



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ ΣΕ
ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ ΘΩΡΑΚΙΚΟ
ΠΑΡΑΣΠΟΝΔΥΛΙΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ ΣΕ
ΘΩΡΑΚΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ**

ΚΙΟΣΠΕ ΦΕΒΡΩΝΙΑ

ΠΜΣ ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΑΘΗΝΑ, 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μαρκαντώνη Κυρούδη Σοφία, Καθηγήτρια, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας

Βαλσαμή Γεωργία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας

Καραλής Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής, Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία διενεργήθηκε το ακαδημαϊκό έτος 2018-2019. Με την ολοκλήρωση της θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Αρχικά, ευχαριστώ την υπεύθυνη καθηγήτρια μου, κυρία Μαρκαντώνη-Κυρούδη Σοφία για την καθοδήγηση και την άψογη συνεργασία.

Ευχαριστώ τον κύριο Καραλή Ευάγγελο και την κυρία Βαλσαμή Γεωργία, τόσο για την αξιολόγηση της παρούσας εργασίας, όσο και για την πολύτιμη βοήθειά τους, χωρίς τις οποίες, δεν θα ήταν εφικτή η φαρμακοκινητική επεξεργασία και ο προσδιορισμός του φαρμάκου στο πλάσμα των ασθενών, αντίστοιχα.

Επιπλέον, ευχαριστώ όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Φαρμακοκινητικής του ΕΚΠΑ, ειδικά την κυρία Ειρήνη Χριστοδούλου και την κυρία Ελένη Τσινταβή για την βοήθεια στην λύση οποιωνδήποτε προβλημάτων προέκυπταν.

Ευχαριστώ την κυρία Παρασκευή Ματσώτα, καθηγήτρια Αναισθησιολογίας και υπεύθυνη για τη συλλογή των δειγμάτων αίματος.

Τέλος και περισσότερο από όλους, ευχαριστώ την οικογένεια μου για την υποστήριξη σε κάθε, επιστημονικό και μη, βήμα μου.

Table of Contents

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
SUMMARY	6
B. ΓΕΝΙΚΟΣ ΜΕΡΟΣ	8
ΡΟΠΙΒΑΚΑΙΝΗ	8
ΠΑΡΑΣΠΟΝΔΥΛΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ	20
Γ. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	28
Δ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	35
E. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	43
ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ	43
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ – ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	43
ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	47
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	49
ΣΤ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	55
Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	57

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο παρασπονδυλικός αποκλεισμός είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο τα τελευταία χρόνια, τείνοντας να αντικαταστήσει την επισκληρίδιο οδό χορήγησης των τοπικών αναισθητικών, κυρίως λόγω του μικρότερου κινητικού αποκλεισμού που προκαλεί. Φαίνεται να εμφανίζει ένα ασφαλέστερο και εξίσου αποτελεσματικό προφίλ σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους ελέγχου του μετεγχειρητικού πόνου, αν και αυτό δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένο διότι οι απόψεις της διεθνούς βιβλιογραφίας δίστανται. Πολλοί είναι υπέρ της επισκληριδίου χορήγησης λόγω σίγουρων αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την χρόνια χρήση της.

Η ροπιβακαΐνη είναι ένα τοπικό αναισθητικό το οποίο έχει αντικαταστήσει σχεδόν ολοκληρωτικά τη βουπιβακαΐνη, λόγω της αυξημένης καρδιοτοξικότητας που εμφάνιζε η τελευταία. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εντυφώσει στη φαρμακοκινητική της ροπιβακαΐνης μετά από θωρακικό παρασπονδυλικό αποκλεισμό, δεδομένου του ότι είναι μία οδός χορήγησης η οποία δεν έχει μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό και υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία.

Μέθοδοι: Διενεργήθηκε μια προοπτική κλινικοεργαστηριακή μελέτη με συνεργασία του Εργαστηρίου Βιοφαρμακευτικής-Φαρμακοκινητικής του ΕΚΠΑ και της Β΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Αναισθησιολογίας του ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ». Στη μελέτη μέχρι στιγμής συμμετείχαν 10 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θωρακικά χειρουργεία και έλαβαν αναισθησία με θωρακικό παρασπονδυλικό αποκλεισμό στην αρχή του χειρουργείου με bolus χορήγηση ροπιβακαΐνης 125 mg και στη συνέχεια συνεχή έγχυση 14 ml/h του φαρμάκου για μετεγχειρητική αναλγησία για τρεις ημέρες. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος (αρτηριακό και φλεβικό) των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη καθόλη τη διάρκεια του χειρουργείου και της συνεχούς έγχυσης και αναλύθηκαν για τον προσδιορισμό της ολικής ροπιβακαΐνης με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης HPLC. Προσδιορίστηκαν οι φαρμακοκινητικές παράμετροι μετά από μη διαμερισματική ανάλυση των συγκεντρώσεων ροπιβακαΐνης στο αρτηριακό και φλεβικό αίμα μέσω του υπολογιστικού προγράμματος WinNonlin, ενώ η στατιστική μελέτη έγινε με τη βοήθεια του SPSS Statistics.

Αποτελέσματα και Συζήτηση : Συνολικά οι ασθενείς βρέθηκαν μετεγχειρητικά να νιώθουν ήπιο πόνο στην ηρεμία και μέτριο πόνο στην κίνηση. Οι εργαστηριακές τους εξετάσεις δείχνουν ότι τόσο η προεγχειρητική, όσο και η μετεγχειρητική τους κατάσταση ήταν καλή, καθώς δεν παρατηρήθηκαν μη φυσιολογικές τιμές. Η φαρμακοκινητική ανάλυση των συγκεντρώσεων ροπιβακαΐνης έγινε χωριστά για τη bolus χορήγηση και συνολικά για την bolus χορήγηση μαζί με τη διαδικασία της συνεχούς έγχυσης. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι βρέθηκαν να ακολουθούν μη κανονική κατανομή. Για το λόγο αυτό θα παραθέτονται οι διάμεσες τιμές και το εύρος το τιμών. Η **bolus**

χορήγηση έδειξε για το αρτηριακό αίμα C_{max} 1.16 ug/ml (0.7-2.036), t_{max} 15 min (15-90) και AUC 162.11 ug/ml*min (87.38-428.62), ενώ για το φλεβικό αίμα C_{max} 0.91 ug/ml (0.43-2.24), t_{max} 60 min (7.5-185) και AUC 90.97 ug/ml*min (26.78-569.68). Η συνολική φαρμακοκινητική διερεύνηση (**bolus και συνεχής έγχυση**) έδειξε για το αρτηριακό αίμα C_{max} 2.71 ug/ml (2.06-3.16), t_{max} 5955 min (3007-5995) και AUC 12829 ug/ml*min (10078.05-15551), ενώ για το φλεβικό αίμα C_{max} 2.73ug/ml (2.5-3.47), t_{max} 5955 min (3015-5995) και AUC 13968.84 ug/ml*min (9508.55-17081.61).

Παρατηρείται ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις, τόσο για το φλεβικό όσο και για το αρτηριακό αίμα, στο κομμάτι της συνεχούς έγχυσης έχουν ξεπεράσει τα επιτρεπτά όρια για την εμφάνιση νευροτοξικότητας, χωρίς όμως, οι ασθενείς να έχουν εμφανίσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα αυτά αφορούν τους πρώτους 10 ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη, η οποία θα συνεχιστεί προκειμένου να δοθεί μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα για τη φαρμακοκινητική της ροπιβακαΐνης μετά από παρασπονδυλικό αποκλεισμό. Μέχρι στιγμής, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι ασθενείς καλύπτονται επαρκώς στον τομέα της αναλγησίας, με δεδομένο ότι ο πόνος που νιώθουν μετεγχειρητικά φαίνεται να ελέγχεται.

SUMMARY

Introduction: The paravertebral block is a technique being used increasingly for intra- and post-operative analgesia over the last few years, tending to replace the epidural anesthesia, mainly because it provides minimum motor blockade. It seems to have a safer and equally effective profile compared to other analgesic techniques, although there are differing views and this is not universally accepted in the international bibliography. Many are still in favor of epidural administration because of its known effectiveness and long use.

Ropivacaine is a local anesthetic which has almost entirely replaced bupivacaine, due to the increasing cardiotoxicity of the latter. The aim of the present study was to investigate ropivacaine pharmacokinetics after thoracic paravertebral block; an administration technique not fully studied.

Methods: A prospective clinical – laboratory study was carried out between the Laboratory of Biopharmaceutics – Pharmacokinetics, National Kapodistrian University of Athens and the B' University Anesthesiology Clinic of the "Attikon" Hospital. Patients who took part in the study underwent thoracic surgery and received analgesia with paravertebral block at the beginning of surgery with a bolus dose of 125 mg of ropivacaine followed by continuous infusion 4 ml/h at the end of surgery for the first three postoperative days. Blood samples (arterial and venous) were collected during the surgery and during the continuous infusion and were assayed using High Performance Liquid Chromatography. The pharmacokinetic parameters were assessed with the use of WinNonlin, while SPSS 25 statistical software was used for statistical analysis.

Results: Postoperatively, patients had mild pain in rest and moderate pain during movement. Test results were normal before and after surgery, indicating that the health status of the patients was good throughout ropivacaine administration. The pharmacokinetic parameters were not normally distributed and therefore median values (range) are cited for each parameter. The pharmacokinetic analysis was performed separately for arterial and venous blood. After bolus administration the peak plasma concentration was C_{max} 1.16 ug/ml (0.7-2.04), time to reach peak concentration was t_{max} 15 min (15-90) and AUC 162.11 ug/ml*min (341.25) in arterial blood, and C_{max} 0.91 ug/ml (1.81), t_{max} 60 min (177.5) and AUC 90.97 ug/ml*min (87.38-428.62) for venous blood. Following bolus and continuous infusion arterial blood parameters were C_{max} 2.71 ug/ml (2.06-3.16), t_{max} 5955 min (3007-5995) and AUC 12829 ug/ml*min (10078.05-15551), while venous blood parameters were C_{max} 2.73ug/ml (2.5-3.47), t_{max} 5955 min (3015-5995) and AUC 13968.84 ug/ml*min (9508.55-17081.61).

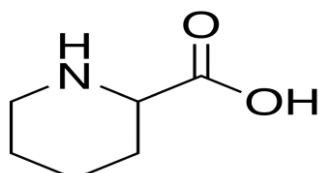
Peak concentrations in both arterial and venous blood were found to exceed the defined concentration limits for the occurrence of neurotoxicity without any patients experiencing any adverse effects.

Conclusions: This study describes paravertebral ropivacaine administration in 10 patients undergoing thoracic surgery, and will be continued in order to get a more robust sample size for the pharmacokinetic analysis of ropivacaine after paravertebral block. So far, it appears that adequate pain control is achieved during postoperative pain management.

B. ΓΕΝΙΚΟΣ ΜΕΡΟΣ

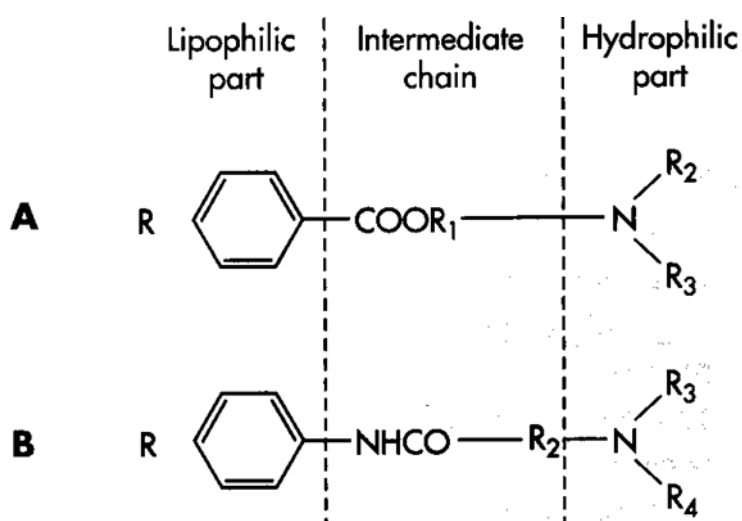
ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Η ροπιβακαΐνη ανήκει χημικά και φαρμακολογικά στα τοπικά αναισθητικά, τα οποία είναι παράγωγα του πιπεκολικού οξέος (Εικόνα B1). Ανακαλύφθηκε το 1957 και θεωρείται τοπικό αναισθητικό «επόμενης» γενιάς. [1]



Εικόνα B1: Ο χημικός τύπος του πιπεκολικού οξέος. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Piperidinecarboxylic-acid>. [2]

Τα τοπικά αναισθητικά, όπως φαίνεται και από την εικόνα B2, αποτελούνται από α) έναν λιπόφιλο αρωματικό δακτύλιο β) μια ενδιάμεση αλυσίδα και γ) μια τελική αμίνη. Ανάλογα με τη φύση της ενδιάμεσης αλυσίδας, δηλαδή αν πρόκειται για αλυσίδα αμιδικού ή εστερικού δεσμού, διαχωρίζονται σε αμινοαμίδια και αμινοεστέρες.



Εικόνα B2: Οι χημικοί τύποι των τοπικών αναισθητικών: εστέρες (πάνω) και αμίδια (κάτω). Al-Saffar, Maha T, TA Al-Sandook, and MY Taha. "A Possible New Concept in the Mechanism of Action of Local Anesthesia." *American Journal of Medical and Biological Research* 1.4 (2013): 134-137. [3]

Τα αμινοαμίδια είναι εξαιρετικά σταθερές ενώσεις και δεν προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις, για αυτό και έχουν πια αντικαταστήσει τους αμινοεστέρες, οι οποίοι είναι ασταθείς και μεταβολίζονται από εστεράσες του πλάσματος σε παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ, το οποίο μπορεί να προκαλέσει

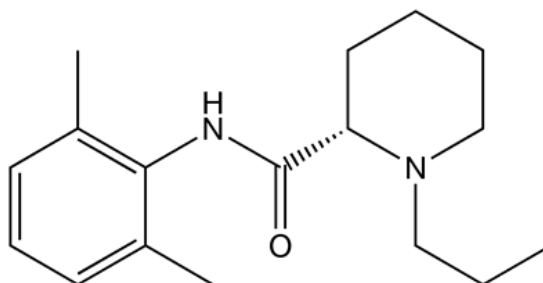
αλλεργικές αντιδράσεις. Παραδείγματα αμινοαμιδίων, εκτός από τη ροπιβακαΐνη, αποτελούν η βουπιβακαΐνη και η λεβοβουπιβακαΐνη.

Ο αρωματικός δακτύλιος βελτιώνει τη λιποδιαλυτότητα της ουσίας. Μεγαλύτερη λιποδιαλυτότητα συνεπάγεται καλύτερη διάχυση διαμέσου των μεμβρανών, ιδιότητα που συνδέεται άμεσα με την ισχύ του τοπικού αναισθητικού, καθώς σε αυτή τη περίπτωση μεγαλύτερη ποσότητα της χορηγούμενης δόσης μπορεί να εισέλθει στους νευρώνες.

Η τελική αμίνη μπορεί να είναι τριτοταγής, και άρα λιποδιαλυτή, είτε τεταρτοταγής, και άρα λόγω του θετικού της φορτίο υδατοδιαλυτή. Η τελική αμίνη καθορίζει αν το τοπικό αναισθητικό θα υπάρχει ως λιποδιαλυτή ή υδατοδιαλυτή μορφή, αλλά την πραγματική λιποδιαλυτότητα την καθορίζει ο αρωματικός δακτύλιος. Τον υδρόφοβο χαρακτήρα του μορίου ενισχύει και η αύξηση του αριθμού των αλκυλομάδων.

Τα συνθετικά τοπικά αναισθητικά σχετίζονται δομικά με την κοκαΐνη αλλά δεν έχουν πιθανότητα κατάχρησης και δεν προκαλούν υπέρταση ή αγγειοσυστολή. [4]

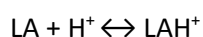
Η ροπιβακαΐνη (Εικόνα Β3) είναι μονοϋδρικό υδροχλωρικό άλας της 1-προπυλο-2',6'-πιπεκολοξυλιδίδης. Παρασκευάζεται ως το καθαρό S ενταντιομερές και έχει μια ομάδα προπυλίου επί του ατόμου αζώτου πιπεριδίνης.



Εικόνα Β3: Ο χημικός τύπος της ροπιβακαΐνης.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ropivacaine> [5]

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ – ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Τα μόρια των τοπικών αναισθητικών είναι ασθενείς βάσεις και υπόκεινται σε εξισορρόπηση μεταξύ του ιονισμένου και του μη ιονισμένου κλάσματος:



Το pH του διαλύματος και η pKa αυτής της αντίδρασης υπαγορεύουν πόσο από το φάρμακο αυτό βρίσκεται στην υδρόφοβη μορφή και πόσο στην ιονισμένη υδρόφιλη. Η ταχύτητα έναρξης είναι

μέγιστη για φάρμακα με μια pK_a παραπλήσια στο pH των ιστών. Για το λόγο αυτό τα τοπικά αναισθητικά δεν δρουν σε θέσεις φλεγμονής όπου το pH είναι μειωμένο. Η ροπιβακαΐνη παρουσιάζει σχετικά γρήγορη έναρξη δράσης και ίδια διάρκεια δράσης, σε ότι αφορά τον αισθητικό αποκλεισμό, συγκριτικά με την βουπιβακαΐνη, αλλά μικρότερο χρόνο επανόδου όσον αφορά στον κινητικό αποκλεισμό. [6]

Το pK_a της ροπιβακαΐνης (8.2) είναι παρόμοιο με αυτό της βουπιβακαΐνης και της λεβοβουπιβακαΐνης (8.1), όμως σε αντίθεση με την βουπιβακαΐνη, που είναι ρακεμικό μείγμα, η ροπιβακαΐνη είναι το καθαρό S εναντιομερές της προβικαΐνης. Είναι πολύ λιγότερο λιπόφιλη από την βουπιβακαΐνη και γι αυτό δεν είναι πιθανό να διαπεράσει τις μεγάλες, εμμύελες, κινητικές νευρικές ίνες. Σε μελέτες που έχουν διενεργηθεί σε πειραματόζωα, έχει δείξει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τις Αδ και τις C, παρά για τις Αβ νευρικές ίνες, γεγονός που σημαίνει ότι είναι πιο εκλεκτική για την αναστολή του πόνου και όχι για την κίνηση, συγκριτικά πάντα με την βουπιβακαΐνη. [7]

Ο βαθμός του αισθητικού και του κινητικού αποκλεισμού είναι δοσο-εξαρτώμενος και ηλικιο-εξαρτώμενος. Σε μια έρευνα που διεξήχθη σε τρεις ηλικιακές ομάδες (18-40, 41-60 και >61) βρέθηκε ότι το μέγιστο τόσο του κινητικού όσο και του αισθητικού αποκλεισμού ήταν ψηλότερο στους ηλικιωμένους ασθενείς.[8] Ο χρόνος έναρξης και η διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού είναι αναξάρτητοι της δόσης.

