



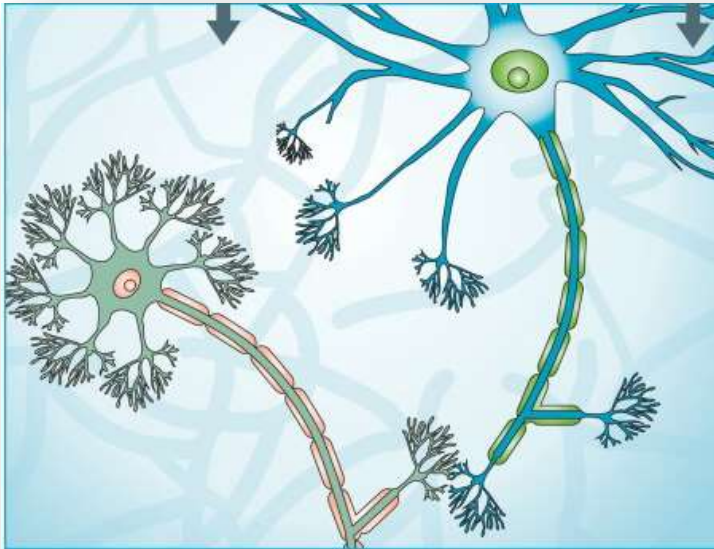
## ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

**Τοπικά Αναισθητικά:**

**Επαναπροσδιορισμός του Ρόλου τους**

# Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

## ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ



Ελένη Μόκα, MD, PhD  
Αναισθησιολόγος  
Ηράκλειο, Κρήτη

# Σύγκρουση Συμφερόντων

---

**No Conflict of Interest !!!**



Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 24 (2010) 535–549

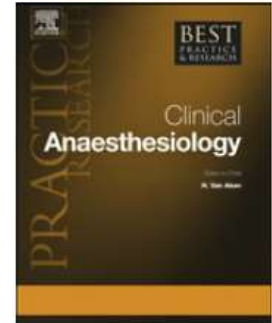


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bean](http://www.elsevier.com/locate/bean)



5

## Perioperative neuroprotection

Klaus Ulrich Klein, MD, Consultant\*, Kristin Engelhard, MD, PhD

*Department of Anaesthesiology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany*

# Ισχαιμία Νευρικού Συστήματος ...

- Σημαντικό Πρόβλημα !!!
- Εγκέφαλος – ΝΜ → Περιεγχειρητική Περίοδος
- Παθοφυσιολογία → Πρόοδος
- Πρόληψη – Θεραπεία → Πρόκληση
- Κανένας Φαρμακολογικός Παράγοντας



→ Πλήρης Νευροπροστασία  
→ Απόλυτη Ένδειξη



αρκετά φάρμακα  
αξίζουν την προσοχή μας !!!

Head BP, Patel P. Curr Opin Anaesthesiol, 2007; 20: 395 – 399

Ginsberg M. Neuropharmacology, 2008; 55: 363 – 389

Klein KU, Engelhardt K. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2010; 24: 535 – 549

Kunz A et al. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2010; 24: 535 – 549

Werner C. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2010; 24: 8 – 10

## **Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics**

Markus W. Hollmann<sup>a,b</sup>, Marcel E. Durieux<sup>a</sup> and Bernhard M. Graf<sup>b</sup>

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

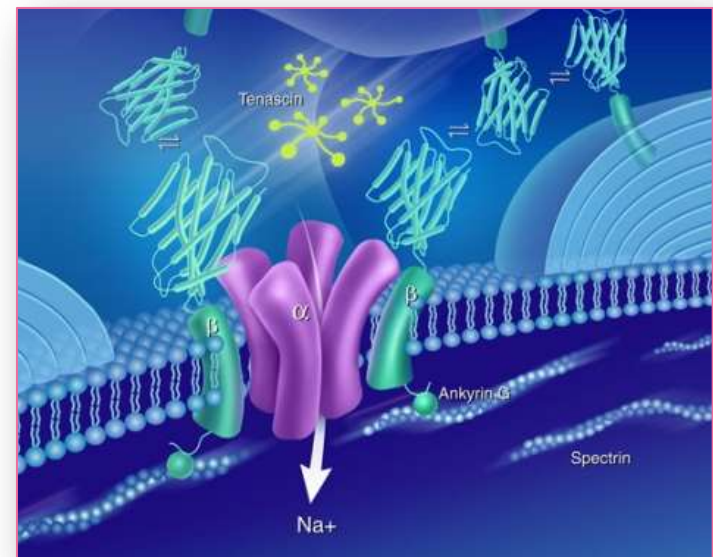
Current Opinion in Anaesthesiology 2010, 23:466-471



# Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ) ...

## Παραδοσιακοί και Εναλλακτικοί Κυτταρικοί Στόχοι

- Αποκλεισμός Διαύλων  $\text{Na}^+$   
Αναισθησία – Αναλγησία  
Αντιαρρυθμική Δράση
- Άλλα Κυτταρικά Συστήματα  
Δίαυλοι  $\text{Ca}^{++}$  /  $\text{K}^+$   
Υποδοχείς TRPV – 1 / NMDA  
G – Protein Coupled Receptors  
Ligand – Gated Receptors
- Νεώτερες – Καινοτόμες Ιδιότητες
  - αντιφλεγμονώδης δράση
  - νευροπροστασία



Kindler CH, Yost CS. Reg Anesth Pain Med, 2005; 30: 260 – 274  
Wright JL et al. Curr Opin Anaesthesiol, 2008; 21: 651 – 656  
Beloeil H, Mazoit JX. Ann Fr Anesth Reanim, 2009; 28: 231 – 237  
Borgeat A, Aguirre J. Curr Opin Anaesthesiol, 2010; 23: 46 – 471

