάβη

- ενεργοποίηση ΠΝΣ, ΚΝΣ
- υπεραλγησία – ευαισθητοποίηση
- μετάπτωση οξέος σε χρόνια ΜΤΧ πόνο



Baron R. Nat Clin Pract Neur, 2006; 2: 95 – 106

Kehlet H et al. Lancet, 2006; 367: 1618 – 1625

Burke S, Shorten GD. Biochem Soc Trans, 2009; 37: 318 – 322

Katz J, Seltzer Z. Expert Rev Neurother, 2009; 9: 723 – 744

Γενικευμένη Απάντηση – Stress Response

Μηχανισμοί Εκκίνησης – Ενεργοποίησης

I. Ταχεία – Άμεση Νευρωνική Διέγερση

- κεντρομόλα επώδυνα ερεθίσματα (Αδ, C ίνες)
- ενεργοποίηση άξονα HPA

▪ **διέγερση ΣΝΣ**

- Νευροενδοκρινική – Μεταβολική Απάντηση

ΚΝΣ
Αλγαισθησία

II. Βραδεία – Απώτερη Χυμική Απάντηση

- βιολογικά – ενζυμικά συστήματα

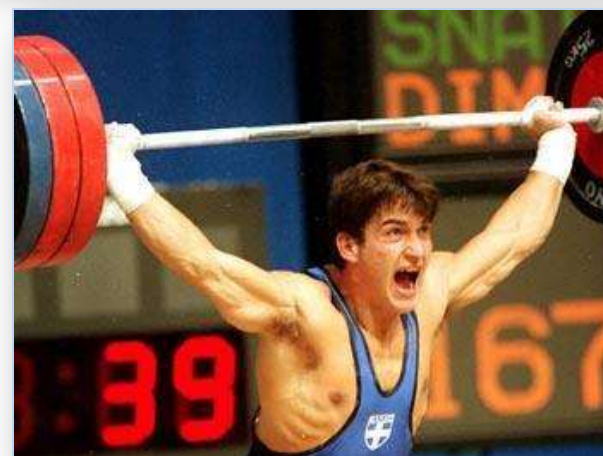
▪ **παραγωγή κυτοκινών**

- Αντίδραση Οξείας Φάσης (Acute Phase Reaction)
- **δυσλειτουργία ανοσοποιητικού**

Τοπική
Φλεγμονή

Ταχεία – Άμεση Νευρωνική Διέγερση

Διέγερση Συμπαθητικού Συστήματος – Πόνος



Ταχεία – Άμεση Νευρωνική Διέγερση

Διέγερση Συμπαθητικού Συστήματος

Υποθάλαμος – Υπόφυση – Επινεφριδιακός Άξονας (HPA Axis)

↑ καταβολικών ορμονών, ≈ ή ↓ αναβολικών ορμονών
(διαταραχή φυσιολογικών μηχανισμών ανατροφοδότησης)



- **υπόφυση**

↑ GH, ACTH

↑ β – ενδορφίνες, προλακτίνη, AVP

↑ ↓ TSH, LH, FSH

- **επινεφρίδια**

↑ κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αλδοστερόνη

- **πάγκρεας, άλλοι αδένες – όργανα**

↑ γλουκαγόνο, ρενίνη

↓ ινσουλίνη

↓ τεστοστερόνη, οιστρογόνα, T3

- ↑ μεταβολισμός
- κινητοποίηση αποθεμάτων ενέργειας
- κατακράτηση H₂O, Na⁺
- διατήρηση ομοιοστασίας

Ταχεία – Άμεση Νευρωνική Διέγερση

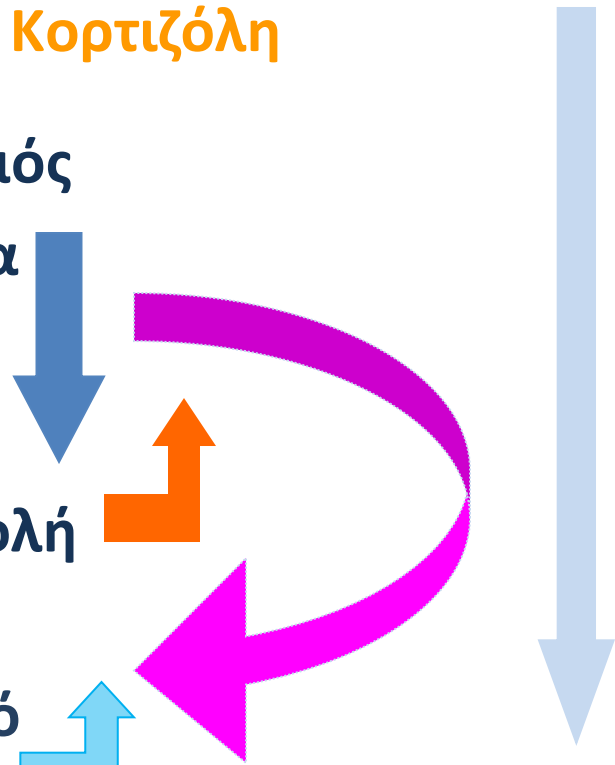
Υποθάλαμος – Υπόφυση – Επινεφριδιακός Άξονας (HPA Axis)

Διέγερση Συμπαθητικού

Κατεχολαμίνες – Νορεπινεφρίνη – Κορτιζόλη



- ↑ Καταβολισμός
- ↑ Πηκτικότητα
- Πόνος
- Φλεγμονή
- Ανοσοκαταστολή
- Λοιμώξεις
- Καρδιαγγειακό
- Αναπνευστικό
- ΓΕΣ, ΚΝΣ



διατήρηση ομοιοστασίας

Kehlet H. World J Surg, 2000; 24: 690 – 695

Desborough JP. Br J Anaesth, 2000; 85: 109 – 117

Burton D et al. CEACC, 2004; 4: 144 – 147

Βραδεία – Απώτερη Χυμική Απάντηση

Αντίδραση Οξείας Φάσης – Acute Phase Reaction (APR)

Συστηματική Αντίδραση – Πρωτεΐνες Οξείας Φάσης

- ↑ CRP – C3 – Ινωδογόνο, ↓ Αλβουμίνη

Ενεργοποίηση Συστημάτων «μεσολαβητών» (mediators)

- κινίνες (kinin system), συμπλήρωμα (complement system)
- μεσολαβητές λιπιδίων (lipid mediators), λευκοτριένες (LTs)
- κυτοκίνες (cytokines) – ILs, IFs, TNF, TGF → IL – 1, IL – 6, TNF α
 - μακροφάγα, μονοκύτταρα, PMN
 - ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα (EC), νευρογλοία
 - αυτοκρινής – παρακρινής – ενδοκρινής δράση
 - ρυθμίζουν ένταση κ διάρκεια ανοσοαπάντησης

Sheeran P, Hall GM. Br J Anaesth, 1997; 78: 201 – 219

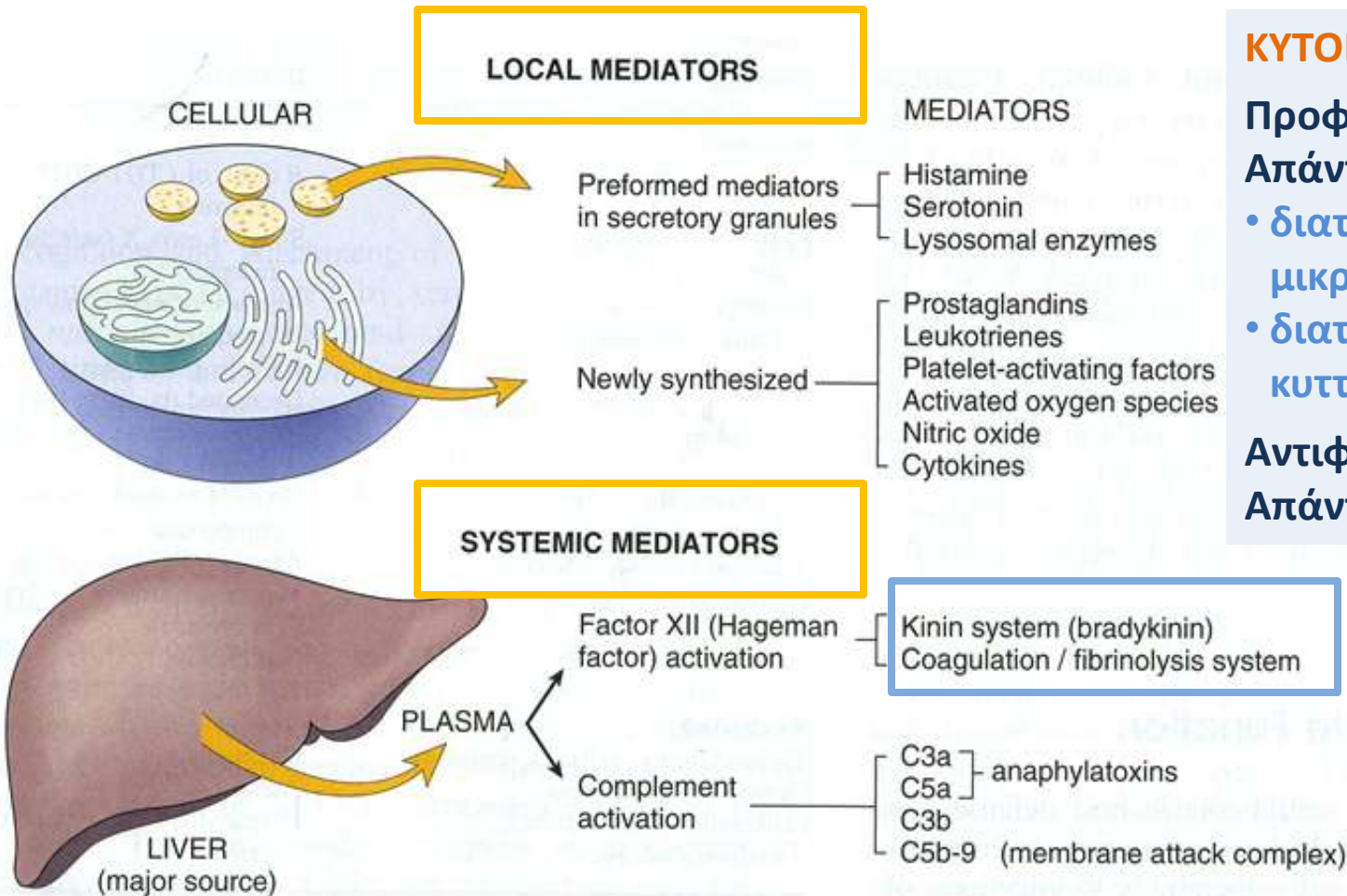
Helmy SAK et al. Anaesthesia, 1999; 54: 733 – 738

Hollmann MW, Durieux ME. Anesthesiology, 2000; 93: 858 – 875

Casuto J et al. Acta Anaesthesiol Scand, 2006; 50: 265 – 282

Βραδεία – Απώτερη Χυμική Απάντηση

Φλεγμονώδεις «Μεσολαβητές» (Mediators)



ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Προφλεγμονώδης Απάντηση

- διαταραχές μικροκυκλοφορίας
- διαταραχή κυτταρικής ανοσίας

Αντιφλεγμονώδης Απάντηση

Hahnenkamp K et al. Anesth Analg, 2002; 94: 1441 – 1447

Hahnenkamp K et al. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2004; 18: 509 – 527

Choileain NN, Redmond P. Arch Surg, 2006; 141: 1132 – 1140

Βραδεία – Απώτερη Χυμική Απάντηση

Κυτοκίνες (cytokines)

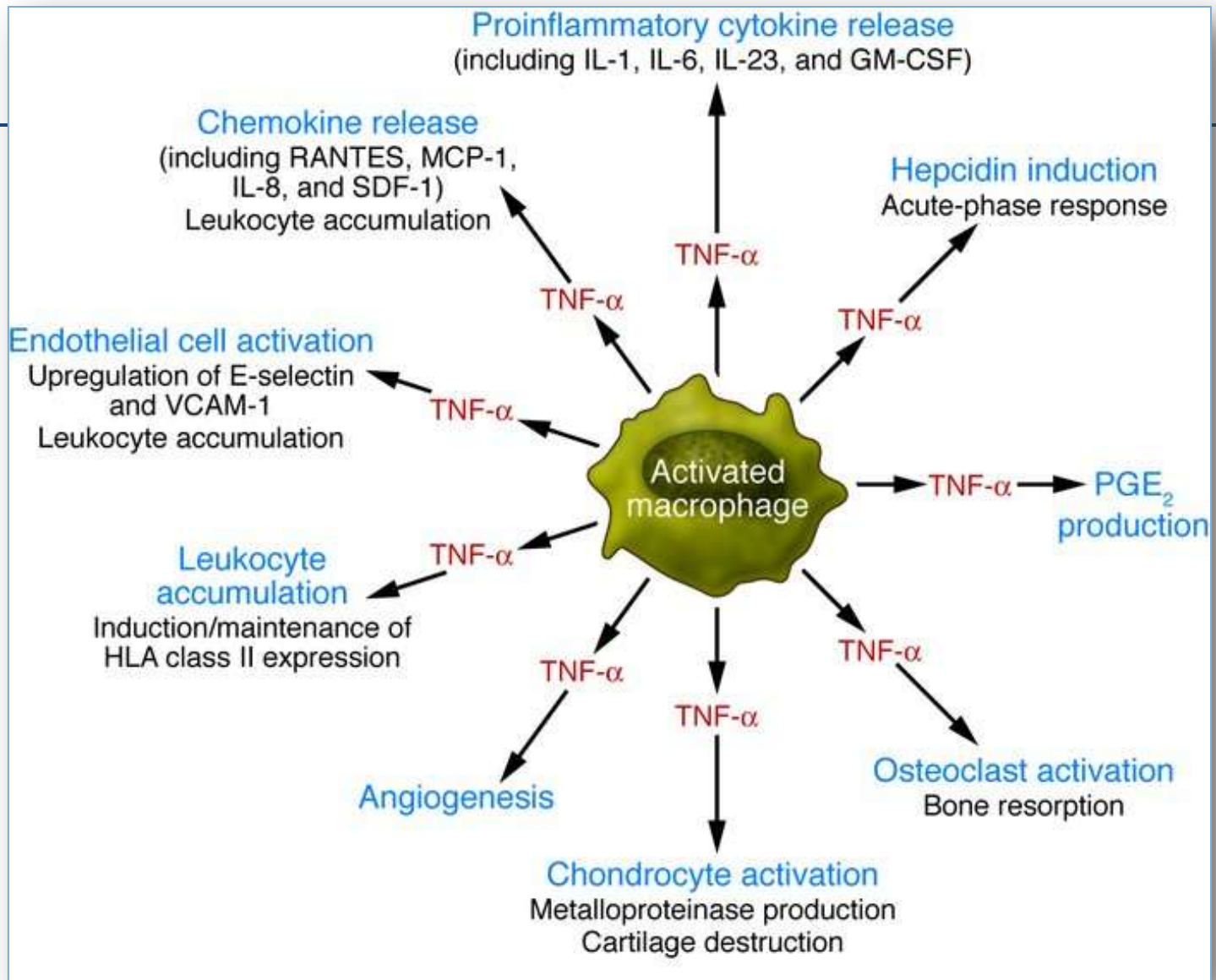
- **Προφλεγμονώδεις**
 - TNFa, IFNa, IFNb, IL – 1, IL – 6 → ↓ CMI, NK cells
→ ↓ ουδός αλγοϋποδοχέων
 - IL – 12 → ↑ TNF, ↑ IL – 1, ↑ IL – 6
 - IL – 1, IL – 6, IL – 11, TNFa, TNFb, IFNγ → ↑ πρωτεϊνών APR
 - IL – 8 → χημειοταξία
- **Αντιφλεγμονώδεις**
 - IL – 4, IL – 6, IL – 13 → ↓ προφλεγμονωδών κυτοκινών
 - IL – 10 → αναστολή NO συνθετάσης
 - TGFb → ↓ πολλαπλασιασμού T – cells, ↑ κολλαγόνου
- **Συσχέτιση – Αλληλεπίδραση με Πήξη – Ινωδόλυση – PLT**

Sheeran P, Hall GM. Br J Anaesth, 1997; 78: 201 – 219

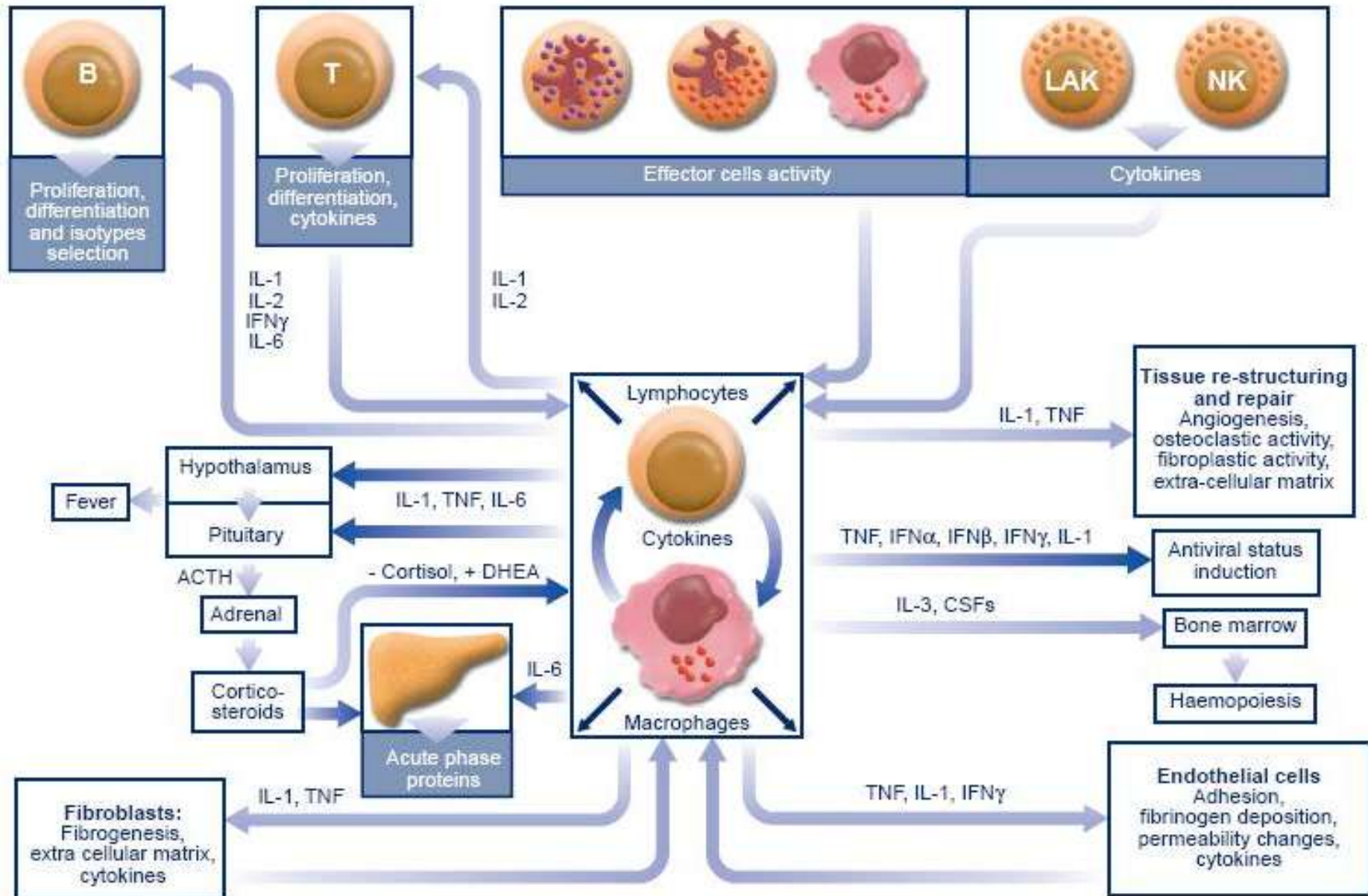
Hollmann MW, Durieux ME. Anesthesiology, 2000; 93: 858 – 875

