

Η Επίδραση των Τοπικών Ανααισθητικών στη Βιοχημεία της Χειρουργικής Τομής (Effects of Local Anaesthetics on Surgical Wound Biochemistry)

Ελένη Μόκα, MD, PhD
Αναισθησιολόγος
Ηράκλειο, Κρήτη

Προκειμένου να γίνει αντιληπτή η επίδραση των τοπικών αναισθητικών (ΤΑ) στη βιοχημεία της χειρουργικής τομής, βασική προϋπόθεση είναι η κατανόηση των υφιστάμενων παθοφυσιολογικών, συστηματικών, κυτταρικών, ορμονικών, μοριακών, βιοχημικών, ανοσολογικών και γενετικών μεταβολών ή τροποποιήσεων. Κάθε χειρουργική επέμβαση χαρακτηρίζεται από διφασική εισβολή στο ανθρώπινο σώμα, αφενός μέσω του προκαλούμενου τραύματος – ιστικής βλάβης, αφετέρου εξαιτίας της επακόλουθης φλεγμονώδους αντίδρασης. Η «απάντηση» στη χειρουργική τομή διακρίνεται σε τοπική (οξεία φλεγμονώδης αντίδραση), που στοχεύει στον περιορισμό της ιστικής βλάβης, την ανακατασκευή των ιστών, την επούλωση και την τοπική άμυνα εναντίον μικροοργανισμών και σε γενικευμένη, που έχει ως σκοπό τη διατήρηση των ζωτικών λειτουργιών. Η φυσιολογική ανταπόκριση του οργανισμού ακολουθεί εκδηλώνεται με σύνολο συστηματικών αντιδράσεων, όπως ενεργοποίηση του συμπαθητικού, πολυάριθμες διαταραχές του νευροενδοκρινικού και μεταβολικού συστήματος, γνωστές ως «σύνδρομο προσαρμογής» ή «απάντηση στο χειρουργικό stress» (stress response to surgery), καθώς και μεταβολές του ανοσοποιητικού και αιμοποιητικού συστήματος, με τελική συνέπεια υπερκαταβολισμό, υπερπηκτική δραστηριότητα και τοπική – γενικευμένη φλεγμονή.

Η «απάντηση στο χειρουργικό stress» ενεργοποιείται μέσω δύο βασικών μηχανισμών, της ταχείας – άμεσης νευρωνικής διέγερσης (κλασική νευροενδοκρινική απάντηση) και της βραδείας – απώτερης χυμικής απάντησης, με τη διαμεσολάβηση πλειάδας βιολογικών – ενζυμικών – ανοσολογικών συστημάτων και την παραγωγή κυτοκινών (αντίδραση οξείας φάσης – acute phase response). Επιπλέον, ως συνέπεια της χειρουργικής τομής, κινητοποιούνται όλοι οι μηχανισμοί της μετατροπής, μεταβίβασης, τροποποίησης και αντίληψης του πόνου, που συνεισφέρουν στην εμφάνιση τοπικής φλεγμονής, οξέος και σε μερικές περιπτώσεις επίμονου χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου, διαμέσου δύο βασικών μεταβολών της αλγαισθητικής απάντησης, της περιφερικής και της κεντρικής ευαισθητοποίησης (peripheral and central sensitization). Παράλληλα, εμφανίζονται περιεγχειρητικές διαταραχές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος (ανοσοκαταστολή), ως συνέπεια, μεταξύ άλλων, και του περιεγχειρητικού πόνου, με κυριότερες τις επιδράσεις στη δραστηριότητα των κυττάρων φονέων (Natural Killer Cells - NK), τη χημειοταξία, τη φαγοκύτωση, την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα ουδετερόφιλα, τον αριθμό, τη διαφοροποίηση και το ρυθμό πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων, τους μηχανισμούς απόπτωσης και την παραγωγή κυτοκινών. Πέρα από τη γενική παράλυση της φυσικής και κυτταρικής ανοσίας, ο οξύς περιεγχειρητικός πόνος φαίνεται ότι αποτελεί βασικό ενδιάμεσο σταθμό για την εκδήλωση της ανοσοκαταστολής που αποδίδεται στη χειρουργική τομή. Ιδιαίτερη δε σημασία αποδίδεται στο γενετικό πολυμορφισμό, καθώς η βιολογία του χειρουργικού τραύματος επιβεβαιώνει τη σημασία των γονιδιακών διαφορών στην αρχική εκδήλωση της φλεγμονώδους απάντησης.