Οι Polley et al (1999) [9] έδειξαν ότι η ισχύς της ροπιβακαΐνης είναι 0.6 φορές η ισχύς της βουπιβακαΐνης όταν χορηγείται επισκληριδίως, ενώ σύμφωνα με τους McDonald et al (1999)[10] αντίστοιχη ισχύς όταν χορηγείται υπαραχνοειδώς είναι 0.5 αυτής της βουπιβακαΐνης[10]. Κλινικά, η ροπιβακαΐνη συμπεριφέρεται με παρόμοιο τρόπο, εκτός από το χρόνο δράσης που φαίνεται να είναι μικρότερος και του γεγονότος ότι προκαλεί λιγότερο κινητικό αποκλεισμό. Περισσότερες πληροφορίες αναγράφονται στους πίνακες Β1 και Β2. [11] [12]

Πίνακας Β1: Συγκριτικά φαρμακοδυναμικά δεδομένα μετά από επισκληριδία χορήγηση ροπιβακαΐνης και βουπιβακαΐνης στην ίδια δόση των 15 ml 0.5%.

	Επισκληριδίως		
	Έναρξη Αποκλεισμού (min)	Διάρκεια Αποκλεισμού (min)	Κινητικός Αποκλεισμός
Ροπιβακαΐνη	30±24	233±34	60%
Βουπιβακαΐνη	25±19	213±53	100%

Πίνακας Β2: Συγκριτικά φαρμακοδυναμικά δεδομένα μετά από υπαραχνοειδή χορήγηση ροπιβακαΐνης και βουπιβακαΐνης στην ίδια δόση των 3.5 ml 0.5%.

	Υπαραχνοειδώς	
	Έναρξη Αποκλεισμού (min)	Διάρκεια Αποκλεισμού (h)
Ροπιβακαΐνη	2-5	3 (1.5-4.6)
Βουπιβακαΐνη	2-9	3.5 (2.7-5.2)

Ωστόσο, όταν χρησιμοποιείται για διήθηση χειρουργικού τραύματος, η ροπιβακαΐνη φαίνεται να διαρκεί 2 με 3 φορές περισσότερο από την βουπιβακαΐνη, ίσως λόγω των ενδογενών αγγειοσυσπαστικών ιδιοτήτων της [13]. Συγκριτικά δεδομένα μετά από παρασπονδυλικό αποκλεισμό δεν είναι διαθέσιμα.

Παρόλο που η πραγματική κλινική ισοδυναμία των φαρμάκων είναι ακόμα υπό αναζήτηση, οι περισσότερες κλινικές δοκιμές επιβεβαιώνουν ότι θεωρητικά: ροπιβακαΐνη < λεβοβουπιβακαΐνη < βουπιβακαΐνη. [14], [15]

ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ - ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

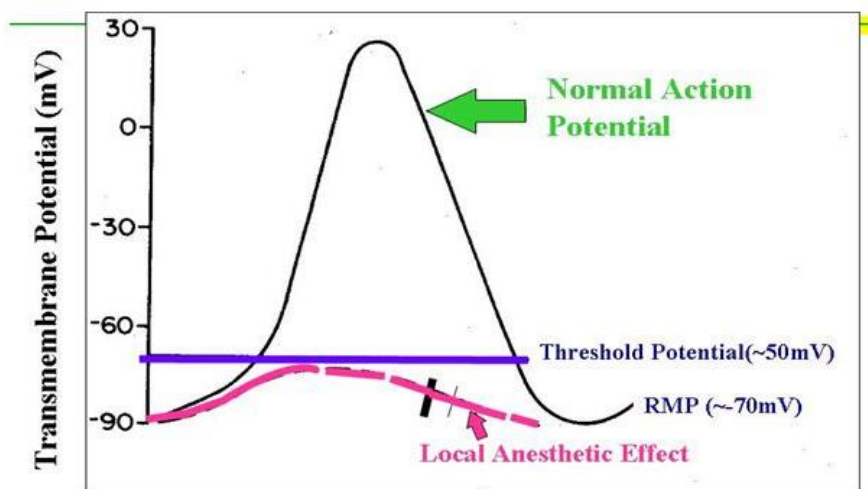
Οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ροπιβακαΐνης είναι παρόμοιες με αυτές των υπόλοιπων αμιδικών τοπικών αναισθητικών. Προκαλεί νευρικό αποκλεισμό μέσω αντιστρεπτής αναστολής της εισροής ιόντων νατρίου στις νευρικές ίνες. Η δράση αυτή ενισχύεται από δοσοεξαρτώμενη αναστολή της αντλίας ιόντων καλίου.

Τα τοπικά αναισθητικά είναι ουσίες που προκαλούν αναστρέψιμο αποκλεισμό της μετάδοσης των ώσεων κατά μήκος των κεντρικών και περιφερικών νευρικών οδών. Η δράση τους θεωρείται ότι οφείλεται σε αναστολή της διόδου των ιόντων νατρίου στις κυτταρικές μεμβράνες με αποτέλεσμα επιβράδυνση της αποπόλωσης σε βαθμό που δεν αναπτύσσεται δυναμικό ενέργειας. [16]

Τα νευρικά κύτταρα διατηρούν ένα δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης μέσω ενεργητικής μεταφοράς και παθητικής διάχυσης των ιόντων. Οι αντλίες νατρίου – καλίου μεταφέρουν νάτριο έξω από το κύτταρο και κάλιο μέσα στο κύτταρο με αποτέλεσμα τη δημιουργία διαφοράς στην συγκέντρωση που ευνοεί την προς τα έξω διάχυση του νατρίου. Η κυτταρική μεμβράνη όμως είναι πιο διαπερατή στο κάλιο σε σχέση με το νάτριο με αποτέλεσμα μια περίσσεια αρνητικά φορτισμένων ιόντων στον ενδοκυττάριο χώρο. Σε αυτό οφείλεται το αρνητικό δυναμικό ηρεμίας (διαφορά δυναμικού -70mV). Μετά από ένα ερέθισμα, η ώση μεταφέρεται κατά μήκος του νευρικού άξονα. Η μετάδοσης της ώσης συνοδεύεται από εκπόλωση της νευρικής μεμβράνης. Εάν η εκπόλωση υπερβεί τον ουδό διέγερσης (δυναμικό -55mV) ενεργοποιούνται οι δίαυλοι νατρίου επιτρέποντας την είσοδο ιόντων

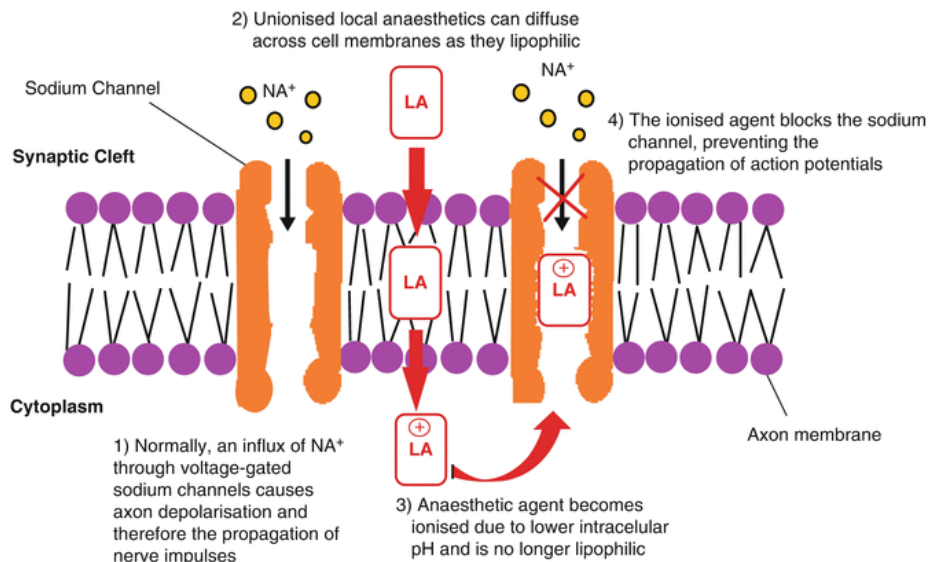
νατρίου. Η αύξηση στη διαπερατότητα του νατρίου προκαλεί περίσσεια θετικά φορτισμένων ιόντων ενδοκυττάρια με αποτέλεσμα τη δημιουργία δυναμικού μεμβράνης +30 mV. Η επακολουθούσα πτώση της διαπερατότητας του νατρίου που προκαλείται από την απενεργοποίηση των διαύλων και η αύξηση στην αγωγιμότητα του καλίου επαναφέρει τη μεμβράνη στο δυναμικό ηρεμίας της (Εικόνα Β4). [17]

Τα τοπικά αναισθητικά συνδέονται με τους διαύλους νατρίου όταν αυτοί βρίσκονται στην ανενεργό φάση, εμποδίζοντας την ενεργοποίησή τους και, άρα, την είσοδο νατρίου που σχετίζεται με την αποπόλωση της μεμβράνης (Εικόνα Β5). Η σύνδεση αυτή δεν μεταβάλλει το δυναμικό ηρεμίας, αλλά επιβραδύνει το ρυθμό επαναπόλωσης. Η επαν-ενεργοποίηση των διαύλων νατρίου όπου έχει δράσει το τοπικό αναισθητικό είναι 10 με 1000 φορές αργότερη συγκριτικά με το φυσιολογικό χρόνο ενεργοποίησης των διαύλων με αποτέλεσμα η ανερέθιστη περίοδος να επιμηκύνεται και το νεύρο να άγει λιγότερες νευρικές ώσεις. Τα τοπικά αναισθητικά μπορεί να εισέρχονται στην κυτταρική μεμβράνη προκαλώντας διόγκωση και παραμόρφωση των διαύλων. Εναλλακτικά, η θεωρία του επιφανειακού φορτίου υποστηρίζει ότι η μερική διείσδυση των τοπικών αναισθητικών στη μεμβράνη του νευράξονα μπορεί να αυξήσει το διαμεμβρανικό δυναμικό και να εμποδίσει την επαναπόλωση. [18] [19]



Εικόνα Β4: Ο τρόπος με τον οποίο τα τοπικά αναισθητικά παρεμποδίζουν τη λειτουργία των διαύλων νατρίου. *Stoelting RK. PHarmacology and PHysiology in Anesthesia Practice (2nd Ed). 1991.*

[20]



Εικόνα Β5: Ο μηχανισμός δράσης των τοπικών αναισθητικών και η αλληλεπίδρασή τους με τους διαύλους νατρίου. [21]

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Όπως και τα υπόλοιπα τοπικά αναισθητικά, η ροπιβακαΐνη έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει νευρική και καρδιαγγειακή τοξικότητα όταν βρεθεί σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα λόγω υψηλών δόσεων ή μετά από ακούσια ενδοφλέβια χορήγηση. Εκτός από τον αποκλεισμό των αντλιών νατρίου και άλλων ιόντων στους περιφερικούς νευράξονες, τα τοπικά αναισθητικά τους αποκλείουν και στους υπόλοιπους ιστούς. Τις περισσότερες περιπτώσεις, η συστηματική τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών είναι το αποτέλεσμα τυχαίας ενδοαγγειακής έγχυσης. [22]

Επειδή το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα είναι πιο ευαίσθητο στην τοξικότητα των αναισθητικών σε σχέση με το καρδιαγγειακό, ο καταρράκτης των συμπτωμάτων αρχίζει από εκεί. Η τοξικότητα του ΚΝΣ εκδηλώνεται σε δύο στάδια: ένα διεγερτικό στάδιο σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις με ζάλη, οπτικές και ακουστικές διαταραχές, παραισθησίες και γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις, το οποίο, σε αυξημένες συγκεντρώσεις, ακολουθείται από γενικευμένη κεντρική καταστολή με υποαερισμό και κώμα. Προκειμένου να αποφευχθούν περιπτώσεις νευροτοξικότητας χρειάζεται παρακολούθηση των ασθενών, ακόμα και για ένα φάρμακο όπως η ροπιβακαΐνη, που έχει ασφαλέστερο προφίλ νευροτοξικότητας. [23]

Η καρδιοτοξικότητα οφείλεται τόσο σε έμμεσες εγκεφαλικές δράσεις (αρχικά διεγερτικές και μετά κατασταλτικές) και σε απευθείας δράση στο μυοκάρδιο (αρρυθμίες, μειωμένη κολπική λειτουργία και διεύρυνση του QRS διαστήματος). **Error! Bookmark not defined.** Επιπλοκές από το

καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να συμβούν σε μεγάλες ενδαγγειακές συγκεντρώσεις των τοπικών αναισθητικών και για τον λόγο αυτό τα σημεία από το καρδιαγγειακό έχουν συσχετιστεί με σοβαρότερη τοξικότητα. Τα τοπικά αναισθητικά καταστέλλουν τον αυτοματισμό της καρδιάς και μειώνουν τη διάρκεια της ανερέθιστης περιόδου. Σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μειώνουν τη συσταλικότητα του μυοκαρδίου και την ταχύτητα αγωγιμότητας της ώσης. Έτσι, οι καρδιακές αρρυθμίες και η καρδιαγγειακή κατάρριψη μπορεί να είναι το πρώτο σημείο μετά από υπερδοσολογία. [14] Τα πρώτα καρδιαγγειακά φαινόμενα, όπως ταχυκαρδία και αυξημένη αρτηριακή πίεση ακολουθούνται γρήγορα από υπόταση που δεν ανταποκρίνεται σε αναζωογόνηση, σε χορήγηση υγρών, ούτε σε αγγειοσυσπαστικά φάρμακα. Επί εμφάνισης αυτών των σημείων, ενδεχομένως είναι ήδη αργά να αποφευχθεί η καρδιακή ανακοπή. [24]

Από τα πλέον χρησιμοποιούμενα τοπικά αναισθητικά, η βουπιβακαΐνη έχει τη μεγαλύτερη καρδιοτοξικότητα. Αυτή η επιπλοκή γίνεται περισσότερο πιθανή σε καταστάσεις υποξίας ή αναπνευστικής οξέωσης, ενώ η αναζωογόνηση μετά από καρδιαγγειακή καταπληξία είναι πολύ δύσκολη λόγω του μεγάλο βαθμού της πρωτεϊνικής της σύνδεσης. [25] [26]

Συνολικά, η ροπιβακαΐνη είναι λιγότερο λιπόφιλη από την βουπιβακαΐνη και το γεγονός αυτό, συνδυαστικά με τις στερεοεκλεκτικές της ιδιότητες, οδηγεί σε υψηλότερο «κατώφλι» τοξικότητας. Αυτός ήταν, άλλωστε, και ο λόγος σχεδιασμού και παραγωγής της. Παρόλ' αυτά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρδιοτοξικότητας οφειλόμενες στη ροπιβακαΐνη λόγω υπερδοσολογίας, στις οποίες, βέβαια, η αναζωογόνηση ήταν επιτυχής. [27]

Σε περιπτώσεις οξείας τοξικότητας ακολουθείται το προσεχές πρωτόκολλο: Διακόπτεται η χορήγηση του αναισθητικού, συνεχίζεται η προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και του κορεσμού του οξυγόνου και διασφαλίζεται φλεβική γραμμή. Στη συνέχεια, διασφαλίζεται η βατότητα του αεραγωγού, από όπου γίνεται χορήγηση 100% οξυγόνου. Επίσης, σε περίπτωση επιληπτικών κρίσεων προτείνεται η χορήγηση βενζοδιαζεπινών. [28] Προτείνεται και η λήψη δείγματος αίματος για τη μέτρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου. Εάν προκύψουν σοβαρή υπόταση και αρρυθμίες, χρειάζεται η χορήγηση λιπιδικού γαλακτώματος 20% σε δόση 1.5 ml/kg και χρονικό διάστημα ενός λεπτού. Μετά την δόση αυτή, συνεχίζεται η χορήγηση σε δοσολογικό σχήμα 0.25 ml/kg/min και εάν σε 5 λεπτά δεν βελτιωθεί αιμοδυναμικά ο ασθενής, διπλασιάζεται η δόση. Το γαλάκτωμα αυτό θα πρέπει να υπάρχει σε παρακαταθήκη στα φαρμακεία όλων των νοσοκομείων. [29]

Τα τοπικά αναισθητικά έχουν ενοχοποιηθεί και για πρόκληση μυοτοξικότητας. Το αυξημένο ενδοκυττάριο ασβέστιο φαίνεται να διαδραματίζει τον μεγαλύτερο ρόλο στον τραυματισμό των μυοκυττάρων. Σε διαφορετικό επίπεδο το καθένα, όλα τα τοπικά αναισθητικά προκαλούν

απελευθέρωση ιόντων Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και, ταυτόχρονα, αποτρέπουν την επαναπρόσληψη τους από αυτό, οδηγώντας σε τοξικά επίπεδα. Παρόλα αυτά, η κλινική σημασία της μυοτοξικότητας παραμένει συζητήσιμη διότι ελάχιστες περιπτώσεις έχουν δημοσιευθεί. Η κλίμακα μυοτοξικότητας ορίζεται ως λεβοβουπιβακαΐνη > βουπιβακαΐνη > ροπιβακαΐνη. [30]

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της ροπιβακαΐνης είναι η υπόταση, ναυτία, ο εμετός, κατακράτηση ούρων, αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος και ρίγη. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί δύσπνοια, υποθερμία και άγχος.