Pruett SB. Int Immunopharmacol, 2001; 1: 507 – 520

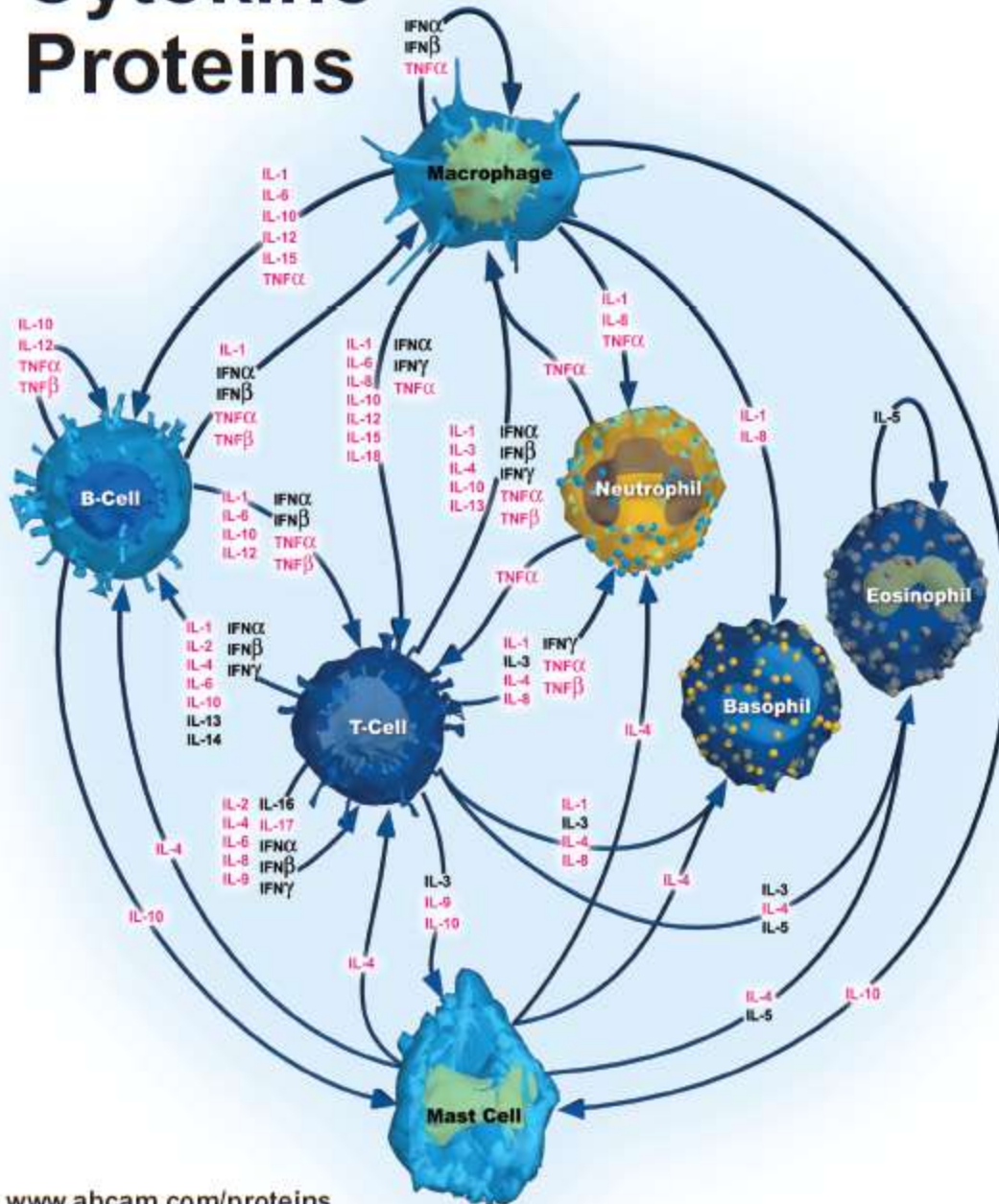
Nicholson G, Hall GM. Curr Opin Anaesthesiol, 2011; 24: 370 – 374



Major functions of cytokines

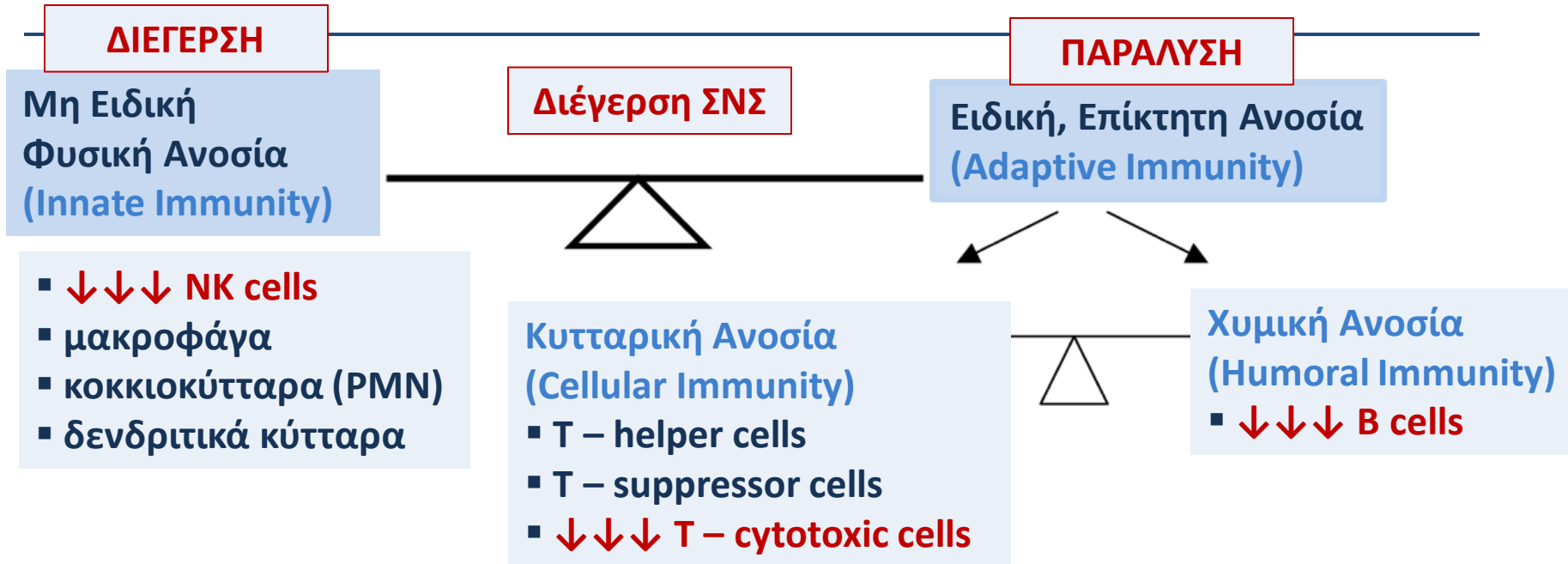


Cytokine Proteins



Χυμική Απάντηση στο Χειρουργικό Stress

Ανοσοκαταστολή – Ανοσοτροποποίηση (*Immune Modulation*)



- χημειοταξία, φαγοκύττωση, ελεύθερες ρίζες O₂
- N, διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμός λεμφοκυττάρων, απόπτωση
- **Πόνος:** Ενδιάμεσος Σταθμός για εκδήλωση ανοσοτροποποίησης
- ? ΜΤΧ λοιμώξεις – μεταστάσεις
- γενετικός πολυμορφισμός

Desborough JP. Br J Anaesth, 2000; 85: 109 – 117

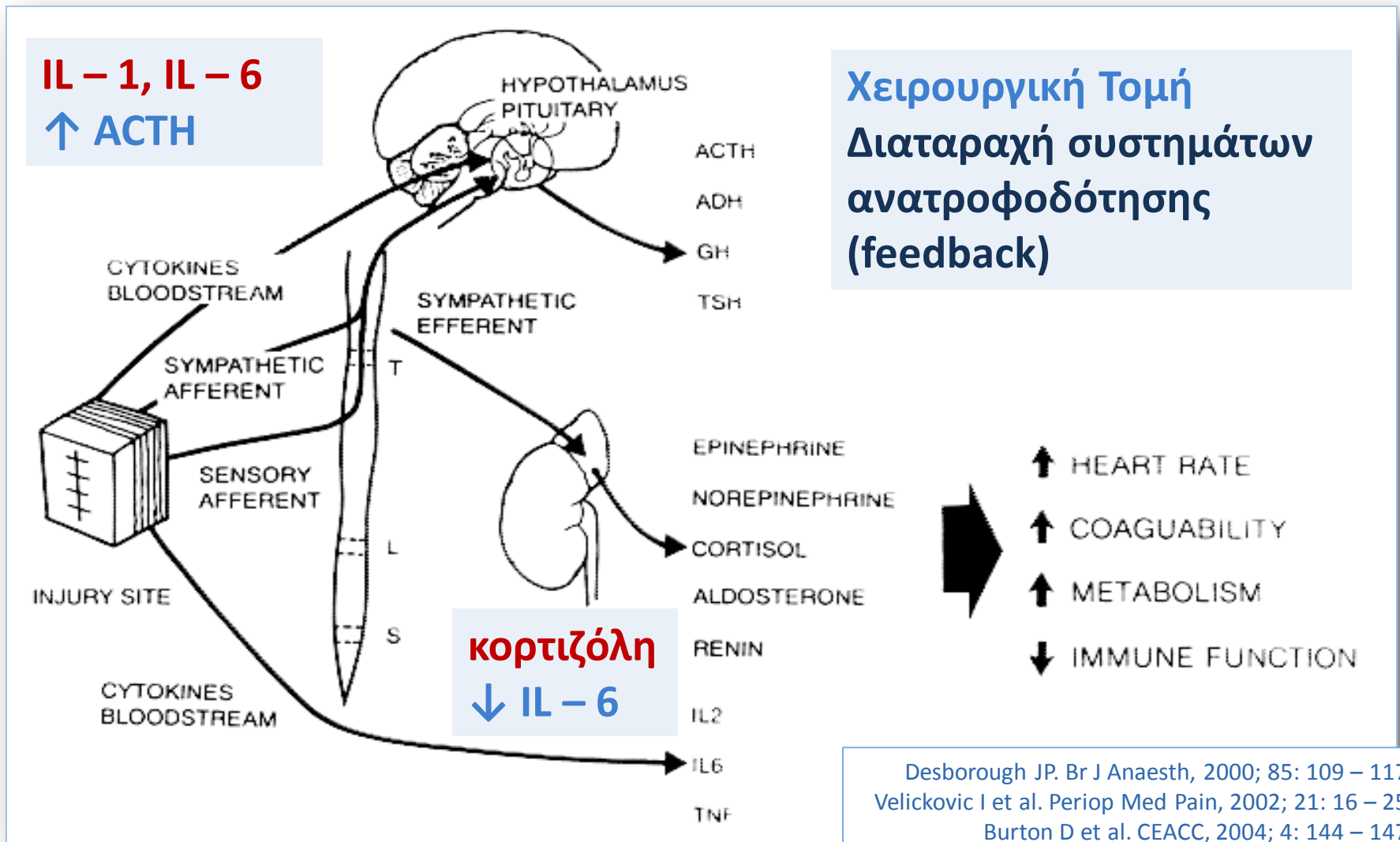
Pruett SB. Int Immunopharmacol, 2001; 1: 507 – 520

Page GG. AACN Clinical Issues, 2005; 16: 302 – 309

Nicholson G, Hall GM. Curr Opin Anaesthesiol, 2011; 24: 370 – 374

Αλληλεπίδραση

Νευρωνικής Διέγερσης – ΣΝΣ – Χυμικής Απάντησης



Desborough JP. Br J Anaesth, 2000; 85: 109 – 117
Velickovic I et al. Periop Med Pain, 2002; 21: 16 – 25
Burton D et al. CEACC, 2004; 4: 144 – 147

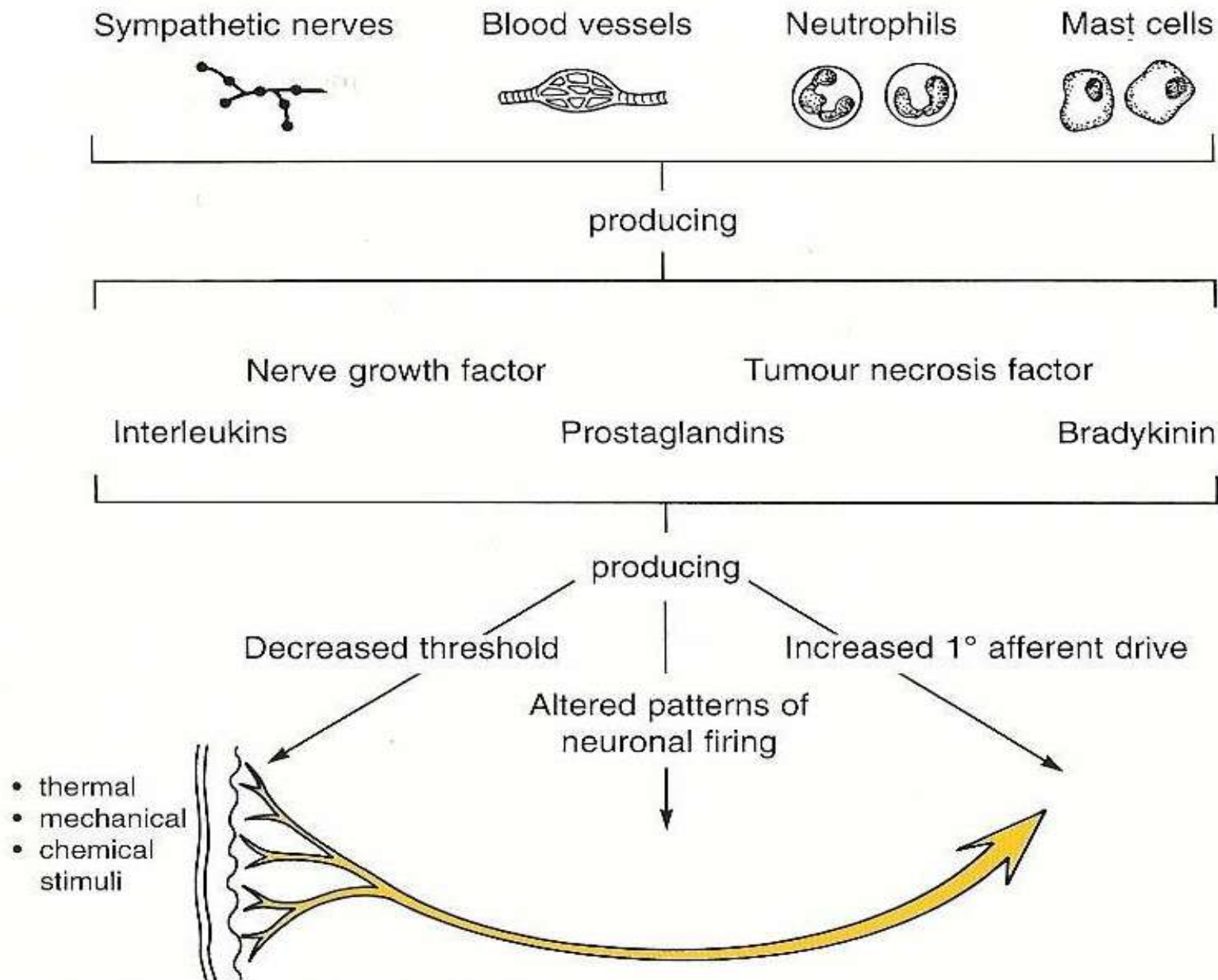
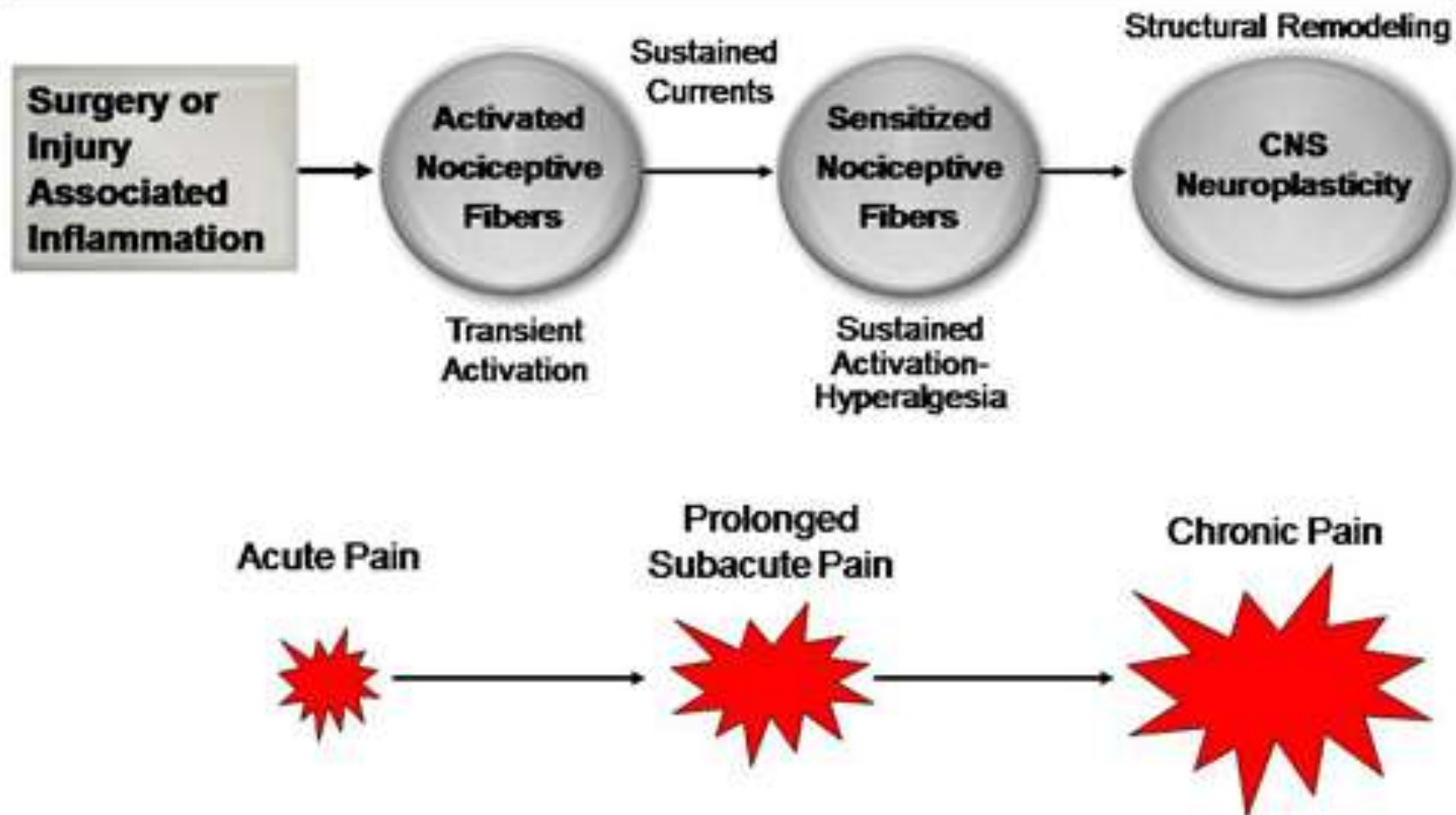
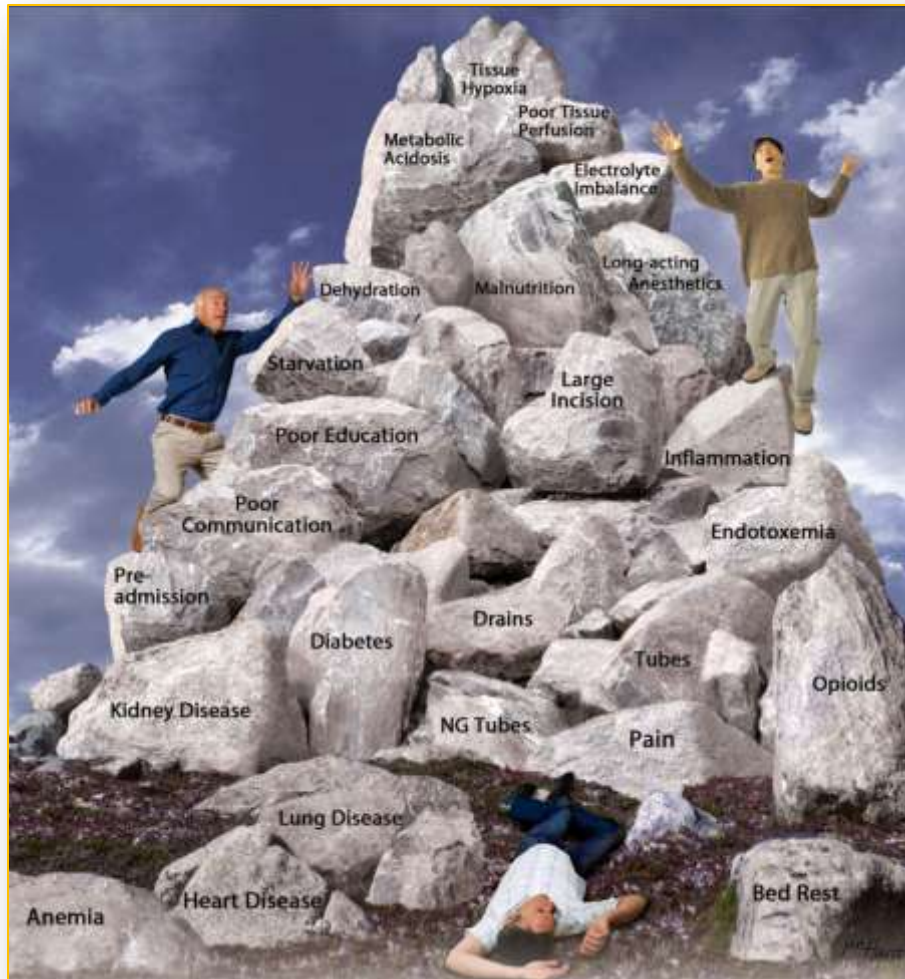


Fig 3.6 Mechanisms involved in peripheral sensitisation

Transitions From Acute to Chronic Pain



Διατήρηση Ομοιόστασης Κινητοποίηση Ενεργειακών Αποθεμάτων



επιπλοκές

- καρδιαγγειακού
- αναπνευστικού
- ΓΕΣ
- υπερπηκτικότητα
- φλεγμονή
- ανοσοκαταστολή
- λοιμώξεις
- πόνος

Kehlet H, Br J Anaesth, 1997; 78: 606 – 617

Desborough JP, Br J Anaesth, 2000; 85: 109 – 117

Burton D et al. CEACC, 2004; 4: 144 – 147

«Απάντηση» στο Χειρουργικό Stress

- **περιεγχειρητική θνητότητα – νοσηρότητα**
- βραδεία ανάρρωση – επιπλοκές
- διαφορά ανάλογα με είδος / βαρύτητα επέμβασης