Τα ΤΑ ασκούν τη δράση τους κυρίως αποκλείοντας τους διαύλους Na^+ , αναστέλλοντας έτσι την αγωγή νευρικών ώσεων κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών, με συνέπεια, ανάλογα με το λόγο για τον οποίο χορηγούνται, την κλασική αναλγητική ή και αντιαρρυθμική τους δράση. Εντούτοις, ασκούν και άλλες σημαντικές επιδράσεις, λόγω της αλληλεπίδρασής τους και με άλλα κυτταρικά συστήματα, σε συγκεντρώσεις παρόμοιες ή και πολύ χαμηλότερες από αυτές που απαιτούνται για τον αποκλεισμό των διαύλων Na^+ , δράσεις που πιθανόν διαφοροποιούνται ανάλογα με τη δόση, τη χρονική στιγμή και την οδό χορήγησής τους (νωτιαία, περινευρική, τοπική διήθηση, ενστάλλαξη, συστηματική – iv). Η ευαισθησία των ήδη γνωστών κλασικών αλλά και νέων εναλλακτικών στόχων στα ΤΑ φαίνεται ότι ευθύνεται για την εκδήλωση αποδεδειγμένων, αλλά και αμφιλεγόμενων εναλλακτικών δράσεων, ιδιαίτερα κατά την περιεγχειρητική περίοδο, όπως αναλγησία, περιορισμό περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης, μείωση ποσοστών εμφάνισης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου, ελάττωση απάντησης στο περιεγχειρητικό stress, αντιφλεγμονώδη, αντιθρομβωτική και αντισπασμική δράση, αντικαρκινική επίδραση και νευροπροστασία.

Η νωτιαία (κυρίως θωρακική επισκληρίδιος) χορήγηση ΤΑ (ως και Θ_4), εκτός από επίτευξη ευεργετικής περιεγχειρητικής αναλγησίας (λόγω αναστολής περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης), αμβλύνει την απάντηση στο χειρουργικό stress, μέσω καταστολής της συμπαθητικής διέγερσης και τροποποίησης της νευροενδοκρινικής και μεταβολικής απάντησης, ιδίως σε επεμβάσεις πυέλου, θώρακος, καρδιοχειρουργικής και κάτω άκρων. Εξαιτίας του αποκλεισμού της άμεσης κεντρομόλου νευρωνικής (αλγαισθητικής), αλλά και της απώτερης φυγόκεντρης συμπαθητικής διέγερσης, καθώς και της αναστολής συναπτικής διέγερσης σε επίπεδο NM (με αναστολή εισόδου Ca^{++}), μειώνεται η περιεγχειρητική εμφάνιση θρομβοεμβολικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών, βελτιστοποιείται η αναπνευστική λειτουργία, ελαττώνεται το ποσοστό εμφάνισης περιεγχειρητικής αιμορραγίας, μετεγχειρητικού ειλεού και άλλων γαστρεντερικών επιπλοκών και τελικά ίσως επηρεάζονται ευεργετικά τα συνολικά ποσοστά περιεγχειρητικής θνητότητας και νοσηρότητας, με απώτερη θετική επίδραση στην αποκατάσταση και την έκβαση. Αντίστοιχα, η περινευρική χορήγηση ΤΑ (περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί) συνεπάγεται εξαιρετική περιεγχειρητική αναλγησία, μείωση φαινομένων περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης, καθώς και πρωτογενούς και δευτερογενούς υπεραλγησίας, ελάττωση οιδήματος, φλεγμονώδους πόνου και νευρογενούς φλεγμονής, με συνέπεια βελτίωση ποσοστών περιεγχειρητικής θνησιμότητας και ταχύτερη ανάρρωση.