# Περίγραμμα Ομιλίας

---

- Ισχαιμία ΚΝΣ → Παθοφυσιολογία
- Πρόσφατη Πρόοδος → ΤΑ & Νευροπροστασία
  - Πειραματικά Δεδομένα
  - Κλινικές Μελέτες
- Κλινική Συσχέτιση
- Μελλοντικές Προοπτικές



# Ισχαιμία Νευρικού Κυττάρου – Μηχανισμοί

---



**Koerner IP.** Curr Opin Anaesthesiol, 2006; 19: 481 – 486

**Green AR.** Br J Pharmacol, 2008; 153 (Suppl 1): S325 – S338

**Galuzzi Z et al.** Neuroscience, 2009; 10: 481 – 494

**Kunz A, et al.** Best Pract Res Clin Anaesth, 2010; 24: 495 – 509

# Ισχαιμία – Νέκρωση Νευρώνα → Βασικοί Μηχανισμοί

## ΠΡΩΙΜΟ ΣΤΑΔΙΟ

- Ανοξική Εκπόλωση
- Διεγερτικοτοξικότητα
- Οξειδωτικό Stress

Hypoxia/ischaemia

Energy failure

## ΑΠΩΤΕΡΟ ΣΤΑΔΙΟ

- Φλεγμονή
- Απόπτωση
- Επανόρθωση

↑ Glutamate  
↑ Calcium

Enzyme induction

Membrane damage

Necrosis

Immediate response

Excitotoxicity and opening Ca channels

O<sub>2</sub> free radical production

Inflammation

Microglial Activation

Delayed response

Mitochondrial and DNA damage

Apoptosis

- Πολλαπλασιασμός
- Διαφοροποίηση
- Επαναμυελινοποίηση
- Αναδιοργάνωση

Galuzzi Z et al. Neuroscience, 2009; 10: 481 – 494

Mantz J, et al. Eur J Anaesthesiol, 2010; 27: 6 – 10

El Beheiry H. Curr Opin Anaesthesiol, 2012; 25: epub ahead of print

# Νευροπροστασία & ΤΑ

## Ορισμός



- Κάθε Στάδιο → **δυσνητικά στόχος**
  - διακοπή βιοχημικού, μεταβολικού, κυτταρικού καταρράκτη
  - πρόληψη δευτερεύουσας βλάβης από επαναιμάτωση
- **«Προληπτική Θεραπεία» (Pretreatment)**
  - πριν / ταυτόχρονα με ισχαιμική εισβολή
  - ↓ ιστικής βλάβης, ↑ νευρωνικής ισχύος, ↑ ποσοστών επιβίωσης
- **«Θεραπεία Ανάνηψης» (Resuscitation)**
  - μετά την ισχαιμική βλάβη
  - πρόληψη ή ↓ απώτερης καταστροφής κυττάρου

Hans P, Bonhomme V. Curr Opin Anaesthesiol, 2001; 14: 491 – 496

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

Mantz J, et al. Eur J Anaesthesiol, 2010; 27: 6 – 10

# ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Εγκεφαλική Προστασία → Ισχαιμία – Τραύμα

---



- ελάχιστες κλινικές μελέτες
- πολλαπλά πειραματικά δεδομένα
  - in vitro – in vivo
  - διαφορετικά πειραματικά μοντέλα
  - εστιακή (focal) & σφαιρική (global) ισχαιμία
  - διαφορετικές δόσεις ΤΑ
  - χρονική στιγμή χορήγησης ???



Warner DS. J Neurosurg Anaesthesiol, 2004; 16: 95 – 97

Werner C. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2010; 24: 8 – 10

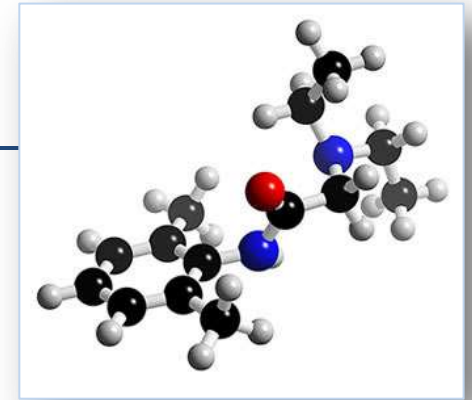
Mantz J, Degos V, Laigle C. Eur J Anaesthesiol, 2010; 27: 6 – 10

Klein KU, Engelhardt K. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2010; 24: 535 – 549

# Τοπικά Αναισθητικά (ΤΑ)

## Νευροπροστασία

### ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ



#### περισσότερο μελετημένο ΤΑ

- υποσχόμενος παράγοντας → εξοικείωση κλινικών ιατρών
- εύκολος φαρμακολογικός «χειρισμός»
- φθινό – ευρέως διαθέσιμο – σχετικά ασφαλές φάρμακο
- δράση → πρώιμα στάδια ισχαιμικού καταρράκτη (Na<sup>+</sup> channels)  
αποκλεισμός αλληλουχίας παθοφυσιολογικών αλληλεπιδράσεων  
ιδίως όταν γίνεται προφυλακτική χορήγηση
- αποτελεσματικότητα σε ↓ δόσεις (< αντιαρρυθμικών)

Hans P, Bonhomme V. Curr Opin Anaesthesiol, 2001; 14: 491 – 496

Mitchell SJ, Merry AF. J Extra Corp Technol, 2009; 41: P 37 – P 42

Mantz J, Degos V, Laigle C. Eur J Anaesth, 2010; 27: 6 – 10

Kellermann K et al. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2010; 14: 95 – 101

# ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ (ΤΑ) ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ



Πειραματικές Μελέτες

# Λιδοκαΐνη (σε σκύλους – μεγάλη iv δόση 160 mg/kg)

Astrup J et al. Anesthesiology 1981, Eur Neurol 1981

- «Σφαιρική» Ισχαιμία → ↑ Tolerability Limit
- Διπλή Δράση («Dual» Effect)



## «Barbiturate – Like» Effect

- κατάργηση ηλεκτρικής δραστηριότητας φλοιού
- ↓ κατανάλωση O<sub>2</sub> και Glu

## Membrane «Sealing» Effect

- ↓ διαπερατότητα μεμβράνης Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup>
- περιορισμός / καθυστέρηση αθρόας εισόδου K<sup>+</sup>
- ↓ φορτίο σχετιζόμενων μεταφορέων ιόντων (transporters)
- ↓ CMRO<sub>2</sub> (15 – 20%)
- προστασία παρόμοια με υποθερμία / αθροιστική δράση



# Λιδοκαΐνη (2 ή 5 mg/kg iv)

in vivo: γάτες – ποντίκια

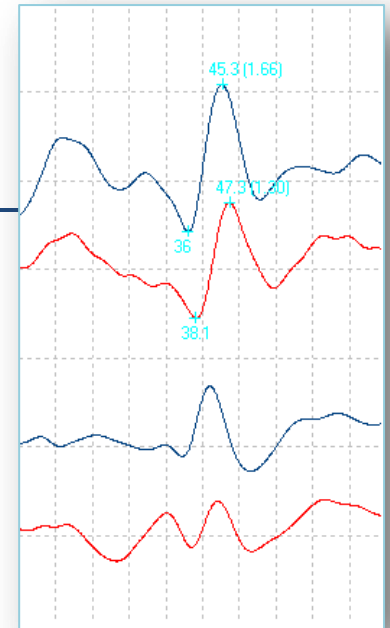
- Εγκεφαλική ισχαιμία από **εμβολή αέρα ή τραύμα**

**Νευροπροστασία → Διάστημα 2h**

- διατήρηση SEPs 2h μετά την εμβολή αέρα
- ↓ οξείας ΑΥ & ↑ ICP
- ↑ ανάνηψη – ανάρρωση νευρωνικής λειτουργίας

Evans DE et al. J Neurosurg 1984, Neurosurgery 1987, J Neurosurg 1989

- ↓ μετατραυματικών κινητικών υπολειμμάτων – βλαβών
- ↓ περιοχικής υποάρδευσης και διατήρηση CBF
- Pergorgotein (Dismutec) → παρόμοια ευεργετική δράση
- scavenging ελευθέρων ριζών – αντιφλεγμονώδης δράση



Muir JK et al. Am J Physiol 1995, J Neurotrauma 1995  
Hamm RJ et al. J Neurotrauma 1996

# Laboratory Report

---

Lidocaine prolongs the safe duration of circulatory arrest during deep hypothermia in dogs

CAN J ANAESTH 1998

45: 7 / pp 692-698

Yuan Zhou MD, Dongxin Wang MD PhD,  
Minyi Du MB, Jianghua Zhu ChB,  
Guojin Shan PhARB, Daqing Ma MD,  
Dajian Xie ChB, Qiong Ma,  
Xiaohua Hu, Jun Li

## **Effect of Lidocaine on Improving Cerebral Protection Provided by Retrograde Cerebral Perfusion: A Neuropathologic Study**

Dongxin Wang, MD, PhD, Xinmin Wu, MD, Yanfeng Zhong, MD, Yuan Zhou, MD, Guojin Shan, Xiaohua Hu, Jun Li, Yong Liu, MD, Xiang Qin, MD, and Zhunan Xia, MD

*Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 13, No 2 (April), 1999: pp 176-180

# Λιδοκαΐνη – «Προθεραπεία» σε διάφορες δόσεις

## Πειραματικές Μελέτες – In Vitro Ισχαιμία

### Τομές Ιπποκάμπου (ποντίκια)

- καθυστέρηση / ↓ υποξικής εκπόλωσης
- ↓ αθρόας διαμεμβρανικής μετακίνησης ιόντων
- ταχύτερη «ανάρρωση» δυναμικού ηρεμίας
- επάνοδος λειτουργίας μεταφορέα γλουταμικού
- προσυναπτική τροποποίηση fPSP
- ↓ απελευθέρωσης ισχαιμικών διεγερτικοτοξινών (excitotoxin)
- ↓ ενεργοποίηση NMDA
- τροποποίηση φλεγμονωδών διαμεσολαβητών

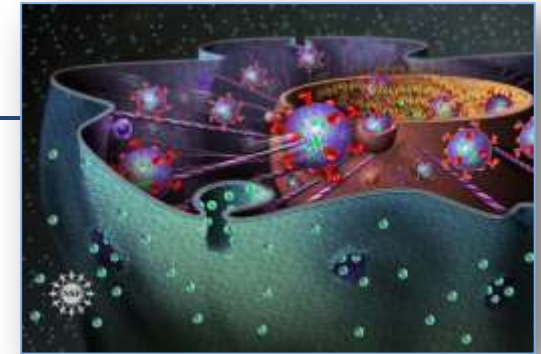


Sakabe T et al. Anesthesiology, 1974  
Weber ML et al. Brain Research, 1994  
Ayad M et al. J Neurosurg Anesthesiol, 1994