Kehlet H. World J Surg, 2000; 24: 690 – 695

Kehlet H, Dahl JB. Lancet, 2003; 362: 1921 – 1928

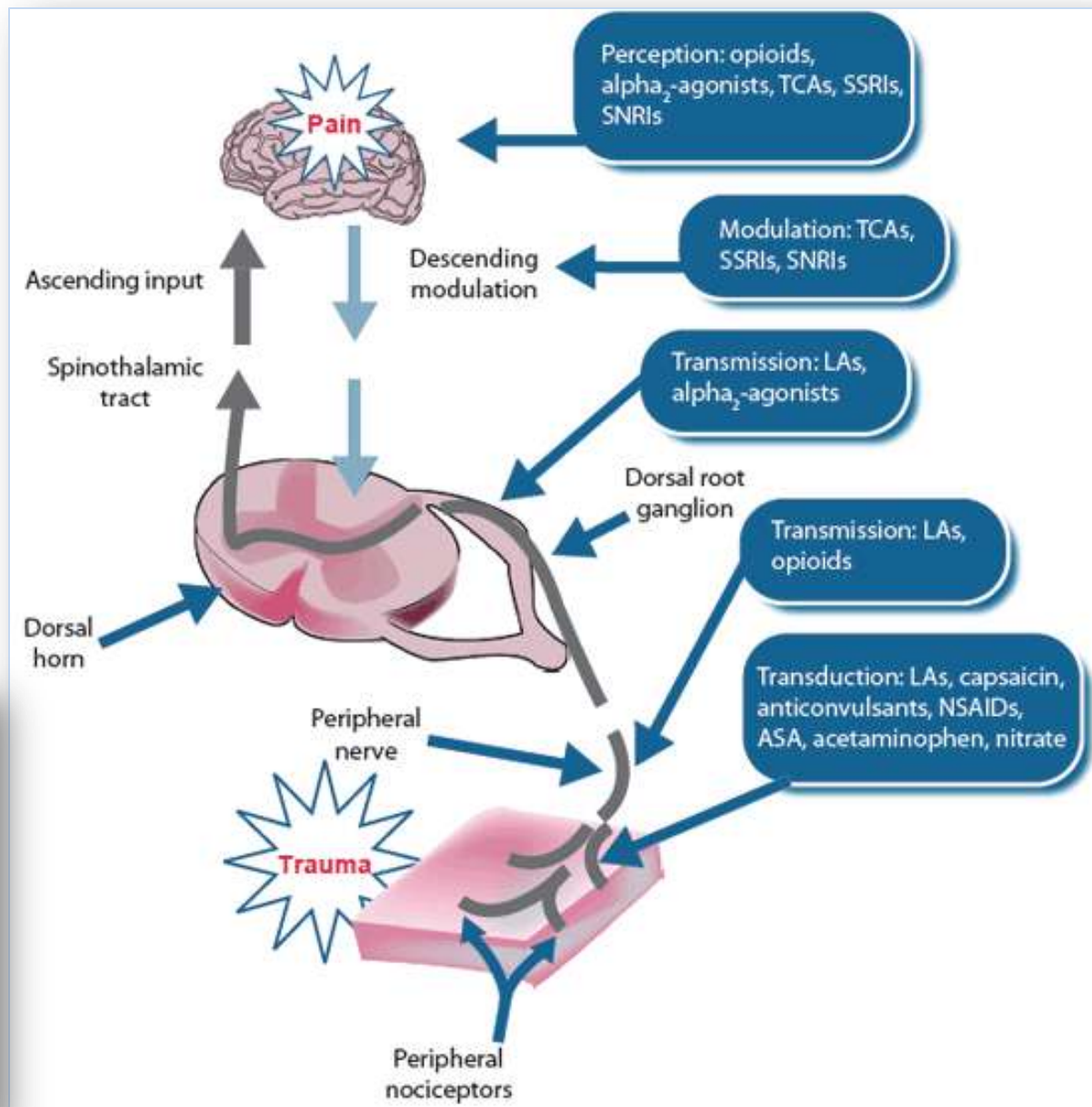
Hahnenkamp K et al. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2004; 18: 509 – 527

White P, Kehlet H. Anesthesiology, 2010; 112: 220 – 225

«Απάντηση» στο χειρουργικό stress

- Το κυριότερο αίτιο περιεγχειρητικής θνητότητας
- Διαφορά ανάλογα με είδος / βαρύτητα επέμβασης





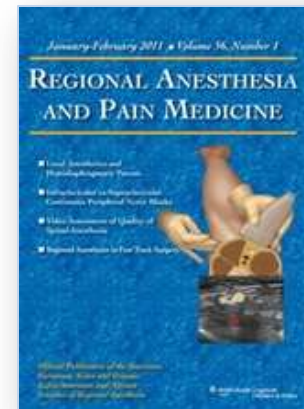
Evidence Basis for Regional Anesthesia in Multidisciplinary Fast-Track Surgical Care Pathways

Francesco Carli, MD, MPhil, FRCA, FRCPC, Henrik Kehlet, MD, PhD,† Gabriele Baldini, MD,* Andrew Steel, MD, MBBS, MRCP, FRCA, EDIC,‡ Karen McRae, MD,‡ Peter Slinger, MD,‡ Thomas Hemmerling, MD, MSc, DEAA,* Francis Salinas, MD,§ and Joseph M. Neal, MD§*

(Reg Anesth Pain Med 2011;36: 63–72)

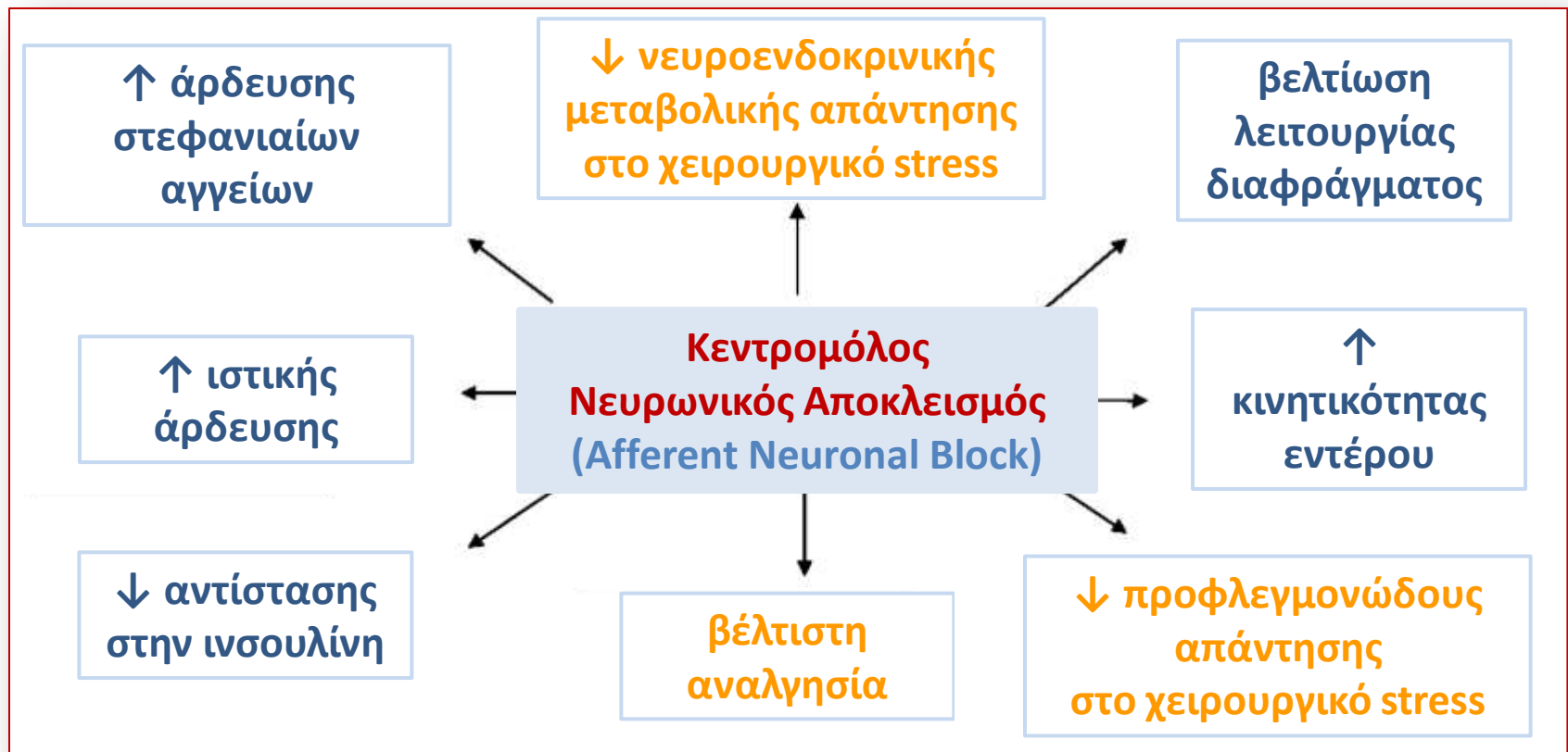
Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

- Preemptively
- Preventively
 - έναρξη προ Χ/Γ
 - διατήρηση τουλάχιστον 48h MTX



Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

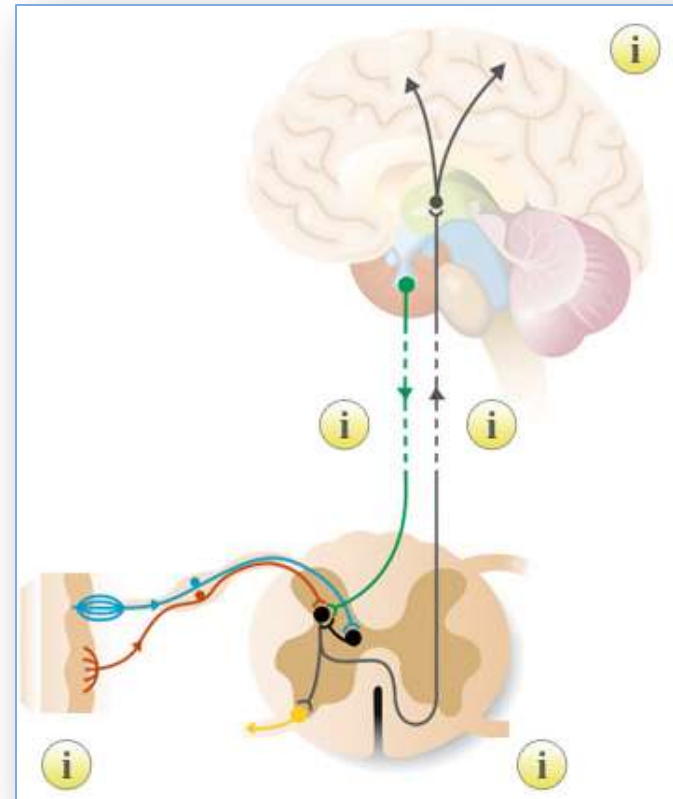
- Τοπική Διήθηση Χειρουργικής Τομής
- Περιφερικοί Αποκλεισμοί Νεύρων – Πλεγμάτων
- Κεντρικοί Αποκλεισμοί Νευράξονα



Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

↓ ΜΤΧ φλεγμονώδους αντίδρασης

- Περιοχική Δράση
 - ↓ αγωγής νευρικών ώσεων
(από το σημείο της ΧΤ)
 - ικανοποιητική αναλγησία
 - ↓ υπεραλγησίας
 - ↓ νευρογενούς φλεγμονής
- Συστηματική Δράση
 - φαρμακοδυναμική
 - αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες



Kehlet H, Holte K. Br J Anaesth, 2001; 87: 62 – 72

Beilin B et al. Anesth Analg, 2003; 97: 822 – 827

Beloeil H, Mazoit JX. Ann Fr Anesth Reanim, 2009; 28: 231 – 237

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Αντιφλεγμονώδης Δράση

Ανοσοτροποποιητική Δράση

Επίδραση σε πολυμορφοπύρρηνα, μακροφάγα, μονοκύτταρα
Τροποποίηση Φλεγμονώδους Απάντησης

Review Article

Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications

J. CASSUTO, R. SINCLAIR and M. BONDEROVIC

Department of Anesthesiology and Intensive Care and Institution of Surgical Specialties, Sahlgrenska University Hospital, Mölndal, Sweden

*Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 265–282
Printed in UK. All rights reserved*

Φλεγμονή

Χειρουργική Τομή

Κυτοκίνες/Χυμοκίνες

LPS, TNF α , C
IL - 1, IL - 8
MIP - 3

Ενίσχυση Απάντησης

Χημειοταξία

LTB 4 , TNF α , LPS
IL - 1, IL - 8
C3a, C5a
Substance P, PAF

Release of pro-inflammatory
and chemotactic factors

Phagocytosis (18, 39, 56-60)

Priming and
activation (50, 53, 54)

Degranulation and release of
inflammatory mediators (see
Figs 3 & 4)

Μετανάστευση
Διαπίδυση

Ιστός

Transendothelial
migration (17, 24, 33-40)

Ενδοθήλιο

margination

rolling

Integrins
Selectins
Ligands

Adhesion (21-31)

Αγγείο

Κοκκιοκύτταρα
(PMN)

TNF, PAF
C3a, C5a
Histamine
IL - 1, IL - 8

ICAM - 1
VCAM
Integrin receptors

Liu L et al. Thromb Haemost, 2003; 89: 213 - 220

Sunderkotter C et al. Eur J Cell Biol, 2003; 82: 379 - 383

Cassuto J et al. Acta Anaesthesiol Scand, 2006; 50: 265 - 282

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Αντιφλεγμονώδης Δράση

- *in vitro* / *in vivo* και δόσοεξαρτώμενη / αναστρέψιμη δράση
- σε συνήθειες C πλάσματος κλινικής πρακτικής
- **Αναστολή «Προσκόλλησης» WBC (Adhesion)**
 - απελευθέρωση προστακυκλίνης
 - αλληλεπίδραση με integrins, ICAM – 1, VCAM

Azuma Y et al. Int J Immunopharmacol, 2000; 22: 789 – 796
Lan W et al. Anesth Analg, 2005; 100: 409 – 412
- **Αναστολή «Μετανάστευσης» WBC (Migration – Diapedesis)**
 - επίδραση στον κυτταρικό σκελετό WBC, RBC, PLT, ινοβλαστών
 - επίδραση στον κυτταρικό σκελετό καρκινικών / μυϊκών κυττάρων
 - ↓ απελευθέρωσης κυτοκινών, χυμοκινών
 - *iv* λιδοκαΐνη: ↓ κοκκιοκυττάρων περιτοναϊκού υγρού
 - *sc*, *IT* λιδοκαΐνη: ↓ κοκκιοκυττάρων αρθρικού υγρού

Fischer LG et al. Anesth Analg, 2001; 92: 1041 – 1047
Li CY et al. Anesth Analg, 2003; 97: 1312 – 1316

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Αντιφλεγμονώδης Δράση

- in vitro / in vivo και δοσοεξαρτώμενη / αναστρέψιμη δράση
- σε συνήθειες C πλάσματος κλινικής πρακτικής
- **Αναστολή «Ενεργοποίησης» Ουδετεροφίλων (Activation – Priming)**
 - αναστολή PKC, PLC (Gq – coupled signaling pathway)
 - αναστολή PLD (φαγοκύττωση, αποκοκκίωση, ↑ οξειδωτικών ουσιών)
- **Αναστολή «Φαγοκύττωσης» (Phagocytosis)**
 - δυσλειτουργία έκφρασης υποδοχέων επιφάνειας WBC
 - αναστολή δραστηριότητας ινών ακτομυοσίνης
 - ροπιβακαΐνη: ασθενής επίδραση στη φαγοκύττωση WBC

Tan Z et al. Curr Opin Immunol, 1999; 58: 1881 – 1889

Hollmann MW et al. Anesthesiology, 2001; 95: 113 – 122

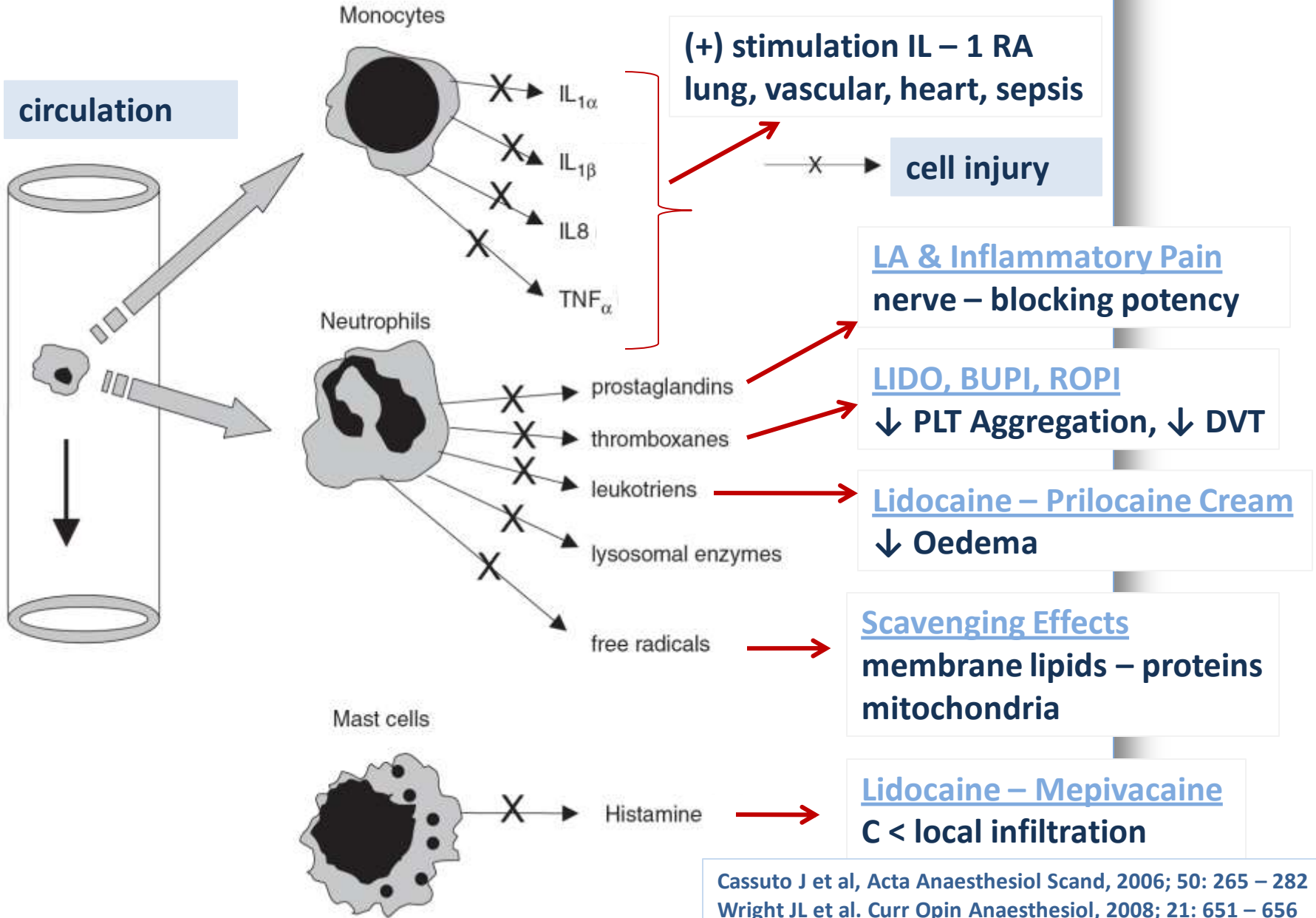
Mikawa K et al. Eur J Anesthesiol, 2003; 20: 104 – 110

Hollmann MW, Durieux ME. Anesthesiology, 2000; 93: 858 – 875

Welters IW et al. Acta Anaesthesiol Scand, 2001; 45: 570 – 575

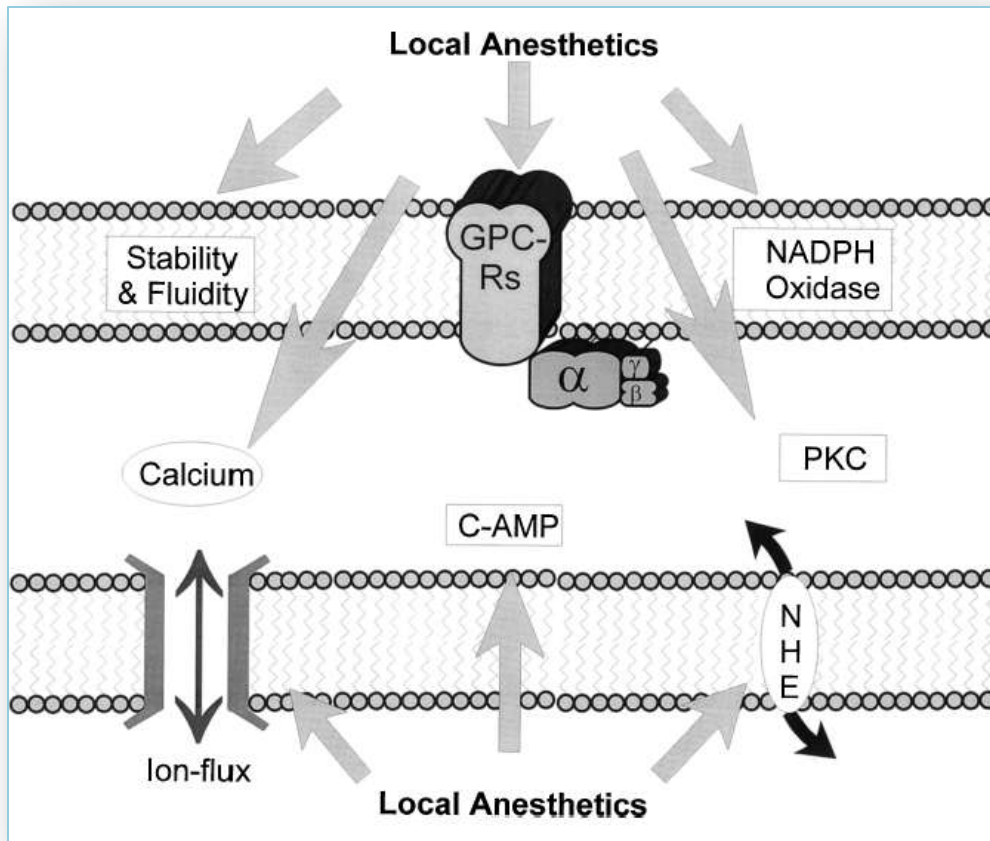
Kiefer RT et al. Anesthesiology, 2003; 98: 842 – 848