Το γεγονός, ότι αρκετές από τις παραπάνω ευεργετικές επιδράσεις της νωτιαίας ή περινευρικής χορήγησης ΤΑ εμφανίζονται και όταν τα ΤΑ χορηγούνται και από διαφορετικές οδούς, ίσως σημαίνει ότι οι παραπάνω επιδράσεις εξαρτώνται όχι μόνο από τον αμιγή αποκλεισμό των νωτιαίων ή περιφερικών νευρών, αλλά και από τα επίπεδα των ΤΑ στη συστηματική κυκλοφορία. Έτσι, σε κλινικό επίπεδο, σε περιπτώσεις αδυναμίας εφαρμογής επισκληρίδιου αναισθησίας – αναλγησίας σε επεμβάσεις κοιλίας, η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης (σε χαμηλή αντιαρρυθμική δόση), από 1 ως 24 ώρες μετεγχειρητικά, συνεπάγεται ελάττωση μετεγχειρητικού πόνου, μικρότερες ανάγκες σε οπιοειδή, ταχύτερη κινητοποίηση εντέρου, χαμηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικής ναυτίας, εμέτου και ειλεού, μικρότερα ποσοστά διαφυγών από τις αναστομώσεις και βραχύτερο συνολικό χρόνο μετεγχειρητικής νοσηλείας. Είναι γνωστό ότι ο μετεγχειρητικός ειλεός αποδίδεται σε φλεγμονή, χρήση οπιοειδών, ή και ελάττωμένο τόνο συμπαθητικού και ότι

συνεισφέρει σημαντικά στα ποσοστά μετεγχειρητικής θνητότητας – νοσηρότητας, αλλά και στην τελική έκβαση. Φαίνεται ότι είναι απίθανο η ενδοφλέβιος χορήγηση λιδοκαΐνης, στις χαμηλές χορηγούμενες δόσεις, να συνεισφέρει σε μείωση του τόνου του συμπαθητικού, σε αντιδιαστολή με τη δράση της κατά την πραγματοποίηση κεντρικών ή περιφερικών νευρικών αποκλεισμών. Η αποτελεσματικότητα της iv λιδοκαΐνης σε επεμβάσεις κοιλίας τελικά αποδίδεται όχι μόνο στον αποκλεισμό των διαύλων Na⁺, αλλά και στις μειωμένες ανάγκες σε οπιοειδή, λόγω ικανοποιητικής αναλγησίας, καθώς και στην εν γένει αντιφλεγμονώδη δράση της, μέσω αλληλεπίδρασης με άλλα κυτταρικά συστήματα – στόχους.