Fried E et al. J Physiol, 1995  
Taylor CP et al. J Neurosci Methods, 1995  
Raley Susman KM et al. J Neurophysiol, 2001

# Λιδοκαΐνη

## Μηχανισμοί Εγκεφαλικής Προστασίας



### Μελέτες *in vitro*

- διατήρηση ATP content
- προστασία μιτοχονδρίων – ενδοκυττάρων οργανιδίων
- ↓ απελευθέρωση γλουταμικού
- αναστολή
  - απελευθέρωσης  $Ca^{++}$  από ενδοκυττάρια «αποθήκες»
  - αθρόας εισόδου  $Ca^{++}$  από τον εξωκυττάριο χώρο
- πιθανή αναστολή απελευθέρωσης  $Ca^{++}$  (υποδοχέα IP3)

↓ συγκέντρωσης ενδοκυττάρια  $Ca^{++}$

Shoshan V et al. J Membr Biol, 1993; 133: 171 – 181

Fujitani T et al. Neuroscience Letters, 1994; 179: 91 – 94

Liu K et al. Anesthesiology, 1997; 87: 1470 – 1478

Yamada A et al. Neuroscience Research, 2004; 50: 291 – 298

Niiyama S et al. Neuroscience Research, 2005; 53: 271 – 278

Martinez Sanchez M et al. Neuroscience, 2004; 128: 729 – 740

# Τοπικά Αναισθητικά – «Προθεραπεία»

## Πειραματικές Μελέτες – Ισχαιμία in vitro

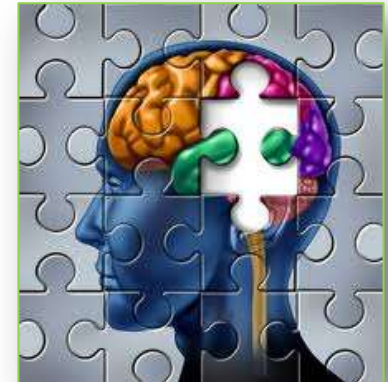
---

### Τομές Ιπποκάμπου (ποντίκια)

- ταχεία «ανάρρωση» δυναμικών συνάψεων



- ↓ ισχαιμική βλάβη ιπποκάμπου
- ↓ Νο μορφολογικά κατεστραμμένων πυραμιδικών κυττάρων
- βελτίωση παθολογοανατομικής έκβασης
- ↑ πρωτεϊνικής σύνθεσης κυττάρων CA1



Suttherland G et al. Stroke, 1989; 20: 119 – 122

Weber ML et al. Brain Research, 1994; 664: 167 – 177

Liu K et al. Anesthesiology, 1997; 87: 1470 – 1478

Zhou Y et al. Can J Anaesth, 1998; 45: 692 – 698

Wang D et al. J Cardiothorac Vasc Surg, 1999; 13: 176 – 180

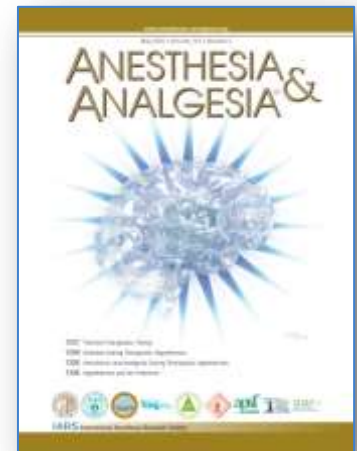
# The Effect of Intravenous or Subarachnoid Lidocaine on Glutamate Accumulation During Transient Forebrain Ischemia in Rats

Hiromichi Terada, MD\*, Sukejuro Ohta, MD†, Toshiaki Nishikawa, MD\*, Takahide Mizunuma, MD\*, Yoichi Iwasaki, MD\*, and Yoko Masaki, PhD\*

\*Department of Anesthesiology, Akita University School of Medicine; and †Division of Anesthesiology, Akita Medical Center, Akita, Japan

(Anesth Analg 1999;89:957–61)

- 10 min ισχαιμία προσθίου εγκεφάλου σε ποντίκια
- iv – υπαραχνοειδής LIDO vs NS 0.9% (προ ισχαιμίας)
- 5 ή 10 mg/kg
- Μέθοδος Μικροδιάλυσης
- ↓ εξωκυττάριας C γλουταμικού  
τομές ιπποκάμπου (κύτταρα CA1) & φλοιού



# *Neuroprotective Effect of Low-dose Lidocaine in a Rat Model of Transient Focal Cerebral Ischemia*

Baiping Lei, M.D., Ph.D.,\* James E. Cottrell, M.D.,† Ira S. Kass, Ph.D.‡

Anesthesiology 2001; 95:445-51

## LIDOCAINE ATTENUATES APOPTOSIS IN THE ISCHEMIC PENUMBRA AND REDUCES INFARCT SIZE AFTER TRANSIENT FOCAL CEREBRAL ISCHEMIA IN RATS

B. LEI,<sup>a</sup> S. POPP,<sup>b</sup> C. CAPUANO-WATERS,<sup>a</sup>  
J. E. COTTRELL<sup>a</sup> AND I. S. KASS<sup>a,b,c,\*</sup>