INJURED TISSUE – INFLAMMATORY MEDIATORS & LA



Αντιφλεγμονώδης Δράση Τοπικών Αναισθητικών

Μηχανισμοί



- αποκλεισμός διαύλων Na^+
- ↓ οξειδωτικού stress
- προσταγλανδίνες
- αναστολή GPC – Rs
- δίαυλοι Ca^{++}
- αναστολή m1 υποδοχέων Ach
- αναστολή NMDA
- αλληλεπίδραση με c – AMP
- αλληλεπίδραση με PKC
- αλληλεπίδραση με MAPK
- μιτοχόνδρια

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Χορήγηση Απευθείας στην Τομή



Κίνδυνος Λοίμωξης Χειρουργικής Τομής

- βακτηριοστατικά – βακτηριοκτόνα
- αντιφλεγμονώδης δράση
- διατήρηση φυσιολογικής άμυνας / ενεργοποίησης PMNs
- αναστολή ενίσχυσης υπέρμετρης φλεγμονώδους απάντησης (PMN priming)
- **αρκετές μελέτες:** καλλιέργεια άκρου καθετήρα, WBC, CRP
 - λοιμώξεις συνολικά: 0.7% vs 1.2% (control)
 - τοπικές επιπολής λοιμώξεις: < 0.1%
 - εν τω βάθει λοιμώξεις: μεμονωμένα περιστατικά

Hollmann MW et al. Anesthesiology, 2001; 95: 113 – 122

Liu SS et al. J Am Coll Surg, 2006; 203: 914 – 932

Kehlet H, Liu SS. Anesthesiology, 2007; 107: 369 – 371

Wright JL et al. Curr Opin Anaesthesiol, 2008; 21: 651 – 656

Τοπικά Αναισθητικά: Αντιμικροβιακή Δράση

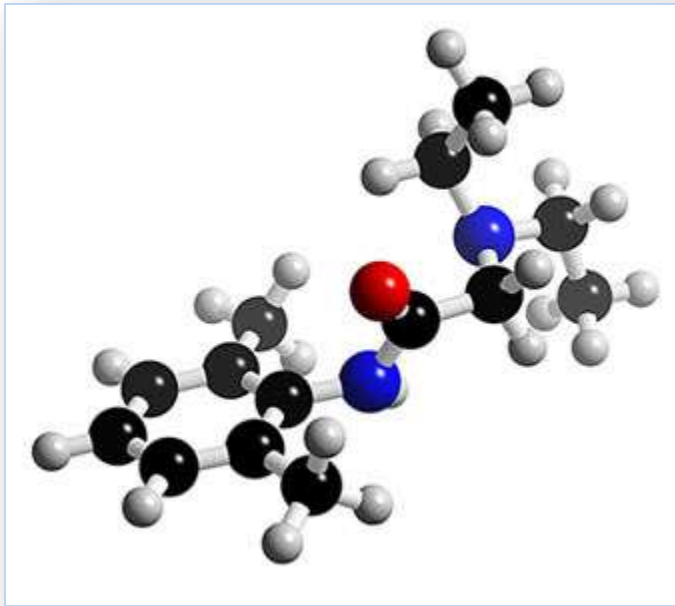
Bacterial strain	Local anesthetic	Concentration
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tetracaine	0.5%
	Lidocaine	0.25–1%
	Procaine	0.5%, 0.25%
	Tetracaine	0.5%, 0.25%
	Cocaine	4%
	Lidocaine	4%
<i>E. coli</i>	Bupivacaine	0.5%
	Lidocaine	1%, 2%
<i>S. aureus</i>	Lidocaine	4%
	Bupivacaine, ropivacaine	
	Bupivacaine	0.5%
	Lidocaine	2%
	Various	
<i>H. influenzae</i>	Lidocaine	4%
	Various	
<i>M. tuberculosis</i>	Various	
<i>S. pneumoniae</i>	Lidocaine	4%
	Various	
<i>S. epidermidis</i>	Bupivacaine	0.5%
<i>Campylobacter pylori</i>	Benzocaine	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Various	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		

συσχέτιση

- κυρίως με C
- λιγότερο με δομή
- μήκος αλύσου αλκυλίου
- ρακεμική διαμόρφωση
 - ↑ R – isomer
 - ↓ S – isomer
- **ROPI**: ασθενής δράση
- ↑ βακτηριοκτόνου δράσης αντιβιοτικών
- αντική δράση (HSV1, 2)
- αντιμυκητιασική δράση

Συστηματική Χορήγηση Τοπικών Αναισθητικών

Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης



Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης

Intravenous Lidocaine Speeds the Return of Bowel Function, Decreases Postoperative Pain, and Shortens Hospital Stay in Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy

Scott B. Groudine, MD*, Hugh A. G. Fisher, MD†, Ronald P. Kaufman, Jr., MD†, Manoj K. Patel, BA*, Lance J. Wilkins, MD*, Sudha A. Mehta, MPH*, and Philip D. Lumb, MBBS*

Departments of *Anesthesiology and †Urology, Albany Medical College, Albany, New York

(Anesth Analg 1998;86:235–9)

- 40 ασθενείς (λιδοκαΐνη vs saline)
- λιδοκαΐνη iv bolus (1.5 mgr/kgr) κ έγχυση 2 – 3 mgr / min
- προεγχειρητικά ως κ 1h μετεγχειρητικά
- ↓ χρόνος νοσηλείας (p<0.05)
- καλύτερη ΜΤΧ αναλγησία
- ταχύτερη κινητοποίηση εντέρου

Intravenous Lidocaine Speeds the Return of Bowel Function, Decreases Postoperative Pain, and Shortens Hospital Stay in Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy

Scott B. Groudine, MD*, Hugh A. G. Fisher, MD†, Ronald P. Kaufman, Jr., MD†, Manoj K. Patel, BA*, Lance J. Wilkins, MD*, Sudha A. Mehta, MPH*, and Philip D. Lumb, MBBS*

Departments of *Anesthesiology and †Urology, Albany Medical College, Albany, New York

- Patients given an IV lidocaine bolus (1.5 mg/kg) followed by 3-mg/min infusion (unless <70 kg, then 2 mg/min) had shorter hospital stays ($P<0.05$), less pain, and faster bowel function recovery than those administered saline
- IV lidocaine can be a useful adjunct for controlling postoperative pain

Groudine SB, Fisher HAG, Kaufman RP Jr, et al. *Anesth Analg*. 1998;86(2):235-239.

Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης

Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials

Perfusion intraveineuse périopératoire de lidocaïne pour le contrôle de la douleur postopératoire: une méta-analyse d'études randomisées contrôlées

Louise Vigneault, MD · Alexis F. Turgeon, MD · Dany Côté, MD ·
François Lauzier, MD · Ryan Zarychanski, MD · Lynne Moore, PhD ·
Lauralyn A. McIntyre, MD · Pierre C. Nicole, MD · Dean A. Fergusson, PhD

Can J Anesth/J Can Anesth (2011) 58:22–37

- μεταανάλυση / 5.472 αναφορές
- 29 μελέτες (RCTs) – 1.754 ασθενείς
- λιδοκαΐνη vs saline

Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης

Postoperative pain at rest

	Trials, N	Lidocaine, n	Control, n
6 hours	9	289	290
12 hours	6	194	195
24 hours	10	317	320
48 hours	8	267	270
72 hours	3	81	79

Postoperative pain during cough

	Trials, N	Lidocaine, n	Control, n
6 hours	7	211	209
12 hours	4	140	140
24 hours	6	191	189
48 hours	5	151	149
72 hours	3	81	79

Postoperative pain during movement

	Trials, N	Lidocaine, n	Control, n
6 hours	2	64	66
24 hours	3	92	96
48 hours	3	92	96

Postoperative morphine administration

	Trials, N	Lidocaine, n	Control, n
	12	344	346

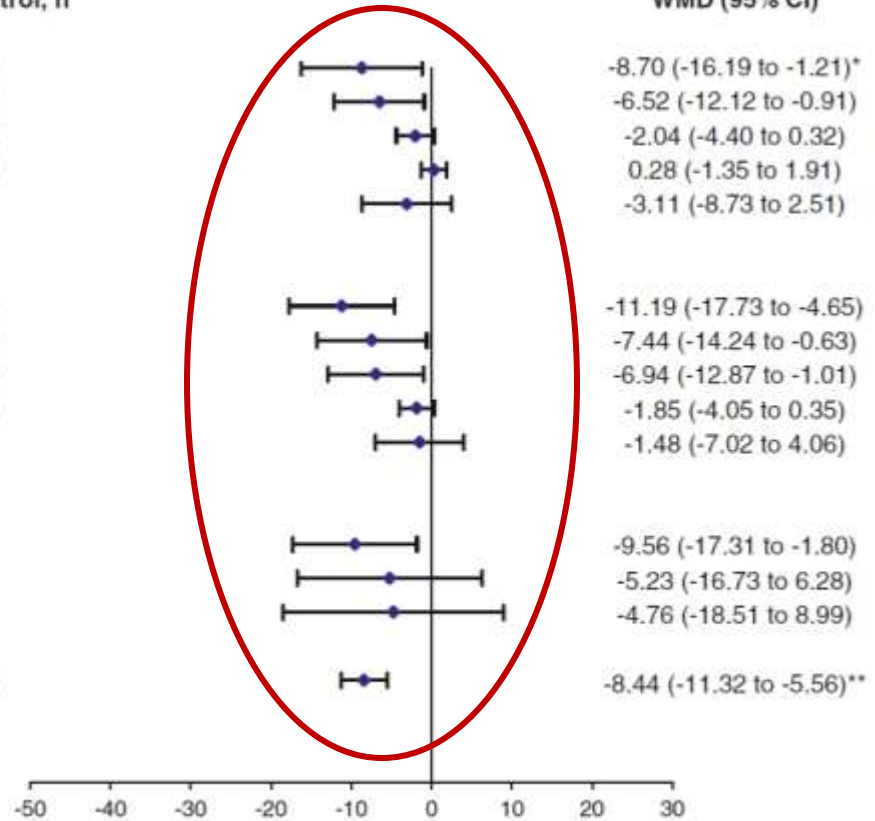
WMD (95% CI)

-8.70 (-16.19 to -1.21)*
 -6.52 (-12.12 to -0.91)
 -2.04 (-4.40 to 0.32)
 0.28 (-1.35 to 1.91)
 -3.11 (-8.73 to 2.51)

-11.19 (-17.73 to -4.65)
 -7.44 (-14.24 to -0.63)
 -6.94 (-12.87 to -1.01)
 -1.85 (-4.05 to 0.35)
 -1.48 (-7.02 to 4.06)

-9.56 (-17.31 to -1.80)
 -5.23 (-16.73 to 6.28)
 -4.76 (-18.51 to 8.99)

-8.44 (-11.32 to -5.56)**



Favours Lidocaine

Favours Control

* on a 100 points visual analog scale

** in milligrams

Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης

- ταχύτερη κινητοποίηση εντέρου
 - ↓ ποσοστά διαφυγής από αναστόμωση
 - ↓ ΜΝΕ
 - ↓ χρόνου ΜΤΧ νοσηλείας
-
- μεγαλύτερο όφελος σε **επεμβάσεις κοιλίας**
- **ανοικτές κ λαπαροσκοπικές**
 - παρόμοια συχνότητα φαινομένων τοξικότητας (12 μελέτες)
 - τοξικά επίπεδα λιδοκαΐνης στο πλάσμα (8 μελέτες)
-
- ? ασφάλεια
 - ? ιδανική δοσολογία
 - ? διάρκεια χορήγησης



McCarthy GC et al. Drugs, 2010; 70: 1149 – 1163
Vigneault L et al. Can J Anaesth, 2011; 58: 22 – 37

Intravenous Lidocaine Versus Thoracic Epidural Analgesia

A Randomized Controlled Trial in Patients Undergoing Laparoscopic Colorectal Surgery Using an Enhanced Recovery Program

Mingkwan Wongyingsinn, MD, Gabriele Baldini, MD,* Patrick Charlebois, MD,†
Sender Liberman, MD,† Barry Stein, MD,† and Franco Carli, MD, MPhil**

(Reg Anesth Pain Med 2011;36: 241–248)

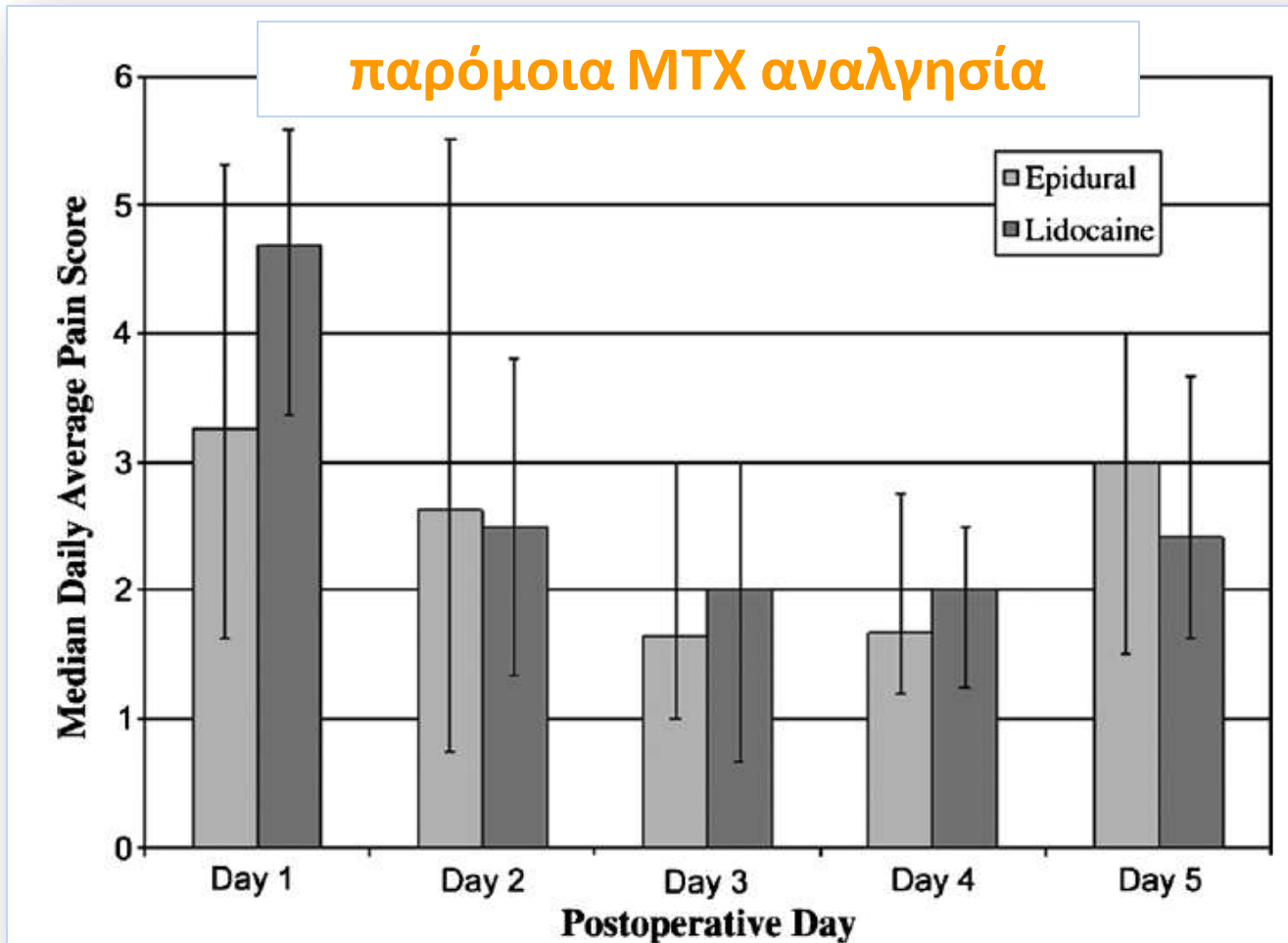
Intravenous Lidocaine Is as Effective as Epidural Bupivacaine in Reducing Ileus Duration, Hospital Stay, and Pain After Open Colon Resection

A Randomized Clinical Trial

Brian R. Swenson, MD, MS, Antje Gottschalk, MD,† Lynda T. Wells, MBBS,† John C. Rowlingson, MD,†
Peter W. Thompson, MS,‡ Margaret Barclay, ACNP,* Robert G. Sawyer, MD,*§ Charles M. Friel, MD,*
Eugene Foley, MD, FASCRS,* and Marcel E. Durieux, MD, PhD†*

(Reg Anesth Pain Med 2010;35: 370–376)

Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης



Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης

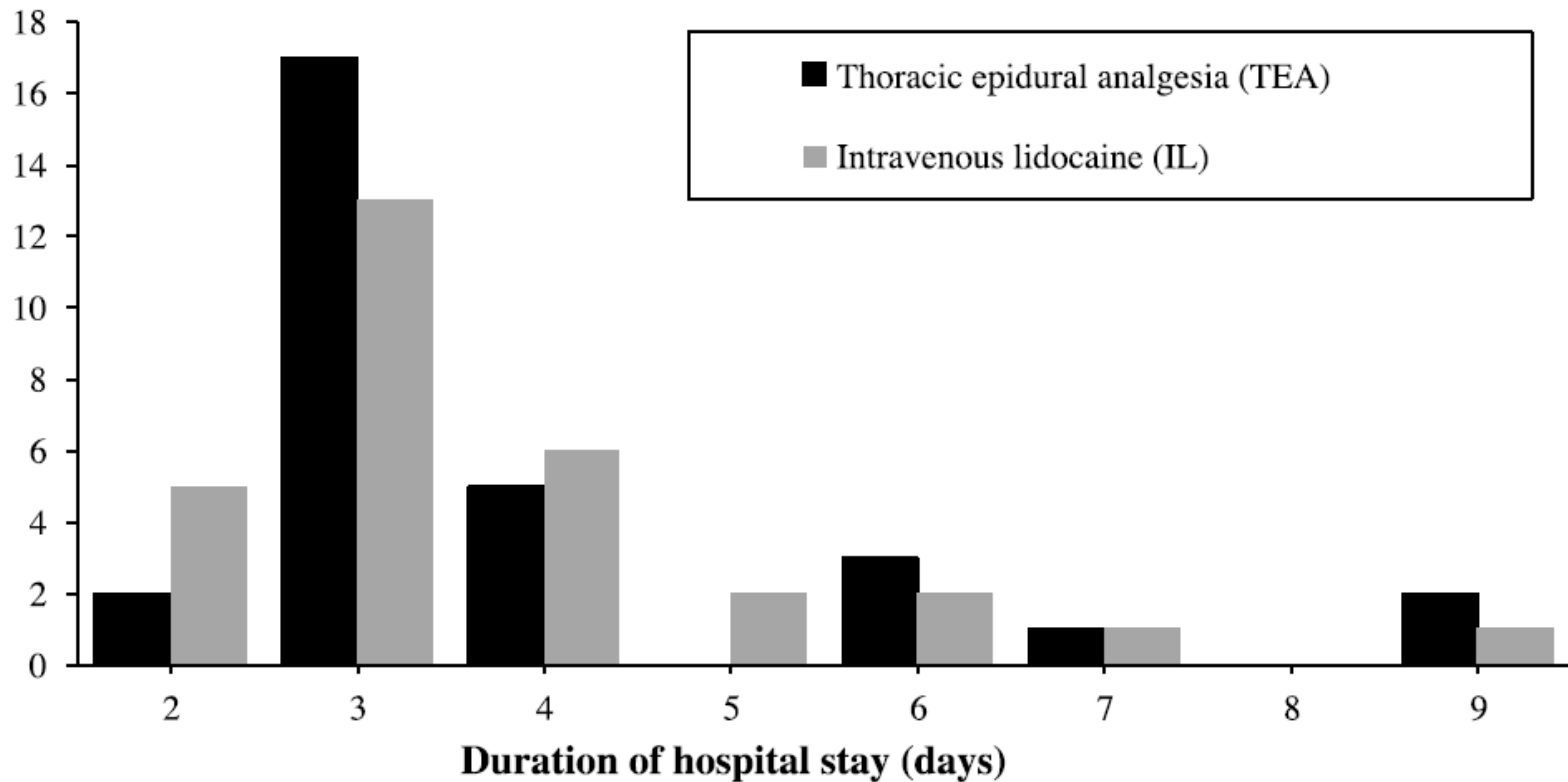
TABLE 4. Time to Return of Bowel Function and Length of Stay*

Measures of Return of Bowel Function, [†] d	Epidural (n = 20)	IV Lidocaine (n = 22)	<i>P</i>
Time to first flatus	1.6 (1.2–34) [†]	2.7 (1.9–3.5)	0.17
Time to first bowel movement	3.0 (1.7–4.5)	2.9 (2.3–3.6)	0.99
Time of advancement to clear liquid diet [‡]	3.6 (2.6–4.8)	2.9 (2.7–3.7)	0.47
Inpatient time [§]	5.3 (4.7–7.9)	5.1 (4.8–5.9)	0.80

Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης

Number of patients

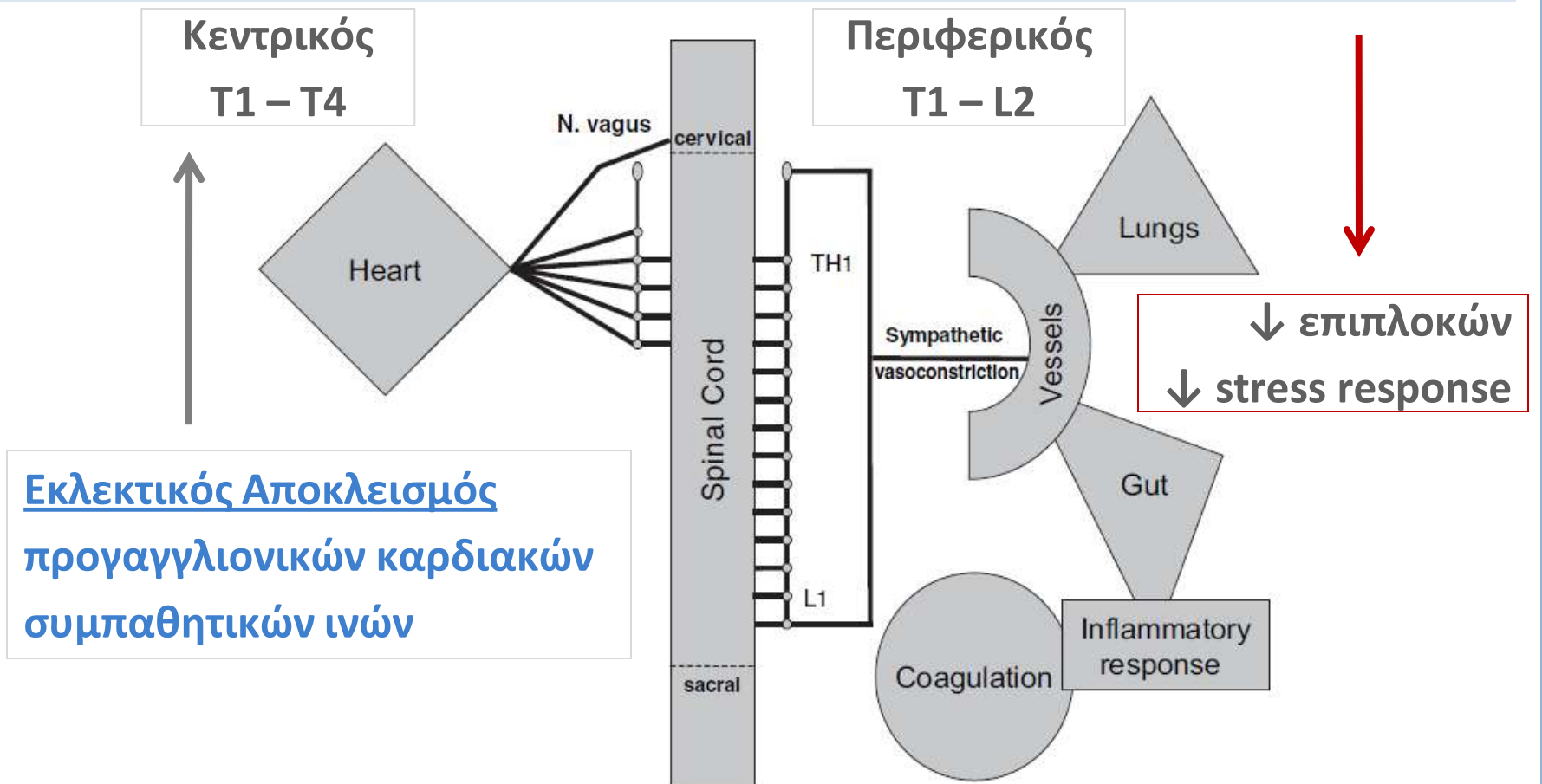
παρόμοιος ΜΤΧ νοσηλείας



Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Θωρακική Επισκληρίδιος Αναισθησία – (ΤΕΑ)

Συμπαθητικός Αποκλεισμός (Transient Sympathetic Block)



Εκλεκτικός Αποκλεισμός
προγαγγλιονικών καρδιακών
συμπαθητικών ινών

Multimodal Analgesia

5. Perception

Opioids, acetaminophen, clonidine, ketamine, pregabalin, TCAs

6. CNS responses

Muscle relaxants, beta blockers

4. Modulation

Opioids, clonidine

1. Transduction

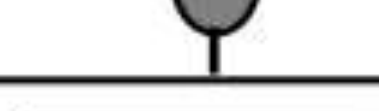
NSAIDs, COX-2 inhibitors, antihistamines, topical local anesthetics

2. Conduction

Local anesthetics

3. Transmission

Epidural block, local anesthetics



1. Gottschalk A, Smith DS. *Am Fam Physician*. 2001;63:1979-1984; 2. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311:576-584; 3. Morgan V, Pickens D, Gautam S, et al. *Gut*. 2005;54:601-607. Reproduced with permission from R. Sinatra, MD.

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

ΤΕΑ – Φλεγμονή και Ανοσοποιητικό Σύστημα

- ↓ προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL – 1β, IL – 6)
- ↓ υπεραλγησίας, SP, NGF
- ↓ αναστολή πολλαπλασιασμού B cells, T cells

- παρά τον αποκλεισμό νωτιαίων νεύρων
- ασθενής επίδραση στη φλεγμονώδη ΜΤΧ απάντηση
- ελάχιστη «άμεση» ανοσοτροποποιητική δράση
- κάθε ευεργετική επίδραση →
- συστηματική απορρόφηση ΤΑ στην κυκλοφορία



Kehlet H, Holte K. Br J Anaesth, 2001; 87: 62 – 72

Beilin B et al. Anesth Analg, 2003; 97: 822 – 827

Beloeil H, Mazoit JX. Ann Fr Anesth Reanim, 2009; 28: 231 – 237

Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης

Systemic Lidocaine Shortens Length of Hospital Stay After Colorectal Surgery

A Double-blinded, Randomized, Placebo-controlled Trial

Susanne Herroeder, MD,† Sabine Pecher, MD,† Marianne E. Schönherr, MD,† Grit Kaulitz,† Klaus Hahnenkamp, MD,‡ Helmut Friess, MD,§ Bernd W. Böttiger, MD,† Harry Bauer, MD,† Marcel G. W. Dijkgraaf, PhD,|| Marcel E. Durieux, MD, PhD,¶ and Markus W. Hollmann, MD, PhD*#*

(Ann Surg 2007;246: 192–200)

- **60 pts**
- **λιδοκαΐνη 1.5 mgr/kg bolus, infusion 2 mgr/min**
- **ταχύτερη κινητοποίηση εντέρου**
- **άμβλυνση φλεγμονώδους αντίδρασης (↓ IL-1, IL-6)**

Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης

Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy

La lidocaïne intraveineuse ne réduit pas la durée de séjour à l'hôpital après une hystérectomie abdominale

Gregory L. Bryson, MD · Ilia Charapov, MD ·

Gregory Krolczyk, MD · Monica Taljaard, PhD ·

Dennis Reid, MB ChB

Can J Anesth/J Can Anesth (2010) 57:759–766

Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty

Anesthesiology. 2008 July ; 109(1): 118–123.

Frédéric Martin¹, Kamel Cherif¹, Marc Edouard Gentili², Dominique Enel², Emuri Abe³, Jean Claude Alvarez⁴, Jean Xavier Mazoit³, Marcel Chauvin¹, Didier Bouhassira⁵, and Dominique Fletcher^{5,*}

Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης

Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy

La lidocaïne intraveineuse ne réduit pas la durée de séjour à l'hôpital après une hystérectomie abdominale

Gregory L. Bryson, MD · Ilia Charapov, MD ·

Gregory Krolczyk, MD · Monica Taljaard, PhD ·

Dennis Reid, MB ChB

Can J Anesth/J Can Anesth (2010) 57:759–766

Systemic Lidocaine Decreased the Perioperative Opioid Analgesic Requirements but Failed to Reduce Discharge Time After Ambulatory Surgery

Allannah McKay, MD*

Antje Gottschalk, MD*†

(Anesth Analg 2009;109:1805–8)

Περιεγχειρητική IV Χορήγηση Λιδοκαΐνης

Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty

Frédéric Martin¹, Kamel Cherif¹, Marc Edouard Gentili², Dominique Enel², Emuri Abe³, Jean Claude Alvarez⁴, Jean Xavier Mazoit³, Marcel Chauvin¹, Didier Bouhassira⁵, and Dominique Fletcher^{5,*}

Anesthesiology. 2008 July ; 109(1): 118–123.

Systemic Lidocaine Shortens Length of Hospital Stay After Colorectal Surgery

A Double-blinded, Randomized, Placebo-controlled Trial

Susanne Herroeder, MD,† Sabine Pecher, MD,† Marianne E. Schönherr, MD,† Grit Kaulitz,† Klaus Hahnenkamp, MD,‡ Helmut Friess, MD,§ Bernd W. Böttiger, MD,† Harry Bauer, MD,† ◊ Marcel G. W. Dijkgraaf, PhD,|| Marcel E. Durieux, MD, PhD,¶ and Markus W. Hollmann, MD, PhD*#*

- RCT of 60 patients undergoing colorectal surgery
- Gastrointestinal motility and length of hospital stay improved by perioperative IV lidocaine (1.5 mg/kg bolus, then 2 mg/min continuous infusion)
- Inflammation was significantly attenuated by lidocaine

Intravenous Lidocaine to Treat Postoperative Pain Management

Novel Strategy with a Long-established Drug

Keiichi Omote, M.D.,

Anesthesiology 2007; 106:5-6

■ REVIEW ARTICLE

CME

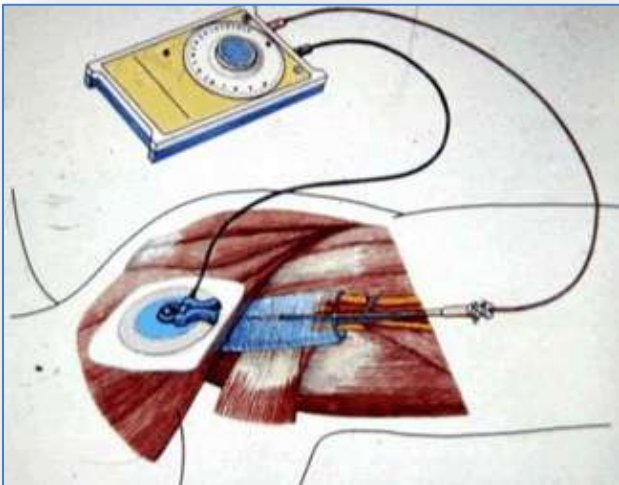
Continuous Peripheral Nerve Blocks: A Review of the Published Evidence

Brian M. Iffeld, MD, MS

(Anesth Analg 2011;113:904–25)

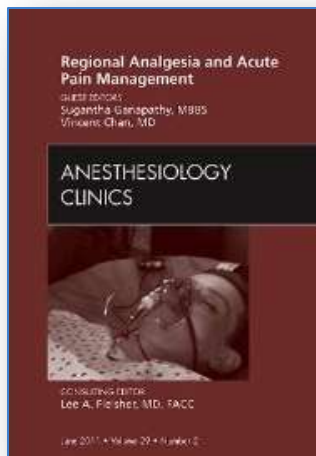


October 2011 • Volume 113 • Number 4



- Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)
 - εφάπαξ χορήγηση
 - συνεχής έγχυση
- Αποκλεισμοί περιφερικών νεύρων
- Αποκλεισμοί νευρικών πλεγμάτων

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ) Χορήγηση Απευθείας στην Τομή



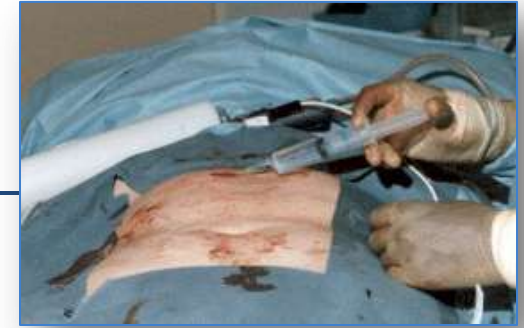
Local Infiltration Analgesia

Sugantha Ganapathy, MBBS, DA, FRCA, FFARCS (I), FRCPC^{a,b,*},
Jonathan Brookes, FRCA^c, Robert Bourne, MD, FRCSC^d

Anesthesiology Clin 29 (2011) 329–342

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Χορήγηση Απευθείας στην Τομή



- ανάλογα με είδος επέμβασης

ΚΘΧ, ΓΧ, Μ/Γ, Πλαστική, ΑΓΓΕΙΟ, ΠΑΙΔΧ, ΟΡΘ, LAP

- απλή επίθεση

- εφάπαξ έγχυση



- τοποθέτηση καθετήρων στην τομή



διακοπτόμενη / συνεχής έγχυση ΤΑ

- Local Infiltration Analgesia (LIA)

- χορήγηση μεγάλου όγκου ΤΑ

- σε αλληπάλληλα «στρώματα» τομής

- υποδόριος ιστός «επιπολής»
- προπεριτοναϊκά
- περιπρωκτικά
- ενδοαρθρικά
- περιαρθρικά
- ενδοϋπεζωκοτικά
- υποστερνικά
- ενδοκοιλιακά (ενστάλλαξη)

Gupta A. Curr Opin Anaesthesiol, 2010; 23: 708 – 713

Scott NB. Anaesthesia, 2010; 65 (Suppl 1): 67 – 75

Ganapathy S, Brookes J. Anesthesiol Clin, 2011; 29: 329 – 342

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Διήθηση Τομής – Περιφερικοί Αποκλεισμοί

Αποτελεσματικότητα

- καλή ανοχή
- ικανοποιητική αναλγησία
- απουσία κινητικού αποκλεισμού (ΟΡΘ)
- ↓ αναγκών σε οπιοειδή
- ↓ ΜΝΕ, ↓ ανεπιθύμητων ενεργειών
- ταχεία κινητοποίηση – ανάρρωση
- ↑ ικανοποίηση ασθενών
- ↓ χρόνος ΜΤΧ νοσηλείας



Liu SS et al. J Am Coll Surg, 2006; 203: 914 – 932

Essving P et al. Acta Orthop, 2009; 80: 213 – 219

Hanna MN et al. Curr Opin Anaesthesiol, 2009; 22: 672 – 677

Kehlet H. Reg Anesth Pain Med, 2009; 34: 389 – 390

Reader JC. Anesth Analg, 2011; 113: 684 – 686

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Διήθηση Τομής – Περιφερικοί Αποκλεισμοί

Μηχανισμοί Δράσης

ενδογενείς αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες

αποκλεισμός διαύλων Na^+

↓ πόνου

διακοπή αλγαισθητικής οδού

↓ πρωτοπαθούς υπεραλγησίας
περιφερικής ευαισθητοποίησης



Beloeil H et al. *Anesthesiology*, 2006; 105: 128 – 138
Gupta A. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010; 23: 708 – 713
Whiteman A et al. *CEACC*, 2011; 11: 167 – 171
Rawal N. *Reg Anesth Pain Med*, 2011; 36: 417 – 420

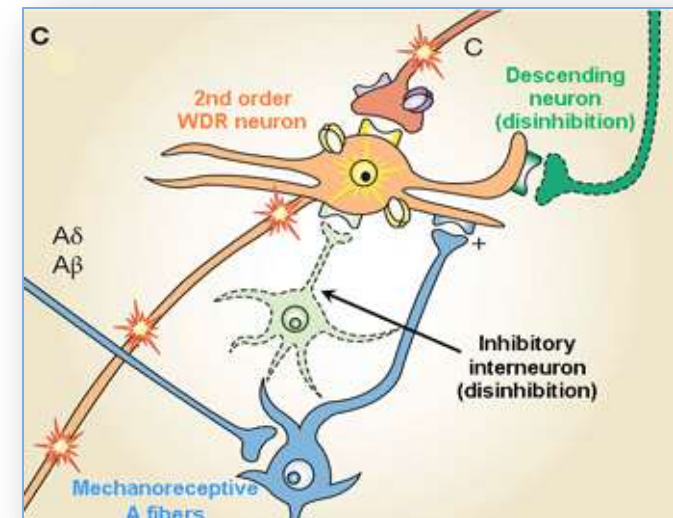
Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Διήθηση Τομής – Περιφερικοί Αποκλεισμοί

Μηχανισμοί Δράσης

αναστολή τοπικής ιστικής – νευρογενούς φλεγμονής

- ↓ φλεγμονωδών διαβιβαστών
- ↓ ελεύθερες ρίζες O_2
- ↓ τοπικό οίδημα
- ↓ προσκόλλησης WBC σε ενδοθήλιο
- ↓ υπεραλγησίας
- ↓ ευαισθητοποίησης



Kawamata M et al. *Anesthesiology*, 2002; 97: 550 – 559

Beilin B et al. *Anesthesiology*, 2003; 98: 151 – 155

Beloil H, Mazoit JX. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009; 28: 231 – 237

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Διήθηση Τομής – PNBs – CNBs

Μηχανισμοί Δράσης

Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες – συστηματική απορρόφηση

προεγχειρητική χορήγηση (preemptively)

- ↓ αναγκών σε αναλγητικά / αναισθητικά διεγχειρητικά
- ↓ εισόδου αλγαισθητικών ερεθισμάτων στο ΚΝΣ
- προκαταβολικά αποκλεισμός NMDA / wind – up φαινομένων
- ↓ έκλυση φλεγμονωδών «μεσολαβητών»

Beloil H et al. *Anesthesiology*, 2006; 105: 128 – 138

Beloil H, Mazoit JX. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009; 28: 231 – 237

Gupta A. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010; 23: 708 – 713

Whiteman A et al. *CEACC*, 2011; 11: 167 – 171

Continuous Subcutaneous Instillation of Bupivacaine Compared to Saline Reduces Interleukin 10 and Increases Substance P in Surgical Wounds After Cesarean Delivery

Brendan Carvalho, MBBCh, FRCA,* David J. Clark, MD, PhD,*† David C. Yeomans, PhD,* and Martin S. Angst, MD*

(Anesth Analg 2010;111:1452–9)

Κλινική Μελέτη – Καισαρική Τομή υπό spinal

- διπλή τυφλή RCT, 38 ασθενείς
- ΜΤΧ συνεχής υποδόρια έγχυση BUPI 0.5% vs NS 0.9%, 2ml/h
- εξίδρωμα τομής: μέτρηση κυτοκινών, χυμοκινών, SP, PGE2, NGF
- 1, 3, 5, 7, 24h ΜΤΧ
- ↓ IL – 10, ↑ SP σε ομάδα BUPI ($p < 0.001$)
- τροποποίηση τοπικής φλεγμονώδους απάντησης

Συνεχής Έγχυση BUPI σε Χειρουργική Τομή

Διαταραχή Τοπικής Φλεγμονώδους Απάντησης

- TA: αντιφλεγμονώδης δράση
 - διαφορές μεταξύ τοπικής κ συστηματικής χορήγησης
 - ρόλος κερατινοκυττάρων – ινοβλαστών
- SP: προφλεγμονώδης «διαμεσολαβητής»
- IL – 10: έντονη αντιφλεγμονώδης δράση
- **BUPI**: ↓ IL – 10, ↑ SP
 - διαταραχή τροποποίησης φλεγμονώδους απάντησης
 - προφλεγμονώδης επίδραση
 - ↑ έκκλυση προφλεγμονωδών πεπτιδίων
 - ? επούλωση, ? νευροτοξικότητα, ? χονδρόλυση

The Role of Interleukin-1 in Wound Biology. Part I: Murine In Silico and In Vitro Experimental Analysis

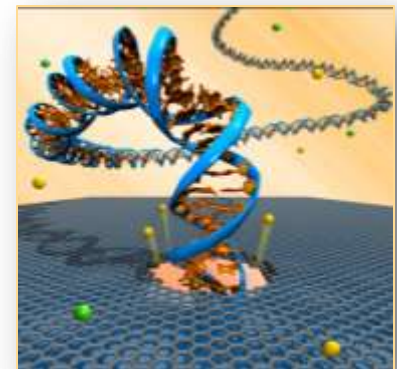
The Role of Interleukin-1 in Wound Biology. Part II: In Vivo and Human Translational Studies

Yajing Hu, PhD,* Deyong Liang, PhD,† Xiangqi Li, MD,† Hong-Hsing Liu, MD, PhD,*
Xun Zhang, PhD,‡ Ming Zheng, PhD,* David Dill, PhD,§ Xiaoyou Shi, MD,† Yanli Qiao, MD, MS,*
David Yeomans, PhD,* Brendan Carvalho, MD,* Martin S. Angst, MD,* J. David Clark, MD, PhD,†
and Gary Peltz, MD, PHD*

(Anesth Analg 2010;111:1534–42)

πειραματικές *in vivo* – *in vitro* μελέτες

- γενετικός πολυμορφισμός στην έκφραση *Nalp1* → IL – 1
- διακύμανση έκλυσης IL – 1 στη χειρουργική τομή
 - KC (keratinocyte chemokine)
 - MIP 1a (macrophage inflammatory protein 1a)
- IL – 1: έκλυση «μεσολαβητών» φλεγμονής
- ? επούλωση, ? ανοσοτροποποίηση



Neural Blockade for Ambulatory Surgery

Should always be considered!