Από τα ΤΑ περισσότερο η λιδοκαΐνη και λιγότερο η βουπιβακαΐνη ή τα αριστερόστροφα στερεοϊσομερή (ροπιβακαΐνη, λεβοβουπιβακαΐνη) ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση λόγω τροποποίησης της φυσιολογικής ανοσολογικής απάντησης. Σε πειραματικό επίπεδο, αυτή πραγματοποιείται μέσω των ακόλουθων μηχανισμών: α) αναστολή απελευθέρωσης κυτοκινών και άλλων διαμεσολαβητών φλεγμονής (λευκοτριένης LT_{B4}, IL – 1α και ισταμίνης) από τα πολυμορφοπύρρηνα και τα φαγοκύτταρα, β) ελάττωση προσκόλλησης, μετανάστευσης και συσσώρευσης των πολυμορφοπύρρηνων στο σημείο του χειρουργικού τραύματος, γ) αλληλεπίδραση ή και καταστολή πρωτογενών φλεγμονωδών διαδικασιών των πολυμορφοπύρρηνων (priming process), με ακόλουθη καταστολή αρχικής υπέρμετρης διέγερσης βιοχημικών οδών φλεγμονής (αναστολή δράσης NADPH οξειδάσης, Ca⁺⁺ και κινάσης C), που κυρίως καταστρέφουν παρά προφυλάσσουν τους ιστούς του ξενιστή, δ) ελάττωση παραγωγής ελευθέρων ριζών και άλλων προϊόντων μεταβολισμού O₂, μείωση απελευθέρωσης λυσοσωματικών ενζύμων και αύξηση παραγωγής NO από τα πολυμορφοπύρρηνα και ε) αναστρέψιμη, δοσοεξαρτώμενη και pH – εξαρτώμενη αναστολή διαδικασιών φαγοκυττάρωσης και παραγωγής κυτοκινών και άλλων φλεγμονωδών διαμεσολαβητών από τα μακροφάγα και μονοκύτταρα. Πρακτικά, η ανοσοτροποποιητική δράση των ΤΑ ασκείται σε όλα τα επίπεδα του καταρράκτη αντιδράσεων της φλεγμονώδους διεργασίας (αναστολή χημειοταξίας πολυμορφοπύρρηνων και καταστολή προσκόλλησης – φαγοκύττωσης ουδετεροφίλων), με γενικότερο αποτέλεσμα καταστολή λευκοκυτταρικής δράσης και επίδραση στους μηχανισμούς φυσικής, χυμικής και κυτταρικής ανοσίας. Βασικοί μοριακοί και βιολογικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται είναι η αναστολή ή ο αποκλεισμός των υποδοχέων που σχετίζονται με την πρωτεΐνη G (G protein coupled receptors), η επίδραση στους m1 μουσκαρινικούς υποδοχείς ακετυλχολίνης και η αλληλεπίδραση με το σύστημα της PKC. Πειραματικές αλλά και κλινικές μελέτες επίσης αποδεικνύουν πιθανή αντιθρομβωτική δράση των ΤΑ. Λαμβάνοντας υπόψη ότι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ανοσοποιητικό σύστημα και οι μηχανισμοί πήξης – αιμόστασης – ινωδολύσης βρίσκονται υπό στενή αλληλεπίδραση, αντίστοιχα με την ανοσοτροποποίηση, τα ΤΑ καταργούν πιθανά μη επιθυμητά θρομβωτικά φαινόμενα, ως επακόλουθα της χειρουργικής τομής, χωρίς να επιδρούν στις φυσιολογικές διαδικασίες του πηκτικού μηχανισμού που απαιτούνται για τη διατήρηση των διαδικασιών φυσιολογικής αιμόστασης.

Παρόλο που η αντιφλεγμονώδης δράση των ΤΑ και η προκαλούμενη αναστολή στην κινητοποίηση των λευκοκυττάρων, δυνητικά θα μπορούσε να επηρεάσει την περιεγχειρητική άμυνα του οργανισμού έναντι των λοιμώξεων, στην πραγματικότητα αυτό δε συμβαίνει. Τα ΤΑ δεν επιδρούν στις διαδικασίες ενεργοποίησης των πολυμορφοπύρρηνων που σχετίζονται με την άμυνα έναντι των εισερχόμενων αντιγόνων, αλλά περισσότερο καταστέλλουν την πρωτογενή υπέρμετρη φλεγμονώδη αντίδραση (priming process) που οδηγεί σε ιστική καταστροφή, χωρίς να επηρεάζουν τη φυσιολογική άμυνα του οργανισμού. Αντίθετα, έχει βρεθεί ότι τα ΤΑ κατέχουν δοσοεξαρτώμενες αντιβακτηριακές, αντιϊκές και αντιμυκητιασικές ιδιότητες, με λιγότερο εμφανή τέτοια δράση στην περίπτωση των αριστερόστροφων στερεοϊσομερών. Πρόσφατες πειραματικές αλλά και κλινικές μελέτες εστιάζουν στην αντικαρκινική δράση των τοπικών αναισθητικών. Η προκαΐνη έχει βρεθεί ότι αυξάνει το θεραπευτικό δείκτη της σισπλατίνης, μειώνοντας τα νεφροτοξικά φαινόμενα και τις διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος που αυτή προκαλεί. Επιπλέον, ικανοποιητικά επίπεδα αναλγησίας με νωτιαία χορήγηση ΤΑ και οπιοειδών φαίνεται ότι συμβάλλει στη μείωση εμφάνισης υποτροπών καρκίνου και μεταστάσεων σε επεμβάσεις εντερεκτομής, πιθανόν λόγω διατήρησης της δραστηριότητας των κυττάρων φονέων της φυσικής ανοσίας (Natural Killer Cells – Innate Immunity), κυττάρων των οποίων η δράση καταστέλλεται από τη χειρουργική επέμβαση αυτή καθεαυτή.