Η μόνη απόλυτη αντένδειξη στη χρήση ροπιβακαΐνης είναι γνωστή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε τοπικό αναισθητικό. Τα τοπικά αναισθητικά και, ειδικά, τα αμινοαμίδια θεωρούνται σε μεγάλο βαθμό ασφαλή ως προς την εκδήλωση αλλεργικών αντιδράσεων. Οι αμινοεστέρες, ως παράγωγα του γνωστού αλλεργιογόνου p-αμινοβενζοϊκού οξέος, είναι πιθανότερο να προκαλέσουν αλλεργία. Μερικά διαλύματα αμινοαμιδίων μπορεί να περιέχουν το συντηρητικό μεθυλπαράμπενη (methyl-parabens), του οποίου η χημική δομή μοιάζει με το p-άμινοβενζοϊκό οξύ και ενοχοποιείται για ορισμένες αλλεργικές αντιδράσεις. Οι τοπικές και συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις στα τοπικά αναισθητικά οφείλονται σε αντισώματα και στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Χαρακτηρίζονται από ατοπικές αντιδράσεις του δέρματος και του αναπνευστικού όπως κνίδωση, ερύθημα, κνησμό, αγγειονευρωτικό οίδημα, υπόταση, δύσπνοια, βήχα, βρογχόσπασμο ή αναφυλακτικές αντιδράσεις μετά από δεύτερη έκθεση στο τοπικό αναισθητικό. Αξίζει να αναφερθεί ότι πολλές από τις υποτιθέμενες αλλεργικές αντιδράσεις ενδέχεται να είναι υποτασικά επεισόδια στα πλαίσια συμπαθητικού αποκλεισμού ή ακόμα και συστηματικής τοξικότητας. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς χρήζουν κλινικής επαγρύπνησης. [31]

Νεότερα φαρμακευτικά συστήματα, όπως θερμο-ευαίσθητες και pH-ευαίσθητες υδρογέες, ειδικά λιποσώματα και προλιποσώματα, αποτελούν την πιο πολλά υποσχόμενη ιδέα για στοχευμένη μεταφορά οδηγώντας σε παρατεταμένη περιοχική αναισθησία και μειωμένη συστηματική τοξικότητα. Περαιτέρω κλινικές μελέτες απαιτούνται προκειμένου να καθοριστεί η πιο αποτελεσματική οδός χορήγησης και η κατάλληλη δόση. [22] [32]

ΑΛΛΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Η ροπιβακαΐνη έχει δείξει να αναστέλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε συγκεντρώσεις 3.75 και 1.88 mg/ml μετά από επισκληρίδιο έγχυση. [33]

Όπως και τα υπόλοιπα τοπικά αναισθητικά, η ροπιβακαΐνη φαίνεται να έχει in vitro αντιβακτηριακή δράση εναντίον των *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* και *Pseudomonas aeruginosa*. [34] [35]

Τον τελευταίο καιρο, αρκετές μελέτες αποκάλυψαν ότι τα τοπικά αναισθητικά ενδέχεται να προκαλούν μη αντιστρεπτή βλάβη στους αρθρικούς χόνδρους, οδηγώντας στον εκφυλισμό τους. Η ροπιβακαΐνη φαίνεται να είναι λιγότερο χονδροτοξική από τα υπόλοιπα τοπικά αναισθητικά, όμως και πάλι χρειάζεται προσοχή στην ενδοαρθρική της χορήγηση. [36] [37]

Τέλος, φαίνεται να έχει και μια μετεγχειρητική ανοσοτροποποιητική δράση. Συγκεκριμένα, βρέθηκε να προκαλεί in vivo μικρή μείωση στα κυκλοφορούντα Β και Τ λεμφοκύτταρα και μια δοσοεξαρτώμενη αναστολή της παραγωγής των ROS (Reactive Oxygen Species) in vitro στα ουδετερόφιλα, υπονοώντας ότι, όπως και η λιδοκαΐνη, η ροπιβακαΐνη μπορεί να τροποποιεί τα τραύματα που προκύπτουν από επαναιμάτωση της ισχαιμίας.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Η ροπιβακαΐνη ενδείκνυται για τοπική αναισθησία, όπως της αναισθησίας με διήθηση, τον νευρικό αποκλεισμό, την επισκληρίδιο και ενδοραχιαία αναισθησία. Επίσης ενδείκνυται για τον περιφερικό αποκλεισμό νεύρων και του ουραίου επισκληρηδίου για τη διαχείριση του χειρουργικού πόνου. Συχνά χορηγείται με φαιτανύλη για επισκληρίδιο αναλγησία, όπως για παράδειγμα σε έγκυες γυναίκες κατά τον τοκετό.

Το ενέσιμο διάλυμα ροπιβακαΐνης είναι στείρο, ισοτονικό και ισοβαρικό υδατικό διάλυμα. Είναι απαλλαγμένο από συντηρητικά, ενώ κάθε αμπούλα προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Στον πίνακα Β3 παρατίθενται πληροφορίες σχετικά με το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα ανάλογα με την οδό χορήγησης που θα επιλεγεί.

Πίνακας Β3: Πληροφορίες για το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα χορήγησης ροπιβακαΐνης ανάλογα με την οδό χορήγησης και την ένδειξη. Οι δόσεις που περιγράφονται θεωρούνται απαραίτητες για να επιτευχθεί ορθός αποκλεισμός και είναι μέρος των οδηγιών (guidelines).

	ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ	ΟΓΚΟΣ	ΔΟΣΗ	ΕΝΑΡΞΗ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ
	mg/ml	ml	Mg	λεπτά	ώρες
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ					
Οσφυϊκή Επισκληρίδιος Χορήγηση					
Χειρουργείο	7.5	15–25	113–188	10–20	3–5
	10.0	15–20	150–200	10–20	4–6
Καισαρική Τομή	7.5	15–20	113–150	10–20	3–5
Θωρακική Επισκληρίδιος Χορήγηση					
Αποκλεισμός για	7.5	5–15	38–113	10–20	-

έλεγχος μετεγχειρητικής αναλγησίας		(dependent on the level of injection)			
Μείζων Νευρικός Αποκλεισμός	7.5	30–40	225–300	10–25	6–10
Τοπικός Νευρικός Αποκλεισμός	7.5	1–30	7.5–225	1–15	2–6
ΟΞΥΣ ΠΟΝΟΣ					
Οσφυϊκή Επισκληρίδιος Χορήγηση					
Bolus	2.0	10–20	20–40	10–15	0.5–1.5
Διαλείπουσες εγχύσεις (πχ πόνος γέννας)	2.0	10–15 (minimum interval 30 minutes)	20–30		
Συνεχής έγχυση	2.0	6–10 ml/h	12–20 mg/h	-	-
Μετεγχειρητικός Πόνος	2.0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	-	-
Θωρακική Επισκληρίδιος Χορήγηση					
Συνεχής έγχυση (για μετεγχειρητικό πόνο)	2.0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	-	-
Τοπικός Νευρικός Αποκλεισμός	2.0	1–100	2–200	1–5	2–6
Περιφερικός Νευρικός Αποκλεισμός (πχ μηριαίου νεύρου)					-
Συνεχής έγχυση ή διαλείπουσες εγχύσεις	2.0	5–10 ml/h	10–20 mg/h	-	-

Η ροπιβακαΐνη χορηγείται σε σταδιακές δόσεις. Παράγοντες που επηρεάζουν τη δόση οποιουδήποτε τοπικού αναισθητικού συμπεριλαμβάνουν την περιοχή που θα αναισθητοποιηθεί, την αγγείωση των ιστών, τον αριθμό των νευρώνων που θα αποκλειστούν, το βάθος και την διάρκεια της αναισθησίας. Μετά από bolus χορήγηση μέγιστη δόση προτείνονται τα 200mg. [38]

Μία δοκιμαστική δόση των 3-5ml του τοπικού αναισθητικού με επινεφρίνη θα πρέπει να χορηγείται πριν την επαγωγή όλου του αποκλεισμού. Μία ακόμη δοκιμαστική δόση θα πρέπει να χορηγείται εάν ο ασθενής αλλάξει θέση και υπάρχει υποψία μετατόπισης του επισκληριδίου καθετήρα. Σε παρατεταμένους αποκλεισμούς πρέπει να υπάρχει προσοχή και να λαμβάνονται υπόψιν οι κίνδυνοι για τοξικές συγκεντρώσεις πλάσματος ή για επαγωγή τραυματισμών των τοπικών νεύρων. Μια 24ωρη αθροιστική δόση των 770 mg θεωρείται καλώς ανεκτή σε ενήλικες για τη διαχείριση μετεγχειρητικού πόνου. Για χρονική διάρκεια χρήσης άνω των 70 ωρών χρειάζεται προσοχή. [39]

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος της ροπιβακαΐνης εξαρτώνται από τη συνολική δόση, την οδό χορήγησης, την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς και την αγγείωση του τόπου χορήγησης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η φαρμακοκινητική της είναι γραμμική και δόσοεξαρτώμενη μέχρι τα 80mg. Η απορρόφηση της από τον επισκληρίδιο χώρο μέχρι τα 150mg είναι διφασική: ο μέσος χρόνος ημιζωής της αρχικής φάσης είναι περίπου 14 λεπτά και ακολουθείται από μια πιο αργή φάση με μέσο χρόνο ημιζωής 4.2 ώρες.

Η ροπιβακαΐνη συνδέεται εκτεταμένα με πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την α1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη σε ποσοστό 94%. Η συστηματική τοξικότητα που επιδεικνύει σχετίζεται με τα ελεύθερα επίπεδα του φαρμάκου. Κατά την συνεχή επισκληρίδιο έγχυση ροπιβακαΐνης εμφανίζεται μια αύξηση στην συνολική συγκέντρωση του φαρμάκου, η οποία οφείλεται αρχικά σε αύξηση της πρωτεϊνικής σύνδεσης, ακολουθούμενη από μείωση της κάθαρσης του φαρμάκου. Αυτή η αλλαγή στην πρωτεϊνική σύνδεση σχετίζεται με την αύξηση της α1 όξινης γλυκοπρωτεΐνης που συνοδεύει το στρες στο οποίο υποβάλλεται ο οργανισμός κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.

Μετά από ενδοαγγειακή χορήγηση, ο όγκος κατανομής της ροπιβακαΐνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 41L.

Η ροπιβακαΐνη διαπερνά τον πλακούντα κατά την επισκληρίδιο χορήγηση για καισαρική τομή. Αποτέλεσμα αυτού είναι να επέρχεται ισορροπία του ελεύθερου κλάσματος ανάμεσα στην μητρική και την εμβρυική κυκλοφορία. Παρόλα αυτά, η συνολική συγκέντρωση της ροπιβακαΐνης είναι χαμηλότερη στο έμβρυο, γεγονός που αντικατοπτρίζει τα αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης στη μητέρα. [15]

Η χορήγηση επινεφρίνης μαζί με τη ροπιβακαΐνη μπορεί να βελτιώσει την αναλγησία μειώνοντας την αγγειακή πρόσληψη του τοπικού αναισθητικού και δρώντας άμεσα ως αγωνιστής των α2 αδρενεργικών υποδοχέων της σπονδυλικής στήλης.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Η ροπιβακαΐνη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ, μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης, σε 3'-υδροξυ-ροπιβακαΐνη από το κυτόχρωμα CYP1A2 και μέσω N-απαλκυλίωσης σε 2',6'-πιπεκολοξυλιδίδιο από το κυτόχρωμα CYP3A4. Άλλοι μεταβολίτες της συμπεριλαμβάνουν την 4'-υδροξυ-ροπιβακαΐνη και την 2'-υδροξυ-μεθυλο-ροπιβακαΐνη. Μόνο το 1% του φαρμάκου απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για in vivo ρακεμοποίηση του τοπικού

αναισθητικού. Μετά από χορήγηση μιας ενδοφλέβιας δόσης ραδιοεπισημασμένης ροπιβακαΐνης, το 86% της δόσης απεκκρίθη στα ούρα, κυρίως ως 3'-υδροξυ ροπιβακαΐνη.

Μετά από επισκληρίδιο χορήγηση, ο παράγοντας που καθορίζει την απέκκριση της ροπιβακαΐνης είναι η αργή της απορρόφηση. Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής του φαρμάκου ήταν 4.2 ώρες. Αντίθετα, ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής των 2.3 ωρών μετά από ενδοπλεύριο αποκλεισμό αποτελεί ένδειξη πιο γρήγορης απορρόφησης του φαρμάκου από το σημείο αυτό.

Από μελέτες που έγιναν ανάμεσα σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια και υγιείς ασθενείς βρέθηκε ότι παρόλο που αυξάνεται ο χρόνος ημιζωής και ο όγκος κατανομής της και μειώνεται η κάθαρση της, δεν υπάρχει διαφορά στην μέγιστη συγκέντρωση μετά από χορήγηση μίας δόσης ροπιβακαΐνης. Αυτό πιθανά εξηγείται διότι οι συγκεντρώσεις της α1 όξινης γλυκοπρωτεΐνης ήταν παρόμοιες ανάμεσα στις δύο κατηγορίες ασθενών. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια συνεχούς έγχυσης, ασθενείς με χρόνια ηπατική ανεπάρκεια αναμένονται να έχουν διπλάσια συγκέντρωση στη σταθεροποιημένη κατάσταση, ενώ για το δοσολογικό σχήμα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ο παρατεταμένος χρόνος ημιζωής του φαρμάκου (11 ώρες). [40]

Αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία, σε μια μελέτη που έγινε ανάμεσα σε ουραιμικούς και μη ουραιμικούς ασθενείς, οι ουραιμικοί είχαν 60% μεγαλύτερη μέγιστη συγκέντρωση και 40% μειωμένη κάθαρση. Επίσης, βρέθηκε αυξημένος ο μεταβολίτης (S)-2'-6'-πιπεκολοξυλίδιο. Περαιτέρω μελέτες πρέπει να γίνουν προκειμένου να καθοριστεί αν υπάρχει κλινική σημασία στις παραπάνω παρατηρήσεις. [40]

Μία ακόμη ειδική κατηγορία ασθενών που πρέπει να αναφερθεί, είναι οι ηλικιωμένοι. Παρόλο που αυτή η ομάδα ασθενών έχει μελετηθεί κυρίως στα πλαίσια επισκληριδίου χορήγησης, η διαφορετική ανατομία, η αυξημένη ευαισθησία στα τοπικά αναισθητικά και η μειωμένη κάθαρση λόγω μειωμένης ενζυματικής δραστηριότητας και μειωμένης ηπατικής αιματικής ροής είναι δεδομένες. Για το λόγο αυτό ίσως πρέπει να ληφθεί υπόψιν η προσαρμογή της δόσης, ειδικά στα πλαίσια συνεχούς έγχυσης. [41]

Όταν συγχορηγούνται με τη ροπιβακαΐνη, οι αναστολείς του κυτοχρώματος CYP1A2 φλουβοξαμίνη και κυπροφλοξασίνη μειώνουν την κάθαρση της κατά 77% και 31% αντίστοιχα. Αυτό συμβαίνει μέσω αναστολής του σχηματισμού του ενδιάμεσου 3'-υδροξυ-ροπιβακαΐνη. Άλλοι αναστολείς του κυτοχρώματος όπως ερυθρομυκίνη, κετοκοναζόλη, κλαριθρομυκίνη και ιτρακοναζόλη δεν μείωσαν στατιστικά σημαντικά την κάθαρση της ροπιβακαΐνης. Ο επαγωγέας του κυτοχρώματος CYP3A4 ριφαμπικίνη προκάλεσε αύξηση της κάθαρσης του αναισθητικού κατά 93% σε υγιείς εθελοντές. [15]

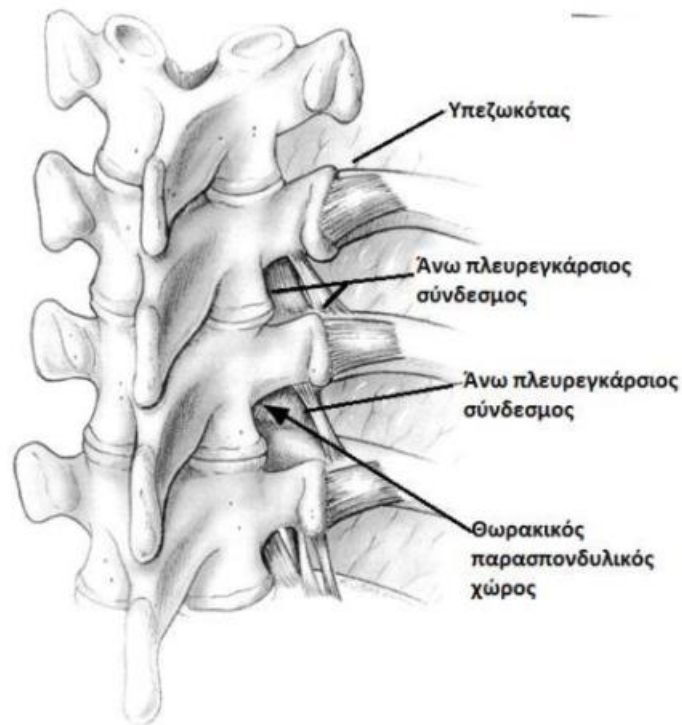
ΠΑΡΑΣΠΟΝΔΥΛΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ

Ο παρασπονδυλικός αποκλεισμός (ΠΣΑ), είτε πρόκειται για αυχενικό, θωρακικό, οσφυϊκό ή ιερό, είναι μια τεχνική στην οποία έχει αναζωπυρωθεί το ιατρικό ενδιαφέρον την τελευταία δεκαετία. Οι αποκλεισμοί αυτοί μοιράζονται τα χαρακτηριστικά και τους κινδύνους τόσο των σπονδυλικών όσο και των περιφερικών αποκλεισμών και για το λόγο αυτό ονομάστηκαν «παρασπονδυλικοί» διότι δεν ανήκουν σε καμιά από αυτές τις δύο κατηγορίες. [42]