- Injection of ropivacaine and bupivacaine reduces pain intensity, opioid dose requirements, opioid adverse events
- Neural blockade leads to a more rapid recovery of physiological and psychomotor functions

Neural Blockade

1. Field block (generally performed by the surgeon)
2. Nerve block (ankle block—bunionectomy; femoral nerve block—knee arthroscopy; axillary block—hand surgery)
3. Plexus block—interscalene block—shoulder surgery

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Επισκληρίδιος Αναισθησία – Αναλγησία

- Πλήρης – Αποτελεσματική Ανακούφιση Πόνου
είναι εφικτή χωρίς χρήση οπιοειδών
- «stress – free» anaesthesia
«more» than just anaesthesia / analgesia
«fast – track» surgery, ↑ ικανοποίηση, ↓ κόστους



Block BM et al. JAMA, 2003; 290: 2455 – 2463

Werawatganon T et al. Cochrane Database Syst Reve, 2005; CD004088

Popping DM et.al. BJA, 2008; 101: 832 – 840

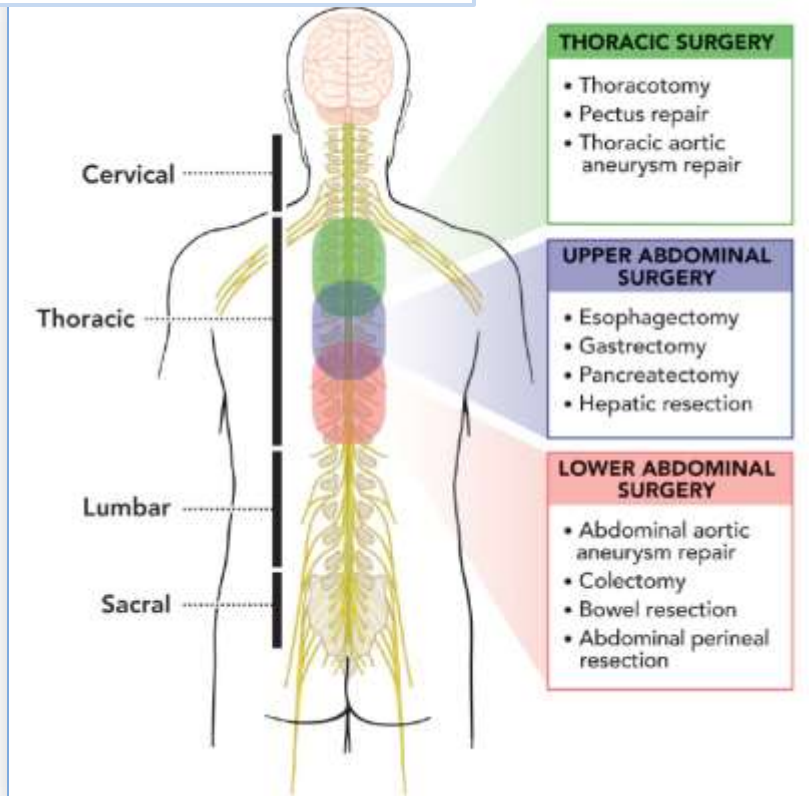
Kehlet H, Wildmore DW. Ann Surg, 2008; 248: 189 – 198

Ahlers O et al. Br J Anaesth, 2008; 101: 781 – 787

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Επισκληρίδιος Αναισθησία – Αναλγησία (ΕΑΑ)

Επίπεδο ΤΕΑ
ανάλογα με επέμβαση



- ΤΕΑ: προτιμώμενη vs ΛΕΑ
 - όχι κινητικός αποκλεισμός
 - ↓ επέκταση κεφαλικά
- επεμβάσεις LAP, Κ/Χ
? αμφίβολο όφελος
- έναρξη προ χειρουργείου
διατήρηση
τουλάχιστον 48h ΜΤΧ

Beilin B et al. Anesthesiology, 2003;98: 151 – 155

White P, Kehlet H. Anesthesiology, 2010; 112: 220 – 225

Carli F et al. Reg Anesth Pain Med, 2011; 36: 63 – 72

Manion SC, Brennan TJ. Anesthesiology, 2011; 115: 181 – 188

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

ΤΕΑ: ↓ Νευροενδοκρινική – Μεταβολική Απάντηση

- αγγειοδιαστολή – καρδιοπροστασία, ιδίως Κ/Χ
βελτίωση ισοζυγίου O₂, διαστολή αθηρωματικών αγγείων, ↓ MI
↓ HR, ↓ AF, ↓ δυσρυθμιών, ↑ EF, ↓ ΑΠ, ↓ DVT, ↑ PE
- αναπνευστικό σύστημα
↑ VC, ↓ ατελεκτασιών, ↓ υποξαιμίας, ↓ λοιμώξεων
↓ διάρκειας μηχανικού αερισμού κατά 20%
- ΓΕΣ – προστασία από σπλαγχνική υποάρδευση
↓ MNE, ↓ MTX ειλεού, ≈ διαφυγή αναστομώνσεων
ταχύτερη κινητοποίηση, ↓ Χρόνος MTX νοσηλείας
- ↓ υπερκαταβολισμού
- ??? Θνητότητα – Έκβαση

Liu SS et al. Anesthesiology, 2004; 101: 153 – 161

Liu SS et al. Anesth Analg, 2007; 105: 789 – 808

Popping DM et al. Arch Surg, 2008; 143: 990 – 999

White P, Kehlet H. Anesthesiology, 2010; 112: 220 – 225

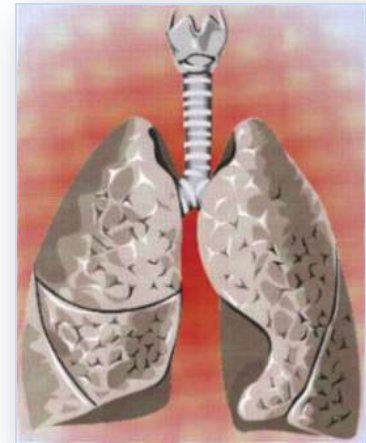
Manion SC, Brennan TJ. Anesthesiology, 2011; 115: 181 – 188

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

ΤΕΑ – Αναπνευστικό Σύστημα

- ↓ χρήσης οπιοειδών / αποτελεσματική αναλγησία
- ↓ ΜΤΧ δυσλειτουργίας διαφράγματος
- ↑ VC

- ↓ ατελεκτασιών, ↓ υποξαιμίας
- ↓ λοιμώξεων αναπνευστικού
- ↓ διάρκειας ΕΤΔ – μηχανικού αερισμού κατά 20%
- ≈ υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση

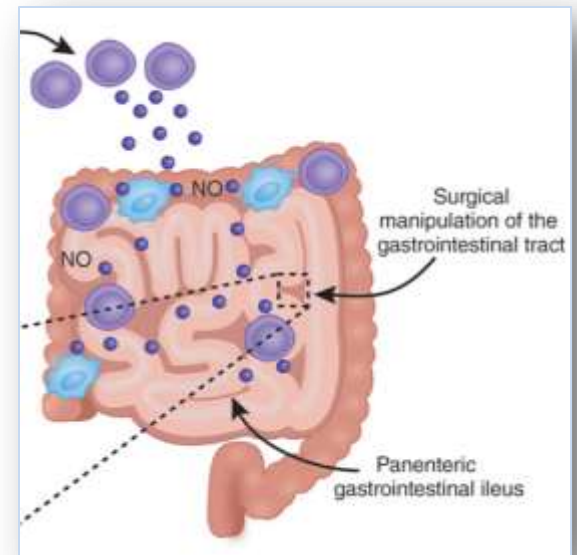


Ballantyne JC et al. Anesth Analg, 1998; 86: 598 – 612
Garutti I et al. J Cardiothorac Vasc Surg, 2003; 17: 302 – 305
Nishimori M et al. Cochrane Database Syst Rev, 2006; 3: CD 005059
Popping DM et al. Arch Surg, 2008; 143: 990 – 999
Manion SC, Brennan TJ. Anesthesiology, 2011; 115: 181 – 188

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

ΤΕΑ – Γαστρεντερικό Σύστημα

- ↓ χρήσης iv οπιοειδών
- ↓ ΜΤΧ ειλεού
- αποκλεισμός συμπαθητικού
- ↑ κινητικότητας εντέρου
- ≈ ποσοστά διαφυγής αναστομώνσεων
- ταχύτερη κινητοποίηση
- ? Χρόνος ΜΤΧ νοσηλείας



Ballantyne JC et al. Anesth Analg, 1998; 86: 598 – 612

Garutti I et al. J Cardiothorac Vasc Surg, 2003; 17: 302 – 305

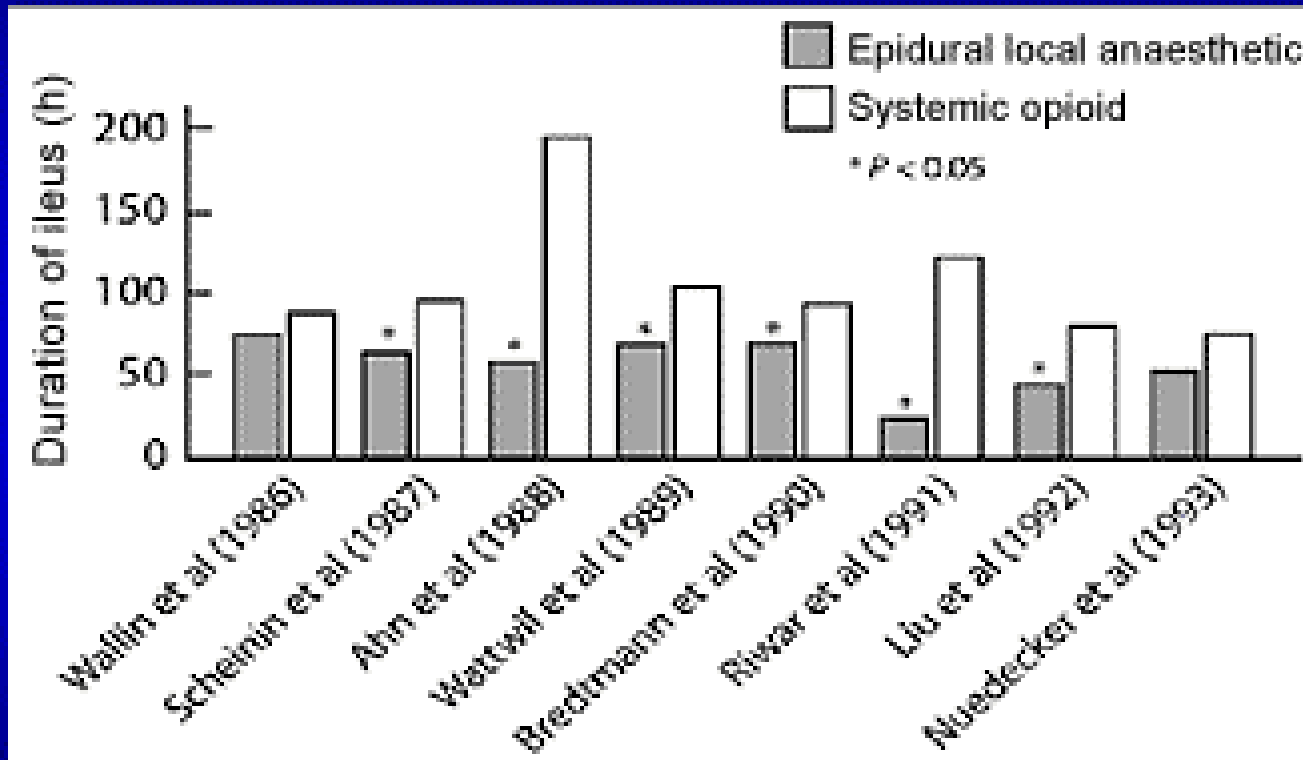
Nishimori M et al. Cochrane Database Syst Rev, 2006; 3: CD 005059

Popping DM et al. Arch Surg, 2008; 143: 990 – 999

Manion SC, Brennan TJ. Anesthesiology, 2011; 115: 181 – 188

Epidural Thoracic Anesthetics

Epidural anesthesia with local anesthetics can be used to suppress inhibitory neural impulses.



Adapted from Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg*. 2000;87:1480-1493.

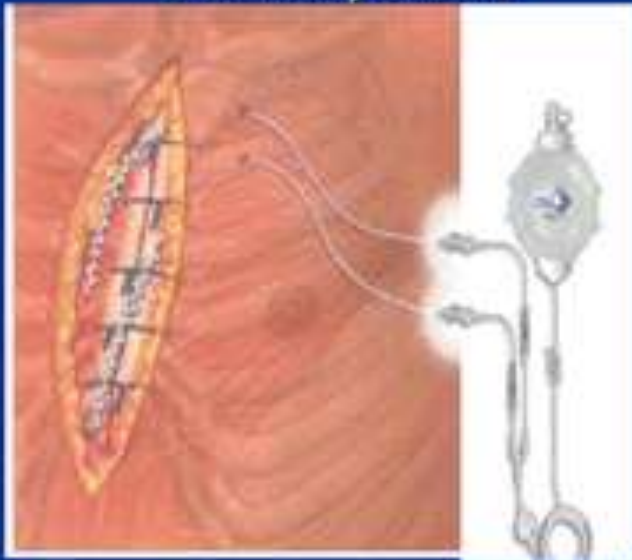
Several randomized trials show decreased POI duration with epidural local anesthetics versus systemic opioids.

On-Q PainBuster™ Continuous Regional Analgesia System*

Knee Arthroscopy



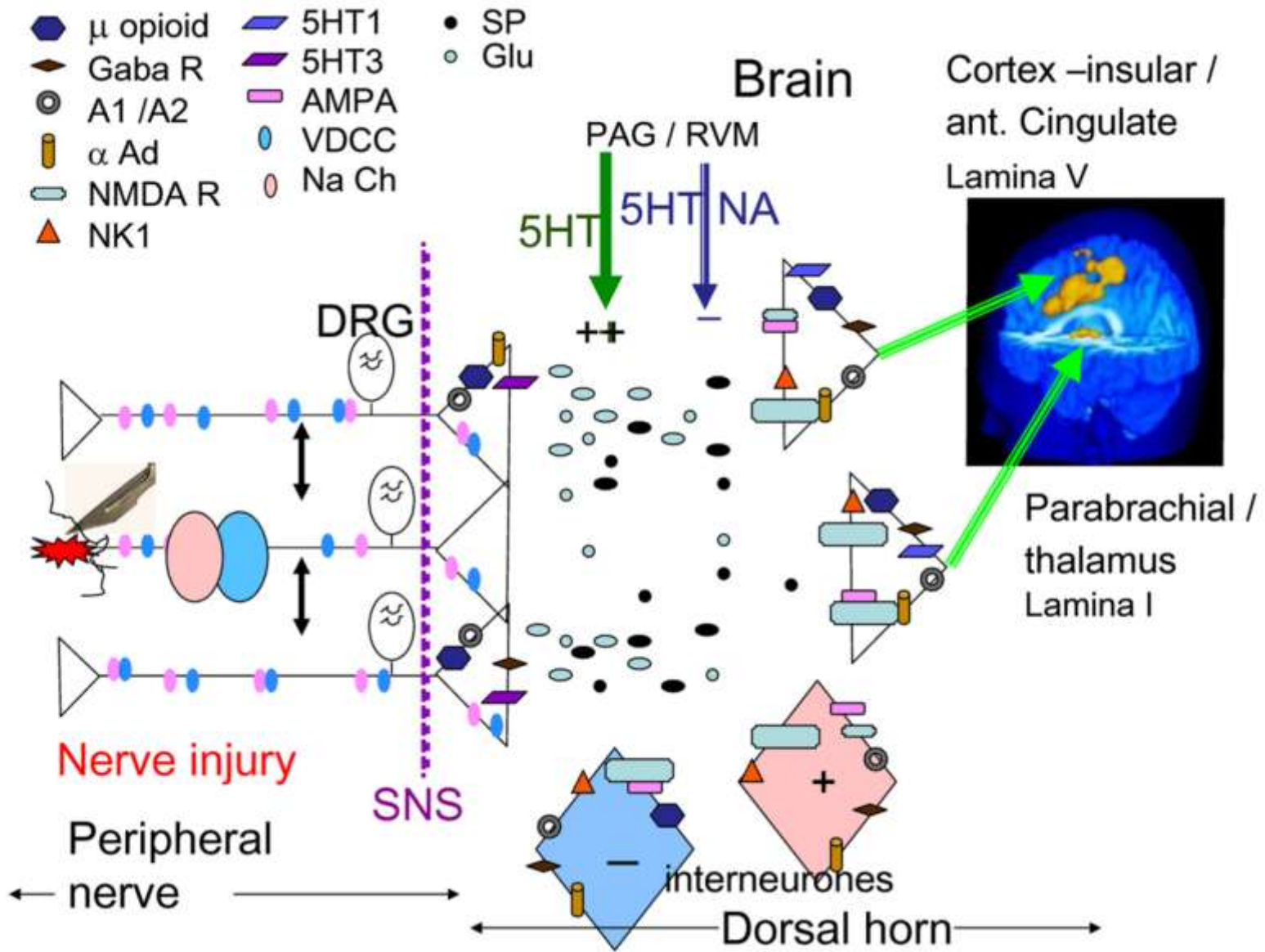
Sternotomy Incision



Gas Charged Infuser containing
200 mL bupivacaine or ropivacaine
0.2% @ 2-6 mL/h



*I-Flow Corporation, Lake Forest, CA.



Changes in the peripheral and central neuronal pathways following a peripheral nerve injury, resulting in chronic neuropathy
 (Urch CE, Dickenson AH, EJC, 2008)

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

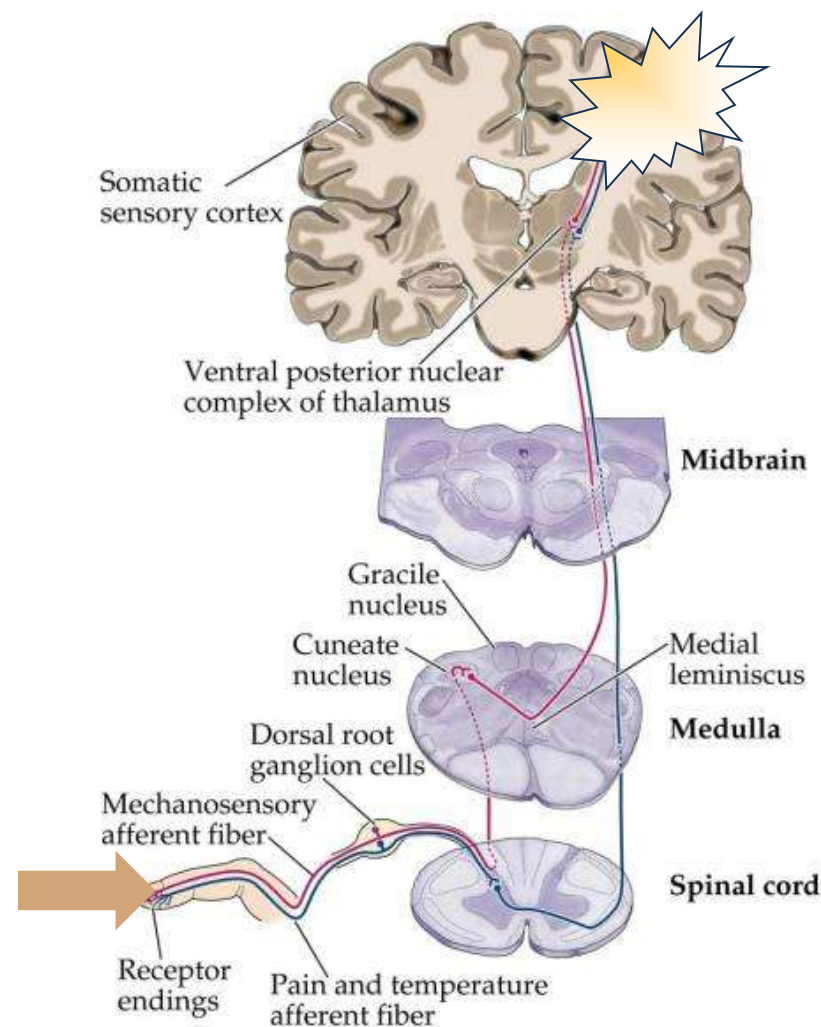
Διήθηση Τομής – Περιφερικοί Αποκλεισμοί

Μηχανισμοί Δράσης

αναστολή NMDA wind – up

- νωτιαία υπερδιέγερση
- sprouting
- wind – up
- δευτεροπαθής υπεραλγησία
- υπερδιέγερση στελέχους
- πλαστικότητα ΚΝΣ
- φλοιική αναδιοργάνωση
- κεντρική ευαισθητοποίηση
- Χρόνιος ΜΤΧ πόνος

Baron R. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:95-106.