Η συνεχής έγχυση τοπικών αναισθητικών στη χειρουργική τομή αποτελεί τεχνική μετεγχειρητικής αναλγησίας με ευρεία αποδοχή. Παρόλα αυτά υπάρχει σκεπτικισμός όσον αφορά αυτή την αθωότητα της τεχνικής εξαιτίας της πιθανής επίδρασης των ΤΑ στις διαδικασίες επούλωσης του χειρουργικού τραύματος. Ενδοαρθρική χορήγηση ΤΑ έχει ενοχοποιηθεί για εμφάνιση μετεγχειρητικής χονδρόλυσης, ενώ η παθογένεια της ιστικής τοξικότητας από ΤΑ βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση, με τη μεταβολή της τοπικής φλεγμονώδους απάντησης να αποτελεί τον βασικότερο ίσως παθογενετικό μηχανισμό. Μεμονωμένες πειραματικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η τοπική εφαρμογή λιδοκαΐνης στη χειρουργική τομή ίσως αναστέλλει την επουλωτική ικανότητα του οργανισμού, παρόλο που άλλες πιο σύγχρονες πειραματικές μελέτες καταλήγουν σε αντίθετα αποτελέσματα, όσον αφορά την επίδραση της λιδοκαΐνης και της βουπιβακαΐνης, παρά την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων στη χειρουργική τομή. Σε κλινικό επίπεδο, συνεχής έγχυση βουπιβακαΐνης στη χειρουργική τομή, μετά από καισαρική τομή, επιδρά στη σύσταση των διαμεσολαβητών της φλεγμονής σε τοπικό επίπεδο, με μείωση της IL – 10 και αύξηση της ουσίας P, υποδεικνύοντας έτσι αυξημένη φλεγμονώδη διεργασία, διαταραχή της ανοσοτροποποίησης και πιθανή δράση του ΤΑ ως προφλεγμονώδους παράγοντα. Τοπική χορήγηση λιδοκαΐνης σε πειραματόζωα φαίνεται ότι οδηγεί σε απελευθέρωση ουσίας P, εξαρτώμενη από τους υποδοχείς TRVP – 1. Οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των ΤΑ χορηγούμενων απευθείας στο σημείο της τομής διαφέρουν από αυτές μετά συστηματική χορήγηση, καθώς τα κερατινοκύτταρα συμμετέχουν ενεργά στις διαδικασίες της τοπικής φλεγμονής, ενώ τοπικές νευρωνικές δομές απελευθερώνουν νευροπεπτίδια (πχ ουσία P), που με τη σειρά τους διευκολύνουν την απελευθέρωση κυτοκινών από τα κερατινοκύτταρα και τους ινοβλάστες. Κατά πόσο η τοπική ανοσοτροποποιητική δράση των ΤΑ, με έκλυση ουσίας P, συμβάλλει σε μια γενικότερη προφλεγμονώδη απάντηση στο χειρουργικό τραύμα συνεχίζει να αποτελεί σημαντικό πεδίο έρευνας σε κλινικό και πειραματικό επίπεδο, ενώ απαιτούνται μελέτες που θα ελέγχουν την κυτταρική μετανάστευση, την ιστική επουλωτική ικανότητα, την πιθανότητα λοιμώξεως του χειρουργικού τραύματος και την επίπτωση στον πόνο της χειρουργικής τομής.