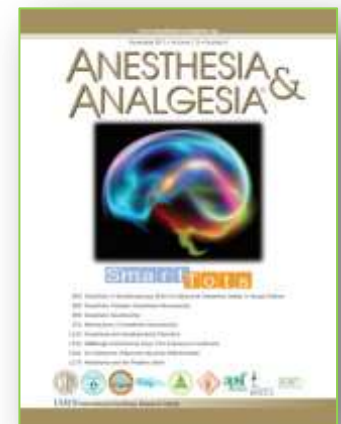
Neuroscience 125 (2004) 691-701

- ↓ **μεγέθους εμφραγματικής περιοχής**
- βελτίωση **νευρολογικής έκβασης** στην πορεία του χρόνου
- Μείωση Απόπτωσης (penumbra)
  - ↓ απελευθέρωσης κυτοχρώματος C
  - ↓ ενεργοποίηση κασπάσης – 3 στις 4h
  - ↓ κατακερματισμού DNA στις 24h
- **καμιά επίδραση σε CBF**

# Pre- or Postinsult Administration of Lidocaine or Thiopental Attenuates Cell Death in Rat Hippocampal Slice Cultures Caused by Oxygen-Glucose Deprivation

Hong Cao, MD\*‡§, Ira S. Kass, PhD\*†‡, James E. Cottrell, MD\*, and Peter J. Bergold, PhD†

- In Vitro Πειραματικό Μοντέλο Ισχαιμίας
  - Λιδοκαΐνη → πριν ή μετά την ισχαιμική «εισβολή»
  - 10 min Στέρσης Oxygen – Glucose (OGD)
- προστατευτικές ιδιότητες
  - ↓ κυτταρικού θανάτου, ↓ νευρωνικής βλάβης



# Λιδοκαΐνη

## Εγκεφαλική Προστασία



σφαιρική ισχαιμία εγκεφάλου

iv Λιδοκαΐνη 2 ή 4mg/kg – 0.75 or 1.5 mg/kg

πριν, κατά τη διάρκεια κ μετά την ισχαιμική προσβολή

- ↑ No CA1 πυραμιδικών νευρώνων που επιβιώνουν στις 4 wks
- διατήρηση γνωσιακών λειτουργιών
- ↓ αντίστασης εγκεφάλου, ισχυρή αντι – οιδηματική δράση

Popp SS et al. Neuroscience, 2011; 192: 537 – 549

Wix – Ramos R et al. Pharmacology, 2011; 88: 316 – 321

Λιδοκαΐνη 10 mg/kg + Dexmedetomidine 3 μg/kg sc

- ↑ νευρολογική & ιστοπαθολογική «ανάρρωση»
- καμιά μεταβολή εξωκυττάριας C Γλουταμικού ή Επινεφρίνης

Goyagi T et al. Acta Anaesthesiol Scand, 2009; 53: 1176 – 1183

# Inhibition of Acid Sensing Ion Channel Currents by Lidocaine in Cultured Mouse Cortical Neurons

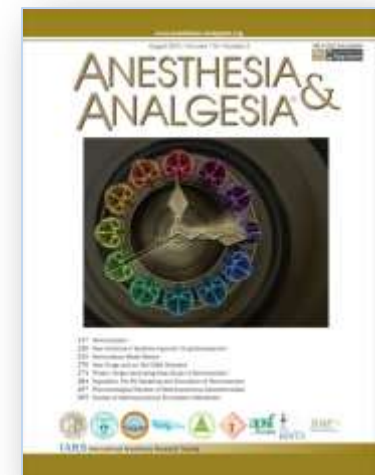
Jun Lin, MD, PhD,\* Xiangping Chu, MD, PhD,† Samaneh Maysami, MD, PhD,† Minghua Li, PhD,† Hongfang Si, PhD,† James E. Cottrell, MD,\* Roger P. Simon, MD,† and Zhigang Xiong, MD, PhD†

(Anesth Analg 2011;112:977–81)

- in vitro πειραματική μελέτη
- Acid Sensing Ion Channels (ASICs)
  - proton – gated cation channels
  - εισροή  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$
  - νευρωνική βλάβη σχετιζόμενη με οξέωση

## LIDO σε διάφορες συγκεντρώσεις

- ταχεία, αναστρέψιμη, δοσοεξαρτώμενη αναστολή
- ως και 90% των ASIC2a current



# Delayed Treatment with Lidocaine Reduces Mouse Microglial Cell Injury and Cytokine Production After Stimulation with Lipopolysaccharide and Interferon $\gamma$

Hae-Jeong Jeong, MD, PhD, Daowei Lin, MD, Liaoliao Li, PhD, and Zhiyi Zuo, MD, PhD

Anesth Analg, 2012; 114: 856 – 861

## Lidocaine

### Προστασία από Νευρωνική Φλεγμονή!!!

- ↓ βλάβη κυττάρων μικρογλοίας (ποντίκια)
- ↓ παραγωγή κυτοκινών
- κυτταρικοί στόχοι: επιφανειακοί υποδοχείς
- νευροαγγειακή & αντιφλεγμονώδης δράση  
vs απλή σταθεροποίηση κυτταρικής μεμβράνης



# What is the Clinical Evidence ???



# Cerebral Protection by Lidocaine During Cardiac Operations

Simon J. Mitchell, MB, ChB, Ora Pellett, MSc, and Des F. Gorman, PhD

Royal New Zealand Navy Hospital, Cardiothoracic Surgical Unit and Department of Anesthesia, Green Lane Hospital, and the Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

Ann Thorac Surg 1999;67;1117-24

- 55 pts – επεμβάσεις βαλβίδων
- Double – Blind RCT
- Λιδοκαΐνη ή Placebo για 48h

## LIDO → Δοσολογικό Σχήμα

- bolus  
1mg/kg κατά την εισαγωγή στην αναισθησία
- στάγδην έγχυση  
240 mg 1<sup>st</sup> hour → 120 mg 2<sup>nd</sup> hour → 60 mg/h