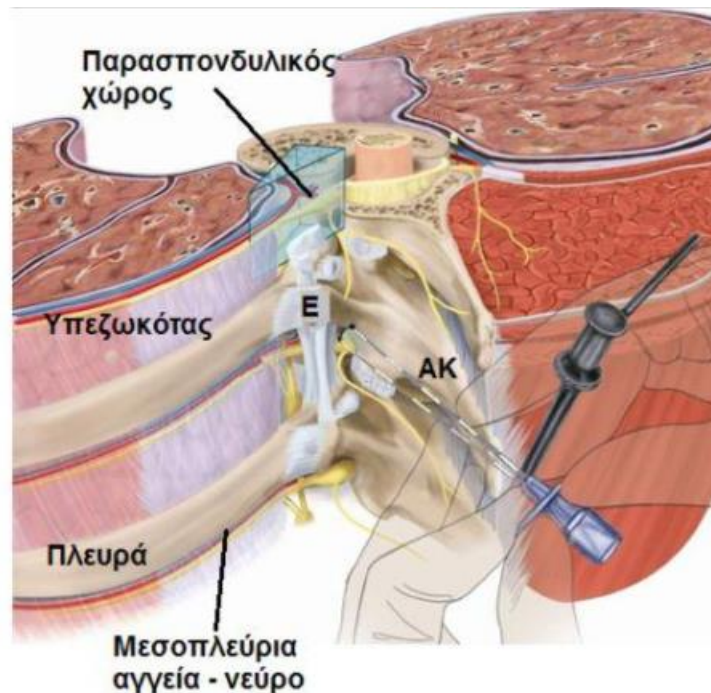
Ο Hugo Sellheim – Λειψία (1871 – 1936) ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον ΠΣΑ το 1905 με στόχο αναλγησία στην κοιλιακή χώρα. Ο Arthur Lawren βελτιστοποίησε την τεχνική του Sellheim, και το 1911 την ονόμασε «αναισθησία με παρασπονδυλικό αποκλεισμό» (paravertebral conduction anaesthesia). Ο Karris, το 1919, τελειοποίησε περεταίρω την τεχνική (όπως πραγματοποιείται και σήμερα), και την εφάρμοσε με στόχο χειρουργική αναισθησία κοιλιακής και θωρακικής χώρας. Μετά τον αρχικό ενθουσιασμό, ο ΠΣΑ ως αναισθητική – αναλγητική τεχνική εγκαταλείφθηκε μέχρι το 1979, όπου οι Eason & Wyatt επανεξέτασαν τη μέθοδο και την εφάρμοσαν με τη χρήση και καθετήρων συνεχούς έγχυσης φαρμάκων. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζεται γύρω από την τεχνική του ΠΣΑ, ενώ οι Sabanathan, Richardson & Lonngvist, 2019 αποτελούν τους τρεις κύριους ερευνητές που έχουν συμβάλλει σημαντικά στην κατανόηση και τη βελτίωση της συγκεκριμένης τεχνικής αναισθησίας – αναλγησίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τεχνικής έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην εφαρμογή της ακόμα και σε παιδιά, βρέφη ή και νεογνά με στόχο τη χειρουργική αναισθησία. [43]

Ο παρασπονδυλικός χώρος είναι ένας χώρος τριγωνικού σχήματος ο οποίος διατείνεται πλάγια του σώματος των θωρακικών σπονδύλων (Εικόνα Β6). Εντοπίζεται μεταξύ της κεφαλής και του αυχένα των πλευρών. Το οπίσθιο όριο του σχηματίζεται από των άνω πλευρεγκάρσιο σύνδεσμο, ενώ οπισθοπλάγια αφορίζεται από την οπίσθια μεσοπλεύρια μεμβράνη. Προς τα εμπρός βρίσκεται το τοιχωματικό πέταλο του υπεζωκότα, ενώ κεντρικά, η βάση του τριγωνικού αυτού χώρου σχηματίζεται από την οπισθοπλάγια πλευρά του σπονδύλου, του μεσοσπονδύλιου δίσκου και του μεσοσπονδύλιου τρήματος (Εικόνα Β7) [44]. Ο θωρακικός παρασπονδυλικός χώρος πλαγίως είναι συνεχής με το μεσοπλεύριο χώρο, κεντρικά επικοινωνεί με τον επισκληρίδιο χώρο, ενώ επικοινωνεί και με τον ετερόπλευρο παρασπονδυλικό χώρο. Η κρανιακή επέκτασή του δεν έχει προσδιορισθεί με ακρίβεια. Ωστόσο, μετά από έγχυση σκιαγραφικού στη θωρακική μοίρα του παρασπονδυλικού χώρου, έχει παρατηρηθεί εξάπλωση του διαλύματος μέχρι την αυχενική περιοχή. Η έκφυση του μείζονα ψοϊτή μυ αποτελεί το ουραίο όριο του θωρακικού παρασπονδυλικού χώρου. Συνεπώς, δεν θεωρείται πιθανή η επέκταση ενός διαλύματος από τον θωρακικό στον οσφυϊκό παρασπονδυλικό χώρο. Παρόλ αυτά, υπάρχουν αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία που υποστηρίζουν το αντίθετο. Ο

παρασπονδυλικός χώρος περιέχει νωτιαία νεύρα, λευκή και φαιά ουσία, ενδοπλεύρια αγγεία, τη συμπαθητική αλυσίδα και λίπος. [45] [46]



Εικόνα Β6: Ο θωρακικός παρασπονδυλικός χώρος είναι μια σφηνοειδή περιοχή τοποθετημένη μεταξύ της κεφαλής και του αυχένα των πλευρών. Το οπίσθιο όριο του σχηματίζει ο άνω πλευρεγκάρσιος σύνδεσμος. Shine T et al. *Anesth Analg* 2004; 98:1640-1643. [46]



Εικόνα Β7: Τρισδιάστατη εικόνα του θωρακικού χώρου όπου απεικονίζονται οι ανατομικές δομές που τον αφορίζουν. Ο θωρακικός παρασπονδυλικός χώρος είναι συνεχής πλευρικά με το

μεσοπλεύριο χώρο. E= Εγκάρσια απόφυση, AK= Ακανθώδης απόφυση. Boezaart AP, Raw RM. Reg Anesth Pain Med. 2006, 31:470-476. [46]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Θωρακοκοιλιακά χειρουργεία: χειρουργεία μαστού, θωρακικά χειρουργεία, χολυκεστεκτομές, χειρουργεία νεφρών, σκωληκοειδεκτομές, βουβωνικές κήλες.

Ανακούφιση οξέος πόνου: σπασμένα πλευρά, κάκωση θωρακικού τοιχώματος, πόνος ήπατος, παγκρεατικός πόνος, στηθάγχη, οξεία μεθερπητική νευραλγία, ωδύνες τοκετού.

Ανακούφιση χρόνιου πόνου: νευροπαθητικός θωρακικός ή κοιλιακός (μεταχειρουργικός ή μεθερπητικός), καρκινικός πόνος.

Λοιπά: θεραπευτικός έλεγχος υπερίδρωσης.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Απόλυτες: τοπική σήψη (δερματική ή ενδοθωρακική), όγκοι στον παρασπονδύλιο χώρο στο επίπεδο της ένεσης, αλλεργία στο τοπικό αναισθητικό, άρνηση του ασθενούς.

Σχετικές: σοβαρή διαταραχή πήξης, σοβαρή αναπνευστική νόσος (όπου ο ασθενής εξαρτάται από τη λειτουργία των ενδοπλεύριων μυών για αερισμό), διαφραγματική πάρεση, σοβαρές σπονδυλικές παραμορφώσεις (κύφωση ή σκολίωση όπου η ανατομία είναι μη κανονική και, άρα, αυξάνεται η δυσκολία και το ρίσκο).

ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Επεμβάσεις μαστού/Μαστεκτομή: Θ1-Θ6

Θωρακοτομή: Θ5-Θ6

Επεμβάσεις κοιλίας: Θ9-Θ10

Βουβωνοκήλες: Θ11-Ο2

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Από τον ασθενή πρέπει να λαμβάνεται συγκατάθεση μετά από ενημέρωση. Ο χώρος στον οποίο θα πραγματοποιηθεί ο αποκλεισμός πρέπει να έχει δυνατότητα παρακολούθησης του ασθενούς και εγκαταστάσεις καρδιακής αναζωογόνησης. Είναι απαραίτητα η λήψη άσηπτων προφυλάξεων για την προετοιμασία του χειρουργείου.

Εάν ο ασθενής είναι ξύπνιος, θα πρέπει να τοποθετηθεί σε καθιστή θέση με το κεφάλι σε κάμψη. Εάν ο αποκλεισμός πραγματοποιηθεί υπό νάρκωση ή γενική αναισθησία, ο ασθενής πρέπει να είναι σε πλάγια θέση με την πλευρά στην οποία θα γίνει το χειρουργείο από πάνω.

Εάν ο αποκλεισμός είναι επιθυμητός σε ένα έως τέσσερα δερμοτόμια (περιοχή για την οποία είναι υπεύθυνη ένα νεύρο), ένας αποκλεισμός είναι επαρκής. Για παράδειγμα, για μια απλή μαστεκτομή ο θωρακικός σπόνδυλος T3 ή T4 είναι ένα κατάλληλο επίπεδο, ή για μια χολοκυστεκτομή ο T5 ή T6. Εάν πρόκειται για περισσότερα δερμοτόμια, τότε πολλαπλές εγχύσεις απαιτούνται για να αποκλείσουν με μεγαλύτερη αξιοπιστία την περιοχή. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί ότι οι συγκεντρώσεις είναι διαφορετικές εάν γίνει μία μεγάλη έγχυση ή περισσότερες μικρότερου όγκου [47]. Για αποκλεισμούς στην οσφυϊκή περιοχή προτείνεται να γίνονται ξεχωριστές εγχύσεις σε κάθε επίπεδο με μικρό όγκο τοπικού αναισθητικού γιατί η εξάπλωση ανάμεσα σε γειτονικά επίπεδα είναι λιγότερο αξιόπιστη σε σύγκριση με τη θωρακική περιοχή.

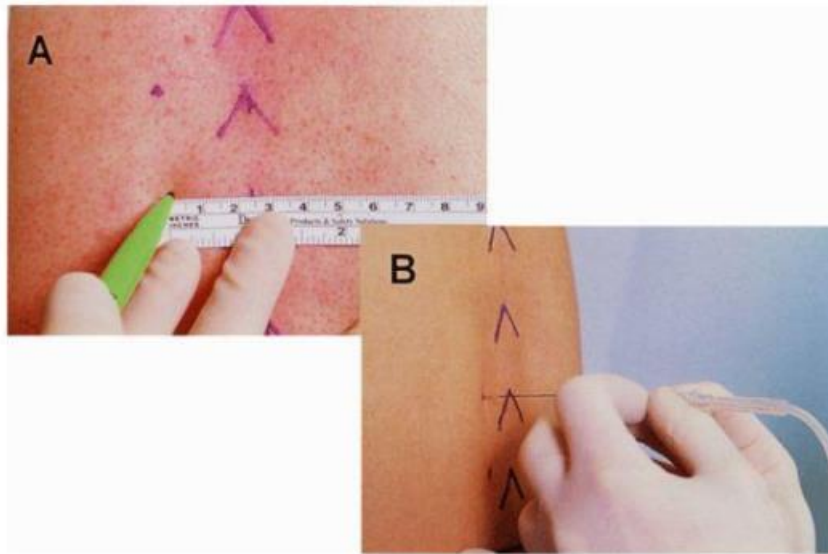
Σε ασθενείς που δεν έχει γίνει ολική αναισθησία πρώτα χρησιμοποιείται βελόνα 21G για να διεισδύσει στον παρασπονδυλικό χώρο με τοπικό αναισθητικό. Χρειάζεται προσοχή να μην διεισδύσει περισσότερο από 35mm. Όγκος ίσος με 2ml επαρκεί για επιφανειακό αποκλεισμό σε κάθε επίπεδο.

Για τον ΠΣΑ χρησιμοποιείται 18G επισκληρίδιος βελόνα. Σκοπός είναι η βελόνα να αγγίξει οστό χωρίς να εισέλθει περισσότερο από 35mm σε βάθος (Εικόνα B8).

Η διείσδυση στον παρασπονδυλικό χώρο μπορεί να επιβεβαιωθεί με τη χρήση μιας σύριγγας με φυσιολογικό ορό. Εάν κατά την είσοδο της σύριγγας στον αποκλεισμό διαπιστωθεί αντίσταση στην έγχυση, σημαίνει ότι η βελόνα έχει προχωρήσει πέρα από τον πλευρεγκάρσιο σύνδεσμο. Εάν περαιτέρω επιβεβαίωση χρειάζεται, χρησιμοποιούνται νευρικοί διεγέρτες, ρυθμισμένοι σε συχνότητα 2 Hz, με πλάτος παλμού 0.3 ms και 0.2 mA. Συστολή των ενδοπλεύριων ή των κοιλιακών μυών θα πρέπει να είναι εμφανής όταν η άκρη της βελόνας βρίσκεται στην κατάλληλη θέση. Μετά από προσεκτική αναρρόφηση για να διαπιστωθεί ότι η άκρη της βελόνας δεν βρίσκεται σε ενδαγγειακή ή ενδορραχιαία θέση, η καθορισμένη δόση του τοπικού αναισθητικού χορηγείται.

Εάν είναι επιθυμητή η συνεχής μετεγχειρητική αναλγησία, μπορεί να γίνει εισαγωγή καθετήρα. Αυτή η τεχνική είναι ιδιαίτερα χρήσιμη μετά από μεγάλα χειρουργεία και για την διαχείριση ετερόπλευρων πλευρικών καταγμάτων. Αφού εντοπιστεί ο παρασπονδυλικός χώρος, 5-10 ml τοπικού αναισθητικού ή φυσιολογικός ορός εγχύονται για να διευρύνουν τον χώρο και ένας επισκληρίδιος καθετήρας τοποθετείται όχι περισσότερο από 2 cm μέσα στον χώρο. Σε σύγκριση με την αντίστοιχη επισκληρίδιο μεθοδο, χρειάζεται λίγη περισσότερη δύναμη. Εάν ο καθετήρας εισέλθει βαθύτερα από όσο πρέπει αυξάνεται ο κίνδυνος ενδοπλεύριων ή επισκληρίδιων συριγγίων.

Ο καθετήρας μπορεί να τοποθετηθεί με άμεση όραση του χειρουργού κατά την θωρακοτομή, με καθοδήγηση υπερήχων, με παράλληλη ακτινοσκόπηση, με την τεχνική απώλειας αντίστασης είτε με τη χρήση νευροδιεγέρτη, όπως περιγράφη παραπάνω. [48]



Εικόνα B8: Σημείο εισόδου της βελόνας κατά την κλασική τεχνική του θωρακικού σπονδυλικού αποκλεισμού. A: Προσδιορισμός του σημείου εισόδου της βελόνας, 3 εκατοστά πλαγίως της μέσης γραμμής. B: Προώθηση της βελόνας κάθετα προς το επίπεδο του δέρματος. Kentor M. *PeripHeral Nerve Blocks: A Color Atlas 2nd Edition, Lippincott & Wilkins.* [49]

Η λεβοβουπιβακαΐνη και η ροπιβακαΐνη είναι τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα τοπικά αναισθητικά για ΣΠΑ. Η χρήση νευρολυτικών ουσιών περιορίζεται αποκλειστικά με πόνο από καρκίνο τελικού σταδίου, ενώ τα κορτικοστεροειδή μερικές φορές χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με χρόνιο πόνο. Δεν υπάρχει αξιόπιστη σχέση μεταξύ του εύρους της εξάπλωσης και του όγκου του εγχυόμενου φαρμάκου. Τα τοπικά αναισθητικά συνήθως ακολουθούν την κρανιοεξουαλική οδό, αλλά μπορεί να βρεθούν και στον παρασπονδυλικό, ενδοπλεύριο ή επισκληρίδιο χώρο. Οι σύγχρονες προτάσεις βασίζονται στην κλινική εμπειρία, ραδιογραφικές μελέτες ή μελέτες πτωμάτων. Μία μόνη έγχυση των 15 ml τοπικού αναισθητικού παράγει σωματικό αποκλεισμό κατά μέσο όρο τριών δερμοτόμιων και συμπαθητικό αποκλεισμό πάνω από οκτώ δερμοτομιών. Για το λόγο αυτό, απαιτούνται πολλαπλές εγχύσεις 3-5 ml σε κάθε θωρακικό σπόνδυλο. Για συνεχείς εγχύσεις δεν υπάρχει κάποια καθορισμένη δοσολογία, όμως προτείνεται ένας ρυθμός 0.1 ml/kg.h για ενήλικες και 0.2 ml/kg.h για παιδιά.[50] Η προσθήκη οπιοειδών στα τοπικά αναισθητικά δεν επιφέρει κάποιο όφελος, όμως η κλονιδίνη σε δόση 1 µg/kg μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα και την διάρκεια της αναλγησίας. Όπως και με όλες τις υπόλοιπες τεχνικές αναλγησίας, ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να τιτλοποιείται με βάση το αποτέλεσμα και φροντίδα πρέπει να λαμβάνεται ώστε η δόση να μην υπερβαίνει τη μέγιστη.

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ [51][45]

- Ο ΠΣΑ είναι ευκολότερος στην μάθηση και στην εκτέλεση από την επισκληρίδιο αναισθησία.

- Η αναλγησία είναι συγκρίσιμη με τη θωρακική επισκληρίδιο, αναφορικά με ποσοστά επιτυχίας και αποτελεσματικότητας της αναλγησίας.
- Μπορεί να διενεργηθεί σε πλήρως αναισθητοποιημένους ασθενείς.
- Έχει μικρότερο ρίσκο νευρολογικών επιπλοκών συγκριτικά με τις περισσότερες υπόλοιπες περιοχικές αναισθησίες.
- Ο κίνδυνος υπότασης είναι μικρότερος διότι ο συμπαθητικός αποκλεισμός σπάνια είναι αμφίπλευρος.
- Δεν συμβαίνει κατακράτηση ούρων, σε αντίθεση με τις νευραξονικές τεχνικές.
- Υπάρχει λιγότερη νάρκωση, ναυτία, εμετός και δυσκοιλιότητα συγκριτικά με τεχνικές που βασίζονται στα οπιοειδή. Για το λόγο αυτό η εντερική διατροφή και η κινητοποίηση του ασθενούς επιτυγχάνονται γρηγορότερα.
- Συγκριτικά με ενδοπλευρικούς αποκλεισμούς, ο ΠΣΑ διαρκεί περισσότερο και είναι πιο έντονος, παρόλο που τα επίπεδα των τοπικών αναισθητικών στο πλάσμα είναι χαμηλότερα.
- Ο ΠΣΑ φαίνεται να μειώνει το χρόνιο πόνο μετά από χειρουργεία θώρακος και μαστού. Αυτό πιθανά είναι αποτέλεσμα έντονου αποκλεισμού τόσο συμπαθητικών όσο και σωματικών νεύρων, αποκλείοντας έτσι την ευαισθητοποίηση του κεντρικού νευρικού συστήματος.
- Η υποτροπή του όγκου μετά από χειρουργεία μαστού μπορεί ίσως να αποτρωπεί. [48] [52]
- Μειωμένη διεγχειρητική νοσηρότητα και μειωμένη νοσοκομειακή διαμονή μπορούν δυνητικά να σημαίνουν μειωμένο κόστος, αλλά αυτό δεν είναι εξακριβωμένο.