Ο χρόνιος ή επίμονος μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί φαινόμενο με μεγάλη επίπτωση, που έχει συζητηθεί ευρέως τα τελευταία χρόνια. Η φύση του σε μεγάλο ποσοστό εμπλέκει χαρακτηριστικά νευροπαθητικού πόνου, ενώ οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου αφορούν όλη την περιεγχειρητική περίοδο, αλλά και τη γενετική προδιάθεση του κάθε ατόμου ξεχωριστά. Πολλαπλές μελέτες καταλήγουν στο

συμπέρασμα ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας του οξέος περιεγχειρητικού και της ανάπτυξης επίμονου μετεγχειρητικού πόνου. Αρκετά μέτρα προφύλαξης έχουν περιγραφεί, ανάμεσα στα οποία και η εφαρμογή τεχνικών περιοχικής αναισθησίας περιεγχειρητικά. Τα αποτελέσματα δεν είναι απόλυτα σαφή, αλλά καταδεικνύουν σημαντικά οφέλη από τη νωτιαία (επισκληρίδιο) χορήγηση ΤΑ μετά θωρακοτομή, κολεκτομή και ακρωτηριασμό μέλους, από την περινευρική χορήγηση ΤΑ (παρασπονδυλικός αποκλεισμός για μαστεκτομή), ή ακόμα και από την τοπική διήθηση και τοπική εφαρμογή ΤΑ.

Τέλος, ένα νέο πεδίο έρευνας, που αφορά στη συστηματική χορήγηση των ΤΑ, σχετίζεται με τη δυνητικά νευροπροστατευτική δράση αυτών των παραγόντων και αποκτά ιδιαίτερη σημασία, αν λάβει κανείς υπόψη το ποσοστό εμφάνισης μετεγχειρητικών γνωσιακών διαταραχών, καθώς και τον κίνδυνο και τη βαρύτητα πιθανών νευρολογικών επιπλοκών μετά από καρδιοχειρουργική ή νευροχειρουργική επέμβαση. Η νευροπροστατευτική δράση της λιδοκαΐνης (το ΤΑ που έχει μελετηθεί περισσότερο) ενισχύεται, τόσο από πειραματικές, όσο και από κλινικές μελέτες. Ενδοφλέβια χορήγηση χαμηλής δόσης λιδοκαΐνης (αντιαρρυθμική δόση) σε πειραματόζωα 30 min πριν ή 45 min μετά από ισχαιμικό επεισόδιο συνεπάγεται περιορισμό της ισχαιμικής βλάβης στη ζώνη γύρω από την κύρια εντόπιση της ισχαιμικής «λυκοφωτικής» ζώνης (penumbra), με παράλληλη διακοπή των οδών απόπτωσης και μείωση των ποσοστών προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Ως αποτέλεσμα, ο αριθμός των νευρώνων που επιβιώνουν μετά το ισχαιμικό επεισόδιο αυξάνεται και τα σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά μετά την ισχαιμία βελτιώνονται, με συνέπεια καλύτερη νευρολογική εικόνα και μικρότερη απώλεια βάρους μετά την ισχαιμία. Η μέχρι σήμερα κλινική έρευνα έχει εστιάσει στη βελτιστοποίηση της νευρολογικής έκβασης ασθενών που υποβάλλονται σε επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς, από όπου προκύπτει ότι συνεχής ενδοφλέβια έγχυση λιδοκαΐνης διεγχειρητικά ή ως και 48h μετεγχειρητικά ασκεί εγκεφαλική προστασία, με αντίστοιχη βελτίωση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών σε αυτούς τους ασθενείς. Η νευροπροστατευτική δράση του φαρμάκου φαίνεται ότι είναι ισχυρότερη εφόσον χορηγηθεί πριν το ισχαιμικό επεισόδιο, αλλά διατηρεί την αποτελεσματικότητά του ακόμα και αν χορηγηθεί και μετά από αυτό. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρούνται μετά τη χορήγηση του ΤΑ σε ασθενείς με εγκεφαλική ισχαιμία λόγω εμβολής από αέρα.