# Cerebral Protection by Lidocaine During Cardiac Operations

Simon J. Mitchell, MB, ChB, Ora Pellett, MSc, and Des F. Gorman, PhD

Royal New Zealand Navy Hospital, Cardiothoracic Surgical Unit and Department of Anesthesia, Green Lane Hospital, and the Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

Ann Thorac Surg 1999;67;1117-24

- **Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες (NP Tests)**
- **10 days, 10 weeks, 6 months μετεγχειρητικά**
- **Γνωσιακές Λειτουργίες → Βελτίωση ασθενείς ομάδας LIDO vs Placebo**



## The Effect of Lidocaine on Early Postoperative Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Surgery

Dongxin Wang, MD, PhD\*, Xinmin Wu, MD\*, Jun Li, MD\*, Feng Xiao, MD†, Xiaoying Liu, MD\*, and Meijin Meng, MD\*

Departments of \*Anesthesiology and †Cardiac Surgery, First Hospital, Peking University, Beijing, China

- double – blind RCT, 118 CABG pts
- LIDO → διεγχειρητικά
  - bolus 1.5 mg/kg
  - έγχυση 4 mg/kg + 4mg/kg CPB Prime
- ↓ πρώιμες MTX γνωσιακές διαταραχές (9 days)  
LIDO → 18.6% / Placebo → 40%



# Cerebral Protection by Lidocaine During Cardiac Operations: A Follow-Up Study

Simon J. Mitchell, FANZCA, PhD, Alan F. Merry, FANZCA, Christopher Frampton, PhD, Elaine Davies, Diana Grieve, MA, Brigid P. Mills, MHSc(Hons), Craig S. Webster, PhD, F. Paget Milsom, FRACS, Timothy W. Willcox, CCP, and Desmond F. Gorman, MD, PhD

Department of Anaesthesiology, University of Auckland, StatistEcol, Mount Eden, and Departments of Anaesthesia, Surgery, and Clinical Perfusion, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand

Ann Thorac Surg 2009;87:820–5

- double – blind, randomized
- intention – to – treat, follow – up study
- appropriately powered design
- 158 pts – ανάμικτες κατηγορίες επεμβάσεων
- **LIDO → 12 hours vs Placebo**
  - bolus 1 mg/kg
  - στάγδην έγχυση 2 mg/min 2h + 1 mg/min στη συνέχεια
- **παρόμοια κατάρρευση γνωσιακών λειτουργιών + LOS**  
κ στις δύο ομάδες



# Randomized, Double-Blinded, Placebo Controlled Study of Neuroprotection With Lidocaine in Cardiac Surgery

Joseph P. Mathew, MD; G. Burkhard Mackensen, MD, PhD; Barbara Phillips-Bute, PhD;  
Hilary P. Grocott, MD; Donald D. Glower, MD; Daniel T. Laskowitz, MD;  
James A. Blumenthal, PhD; Mark F. Newman, MD;  
for the Neurologic Outcome Research Group (NORG) of the Duke Heart Center\*

*Stroke*. 2009;40:880-887

- 241 pts – όλες οι κατηγορίες Κ/Χ επεμβάσεων
  - LIDO – Placebo (48h)
- καθόλου ↓ MTX Γνωσιακής Δυσλειτουργίας
  - ↑ δόση LIDO + ΣΔ:  
ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας  
εμφάνισης γνωσιακών διαταραχών
  - προστατευτική δράση σε μη διαβητικούς, 1 έτος MTX

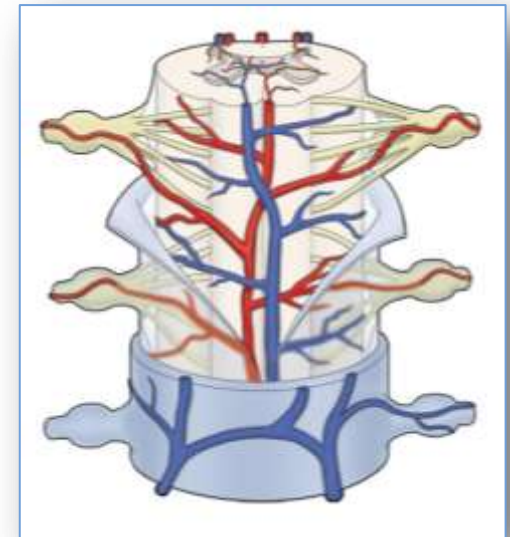
# Τοπικά Αναισθητικά

## Νευρωνική Προστασία Νωτιαίου Μυελού (NM)

- ΤΑ Εγκεφαλική Προστασία
- C πλάσματος  
< ED50 για αποκλεισμό διαύλων Na<sup>+</sup>

### Προστασία NM – ΤΑ ???

- ↓ συγκεντρώσεις ΤΑ
- ακόμα δεν έχει επιβεβαιωθεί
- ελάχιστες πειραματικές βιβλιογραφικές αναφορές !!!