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι παρόλα τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει αυτή η μέθοδος, δεν έχει βρεθεί να υπάρχει καταληκτικό συμπέρασμα από μέτα-ανάλυση για την υπεροχή της στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου συγκριτικά με άλλες μεθόδους, λόγω μεγάλης ετερογένειας των αποτελεσμάτων. [53] Μικρότερες μελέτες έχουν δείξει παρόμοια αποτελεσματικότητα ανάμεσα στον παρασπονδυλικό αποκλεισμό και την επισκληρίδιο χορήγηση, με τον παρασπονδυλικό αποκλεισμό να έχει καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. [54]

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Το συνολικό ποσοστό αναφερόμενων επιπλοκών του ΠΣΑ είναι μεταξύ 2.6 και 5%. Ωστόσο, ο κίνδυνος μακροχρόνιας νοσηρότητας είναι εξαιρετικά χαμηλός. Καμία θνητότητα δεν έχει αναφερθεί. Τα ποσοστά αποτυχίας σε έμπειρους αναισθησιολόγους κυμαίνονται μεταξύ 6.8 και 10%, ποσοστά συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα της επισκληριδίου αναλγησίας. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν υπόταση (4.6%), αγγειακή παρακέντηση (3.8%), πλευρική παρακέντηση (1.1%) και

πνευμοθώρακα (0.5%). Η ακούσια πλευρική παρακέντηση ενδέχεται να μην αναγνωριστεί, καθώς θα προκύψει ένας σύντομος αλλά αποτελεσματικός ενδοπλευρικός αποκλεισμός. Ο πνευμοθώρακας σπάνια ακολουθεί την πλευρική παρακέντηση και, όταν συμβαίνει, είναι μικρός και μπορεί να διαχειριστεί συντηρητικά.

Το μπλοκ είναι απλό στην εκτέλεση, ειδικά με υπερηχογραφική καθοδήγηση, η οποία μειώνει το χρόνο ολοκλήρωσής του. Ο ΠΣΑ έχει σχετικά λίγες επιπλοκές και συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με την επισκληρίδιο αναλγησία στην ενήλικη θωρακοχειρουργική.[51] Πλεονεκτήματα του ΠΣΑ είναι ο μονομερής αποκλεισμός και ο περιορισμός των αιμοδυναμικών αλλαγών (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης) και της αντίδρασης στο στρες που προκύπτει από ένα διμερές συμπαθητικό μπλοκ. Ο ΠΣΑ παρέχει έναν πληρέστερο σωματοαισθητικό αποκλεισμό σε σχέση με την επισκληρίδιο αναισθησία χωρίς τον κίνδυνο ακούσιας βλάβης του νωτιαίου μυελού.[55] Θεωρητικά αυτό επιτρέπει να χρησιμοποιούνται υψηλότερες δόσεις τοπικού αναισθητικού με μικρότερο κίνδυνο. Σε ενήλικες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) έχουν δείξει ότι ο ΠΣΑ έχει ως αποτέλεσμα μια παρατεταμένη περίοδο στοχευμένης αναλγησίας και μειωμένο κίνδυνο μετεγχειρητικής ναυτίας, εμέτου και επιπλοκών.[51]

Η πλειοψηφία των στοιχείων για τον ΠΣΑ δείχνει την αποτελεσματικότητά του σε σύγκριση με την επισκληρίδιο αναλγησία για τη θωρακική χειρουργική και για επεμβάσεις ανοικτής χολοκυστεκτομής.[56] Ο ΠΣΑ έχει προταθεί και για άλλες λιγότερο επώδυνες χειρουργικές επεμβάσεις, όπως για αποκατάσταση της βουβωνικής κήλης και για σκληροειδεκτομή, όπου συνήθως δεν τίθεται ζήτημα επισκληριδίου.[57] Για αυτές τις επεμβάσεις κάτω κοιλίας, ωστόσο, το ΠΣΑ θεωρείται περισσότερο επεμβατικό από τις συνήθεις εναλλακτικές λύσεις, όπως την τοπική αναισθησία με διήθηση. [45]

ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ

Ο παρασπονδυλικός αποκλεισμός, όπως και άλλοι κεντρικοί και περιφερικοί αποκλεισμοί, έχει καταστήσει δυνατή την μετεγχειρητική αναλγησία μέσω αντλίας συνεχούς έγχυσης. Το γεγονός αυτό έχει προσφέρει το όφελος παρατεταμένης αναλγησίας με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, αυξημένη ικανοποίηση των ασθενών και ταχεία ανάκαμψη από τις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Βέβαια, είναι πολύ σημαντικό, προκειμένου να εξασφαλιστεί η συνεργασία του ασθενούς και η συμμόρφωσή του, να λάβει κατάλληλη εκπαίδευση και πληροφόρηση μετά την τοποθέτηση του καθετήρα. [58]

Απόλυτες αντενδείξεις της συνεχούς έγχυσης είναι η έλλειψη συγκατάθεσης του ασθενούς. Σχετικές αντενδείξεις είναι η αντιπηκτική θεραπεία, αιμορραγικές διαταραχές, μόλυνση στο σημείο εισόδου,

μηνιγγίτιδα, σηψαιμία ή αλλεργία στο αναισθητικό. Οι επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν είναι παρόμοιες με αυτές του παρασπονδυλικού αποκλεισμού μεμονωμένης δόσης και το νοσηλευτικό προσωπικό πρέπει να είναι εκπαιδευμένο να τις εντοπίζει. [58]

ΚΛΙΜΑΚΑ ASA

Η Αμερικανική Αναισθησιολογική Εταιρεία (American Society of Anesthesiologists - ASA) καθιέρωσε ένα βαθμολόγιο με στόχο να περιγραφεί με απλότητα το κατά πόσο ένα άτομο που πρόκειται να υποβληθεί σε επέμβαση είναι υγιές. Αυτή η περιγραφή της φυσικής κατάστασης είναι χρήσιμη για την επικοινωνία μεταξύ των θεραπόντων ιατρών και για την ευκολότερη καταγραφή ή τις στατιστικές μελέτες. Οι κατηγορίες είναι οι ακόλουθες [59]:

ASA 1: Φυσιολογικό, υγιές άτομο. Δεν έχει κάποια οργανική ή ψυχική διαταραχή. Πρόκειται για υγιές άτομο που αντέχει σε άσκηση. (Εξαιρούνται τα πολύ νέα άτομα και οι ηλικιωμένοι).

ASA 2: Ασθενείς με μέτρια συστηματική νόσο. Δεν υπάρχει λειτουργική παρεμπόδιση. Τα άτομα σ' αυτή την κατηγορία έχουν μία καλά ρυθμισμένη πάθηση ενός συστήματος του οργανισμού τους. Καλά ρυθμισμένη υπέρταση ή σακχαρώδης διαβήτης χωρίς συστηματικές επιδράσεις, καπνιστές χωρίς αποφρακτική πνευμονοπάθεια, μέτρια παχυσαρκία, εγκυμοσύνη.

ASA 3: Ασθενείς με σοβαρή συστηματική νόσο και περιορισμό της λειτουργικότητάς τους. Υπάρχει μία ελεγχόμενη νόσος περισσότερων του ενός συστημάτων του οργανισμού ή ενός μεγάλου συστήματος. Δεν υπάρχει άμεση απειλή για τη ζωή. Ελεγχόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σταθερή στηθάγχη, παλαιό έμφραγμα, όχι καλά ελεγχόμενη υπέρταση, νοσηρή παχυσαρκία, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, νόσος με βρογχόσπασμο και διαλείποντα συμπτώματα.

ASA 4: Είναι ασθενείς με βαρεία συστηματική νόσο που αποτελεί μία σταθερή απειλή για τη ζωή. Τουλάχιστον μία σοβαρή ασθένεια που δεν ελέγχεται καλά ή βρίσκεται στο τελικό στάδιο της. Πιθανός ο κίνδυνος θανάτου, ασταθής στηθάγχη, συμπτωματική χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατο-νεφρική ανεπάρκεια.

ASA 5: Ασθενείς σε προθανάτια κατάσταση που δεν αναμένεται να επιζήσουν την επέμβαση. Δεν αναμένεται να επιζήσουν περισσότερο από 24 ώρες χωρίς επέμβαση. Άμεσος κίνδυνος θανάτου, πολυοργανική ανεπάρκεια, σηπτικό σύνδρομο με αιμοδυναμική αστάθεια, υποθερμία, μη ελεγχόμενη διαταραχή πηκτικότητας.

ASA 6: Εγκεφαλικά νεκρός ασθενής που τα όργανα του αφαιρούνται για να δωρηθούν.

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς μέχρι ASA 4.

Γ. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Τίτλος: «Φαρμακοκινητική της ροπιβακαΐνης σε συνεχή ετερόπλευρο θωρακικό παρασπονδυλικό αποκλεισμό σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις»

ΣΚΟΠΟΣ

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η φαρμακοκινητική της ροπιβακαΐνης σε θωρακικό παρασπονδυλικό αποκλεισμό (ΘΠΑ) τόσο μετά από μία εφάπαξ χορήγηση στην αρχή της επέμβασης όσο και μετά από συνεχή χορήγηση που εφαρμόζεται στο τέλος της επέμβασης, προκειμένου να επιτευχθεί μετεγχειρητική αναλγησία για 3 μετεγχειρητικές ημέρες σε ενήλικες ασθενείς μετά από επεμβάσεις θωρακοτομής. Το πρωτόκολλο αυτό πραγματοποιείται με τη συνεργασία της Β΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Αναισθησιολογίας του ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» και του Εργαστηρίου Βιοφαρμακευτικής-Φαρμακοκινητικής του Τμήματος Φαρμακευτικής, Ε.Κ.Π.Α, και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για προοπτική κλινικοεργαστηριακή μελέτη, στην οποία οι ασθενείς ενημερώνονται με κατάλληλο έντυπο συγκατάθεσης.

Στη μελέτη συμπεριλαμβάνονται ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών, ASA I-III, που πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη θωρακοχειρουργική επέμβαση (με ανοικτή θωρακοτομή) υπό συνδυασμένη γενική και περιοχική αναισθησία. Η τεχνική της περιοχικής αναισθησίας που θα εφαρμοστεί είναι ο υπερηχογραφικά καθοδηγούμενος ετερόπλευρος θωρακικός παρασπονδυλικός αποκλεισμός στην πλευρά της επέμβασης.

Προεγχειρητικά λαμβάνεται εργαστηριακός έλεγχος που περιλαμβάνει επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, λευκωματίνης, ηπατικών ενζύμων, aPTT, PT, INR καθώς και αριθμό αιμοπεταλίων, επίπεδα αιμοτοκρίτη και αιμοσφαιρίνης.

Πριν την εφαρμογή της περιοχικής τεχνικής χορηγείται γενική αναισθησία. Οι ασθενείς λαμβάνουν το ίδιο πρωτόκολλο γενικής αναισθησίας. Η εισαγωγή στην αναισθησία πραγματοποιείται με προποφόλη και χορήγηση ροκουρόνιου για την ενδοτραχειακή διασωλήνωση ενώ η διατήρησή της γίνεται με σεβοφλουράνιο. Διεγχειρητικά οι ασθενείς λαμβάνουν φεντανύλη 2-3γ/kg και μορφίνη 5 mg ενδοφλέβια. Τέλος, εφαρμόζεται η απαιτούμενη παρακολούθηση η οποία εμπεριέχει παρακολούθηση του κορεσμού οξυγόνου SPO_2 , της αρτηριακής πίεσης (BP), της καρδιακής συχνότητας (HR), της διούρησης και του αρτηριακού pH. Στους ασθενείς τοποθετούνται 2 φλεβικές γραμμές: μία περιφερική και μία κεντρική φλεβική γραμμή.

Τεχνική ΘΠΑ

Ο θωρακικός παρασπονδυλικός αποκλεισμός εφαρμόζεται υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση στην πλευρά της επέμβασης αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και τη διασωλήνωση του ασθενούς, με τον ασθενή σε πλάγια θέση στο T5 ή T6 ή T7 θωρακικό επίπεδο (καταγράφεται η ώρα και το επίπεδο). Χρησιμοποιείται βελόνα Tuohy 17G και ο καθετήρας προωθείται 5 cm πέραν από το σημείο αιχμής της βελόνης.

Δοσολογικό σχήμα ροπιβακαΐνης

Αρχικά, μετά την τοποθέτηση του καθετήρα και του ελέγχου του, χορηγείται ροπιβακαΐνη 0.5% μέσω του καθετήρα σε εφάπαξ δόση των 25 ml, πριν την έναρξη της επέμβασης.

Στο τέλος της επέμβασης, και μετά την αφύπνιση και την αποδιασωλήνωση του ασθενούς ξεκινά η συνεχής έγχυση της ροπιβακαΐνης 0.2% στον καθετήρα με αντλία με σταθερό ρυθμό έγχυσης 14 ml/h για τις πρώτες 3 μετεγχειρητικές ημέρες.

Μετεγχειρητικά

Η περίοδος παρακολούθησης είναι οι πρώτες 3 μετεγχειρητικές ημέρες.

Η αξιολόγηση του μετεγχειρητικού πόνου γίνεται στην ηρεμία και την κίνηση με την Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analogue Scale, VAS: 0-10), σύμφωνα με της οποία το ελάχιστο σκορ ορίζεται ως 0= «απουσία πόνου» και το μέγιστο 10 = «ο χειρότερος δυνατός πόνος» στις 24, 48 και 72 ώρες μετά την έναρξη της συνεχούς έγχυσης της ροπιβακαΐνης.

Η μετεγχειρητική αναλγησία των ασθενών περιλαμβάνει πέραν του συνεχούς ΘΠΑ και τη συστηματική χορήγηση παρακεταμόλης (1 gr X 4 iv) και Τραμαδόλη (100 mg x 3 iv), εφόσον οι ασθενείς αναφέρουν πόνο.

Σε $VAS \geq 4-5$ σαν φάρμακο διάσωσης χορηγούνται οπιοειδή (μορφίνη 2,5-5mg ΥΔ, max 6 δόσεις/ημέρα) και καταγράφεται στο διάγραμμα μετεγχειρητικής αναλγησίας η ώρα χορήγησης και η χορηγούμενη δόση της ΥΔ μορφίνης και η συνολική ημερήσια κατανάλωση. Εάν παρόλα αυτά δεν ελέγχεται ικανοποιητικά ο πόνος, τότε εφαρμόζεται το πρωτόκολλο Patient Controlled Anesthesia με μορφίνη, κατά το οποίο ο ασθενής μόνος του ρυθμίζει την ποσότητα της μορφίνης που του χορηγείται ανάλογα με τον πόνο.

Καταγραφές

Προεγχειρητικά καταγράφονται:

- το φύλλο, η ηλικία, το βάρος σώματος (ΒΣ), το ύψος, η κατηγορία κατά ASA και οι συνυπάρχουσες παθήσεις του ασθενούς.

- ο εργαστηριακός έλεγχος (ουρία, κρεατινίνη, λευκωματίνη, ηπατικά ένζυμα, aPTT, PT, INR, PLT, Ht, Hb)

Διεγχειρητικά καταγράφονται:

- η ημερομηνία
- το είδος της επέμβασης
- η έναρξή και το τέλος της επέμβασης
- η ώρα χορήγησης της εφάπαξ δόσης ροπιβακαΐνης
- το είδος και όγκος των υγρών που χορηγήθηκαν, η μετάγγιση αίματος ή παραγώγων αυτού
- το αρτηριακό pH
- οι αιμοδυναμικοί παράμετροι
- η χρήση αγγειοσπαστικών (φάρμακο, δόση)
- η διούρηση
- Ht, Hb
- η ώρα αφύπνισης του ασθενούς
- η ώρα έναρξης της συνεχούς έγχυσης της ροπιβακαΐνης

Μετεγχειρητικά καταγράφονται:

- οι αιμοδυναμικοί παράμετροι
- το αρτηριακό pH
- τα VAS scores
- πιθανά σημεία τοξικότητας των TA
- πιθανές επιπλοκές της επέμβασης
- πιθανές επιπλοκές που συνδέονται με την τοποθέτηση του καθετήρα
- Χορήγηση μορφίνης ΥΔ (ώρα χορήγησης, δόση, συνολική δόση) και εάν χρησιμοποιήθηκε PCA (συνολική δόση μορφίνης)

Επιπλέον, καταγράφεται μετεγχειρητικά ο εργαστηριακός έλεγχος για την 1^η μετεγχειρητική ημέρα).

Μέτρηση των επιπέδων της ροπιβακαΐνης

Η μέτρηση των επιπέδων της ροπιβακαΐνης γίνεται τόσο σε αρτηριακό αίμα όσο και σε φλεβικό στις παρακάτω χρονικές στιγμές:

- Αρτηριακό αίμα:

Αρχικά πριν από την εφαρμογή του TPV λαμβάνεται ένα δείγμα σαν baseline value και στη συνέχεια κατά τη διάρκεια του χειρουργείου (θεωρώντας ως χρόνο 'μηδέν' την στιγμή έναρξης της χορήγησης εφάπαξ δόσης) : 5, 7.5, 10, 15, 20 (λεπτά) και στο τέλος του χειρουργείου.

Μετά το πέρας του χειρουργείου (θεωρώντας ως χρόνο 'μηδέν' την στιγμή έναρξης της συνεχούς έγχυσης): 2.5, 7.5, 15, 30, 60 (λεπτά) και εν συνεχεία 24, 48, 72 (ώρες).

Από τα δείγματα που λαμβάνονται από την αρτηριακή γραμμή αρχικά αφαιρούμε 3 ml (που τα επαναχορηγούμε στον ασθενή από τη φλεβική γραμμή) και σαν δείγμα παίρνουμε τα επόμενα 2,5 ml.

- **Φλεβικό αίμα:**

Αρχικά πριν από την εφαρμογή του TPV λαμβάνεται ένα δείγμα αίματος σαν baseline value και στη συνέχεια κατά τη διάρκεια του χειρουργείου (θεωρώντας ως χρόνο 'μηδέν' την στιγμή έναρξης της χορήγησης εφάπαξ δόσης) : 1, 5, 7.5, 10, 15, 20, 40, 60 (λεπτά) και στο τέλος του χειρουργείου.

Μετά το πέρας του χειρουργείου (θεωρώντας ως χρόνο 'μηδέν' την στιγμή έναρξης της συνεχούς έγχυσης): 2.5, 10, 15, 30, 60 (λεπτά) και εν συνεχεία 2, 6, 24, 48, 72 (ώρες).