Central Sensitization I

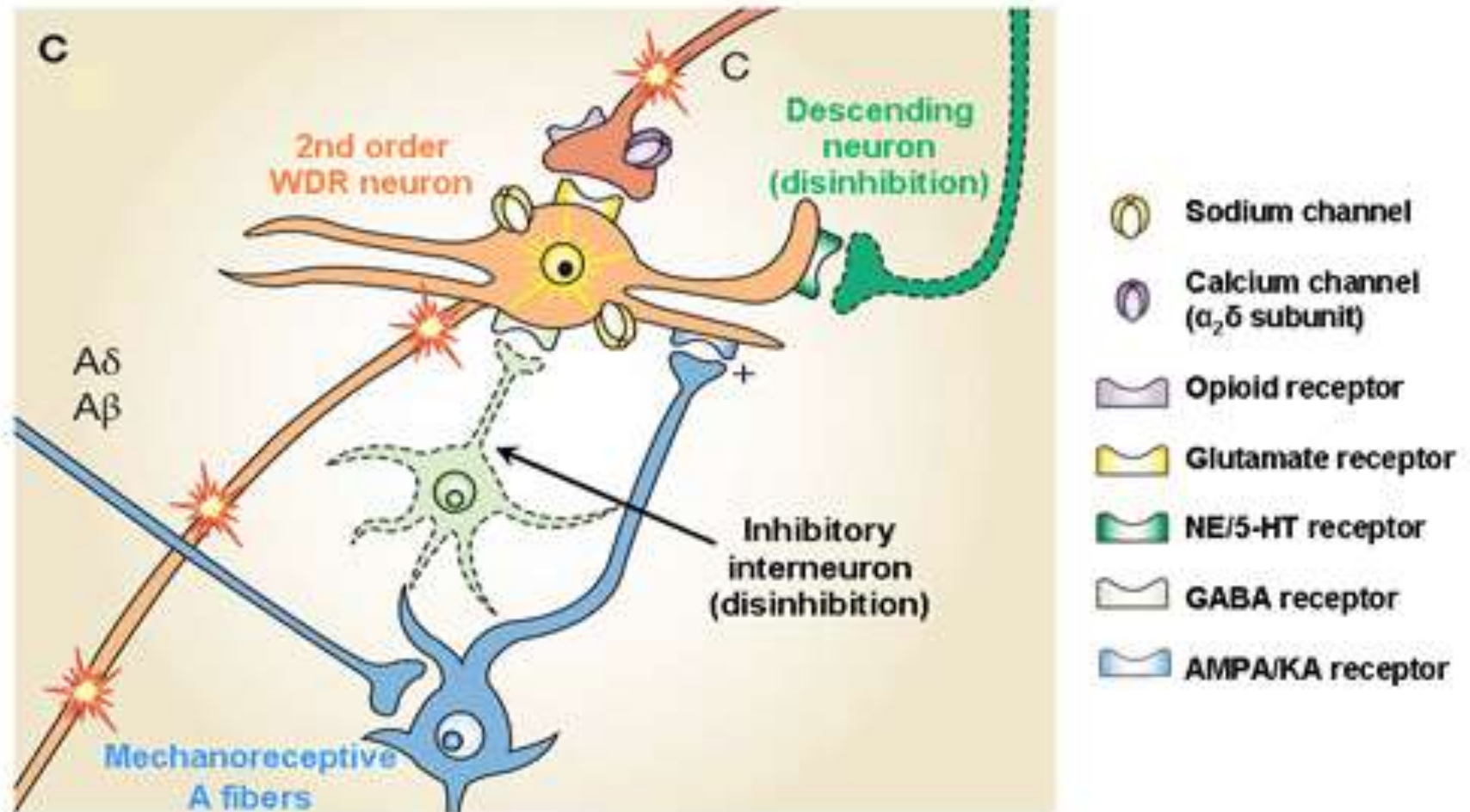
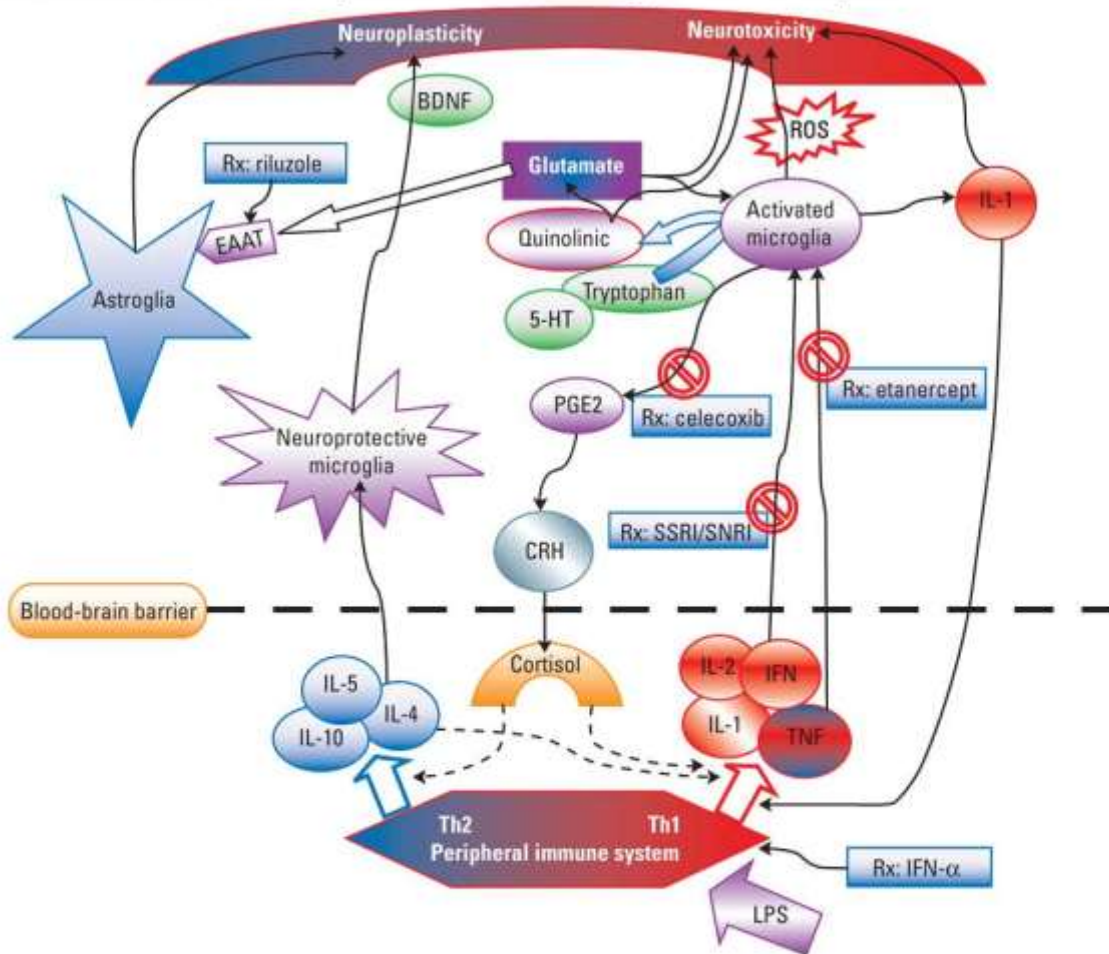
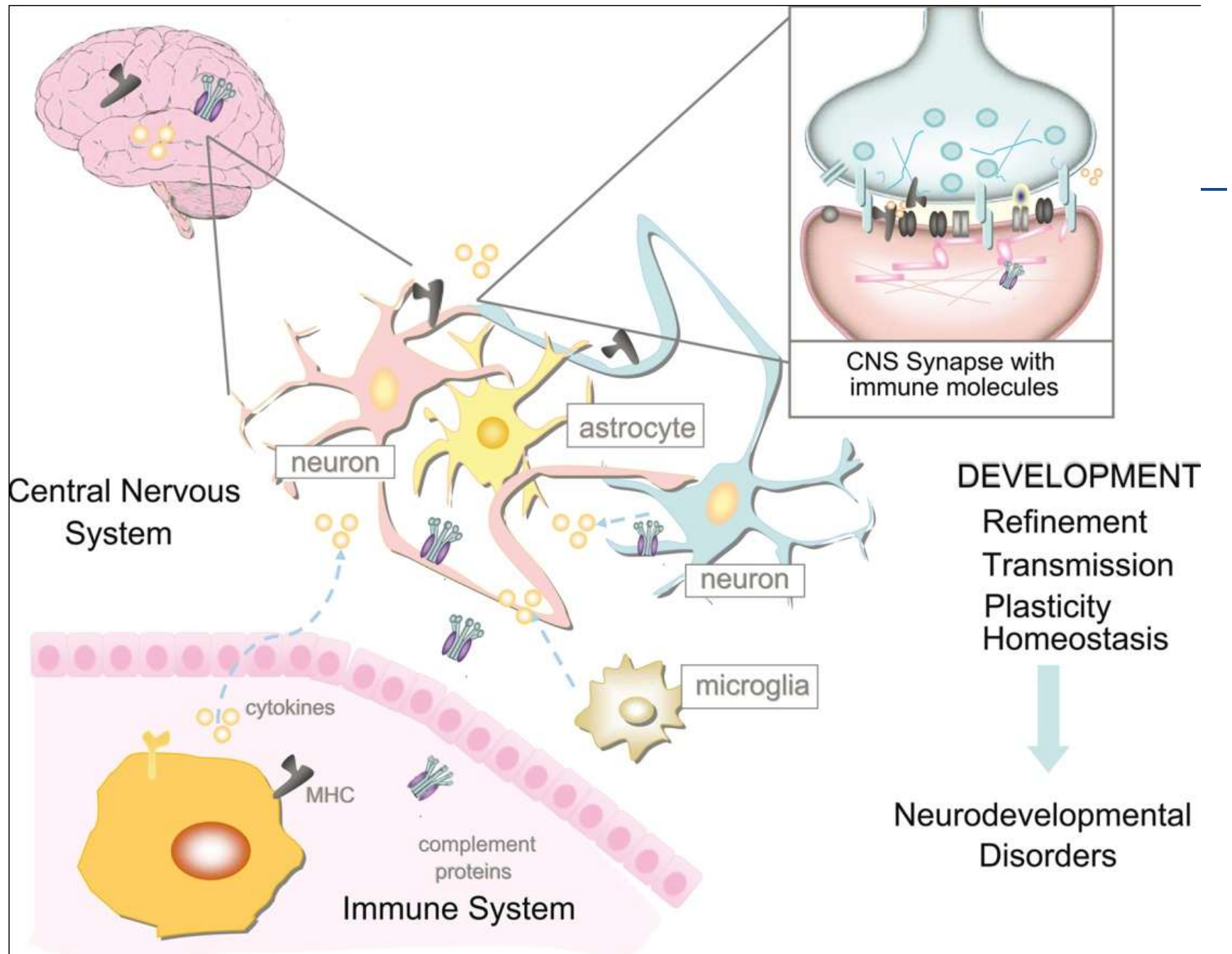


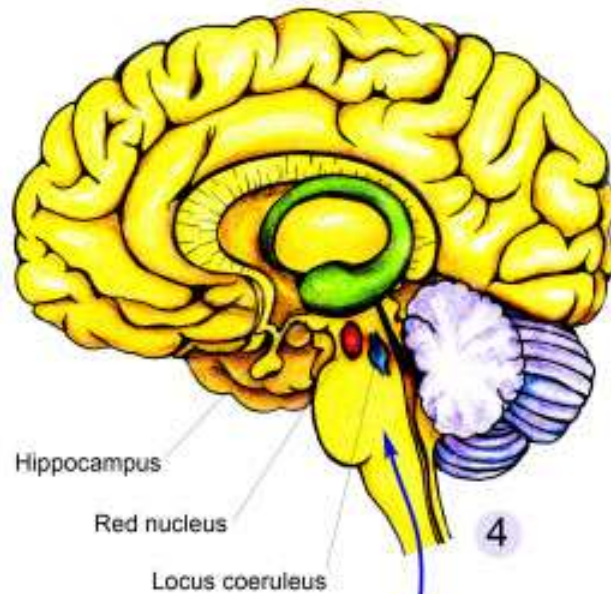
FIGURE 3.
Neurotoxic and neurotrophic actions of microglia and astrocytes*



* Peripheral inflammatory mediators induce microglial activation. This is one pathway through which peripheral immune system activation (eg, endotoxin administration or IFN- α treatment) could produce psychiatric symptoms. This may also explain the antidepressant effects of TNF antagonism. Activated microglia release neurotoxic substances, including ROS, pro-inflammatory cytokines, and eicosanoids, while resting microglia release neurotrophic factors, such as BDNF. An inappropriate Th1:Th2 balance may shift microglia towards a neurotoxic phenotype. Astrocytes release neurotrophic factors and recycle neurotoxic excitatory amino acids, such as glutamate. Pro-inflammatory mediators and activated microglia impair the ability of astrocytes to remove glutamate. The antidepressant properties of riluzole may reside in its ability to enhance astroglial uptake of glutamate, thus countering the deleterious effects of microglial activation and excess inflammation.

BDNF=brain-derived neurotrophic factor; ROS=reactive oxygen species; Rx=prescription; IL=interleukin; EAAT=excitatory amino acid transporters; 5-HT=serotonin; PGE2=prostaglandin E2; CRH=corticotropin-releasing hormone; SSRI=selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI=serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; IFN=interferon; TNF=tumor necrosis factor; Th=T helper cell; LPS=lipopolysaccharide.





1
↑TNF- α and TNFR1/TNFR2 by Schwann cells / macrophages

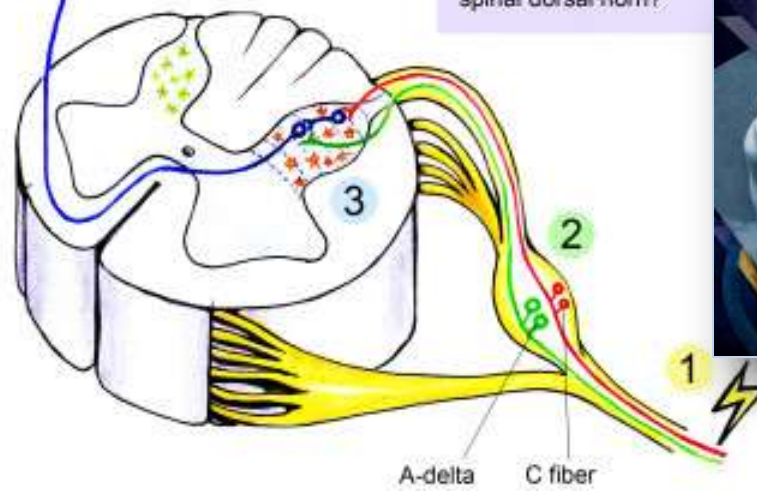
2
↑TNF- α and TNFR1/TNFR2 which:

↑conductance TTX-R Na⁺ channels (via p38-MAPK)
↑conductance of non voltage-gated K⁺ channels
Activates caspase signaling pathway - apoptosis

3
↑TNF- α from spinal microglia:

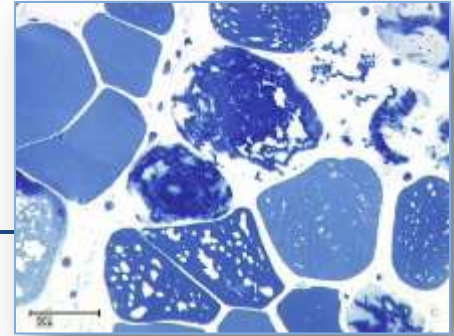
Cascade of other inflammatory mediators like IL-1, IL-6, CCL2, CX3CL1 (via p38-MAPK)
Activates ATP receptors (P2X3, P2X4, P2X7) via p38-MAPK
↑NMDAR activity
↑AMPA expression - LTP phenomenon of C-fibers via MAP kinases, Src-family kinase

4
↑TNF- α detected in hippocampus, locus coeruleus and red nucleus
↑TNF- α - general sickness response
Possible feedback modulation on local area / DRG / spinal dorsal horn?



Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Χορήγηση Απευθείας στην Τομή – PNBs



Μυοτοξικότητα: πιο έντονη σε ↓ ηλικίες

- έγχυση σε σκελετικούς / οφθαλμικούς μύες / ? παιδιά
βουπιβακαΐνη >> λιδοκαΐνη >> προκαΐνη >> ροπιβακαΐνη
- υπέρμετρη σύσπαση μυϊκών ινιδίων
 - οίδημα – λύση μυϊκών κυττάρων – ↓ ATP – μυονέκρωση
 - ανέπαφοι: μυοβλάστες, συνδετικός ιστός
 - ρόλος ↑ ενδοκυττάρου Ca^{++} / δυσλειτουργίας μιτοχονδρίων
- έκταση βλάβης: δοσοεξαρτώμενη
 - αναγέννηση σε 3 – 4 wks
 - επαναλαμβανόμενη – συνεχής έγχυση
 - επινεφρίνη
 - στεροειδών

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Ενδοαρθρική Χορήγηση

Χονδροτοξικότητα – Χονδρόλυση

- πειραματικό – κλινικό επίπεδο
- κυρίως επεμβάσεις ώμου

BUPI περισσότερο τοξική από ROPI

LIDO κ μεθυλπρεδνιζολόνη

- ? χημική ασυμβατότητα αρθρικού υγρού – ΤΑ
- ? οξύτητα δ/τος ή επινεφρίνη
- ? περιορισμένος χώρος αρθρικής κοιλότητας
- ? χρήση ραδιοσυχνότητας



Chu CR et al. Arthroscopy, 2006; 22: 693 – 699

Webb ST, Ghosh S. Br J Anaesth, 2009; 102: 439 – 441

Bailie DS, Ellenbecker TS. J Shoulder Elbow Surg, 2009; 18: 742 - 747

Sheshadri V et al. Arthroscopy, 2009; 25: 337 – 347

Bogatch MT et al. Am J Sports Med, 2010; 38: 520 – 526

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Ενδοαρθρική Χορήγηση

Χονδροτοξικότητα – Χονδρόλυση

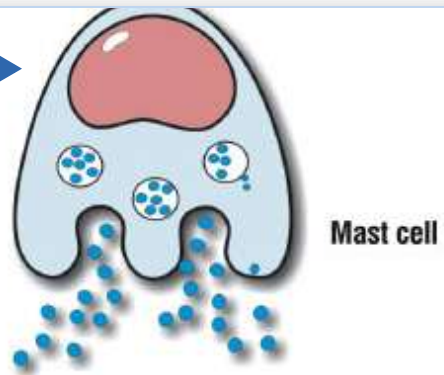
- \uparrow C κ \uparrow διάρκεια έκθεσης
μεγαλύτερος κίνδυνος
 - ρυθμός έγχυσης $> 2\text{ml/h}$
 - $0.5\% > 0.25\% > 0.125\%$
 - $1\text{wk} > 1\text{d} > 60\text{min} > 15\text{ min}$
- συστήνεται η χρήση ROPI vs BUPI
 - αραιά δ/τα
 - για μικρό χρονικό διάστημα
 - εφάπαξ έγχυση
 - διακοπτόμενη έγχυση



Busfield BT, Romero DM. Arthroscopy, 2009; 25: 647 – 652
Rapley JH et al. Arthroscopy, 2009; 25: 1367 – 1373
Hepburn J et al. Joint Bone Spine, 2011 (epub ahead of print)
Piper SL et al. Am J Sports Med, 2011 (epub ahead of print)

Χειρουργική Τομή

SCF
NGF
IL-4
Hist
Tryp



PLT

Hist
TNF
IL-6
IL-8
FGF
VEDGF
PDGF
TGF
EGF
Hep

IL-1
IL-5
IL-8
IL-16
TNF
GM-CSF
Pg
NCF

Hist
Ser
NGF
Tryp

Hist
Tryp
TGF
NGF
EGF
IL-1
IL-6
TNF

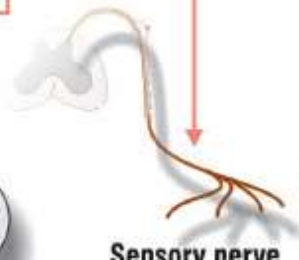
Hist
Tryp
Hep
TGF
FGF
TNF
PDGF
IL-1
IL-4
IL-6