Η λιδοκαΐνη θεωρείται ένας πολλά υποσχόμενος παράγοντας στο θέμα της νευροπροστασίας γιατί: α) αποτελεί ΤΑ (συνεπώς ο χειρισμός του είναι εύκολος), β) ενεργεί σε αρχικό στάδιο του ισχαιμικού «καταρράκτη» (άρα διακόπτει την αλληλουχία των παθοφυσιολογικών αντιδράσεων όταν χορηγηθεί προφυλακτικά) και γ) δρα σε δόσεις που έχουν εφαρμοστεί κλινικά. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα ΤΑ βελτιώνουν τη νευρολογική έκβαση παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστος, φαίνεται ότι η λιδοκαΐνη μειώνει την ισχαιμική κυτταρική βλάβη, καθώς με τον αποκλεισμό των διαύλων Na^+ , αναστέλλει την επαναλαμβανόμενη εκπόλωση των νευρώνων, μειώνει την εξάντληση των αποθεμάτων ATP, απάγει ελεύθερες ρίζες O_2 , ελαττώνει την ενδοκράνιο πίεση και / ή αναστέλλει τις δράσεις του γλουταμικού. Επιπλέον, αναστέλλοντας την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c, καταστέλλει και τον πιθανότερο μηχανισμό πυροδότησης της νευρωνικής απόπτωσης.

Συμπερασματικά, η χειρουργική τομή συνεπάγεται πλήθος παθοφυσιολογικών, νευροορμονικών, βιοχημικών, ανοσολογικών και κυτταρικών μεταβολών που πιθανόν αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Τα ΤΑ ασκούν πολυάριθμες επιδράσεις στη βιοχημεία του χειρουργικού τραύματος, με σημαντικότερη ίσως την ανοσοτροποποίηση. Ο καταρράκτης των αντιδράσεων που προκαλεί μια χειρουργική επέμβαση μπορεί να τροποποιηθεί σε πολλά στάδια με την εφαρμογή ΤΑ, χορηγουμένων από διαφορετικές οδούς. Οι δίαυλοι Na^+ γενικά θεωρούνται βασικοί κυτταρικοί στόχοι των ΤΑ, ίσως όμως δεν αποτελούν τις πιο ευαίσθητες θέσεις για τη δράση αυτών των παραγόντων. Έτσι, εναλλακτικές δράσεις και νέοι κυτταρικοί στόχοι των ΤΑ επιβάλλεται να κατέχουν προτεραιότητα σε μελλοντικές πειραματικές και κλινικές μελέτες, με κύριο σκοπό την ανεύρεση μεθόδων που θα συμβάλλουν στη μείωση των βλαπτικών επιδράσεων κάθε χειρουργικής πράξης, στην ελαχιστοποίηση των περιεγχειρητικών επιπλοκών και τελικά στη βελτίωση της έκβασης του χειρουργικού ασθενούς.

Βιβλιογραφία

1. Ponte J. Systemic effects of surgery and anaesthesia: When should postoperative anaesthesia cease? [Editorial Comment]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1995; 8: 257 – 258.
2. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*, 1997; 78: 606 – 617.
3. Desborough JP. The stress response to surgery. *Br J Anaesth*, 2000; 85:109 – 117.
4. Burton D, Nicholson G, Hall GM. Endocrine and metabolic response to surgery. *CEACCP*, 2004; 4: 144 – 147.
5. Sheeran P, Hall GM. Cytokines and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1997; 78: 201 – 219.
6. Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki – Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin N Am*, 2005; 23: 1 – 20.
7. Rao M. Acute postoperative pain. *Indian J Anaesth*, 2006; 50: 340 – 344.
8. Dirks J, Moiniche S, Hilsted KL, Dahl JB. Mechanisms of postoperative pain: Clinical Indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology*, 2002; 97: 1591 – 1596.
9. Xu Q, Yaksh TL. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011; 24: 400 – 407.
10. Kehlet H, Dahl JB. Postoperative pain [Review Article]. *World J Surg*, 1993; 17: 215 – 219.
11. Page GC. Surgery – induced immunosuppression and postoperative pain management. *AACN Clinical Issues*, 2005; 16: 302 – 309.
12. Banz VM, Jakob SM, Inderbitzin D. Improving outcome after major surgery: Pathophysiological considerations [Review Article]. *Anesth Analg*, 2011; 112: 1147 – 1155.
13. Page GC, Blakely WP, Ben – Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor – promoting effects of surgery in rats. *Pain*, 2001; 90: 191 – 199.
14. Nicholson G, Hall GM. Effects of anaesthesia on the inflammatory response to injury. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011; 24: 370 – 374.
15. Kelbel I, Weiss M. Anaesthetics and immune function. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001; 14: 685 – 691.
16. Pruetz SB. Quantitative aspects of stress – induced immunomodulation. *Int Immunopharmacol*, 2001; 1: 507 – 520.