Για τα δείγματα που λαμβάνονται από την κεντρική φλεβική γραμμή, αρχικά αφαιρούνται 3 ml (που επαναχορηγούνται στον ασθενή από τη δεύτερη φλεβική γραμμή) και σαν δείγμα λαμβάνονται τα επόμενα 2,5 ml.

Τα δείγματα αίματος (2,5 ml) αφού τοποθετηθούν σε σωληνάριο με αντιπηκτικό EDTA, φυγοκεντρούνται (χρόνος 10 min και speed 1500) μέσα στα επόμενα 10-30 min και παραλαμβάνεται το πλάσμα (1 ml). Τα δείγματα πλάσματος φυλάσσονται σε θερμοκρασία -70°C μέχρι την ανάλυση τους.

Κριτήρια αποκλεισμού

1. άρνηση ασθενούς να συμμετάσχει στη μελέτη σε οποιαδήποτε φάση αυτής.
2. ηλικία < 18 ετών.
3. κακοήθης παχυσαρκία, κυφοσκλίωση ή προηγούμενη θωρακοτομή στην περιοχή εφαρμογής του ΘΠΑ
4. λοίμωξη στην περιοχή εφαρμογής του ΘΠΑ
5. εμπύημα
6. σοβαρή αλλεργία σε οποιοδήποτε φάρμακο της μελέτης
7. σοβαρή καρδιολογική, ηπατική ή άλλη συστηματική νόσος (ασθενείς ASA IV, V)
8. υπολευκωματιναιμία
9. επείγουσες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις
10. επανεπέμβαση την περίοδο των 4 ημερών της παρακολούθησης

Ακολουθεί δείγμα της φόρμας του ασθενούς που συμπληρώθηκε για κάθε ασθενή:

ΦΟΡΜΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Προεγχειρητικά

ΑΜ:..... Όνομα ασθενούς

Φύλλο Ηλικία..... ετών ΒΣ..... Kg Ύψος.....cm ASA.....

Συνυπάρχουσες παθήσεις

Ουρία..... Κρεατινίνη..... Λευκωματίνη..... SGOT.....

SGPT..... γGT..... aPTT PT.....

INR..... PLT..... Ht..... Hb.....

Διεγχειρητικά

Ημερομηνία Είδος επέμβασης

Αναισθ/γος Χειρουργός

Ώρα έναρξης χειρουργείου Ώρα λήξης χειρουργείου

Διάστημα ΘΠΑ: T5 ή T6 ή T7

Ώρα χορήγησης bolus ροπιβακαΐνης

Ώρα αφύπνισης & αποδιασωλήνωσης του ασθενούς.....

Ώρα έναρξης συνεχούς χορήγησης ροπιβακαΐνης.....

Διεγχειρητικά* (min)	Baseline	Τέλος χειρουργείου
Ht/ Hb		
Αρτηριακό pH		
Υγρά (είδος/όγκος)		
Αίμα /παράγωγα		
NIBP (ΣΑΠ/ΔΑΠ)		
ΚΣ		
Διούρηση		
Αγγειοσυσπαστικά (φάρμακο/mean dose)		

- *Από την εφάπαξ χορήγηση της ροπιβακαΐνης, baseline: αμέσως πριν το ΘΠΑ

Μετεγχειρητικά

1° μετεγχειρητικό 24ωρο

Ουρία..... Κρεατινίνη..... Λευκωματίνη.....

SGOT..... SGPT..... γGT.....

aPTT PT..... INR.....
 PLT..... Ht..... Hb.....

Μετεγχειρητικά (ώρες)*	24*	48*	72*
VAS στην ηρεμία			
VAS στην κίνηση			
NIBP (ΣΑΠ/ΔΑΠ)			
ΚΣ			
Αρτηριακό pH			
Διούρηση			
Χειρουργικές επιπλοκές			
Επιπλοκές καθετήρα ΣΘΠΑ			
Σημεία νευροτοξικότητας			
Σημεία καρδιοτοξικότητας			
Ώρα 1 ^{ης} χορήγησης rescue ΥΔ μορφίνης & δόση (mg) που χορηγήθηκε & Συνολική ημερήσια δόση μορφίνης			
Συνολική ημερήσια δόση Τραμαδόλης (mg)			

- *Από την έναρξη της συνεχούς έγχυσης ροπιβακαΐνης.

Εάν εφαρμόσθηκε και PCA –μορφίνη, τότε καταγράφεται αντίστοιχα η ώρα έναρξης της αντλίας και η συνολική ημερήσια κατανάλωση μορφίνης.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα

Επίπεδα ροπιβακαΐνης στο αρτηριακό αίμα μετά από την εφάπαξ χορήγηση							
Διεγχειρητικά (min)	Baseline	5	7,5	10	15	20	Τέλος επέμβασης
Επίπεδα ροπιβακαΐνης							

Επίπεδα ροπιβακαΐνης στο αρτηριακό αίμα μετά από την έναρξη της συνεχούς έγχυσης

Μετεγχειρητικά	2,5	7,5	15	30	60	24	48	72
	(min)	(min)	(min)	(min)	(min)	(ώρες)	(ώρες)	(ώρες)
Επίπεδα ροπιβακαΐνης								

Επίπεδα ροπιβακαΐνης στο φλεβικό αίμα μετά από την εφάπαξ χορήγηση

Διεγχειρητικά (min)	Baseline	1	5	7,5	10	15	20	40	60	Τέλος επέμβασης
Επίπεδα ροπιβακαΐνης										

Επίπεδα ροπιβακαΐνης στο φλεβικό αίμα μετά από την έναρξη της συνεχούς έγχυσης (I)

Μετεγχειρητικά (min)	2,5	10	15	30	60
Επίπεδα ροπιβακαΐνης					

Επίπεδα ροπιβακαΐνης στο φλεβικό αίμα μετά από την έναρξη της συνεχούς έγχυσης (II)

Μετεγχειρητικά (ώρες)	2	6	24	48	72
Επίπεδα ροπιβακαΐνης					

Δ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Μέθοδος προσδιορισμού ροπιβακαΐνης σε πλάσμα αίματος με HPLC (Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης)

1. Οργανολογία:

Σύστημα υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης αποτελούμενο από αυτόματο δειγματολήπτη SIL-HTc, αντλία LC-20AD και ανιχνευτή PDA SPD-M20A ρυθμισμένο στα 210 nm.

2. Αναλυτική μέθοδος:

Ο προσδιορισμός των επιπέδων της ροπιβακαΐνης σε δείγματα αίματος (**sample volume 500μl**) γίνεται με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Μετά από μελέτη της βιβλιογραφίας [60][61][62][25] και λαμβάνοντας υπόψιν την οργανολογία του εργαστηρίου φαρμακοκινητικής, η μέθοδος προετοιμασίας των δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκε ήταν η μέθοδος των Qin WW et al «Simultaneous determination of procaine, lidocaine, ropivacaine, tetracaine and bupivacaine in human plasma by high-performance liquid chromatography» [25] με εσωτερικό πρότυπο την βουπιβακαΐνη και στήλη C8 (150cm x 4,6mm ID, 5μm) σύμφωνα με την μέθοδο ανάλυσης των Gaudreault et al[60].

3. Υλικά και συνθήκες:

- Στήλη HPLC: Στήλη YMC-Pack Pro C8 (150cm x 4,6mm ID, 5μm)

Αντιδραστήρια και χημικές ουσίες:

- Ακετονιτρίλιο, βαθμού καθαρότητας HPLC
- Μεθανόλη, βαθμού καθαρότητας HPLC
- Νερό, βαθμού καθαρότητας HPLC
- Θείωδες νάτριο
- Υδροξείδιο του νατρίου 1M (NaOH)
- Υδατικό διάλυμα πυκνού θειικού οξέος
- Διάλυμα διαιθυλαιθέρα
- Πρότυπο μεθανολικό διάλυμα ροπιβακαΐνης συγκέντρωσης 500 μg/ml, από το οποίο φτιάχνονται τα πρότυπα διαλύματα μικρότερων συγκεντρώσεων με κατάλληλες αραιώσεις.
- Πρότυπο μεθανολικό διάλυμα βουπιβακαΐνης συγκέντρωσης 500 μg/ml, από το οποίο φτιάχνονται τα πρότυπα διαλύματα μικρότερων συγκεντρώσεων.

Διαλύματα:

- Διάλυμα μεθανόλης-νερού σε αναλογία ανάμιξης 50:50 το οποίο χρησιμοποιείται για την αραιώση των διαλυμάτων εργασίας του αναλύτη και του εσωτερικού προτύπου καθώς και στην ανασύσταση των δειγμάτων μετά από πλήρη ξήρανση.
- Διάλυμα εκχύλισης διαιθυλαιθέρα.
- Μίγμα κινητής φάσης: Ρυθμιστικό διάλυμα θειώδων (70 mmol/L pH 3.1)/ Ακετονιτριλίου.

Κινητή φάση:

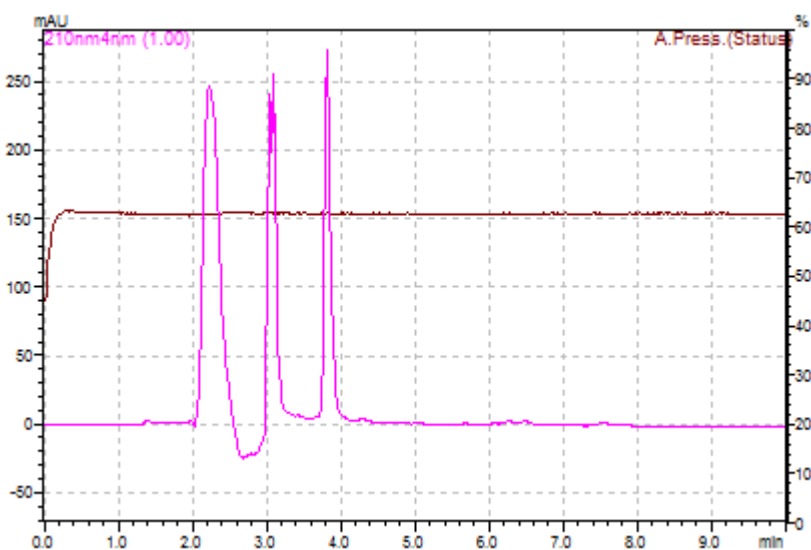
Παρασκευάζεται καθημερινά υδατικό διάλυμα θειώδους νατρίου (Na_2SO_4) 0,07M και στη συνέχεια ρυθμίζεται το pH του στην τιμή 3.1 με προσθήκη πυκνού θειικού οξέος. Κατόπιν αναμιγνύεται με ακετονιτρίλιο σε αναλογία 70/30. Στη συνέχεια, η κινητή φάση διηθείται υπό κενό με μικροπορώδες φίλτρο (Millipore) 0.45 μm για την απομάκρυνση τυχόν σωματιδίων σκόνης, αιωρούμενων σωματιδίων και αέρα και απερώνεται στους υπερήχους.

4. Ταχύτητα ροής και βρόγχος:

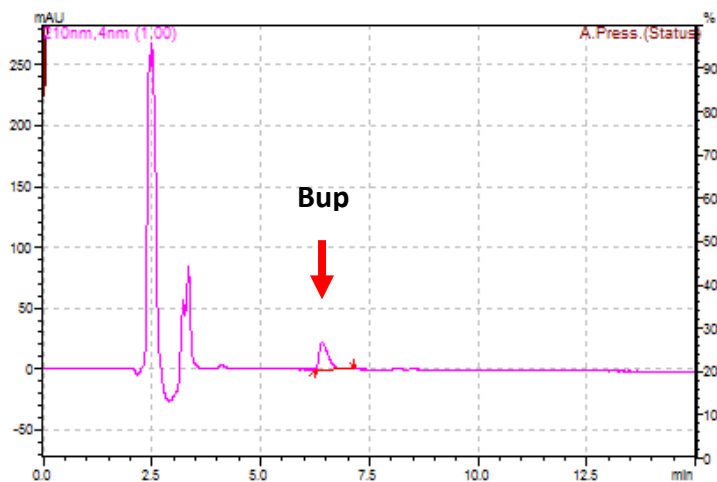
Η ταχύτητα ροής της κινητής φάσης κατά τη διάρκεια του χρωματογραφικού προσδιορισμού είναι 0.8 ml/min, ενώ ο βρόγχος που χρησιμοποιείται είναι χωρητικότητας όγκου 20 ml.

5. Ανίχνευτής:

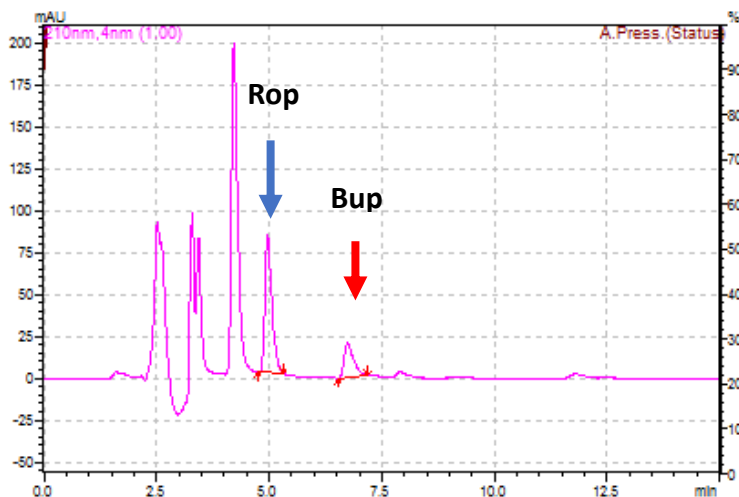
Η ανίχνευση των τοπικών αναισθητικών (ροπιβακαΐνη και βουπιβακαΐνη) γίνεται με ανίχνευτή υπεριώδους. Το μήκος κύματος θα είναι 210 nm. Ενδεικτικά παρατίθενται χρωματογραφήματα πλάσματος χωρίς τον αναλύτη και το εσωτερικό πρότυπο, μόνο με το εσωτερικό πρότυπο, από την καμπύλη αναφοράς και από δείγμα ασθενούς. (Εικόνες Δ1-Δ4)



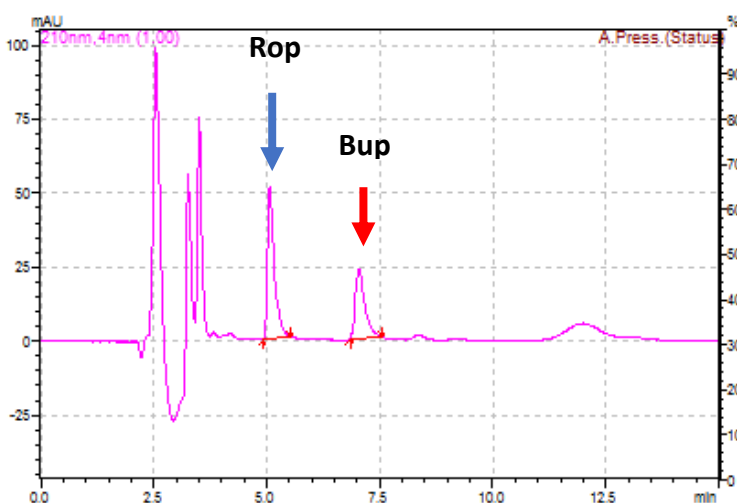
Εικόνα Δ1: Χρωματογράφημα πλάσματος χωρίς ροπιβακαΐνη και βουπιβακαΐνη (Blank).



Εικόνα Δ2: Χρωματογράφημα από ανάλυση πλάσματος που περιείχε μόνο εσωτερικό πρότυπο (βουπιβακαΐνη, κορυφή στα 6.8 λεπτά).



Εικόνα Δ3: Χρωματογράφημα που προέκυψε μετά από ανάλυση δείγματος της καμπύλης αναφοράς. Ο αναλύτης (ροπιβακαΐνη διακρίνεται περίπου στα 5 λεπτά, ενώ το εσωτερικό πρότυπο (βουπιβακαΐνη) στα 6.8 λεπτά.



Εικόνα Δ4: Χρωματογράφημα από ανάλυση πλάσματος ασθενούς. Ο αναλύτης (ροπιβακαΐνη διακρίνεται περίπου στα 5 λεπτά, ενώ το εσωτερικό πρότυπο (βουπιβακαΐνη) στα 6.8 λεπτά.

Παρασκευή διαλυμάτων

Ο υπολογισμός των συγκεντρώσεων ροπιβακαΐνης στα δείγματα των ασθενών γίνεται με βάση καμπύλη αναφοράς, η οποία παρασκευάζεται κάθε εργαστηριακή ημέρα. Για την καμπύλη αναφοράς είναι απαραίτητη η παρασκευή διαλυμάτων παρακαταθήκης (Stock) και διαλυμάτων εργασίας (Standard).

Διάλυμα παρακαταθήκης ροπιβακαΐνης (Stock Solution)

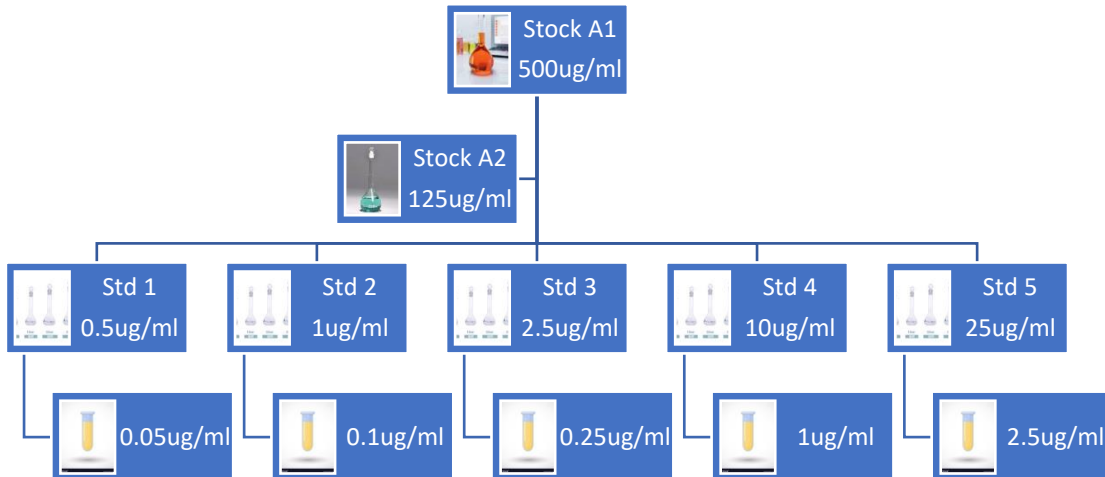
Για την παρασκευή του πιο πάνω διαλύματος ακολουθηθούν τα παρακάτω βήματα: ζύγιση 0,01g πρότυπης ουσίας, ροπιβακαΐνης, παραλαβή της με μικρό όγκο μεθανόλης σε ογκομετρική φιάλη χωρητικότητας όγκου 20 mL και συμπλήρωση μέχρι την χαραγή με μεθανόλη (διάλυμα παρακαταθήκης ροπιβακαΐνης, stock A). Στη συνέχεια ακολουθεί έντονη ανακίνηση με συσκευή περιδίνησης (vortex) και προσεκτική μεταφορά του σε ειδικό σκεύος, ανθεκτικό σε ακραίες θερμοκρασίες φύλαξης. Το μεθανολικό διάλυμα της ροπιβακαΐνης (stock A) αποθηκεύεται σε θερμοκρασία -70 °C.