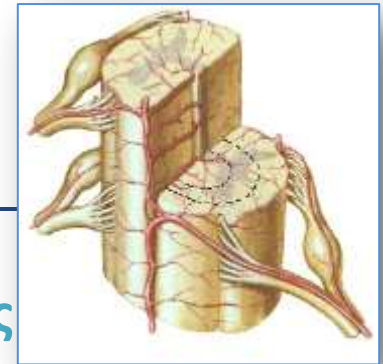
Johnson ME. J Neurosurg Anesthesiol, 2004; 16: 80 – 83

Fu ES, Tummala RP. Curr Opin Anesthesiol, 2005; 18: 181 – 187

Sinha AC, Cheung AT. Curr Opin Anesthesiol, 2010; 23: 95 – 102

# Τοπικά Αναισθητικά

## Προστασία ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ (NM)



iv LIDO 0.5 mg/kg – πειραματικό μοντέλο σε χοίρους

- ↓ spinal motor – evoked potential amplitude loss
- Καμιά μεταβολή συχνότητας νευρολογικών ελλειμμάτων

Kobrine AI et al. J Neurosurg, 1984; 60: 595 – 601

Svensson LG et al. Ann Thorac Surg, 1992; 54: 74 – 79

Περιοχική Έγχυση LIDO– πειραματικό μοντέλο σε κουνέλια

- ↓ βλάβης NM μετά την ισχαιμία

Apaydin A, Bucket S. Tex Heart Inst J, 2001; 28: 172 – 176

Υπαραχνοειδής Χορήγηση ΤΕΤΡΑΚΑΪΝΗΣ σε κουνέλια

- πρόληψη βλάβης NM μετά από 30 min AoX
- καθόλου ↓ απελευθέρωσης γλουταμικού
- καθόλου μεταβολή σε νευρολογική – ιστοπαθολογική έκβαση

Breckwoldt WL et al. Ann Thorac Surg, 1991; 51: 959 – 963

Wakamatsu H et al. Anesth Analg, 1999; 88: 56 – 62

*Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51: 60–67*  
*Printed in Singapore. All rights reserved*

## Effects of intrathecal bupivacaine in conjunction with hypothermia on neuronal protection against transient spinal cord ischemia in rats

J – R Lee, S – M Han, J – G Leem and S – J Hwang

### Υπαραχνοειδής Χορήγηση BUPIVACAINE

- Αμιγής Νευροπροστασία = μηδενική
- Ενίσχυση Νευροπροστασίας Υποθερμίας
  - sensory deficit scores
  - νευρωνικός θάνατος
  - HSP70



# Do LAs neuroprotective benefits outweigh risks?



**Johnson ME. J Neurosurg Anesthesiol, 2004; 16: 80 – 83**

**Zink W, Graf BM. Curr Opin Anesthesiol, 2008; 21: 645 – 650**

**Takenami T et al. Can J Anaesth , 2012; 59: 456 – 465**

**Gaulain – Nouette K, Capdevilla X, Rossignol R. Curr Opin Anesthesiol, 2012, epub ahead of print**

*J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:80–83

## Neurotoxicity of Lidocaine: Implications for Spinal Anesthesia and Neuroprotection

*Michael E. Johnson, MD, PhD*

- πειραματικές μελέτες → ΤΑ: προστασία ΝΜ έναντι ισχαιμίας  
**ΑΛΛΑ**
- ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΩΣ ΤΑ για αναισθησία → άμεση νευροτοξικότητα?
- LIDO περισσότερο νευροτοξική vs BUPI - Tetracaine
- «στενός» (περιορισμένος) θεραπευτικός δείκτης
- επιδράσεις – επιπτώσεις σε:  
ραχιαία αναισθησία + προσπάθειες για νευροπροστασία



# Local anesthetic 'in-situ' toxicity during peripheral nerve blocks: update on mechanisms and prevention

Curr Opin Anesthesiol 2012, 25:000–000

*Karine Nouette-Gaulain<sup>a,b</sup>, Xavier Capdevila<sup>c,d</sup>, and Rodrigue Rossignol<sup>a</sup>*



- κυτταρικοί μηχανισμοί → δεν έχουν διαλευκανθεί ...
  - «πλειοτροπικές» επιδράσεις στον κυτταρικό μεταβολισμό !!!
  - ιστικές μεταβολές στην «υπερδομή» (ultrastructure) νευρώνων
- 
- χωρίς διαμεσολάβηση αποκλεισμού διαύλων Na<sup>+</sup>
  - ≠ συστηματική τοξικότητα ΚΝΣ μετά από υπερδοσολογία ΤΑ
  - μεταβολή ομοιόστασης Ca<sup>++</sup> – διφασική απάντηση
  - επίπτωση στο μεταβολισμό – ενεργειακή κατάσταση μιτοχονδρίων

# Τοπικά Αναισθητικά

Δράση Εξαρτώμενη από Δόση – Χρόνο – Χορηγούμενη Συγκέντρωση

## Neuroprotection or Neurotoxicity

### Impact of Discontinuous Dose-Response Curves on Risk Assessment



WILLIAM SLIKKER, JR., HELEN DUHART, DAVID GAYLOR, AND SYED IMAM

*Ann. N.Y. Acad. Sci. 993: 158 (2003)*

- Πολλαπλοί Μηχανισμοί Δράσης εμπλέκονται – αποκαλύπτονται !!!  
ειδικά όταν διερευνάται η πλήρης καμπύλη δόσης – απάντησης
- Πρωταρχικοί Μηχανισμοί → δοσοεξαρτώμενη μετάπτωση  
**(dose – dependent transitions in principal mechanisms)**
- διερεύνηση – αιτιολόγηση → δυνητικές νευροπροστασία από ΤΑ



Commentary

Lost in translation: taking neuroprotection from animal models to clinical trials<sup>☆</sup>

L. Hoyte,<sup>a</sup> J. Kaur,<sup>a</sup> and A.M. Buchan<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Calgary Stroke Program, Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, AB, Canada T2N 2T8

<sup>b</sup>Calgary Stroke Program, Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary AB, Canada T2N 2T9

- πειραματικά δεδομένα → ΤΑ ίσως ασκούν νευροπροστασία
- κλινικές αποδείξεις??? → σχεδόν ανύπαρκτες ...
- αποτυχία «μετάφρασης» πειραματικών δεδομένων ...