17. Ogawa K, Hirai M, Katsube T, et al. Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*, 2000; 127: 329 – 336.
18. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg*, 2000; 24: 690 – 695.
19. Hollmann MW, Durieux ME, Graf BM. Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001; 14: 741 – 749.
20. Wright JL, Durieux ME, Groves DJ. A brief review of innovative uses of local anaesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008; 21: 651 – 656.
21. Koerner IP, Brambrink AM. Brain protection by anesthetic agents [Review Article]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006; 19: 481 – 486.
22. Popp SS, Lei B, Kelemen E, Fenton AA, Cottrell JE, Kass IS. Intravenous antiarrhythmic doses of lidocaine increase the survival rate of CA1 neurons and improve cognitive outcome after transient global cerebral ischemia in rats. *Neuroscience*, 2011 [epub ahead of print].
23. Mitchell SJ, Pellett O, Gorman DF. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 1999; 67: 1117 – 1124.
24. Wang D, Wu X, Li J, et al. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg*, 2002; 95: 1134 – 1141.
25. Kellermann K, Jungwirth B. Avoiding stroke during cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010; 14: 95 – 101.
26. Hollmann MW, Durieux ME. Local anaesthetics and inflammatory response. A new therapeutic indication? *Anesthesiology*, 2000; 93: 858 – 875.
27. Hahnenkamp K, Herroeder S, Hollmann MW. Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004; 18: 509 – 527.
28. Beloeil H, Mazoit JX. Effect of local anaesthetics on the postoperative inflammatory response [Article in French]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009; 28: 231 – 237.
29. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti – inflammatory properties of local anaesthetics and their presence and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006; 50: 265 – 282.
30. Vigneault L, Turgeon AF, Cote D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: A meta – analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 2011; 58: 22 – 37.
31. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*, 2010; 18: 1149 – 1163.
32. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg*, 2009; 109: 1464 – 1469.
33. Waite A, Gilliver SC, Masterson GR, Hardman MJ, Ashcroft GS. Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice. *Br J Anaesth*, 2010; 104: 768 – 773.
34. Carvalho B, Clark DJ, Yeomans DC, Ansgst MS. Continuous subcutaneous instillation of bupivacaine compared to saline reduces interleukin 10 and increases substance P in surgical wounds after caesarean delivery. *Anesth Analg*, 2010; 111: 1452 – 1459.
35. Brower MC, Johnson ME. Adverse effects of local anaesthetic infiltration on wound healing. *Reg Anesth Pain Med*, 2003; 28: 233 – 240.
36. Buvanendran A, Kroin JS. Does manipulating local surgical wound cytokines improve surgical outcome? *Anesth Analg*, 2010; 111: 1335 – 1336.
37. Gupta A. Wound infiltration with local anaesthetics in ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010; 23: 708 – 713.
38. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet*, 2006; 367: 1618 – 1625.
39. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: Risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*, 2009; 9: 723 – 744.
40. Kehlet H, Rathmell JP. Persistent postsurgical pain: The path forward through better design of clinical studies. *Anesthesiology*, 2010; 112: 514 – 515.