Διάλυμα παρακαταθήκης βουπιβακαΐνης (Stock Solution)

Για την παρασκευή του πιο πάνω διαλύματος ακολουθούνται τα παρακάτω βήματα: ζύγιση 0,01g εσωτερικού προτύπου (βουπιβακαΐνης), παραλαβή του με μικρό όγκο μεθανόλης σε ογκομετρική φιάλη χωρητικότητας όγκου 20 mL και συμπλήρωση μέχρι τη χαραγή με μεθανόλη (διάλυμα παρακαταθήκης βουπιβακαΐνης, stock B). Ακολουθεί έντονη ανακίνηση της (vortex) και προσεκτική μεταφορά του σε ειδικό σκεύος, ανθεκτικό σε ακραίες θερμοκρασίες φύλαξης. Το μεθανολικό διάλυμα της βουπιβακαΐνης (stock B) αποθηκεύεται σε θερμοκρασία -70 °C.

Παρασκευή διαλυμάτων εργασίας (Standard Solutions)

Ο διαλύτης των διαλυμάτων εργασίας είναι μεθανόλη – νερό σε αναλογία 1:1 όμως το διάλυμα παρακαταθήκης είναι μεθανολικό λόγω σταθερότητας. Για το λόγο αυτό λαμβάνεται 1 mL διαλύματος και αραιώνεται με την προσθήκη 1 mL νερού σε δοκιμαστικό σωλήνα, γίνεται vortex και το διάλυμα που προκύπτει έχει συγκέντρωση 500 µg/mL (Διάλυμα A1). Το διάλυμα αυτό υποβάλλεται σε περαιτέρω αραιώση μέχρι τελικής συγκέντρωσης 125 µg/mL (Διάλυμα A2). Από το διάλυμα αυτό πραγματοποιούνται 6 διαδοχικές αραιώσεις με προσθήκη πέντε διαφορετικών ποσοτήτων (20 µL, 40 µL, 100 µL, 400 µL και 1 mL) σε ογκομετρικές φιάλες χωρητικότητας 5 mL και αραιώση με μεθανόλη – νερό 1:1 μέχρι τη χαραγή. Από κάθε ένα από αυτά τα διαλύματα εργασίας γίνεται spike 50 µL στο πλάσμα. Ακολουθεί σχηματική απεικόνιση των διαδοχικών αραιώσεων που πραγματοποιήθηκαν (Εικόνα Δ5).

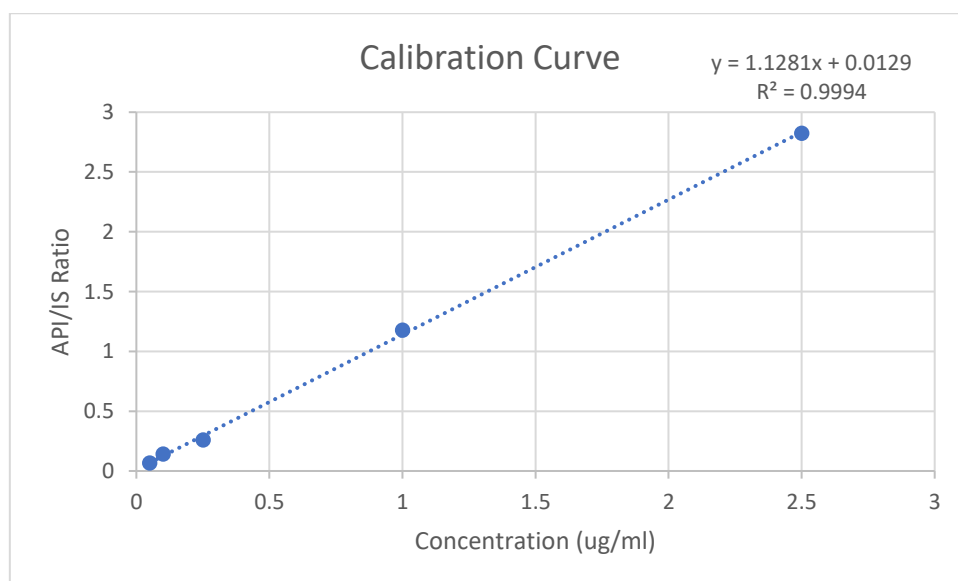


Εικόνα Δ5: Αναπαράσταση των διαδοχικών αραιώσεων που πραγματοποιούνται για την παρασκευή των διαλυμάτων που συμμετείχαν στην καμπύλη αναφοράς.

Για την παρασκευή διαλύματος εργασίας εσωτερικού προτύπου προστίθεται από το αντίστοιχο μεθανολικό διάλυμα παρακαταθήκης (stock B) όγκος 50 mL μαζί με 50 mL νερό και γίνεται αραιώση σε ογκομετρική φιάλη των 5 mL μέχρι τη χαραγή με διάλυμα μεθανόλης – νερού 1:1. Προκύπτει το Διάλυμα B1. Από το διάλυμα B1 γίνονται spike 100 μL στο πλάσμα.

Τα διαλύματα αυτά δεν αποθηκεύονται αλλά παρασκευάζονται κάθε μέρα.

Ενδεικτικά παρατίθεται στην εικόνα Δ6 μία καμπύλη αναφοράς που προέκυψε από διαλύματα συγκέντρωσης 0.5, 1, 2.5, 10 και 25 ug/ml.



Εικόνα Δ6: Καμπύλη αναφοράς και εξίσωση της βέλτιστης ευθείας.

Επειδή χρησιμοποιήθηκε τροποποιημένη μέθοδος ανάλυσης, κρίθηκε σκόπιμο να γίνει επικύρωση της μεθόδου για να επιβεβαιωθεί η αξιοπιστία της. Η διαδικασία αυτή εμπεριέλαβε ελέγχους γραμμικότητας (linearity), πιστότητας/ακρίβειας (precision) και επαναληψιμότητας (repeatability).

Για τον σκοπό αυτό, έγινε παρασκευή διαδοχικών καμπυλων αναφοράς, τόσο κατά τη διάρκεια της ίδιας εργαστηριακής ημέρας (intra-day), όσο και σε διαδοχικές εργαστηριακές ημέρες (inter-day). Από κάθε καμπύλη αναφοράς λήφθηκε η κλίση (slope) και η τομή (intercept) της ευθείας και υπολογίσθηκαν οι αντίστοιχοι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις. Κάθε καμπύλη αναφοράς περιλαμβάνει ένα λευκό δείγμα και ένα δείγμα μόνο με εσωτερικό πρότυπο. Στις παρακάτω Εικόνες Δ7 και Δ8 αναγράφονται αναλυτικά τα δεδομένα από τον έλεγχο γραμμικότητας.

<i>Regression Statistics</i>				
Multiple R	0.999563299			
R Square	0.99912679			
Adjusted R Square	0.999078278			
Standard Error	0.035805784			
Observations	20			

	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>
Intercept	0.021888552	0.010470513
Slope	1.241470041	0.008650658

ANOVA					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	26.40466	26.40466	20595.59	5.477E-29
Residual	18	0.023077	0.001282		
Total	19	26.42774			

Εικόνα Δ7: Αποτελέσματα διαδικασίας παλινδρόμησης για τον έλεγχο γραμμικότητας την ίδια εργαστηριακή ημέρα (Intra-day linearity).

<i>Regression Statistics</i>				
Multiple R	0.98810249			
R Square	0.97634653			
Adjusted R Square	0.97452703			
Standard Error	0.19837657			
Observations	15			

	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>
Intercept	-0.00743	0.066984533
Slope	1.281982	0.055342111

ANOVA					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	21.11705	21.11705	536.6023	5.908E-12
Residual	13	0.511592	0.039353		
Total	14	21.62864			

Εικόνα Δ8: Αποτελέσματα διαδικασίας παλινδρόμησης για τον έλεγχο γραμμικότητας την ίδια εργαστηριακή ημέρα (Intra-day linearity).

Για τον έλεγχο της επαναληψιμότητας μέτρησης ίδιου δείγματος (Repeatability) τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα Δ1. Παρατηρείται ότι ο συντελεστής μεταβλητότητας CV είναι σε κάθε περίπτωση μικρότερος από 10%.

Conc	AVERAGE	STD	CV
0.1	0.152754	0.005909	3.868409
0.25	0.333535	0.017174	5.149027
2.5	3.115802	0.074565	2.393134

Πίνακας Δ1: Παρουσίαση των αποτελεσμάτων συντελεστή μεταβλητότητας από τις μετρήσεις του ίδιου δείγματος.

Επίσης, παρασκευάστηκαν σε τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις δείγματα ελέγχου (quality control samples) εις τετραπλούν από διαφορετικό διάλυμα παρακαταθήκης από την καμπύλη αναφοράς και μετά μετρήθηκαν με βάση την εξίσωση της καμπύλης. Αυτό έγινε για να εκτιμηθεί η ορθότητα (accuracy). Η ορθότητα εκφράζει τη συμφωνία του μέσου όρου των πειραματικών τιμών με την αληθή τιμή (μ) και εκφράζεται με τον όρο % μέσο αναλυτικό σφάλμα (E_r %) σύμφωνα με τον τύπο:

$$\text{Μέσο Αναλυτικό Σφάλμα} = (\text{Nominal Conc} - \text{Average Conc}) / \text{Nominal Conc}$$

Το κάθε μέσο αναλυτικό σφάλμα πρέπει να είναι μικρότερο από 15% για κάθε δείγμα.

Ενδεικτικά παρατίθενται στον Πίνακα Δ2 τα σφάλματα που προέκυψαν από τη μέτρηση των QC δειγμάτων κατά την ίδια εργαστηριακή ημέρα. Οι συγκεντρώσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η ελάχιστη, η μεσαία και η μέγιστη της καμπύλης αναφοράς.

Πίνακας Δ2: Παρουσιάζονται τα μέσα αναλυτικά σφάλματα για κάθε δείγμα ελέγχου (intra-day accuracy).

QC1	QC2	QC3
5.9%	7.3%	2.8%

QC1: 0.05 ug/ml, QC2: 0.25 ug/ml, QC3: 2.5 ug/ml.

Τέλος, προσδιορίστηκαν το όριο ανίχνευσης (Limit of Detection – LOD) και το όριο ποσοτικοποίησης (Limit of Quantitation – LOQ). Ο προσδιορισμός τους έγινε με σύγκριση σημάτων μεταξύ γνωστών δειγμάτων χαμηλών συγκεντρώσεων ροπιβακαΐνης με λευκά δείγματα (Blank – χωρίς ροπιβακαΐνη). Εκτιμάται ο λόγος σήματος προς θόρυβο. Ένας λόγος ανάμεσα σε 3:1 και 2:1 θεωρείται αποδεκτός για όριο ανίχνευσης και 10:1 για όριο ποσοτικοποίησης.

Κατόπιν μετρήσεων βρέθηκε LOD= 0.025 ug/ml και LOQ= 0.084 ug/ml.

Διαδικασία προετοιμασίας των δειγμάτων:

Σε κάθε εργαστηριακή ημέρα κατασκευάζεται καμπύλη αναφοράς. Τόσο για τα διαλύματα της καμπύλης αναφοράς, όσο και για τα δείγματα των ασθενών ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία.

Η κατασκευή της καμπύλης αναφοράς περιελάμβανε την προσθήκη 50 μL καθενός από τα διαλύματα εργασίας (που παρασκευάζονταν κάθε μέρα) σε 500 μL πλάσματος, έτσι προέκυπταν εμβολιασμένα δείγματα πλάσματος γνωστών συγκεντρώσεων. Σε 500 μL από τα δείγματα πλάσματος προστίθεται 100 μL από το διάλυμα εργασίας βουπιβακαΐνης και 100 μL διαλύματος NaOH 1M. Μετά ακολουθεί η προσθήκη 3 ml διαλύματος διαιθυλαιθέρα, vortex για 2 λεπτά και φυγοκέντρηση για 10 λεπτά σε 1300 rcf στους 4 °C. Η οργανική στοιβάδα παραλαμβάνεται, μεταφέρεται σε νέο δοκιμαστικό σωλήνα και εξατμίζεται μετρηχί ξηρού στους 40°C υπό αέριο άζωτο. Στον δοκιμαστικό σωλήνα προστίθενται 100 μL διαλύματος μεθανόλης – νερού αναλογίας 1:1. Μετά από vortex για 30 δευτερόλεπτα το διάλυμα μεταφέρεται σε inserts μέσα σε φιαλίδια και το δείγμα ενίεται στην HPLC. Ο ενιέμενος όγκος ορίζεται στα 20 μL . Η διαδικασία αναπαρίσταται στην εικόνα Δ9.



Εικόνα Δ9: Σχηματική αναπαράσταση της διαδικασίας στην οποία υποβάλλονται τόσο τα δείγματα της καμπύλης αναφοράς, όσο και τα δείγματα των ασθενών.

Ε. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ

Τα αποτελέσματα επικύρωσης της μεθόδου παρουσιάζονται στον Πίνακα Ε1. Περισσότερες λεπτομέρειες παρατίθενται στο πειραματικό μέρος.

Γραμμικότητα	R ²		0.999
Επαναληψιμότητα	RSD	Low Conc	3.87
		Medium Conc	5.15
		High Conc	2.39
Ακρίβεια	Μέσο Αναλυτικό Σφάλμα	QC1	5.9%
		QC2	7.3%
		QC3	2.8%
LOD	0.025 ug/ml		
LOQ	0.084 ug/ml		

Πίνακας Ε1: Τα κυριότερα αποτελέσματα από την επικύρωση της μεθόδου.

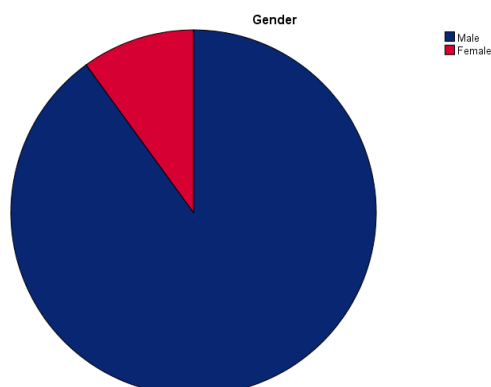
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ – ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έκαναν κάποιο θωρακικό χειρουργείο. Περισσότερες λεπτομέρειες παρουσιάζονται στον πίνακα Ε2.

Πίνακας Ε2: Εκτενείς πληροφορίες αναφορικά με το φύλο, την ηλικία, το ύψος, το βάρος, τις συννοσηρότητες και το είδος του χειρουργείου στο οποίο υπεβλήθη κάθε ασθενής.

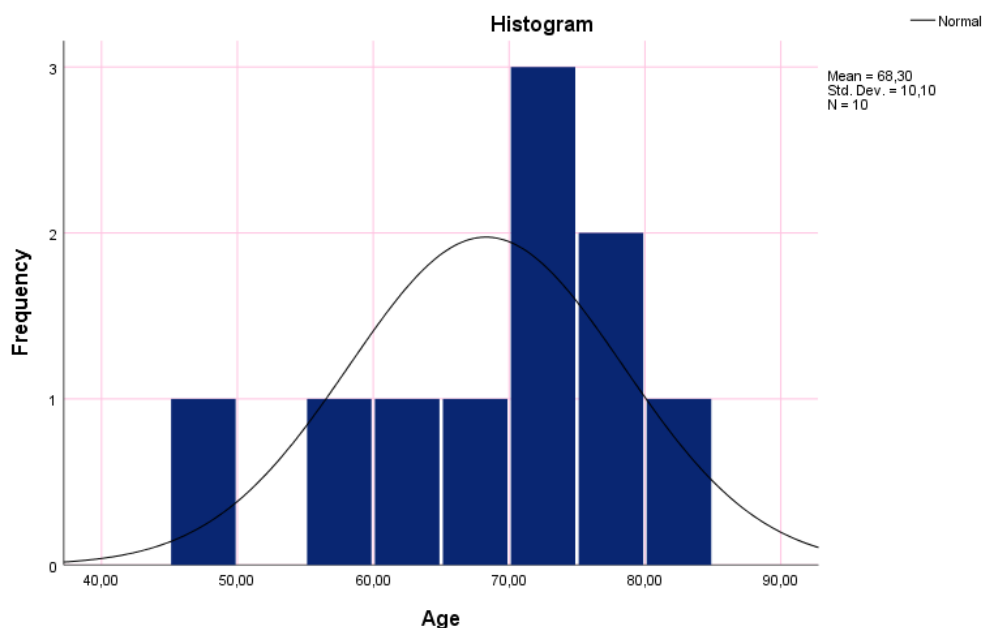
A/α	Φυλο (Α: Άρρεν, Θ: Θήλυ)	Ηλικία	Βάρος (kg)	Υψος (cm)	Συννοσηρότητες	Είδος Χειρουργείου
1	A	77	67	172	Κάπνισμα, COPD, Ανεύρυσμα Ανιούσας αορτής	ΔΕ Μέση Λοβεκτομή
2	A	49	90	184	Ca (Υπό ΧΘ)	Δε Θωρακοτομή/ ΔΕ Άνω Λοβεκτομή
3	A	62	85	171	Υπέρταση	Δε Θωρακοτομή/ ΔΕ Άνω Λοβεκτομή
4	A	70	65	167	ΣΝ	ΔΕ Μέση Λοβεκτομή
5	A	68	57	163	ΟΕΜ, ΣΔ	ΑΡ Άνω Λοβεκτομή
6	A	55	90	180	ΧΑΠ, Υπερτροφία Μιτροειδούς	ΔΕ Κάτω Λοβεκτομή
7	A	81	70	169	ΚΜ	ΑΡ Θωρακοτομή
8	Θ	75	86	150	ΚΜ, Ανεπάρκεια μιτροειδούς, Όζοι θυρεοειδούς	ΔΕ Λοβεκτομή
9	A	73	78	185	ΣΝ, ΟΕΜ	ΔΕ θωρακοτομή
10	A	73	68	165	Υπέρταση, Αδένωμα επινεφριδίων	ΑΡ Άνω Λοβεκτομή

Από τους 10 ασθενείς που συμμετείχαν μέχρι σήμερα στην προοπτική μελέτη, οι 9 ήταν άντρες ενώ συμμετείχε και μία γυναίκα (Σχήμα Ε1).