- προβλήματα μεθοδολογίας
- ανεπιτυχής σχεδιασμός πειραματικών μελετών

# Τοπικά Αναισθητικά και Νευροπροστασία

## Lost in Translation ...

- πολλαπλοί ορισμοί νευροπροστασίας
- μη αντιπροσωπευτικά προκλινικά πειραματικά μοντέλα
- ανομοιομορφία μοντέλων ισχαιμίας
- ανεπαρκής επιλογή παραμέτρων προς διερεύνηση
- έλλειψη κατάλληλης ομάδας ελέγχου
- λάθος επιλογή δοσολογίας TA
- χρονική στιγμή, διάρκεια & οδός χορήγησης TA
- in vitro & in vivo πειραματικές μελέτες
- πειραματικές & κλινικές δοκιμές
- στατιστική δύναμη δείγματος??? (power of the study)

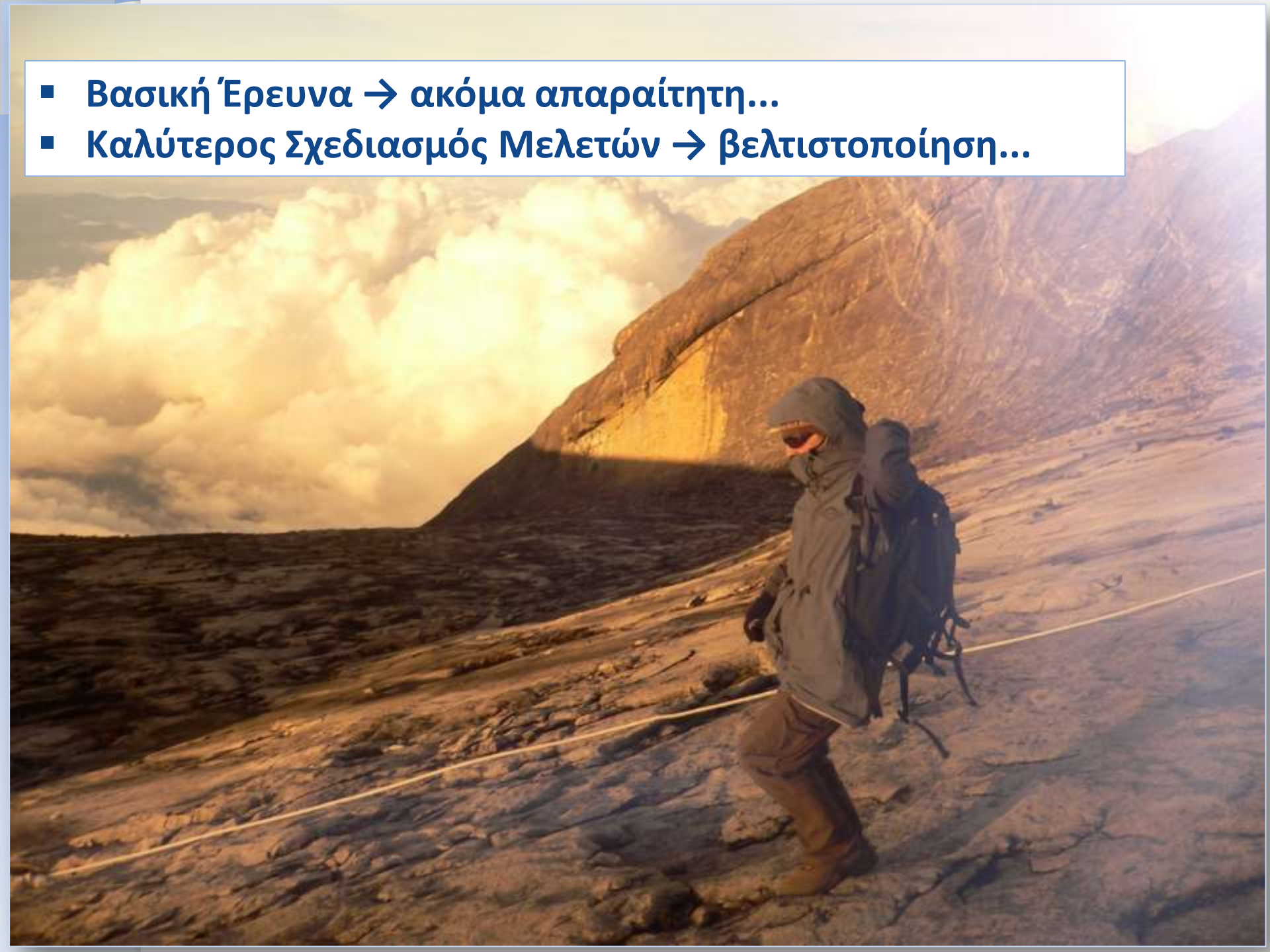


Hoyte L et al. *Experimental Neurology*, 2004; 188: 200 – 204

Dirnagl U. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006; 26: 1465 – 1487

McLeod MR et al. *Stroke*, 2009; 40: e50 – e52

- Βασική Έρευνα → ακόμα απαραίτητη...
- Καλύτερος Σχεδιασμός Μελετών → βελτιστοποίηση...



# Τοπικά Αναισθητικά

Νευροπροστατευτικές Ιδιότητες ???

απλά Ευσεβής Πόθος ???

Mitchell SJ.

**Local Anaesthetics: Neuroprotection or just a Wishful Thinking?**

J Extra Corp Technol, 2009; 41: P37 – P42