Blood vessels



Leukocytes



Sensory nerve fibres



Keratinocytes



Fibroblasts

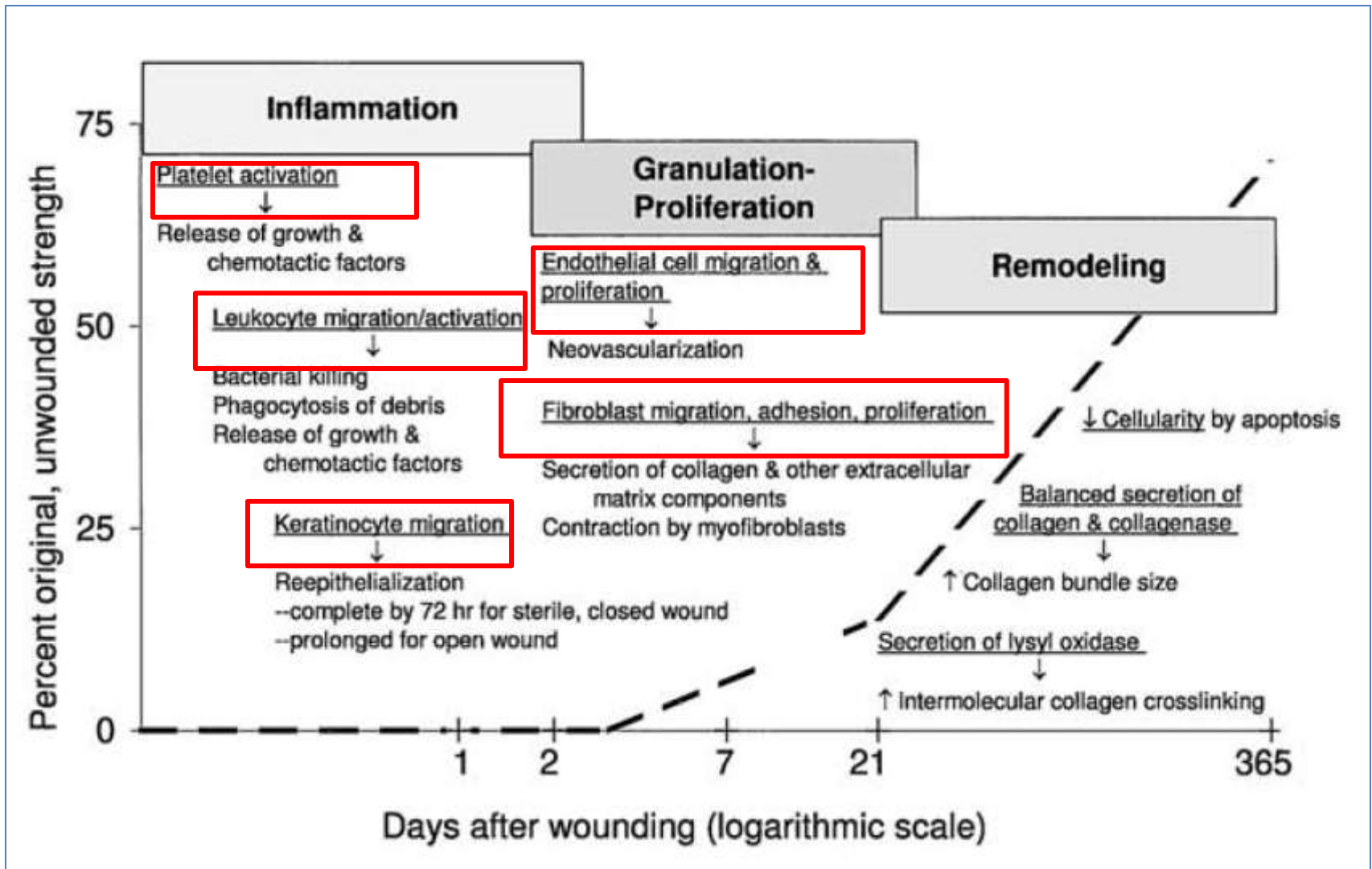
Φάσεις Επούλωσης

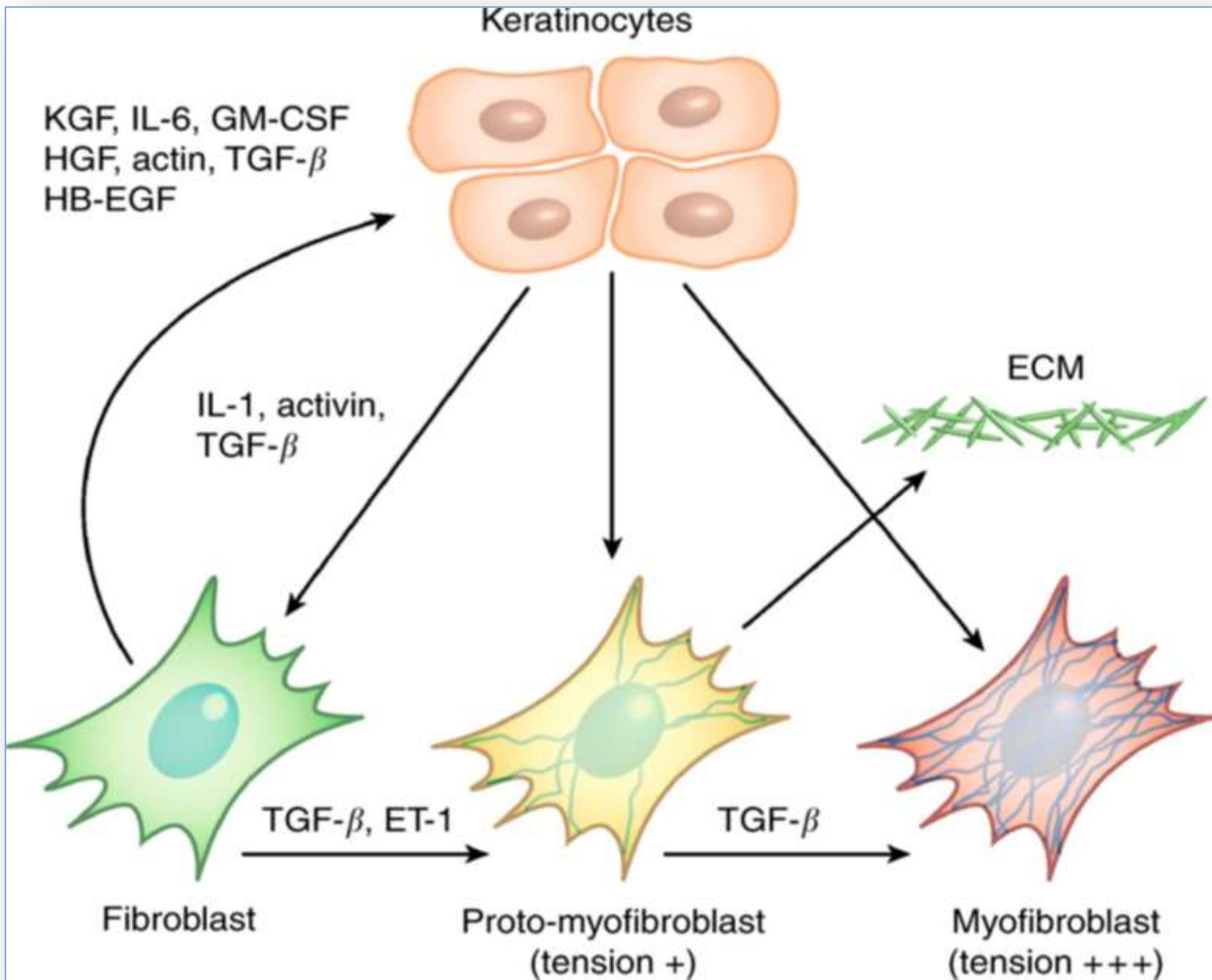
INFLAMMATORY	Blood clotting Vasodilation	Leukocyte recruitment	Nerve sensitization		
PROLIFERATIVE	Angiogenesis		Nerve ingrowth	Re-epithelialization	Fibroblast proliferation (fibroplasia)
REMODELLING			Counteraction of hyper-innervation		Myofibroblast differentiation



Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Χορήγηση Απευθείας στην Τομή κ Επούλωση Τραύματος





Συνέπειες Ανεπαρκούς ΜΤΧ Αναλγησίας

Καθυστερημένη Επούλωση Τραύματος

πειραματικές in vivo – κλινικές μελέτες – μεταανάλυση

- επίδραση περιεγχειρητικού stress στην επούλωση
- γαστρικό bypass, CABG
- οξύς ΜΤΧ πόνος (VAS > 8 τις πρώτες 48h ΜΤΧ)
- επίμονος χρόνιος ΜΤΧ πόνος
- καθυστέρηση χρόνου επούλωσης ως και 33%
- ↑ κίνδυνος λοίμωξης τραύματος

McGuire et al. Ann Behav Med, 2006; 31: 165 – 172

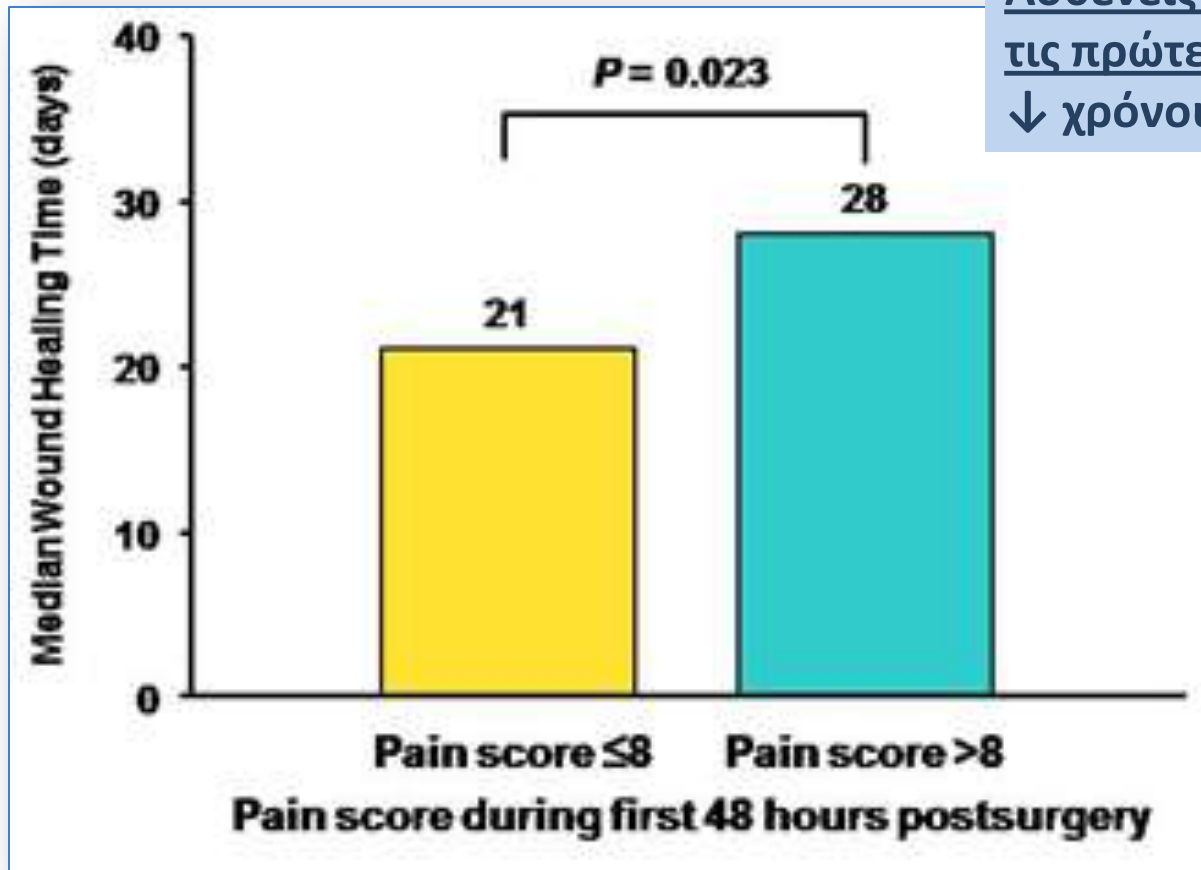
Walburn J et al. J Psychosom Res, 2009; 67: 253 – 271

Gouin JP, Kiecolt – Glaser JK. Immunol Allergy Clin N Am, 2011; 31: 81 – 93

Συνέπειες Οξέος ΜΤΧ Πόνου

Καθυστερημένη Επούλωση Τραύματος

Ασθενείς με VAS > 8
τις πρώτες 48h ΜΤΧ
↓ χρόνου επούλωσης κατά 33%



▼ Review Article

Adverse Effects of Local Anesthetic Infiltration on Wound Healing

Marc C. Brower, M.D., and Michael E. Johnson, M.D., Ph.D.

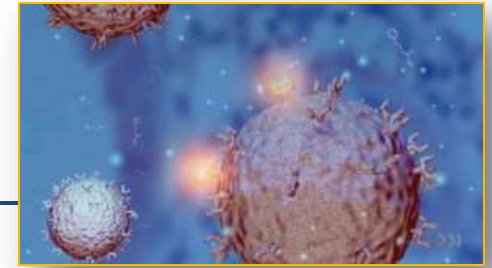
Regional Anesthesia and Pain Medicine, Vol 28, No 3 (May–June), 2003: pp 233–240

πειραματικές *in vivo* – *in vitro* μελέτες

- αναστολή των (2) πρώτων σταδίων επούλωσης
- inflammation και grannulation – proliferation
- μηχανισμός: κυτταροτοξικότητα
- διαταραχή ομοιόστασης ενδοκυττάριου Ca^{++}
- δοσοεξαρτώμενη δράση, χρονική στιγμή χορήγησης
- ? ειδικότητα ανάλογα με είδος ΤΑ
- ? ΜΤΧ κήλη, ? χηλοειδή

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Αντικαρκινική Δράση ???



- αναδρομική μελέτη
- επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής (Ca προστάτου)
- επισκληρίδιος αναλγησία vs IV οπιοειδή
- ↓ βιοχημικών δεικτών υποτροπής καρκίνου

Exadaktylos AK et al. Anesthesiology, 2006; 105: 660 – 664

- αναδρομική ανάλυση
- επεμβάσεις μαστεκτομής, PV Block
- ↓ ποσοστών υποτροπής καρκίνου ↓ μεταστάσεων

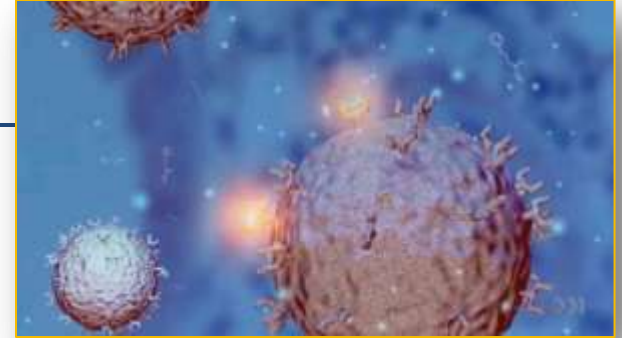
Biki B et al. Anesthesiology, 2008; 109: 180 – 187

- προκαΐνη: ↑ θεραπευτικού δείκτη cisplatin
- πειραματική μελέτη, δράση μεταβολίτη στη ΦΚ Χημειοθ/κού

Viale M et al. Anticancer Res, 2001; 21: 485 – 487

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Αντικαρκινική Δράση ???



- συστηματική ανασκόπηση
- Φυσικά Κύτταρα Φονείς
Natural Killer Cells – NK Cells
- ΤΑ: διέγερση NK cells στην περιεγχειρητική περίοδο
- μη ειδική, κυτταρική, **αντικαρκινική ανοσοαπάντηση**
- ? πιθανή αντικαρκινική δράση

Forget P, De Kock M. Ann Fr Anesth Reanim, 2009; 28: 751 – 768

- RCT, 65 pts, ΚΟΥ, 2 ομάδες ΕΠΙ ± iv λιδοκαΐνη 20min προ ΧΤ
- ικανοποιητική ΜΤΧ αναλγησία, ↓ IL – 6 κ IL – 1ra
- διατήρηση ικανότητας **πολλαπλασιασμού λεμφοκυττάρων**
- άμβλυνση μεταβολών ανοσοποιητικού από ΧΤ

Yardeni IZ et al. Anesth Analg, 2009; 109: 1464 – 1469

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

Νευροπροστατευτική Δράση ???



- σημασία
 - ΜΤΧ γνωσιακές διαταραχές
 - νευρολογικές επιπλοκές μετά Κ/Χ, Ν/Χ επεμβάσεις
- in λιδοκαΐνη: πειραματικές μελέτες
- αντιαρρυθμική ή ↓ δόση
- πριν ή μετά ισχαιμικό επεισόδιο
- περιορισμός βλάβης στην περισχαιμική περιοχή
- ↓ απόπτωσης νευρώνων
- ↑ νευρώνων που επιβιώνουν
- βελτίωση SSEPs

Lei B et al. Neuroscience, 2004; 125: 691 – 701

Hemmings HC. J Neurosurg Anaesthesiol, 2004; 16: 100 – 101

Cao H et al. Anesth analg, 2005; 101: 1163 – 1169

Popp SS et al. Neuroscience, 2011 (epub ahead of print)

Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ) Νευροπροστατευτική Δράση ???



- κλινικές μελέτες CABGs – iv λιδοκαΐνη
 - προεγχειρητικά ή ως κ 48h MTX
 - bolus 1 mgr/kg – infusion 1mgr/min
 - εγκεφαλική προστασία ιδίως σε ΣΔ
 - βελτίωση νευροψυχολογικών δοκιμασιών ως κ 1 χρόνο μετά
- δράση στο αρχικό στάδιο ισχαιμικού καταρράκτη**
- αποκλεισμός διαύλων Na^+ , ↓ συνεχούς εκπόλωσης νευρώνων
 - ↓ εξάντλησης ATP, απαγωγή ελευθέρων ριζών O_2 , ↓ ICP
 - αναστολή δράσης γλουταμικού και κυτοχρώματος C
 - ↓ πυροδότησης νευρωνικής απόπτωσης

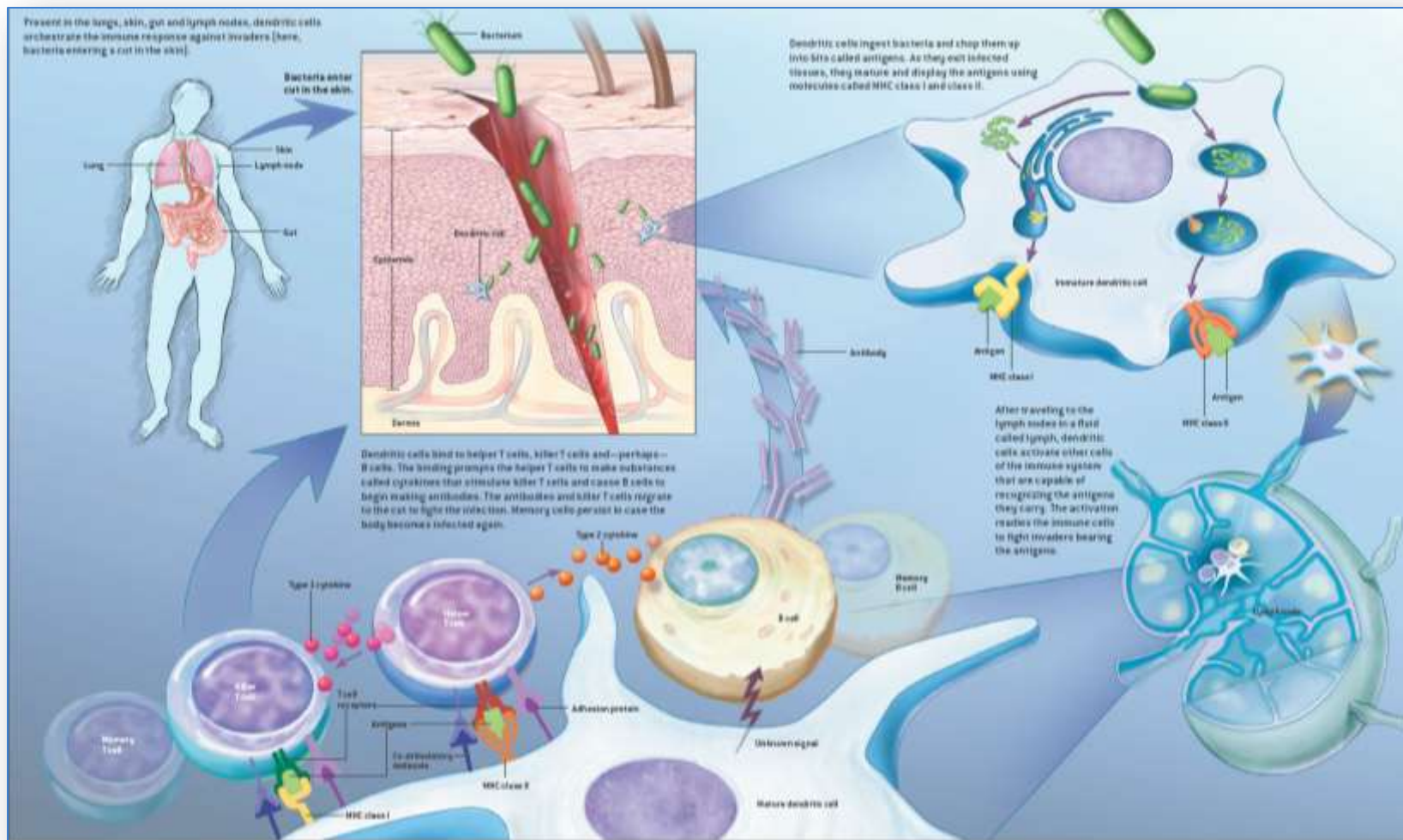
Wang D et al. Anesth Analg, 2002; 95: 1134 – 1141

Mathew JP et al. Stroke, 2009; 40: 880 – 887

Kellermann K, Jungvirth B. Semin Cardiothorac Vasc Surg, 2010; 14: 95 – 101

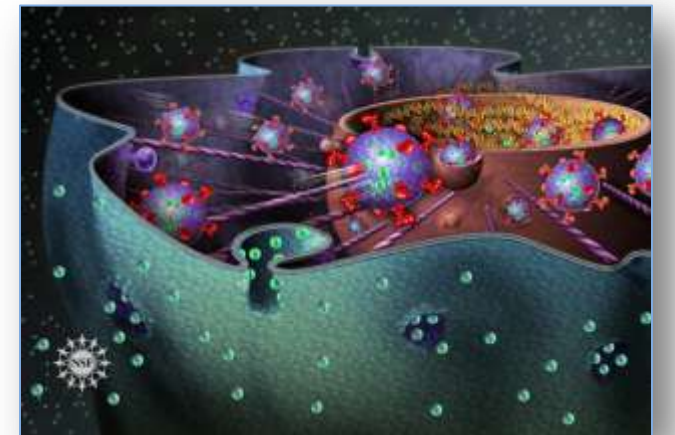
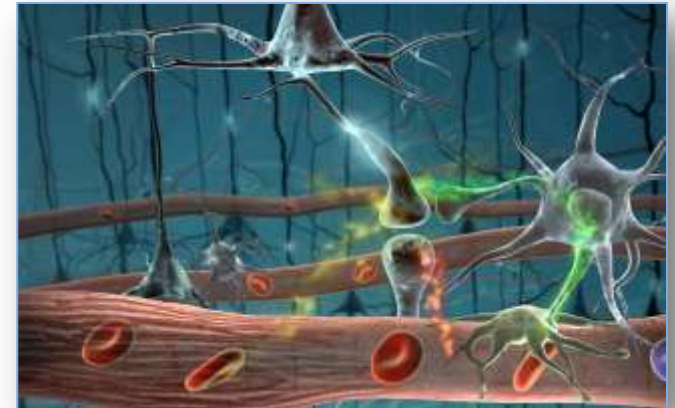
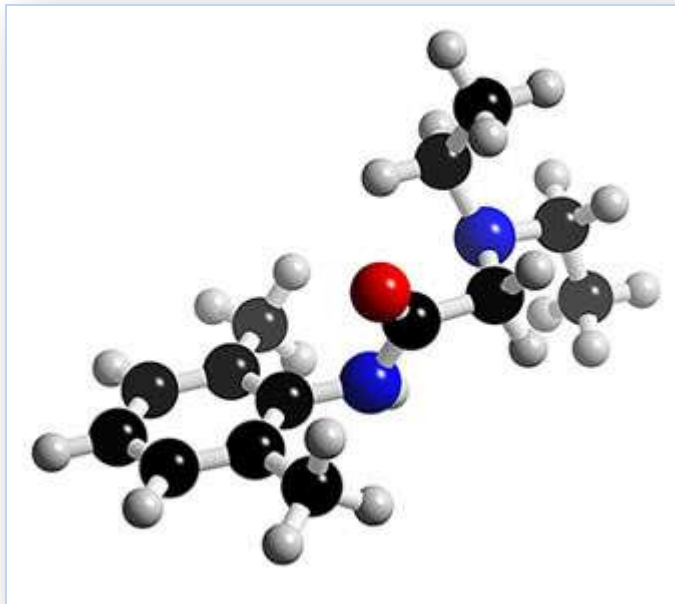
Παθοφυσιολογία – Βιοχημεία Χειρουργικής Τομής

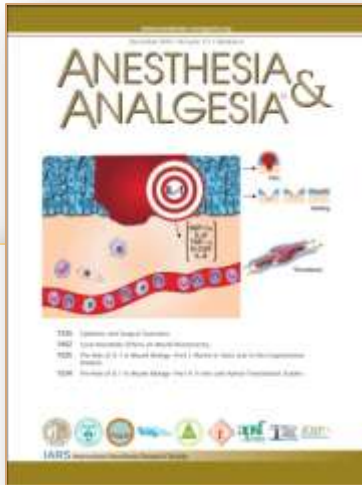
«Πολύπλοκη»



Ρόλος Ανοσοποιητικού – ΚΝΣ – Κυττάρου «εν πολλοίς» αδιευκρίνιστος

Μέλλον Τοπικών Αναισθητικών «υποσχόμενο»





EDITORIAL

Does Manipulating Local Surgical Wound Cytokines Improve Surgical Outcomes?

Asokumar Buvanendran, MD, and Jeffrey S. Kroin, PhD

December 2010 • Volume 111 • Number 6 www.anesthesia-analgesia.org

1335