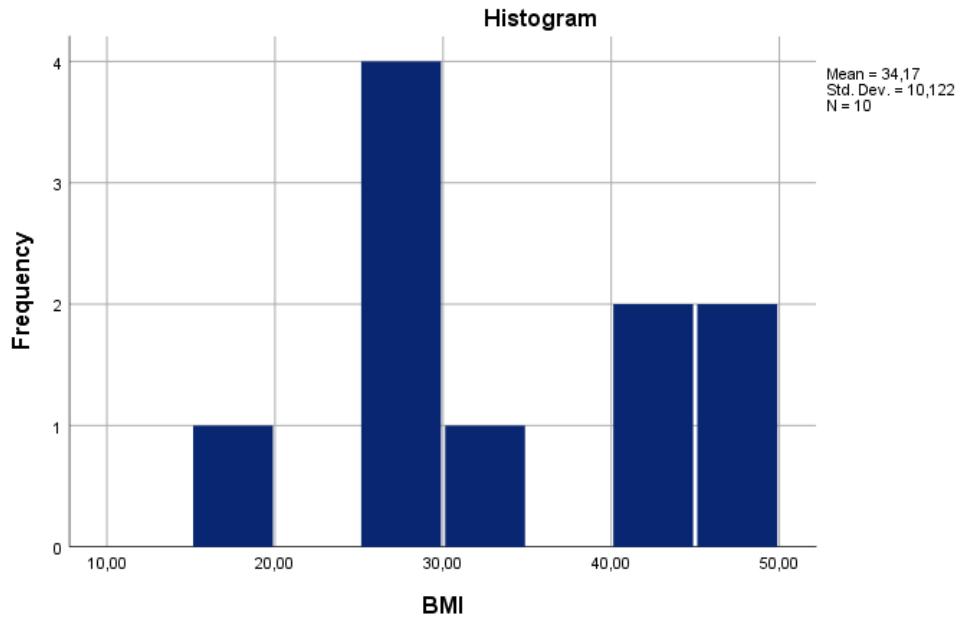
Εικόνα Ε1: Σχηματική αναπαράσταση του φύλου των ασθενών. Το 90% ήταν άντρες, ενώ το 10% γυναίκες.

Αναφορικά με την ηλικία των ασθενών, της οποίας η κατανομή προσομοιάζει την κανονική, οι περισσότεροι άνηκαν στην ηλικιακή κατηγορία των 70-75 ετών. Ο νεαρότερος ασθενής ήταν 49 χρονών, ενώ ο γηραιότερος 81 (Εικόνα Ε2).



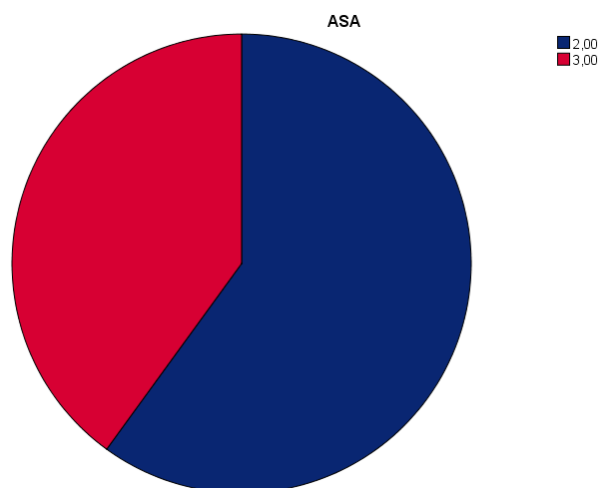
Εικόνα Ε2: Αναπαράσταση των ηλικιών των ασθενών με ένα ιστόγραμμα.

Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (25-30→1^{ος} βαθμός παχυσαρκίας), ενώ υπήρξαν και δύο ασθενείς σε παχυσαρκία 3^{ου} σταδίου (Εικόνα Ε3).



Εικόνα Ε3: Ιστόγραμμα που αναπαριστά των δείκτη μάζας σώματος των ασθενών. Μόνο δύο ασθενείς είχαν φυσιολογικό βάρος.

Οι ασθενείς προκειμένου να κριθούν κατάλληλοι για την προοπτική μελέτη, έλαβαν κατάταξη και ως προς την κατηγορία ASA. Από τους ασθενείς που συμμετείχαν, οι 6 ήταν κατηγορίας 2 – με μέτρια συστηματική νόσο, ενώ οι υπόλοιποι 4 ήταν κατηγορίας 3 – με σοβαρή συστηματική νόσο (Εικόνα Ε4).



Εικόνα Ε4: Σχηματική αναπαράσταση του ποσοστού των ασθενών που ήταν κατηγορίας ASA II και ASA III.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε προεγχειρητικός έλεγχος και κατεγράφησαν συγκεκριμένες εξετάσεις αίματος. Σε γενικές γραμμές όλοι είχαν καλή νεφρική λειτουργία (Επίπεδα κρεατινίνης ορού 0.7-1.1), φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων, καλές τιμές πηκτικότητας (INR, PT, αριθμός

αιμοπεταλίων), ενώ δεν υπήρχε ασθενής με σοβαρή αναιμία. Περισσότερες λεπτομέρειες παρατίθενται στους πίνακες Ε3 και Ε4.

Πίνακας Ε3: Πίνακας που παραθέτει πληροφορίες σχετικά με τις προεγχειρητικές εξετάσεις νεφρών και ήπατος [63].

	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation	Normal
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Range
Urea	10	22,70	43,80	34,8500	2,36987	7,49418	7-20
Creatinine	10	,70	1,10	,8600	,04269	,13499	0.6-1.2
Albumin	9	4,10	7,30	5,3556	,40453	1,21358	3.5-5
SGOT	10	10,00	44,00	20,8000	3,10125	9,80703	0-35
SGPT	10	10,00	38,00	20,1000	3,49428	11,04989	4-36
γGT	9	11,00	37,00	21,1111	3,20782	9,62347	8-38

SGOT: Serum glutamic oxaloacetic transaminase (AST – Aspartate Transaminase)

SGPT: Serum glutamic pyruvic transaminase (ALT – Alanine Transaminase)

γGT: gamma-glutamyltransferase

Πίνακας Ε4: Πίνακας που παραθέτει πληροφορίες σχετικά με τις προεγχειρητικές αίματος [63].

	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation	Normal
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Range
aPTT	10	27,27	44,00	33,6410	1,70821	5,40185	30-40s
PT	10	10,16	15,20	11,9280	,43231	1,36708	11-12.5s
INR	10	,48	1,27	,9470	,06525	,20635	0.8-1.1
Platelets	9	130,00	295,00	187,0000	16,69747	50,09241	150-400 (10 ³)
Ht	10	31,30	49,70	40,7700	1,71322	5,41768	42-52 (male) 37-47 (female)
Hb	10	10,30	16,20	13,5100	,55306	1,74894	14-18 (male) 12-16 (female)

APTT: Activated Partial Thromboplastin Time

PT: Prothrombin Time

INR: International Normalized Ratio of prothrombin time

Ht: Hematocrit

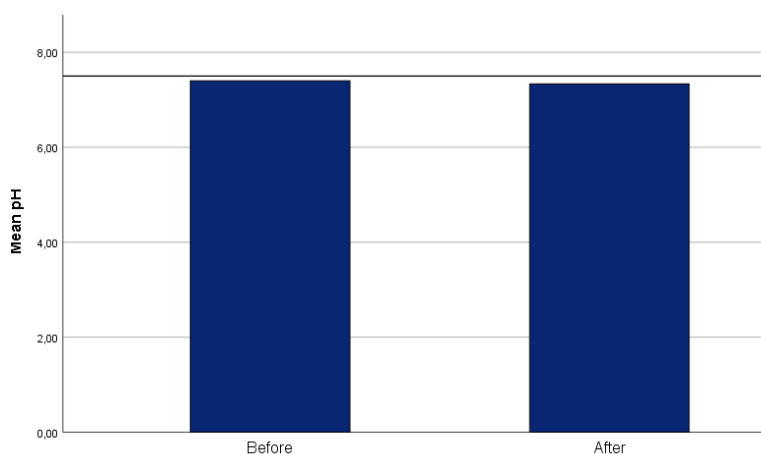
Hb: Hemoglobin

ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην προοπτική μελέτη έκαναν θωρακικό χειρουργείο (θωρακοτομή ή λοβεκτομή). Ο παρασπονδυλικός αποκλεισμός πραγματοποιήθηκε στο επίπεδο του 5^{ου} ή 6^{ου} θωρακικού σπονδύλου ή και στους δύο. Συγκεκριμένα, T6 πραγματοποιήθηκε σε 4 ασθενείς, T5 σε 3, και συνδυασμός στους υπόλοιπους 3.

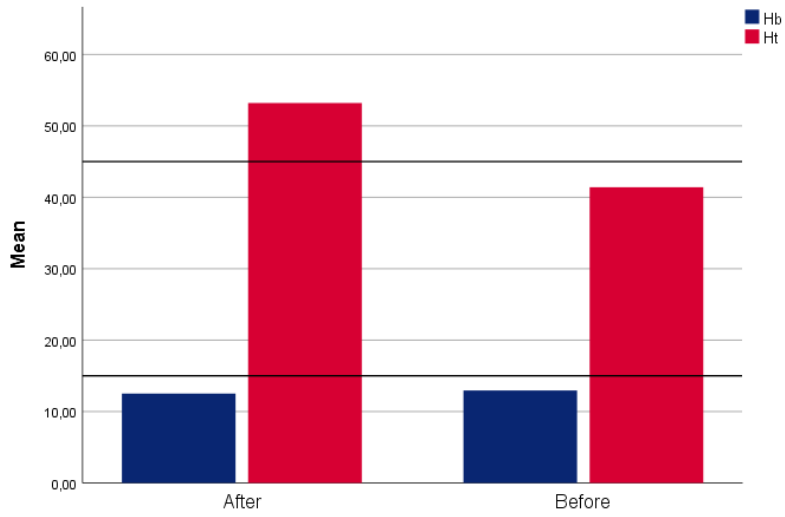
Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν διεγχειρητικά οροί Ringer's Lactate Solution (1-2L, κατά μέσο όρο 1460 ml) για να υποστηριχθούν αιμοδυναμικά. Για την αιμοδυναμική υποστήριξη χορηγήθηκαν και αγγειοσυσπαστικά φάρμακα (ντοπαμίνη, εφεδρίνη). Κατά τη διάρκεια του χειρουργείου η διούρηση όλων των ασθενών κρίθηκε καλή, ενώ κανένας δε χρειάστηκε να λάβει παράγωγα αίματος.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση των τιμών του αρτηριακού pH αμέσως πριν και αμέσως μετά το χειρουργείο, δεδομένου ότι η ροπιβακαΐνη είναι βάση και η δράση της εξαρτάται από το pH του χώρου στον οποίο βρίσκεται. Η διαφορά που παρατηρείται στις μέσες τιμές του pH πριν και μετά το χειρουργείο είναι αμελητέα (Εικόνα Ε5).



Εικόνα Ε5: Μέση τιμή του αρτηριακού pH πριν την έναρξη και αμέσως μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης.

Στην εικόνα Ε6, παρουσιάζονται ειδικά οι μέσες προεγχειρητικές και μετεγχειρητικές τιμές για την αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη. Παρατηρείται ότι υπάρχει μια μείωση της μέσης τιμής (ειδικά για τον αιματοκρίτη), η οποία ερμηνεύεται φυσιολογικά εφόσον όλοι οι ασθενείς υπέστησαν χειρουργείο χωρίς τη λήψη παραγόντων αίματος.



Εικόνα Ε6: Σύγκριση των μέσων προεγχειρητικών και των μετεγχειρητικών τιμών για τις εργαστηριακές εξετάσεις αιμοσφαιρίνης (με μπλε) και αιμοτοκρίτη (με ροζ).

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ

Για τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο, υπήρξε μετεγχειρητικά παρακολούθηση για τα τρία πρώτα 24ωρα. Κανένα από τα 10 χειρουργεία δεν εμφάνισε επιπλοκές και σε κανέναν ασθενή δεν εντοπίστηκαν σημεία τοξικότητας. Στους Πίνακες Ε5 και Ε6 παρατίθενται αναλυτικά οι μετεγχειρητικές εξετάσεις νεφρών, αίματος και ήπατος των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε κάτι ασυνήθιστο.

Πίνακας Ε5: Πίνακας που παραθέτει πληροφορίες σχετικά με τις μετεγχειρητικές εξετάσεις νεφρών και ήπατος των ασθενών[63].

	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation	Normal
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Range
Urea	8	18,40	39,40	30,9375	2,28113	6,45201	7-20
Creatinine	8	,60	1,30	,9250	,08183	,23146	0.6-1.2
Albumine	8	2,70	6,10	4,0000	,34693	,98125	3.5-5
SGOT	8	18,00	38,00	29,0000	2,54250	7,19126	0-35
SGPT	8	9,00	57,00	26,1250	5,74281	16,24313	4-36
γGT	8	8,00	24,00	17,3125	1,96609	5,56094	8-38

SGOT: Serum glutamic oxaloacetic transaminase (AST – Aspartate Transaminase)

SGPT: Serum glutamic pyruvic transaminase (ALT – Alanine Transaminase)

γGT: gamma-glutamyltransferase

Πίνακας Ε6: Πίνακας που παραθέτει πληροφορίες σχετικά με τις μετεγχειρητικές εξετάσεις αίματος των ασθενών[63].

	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation	Normal
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Range
aPTT	7	21,72	35,70	28,1329	1,64638	4,35590	30-40s
PT	7	10,77	15,65	12,0300	,64958	1,71862	11-12.5s
INR	7	,89	1,07	,9943	,02724	,07208	0.8-1.1
Platelets	8	93,00	316,00	210,7500	27,04477	76,49416	150-400 (10 ³)
Ht	8	32,40	42,70	36,4000	1,16435	3,29328	42-52 (male) 37-47 (female)
Hb	8	10,70	14,50	12,0000	,46637	1,31909	14-18 (male) 12-16 (female)

APTT: Activated Partial Thromboplastin Time

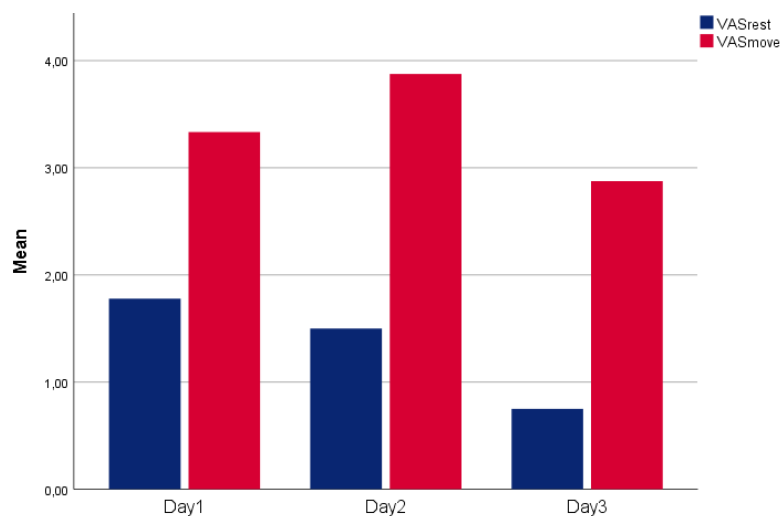
PT: Prothrombin Time

INR: International Normalized Ratio of prothrombin time

Ht: Hematocrit

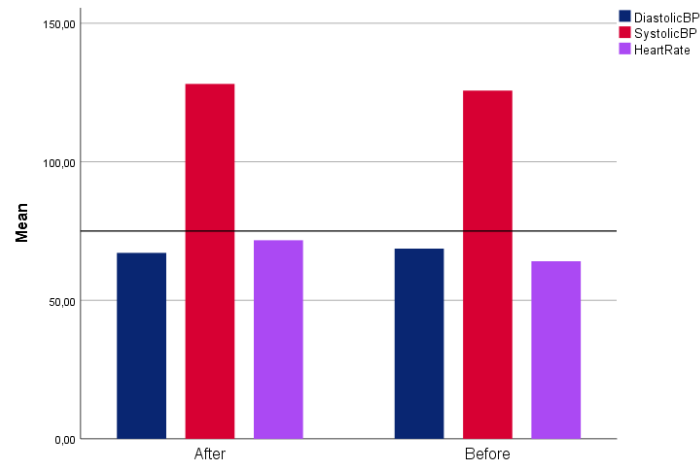
Hb: Hemoglobin

Μετά το τέλος του χειρουργείου και την αφύπνιση, και αφού είχε αρχίσει η συνεχής έγχυση ροπιβακαΐνης, οι ασθενείς ερωτήθηκαν κάθε μετεγχειρητική ημέρα για το επίπεδο του πόνου τους. Για την αξιολόγηση αυτή χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα VAS τόσο σε ηρεμία όσο και σε κίνηση. Στην Εικόνα Ε7 φαίνονται σε ραβδόγραμμα οι μέσες τιμές για κάθε κατηγορία. Παρατηρείται ότι ο πόνος κατά την κίνηση είναι μεγαλύτερος, το οποίο είναι αναμενόμενο και φτάνει στα μέγιστα επίπεδα τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα, ενώ μετά υποχωρεί. Συνολικά, ο πόνος κατά την ηρεμία θεωρείται ήπιος ενώ κατά την κίνηση ήπιος έως μέτριος.



Εικόνα Ε7: Η κλίμακα VAS score για τις τρεις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες σε ηρεμία (μπλε) και σε κίνηση (ροζ).

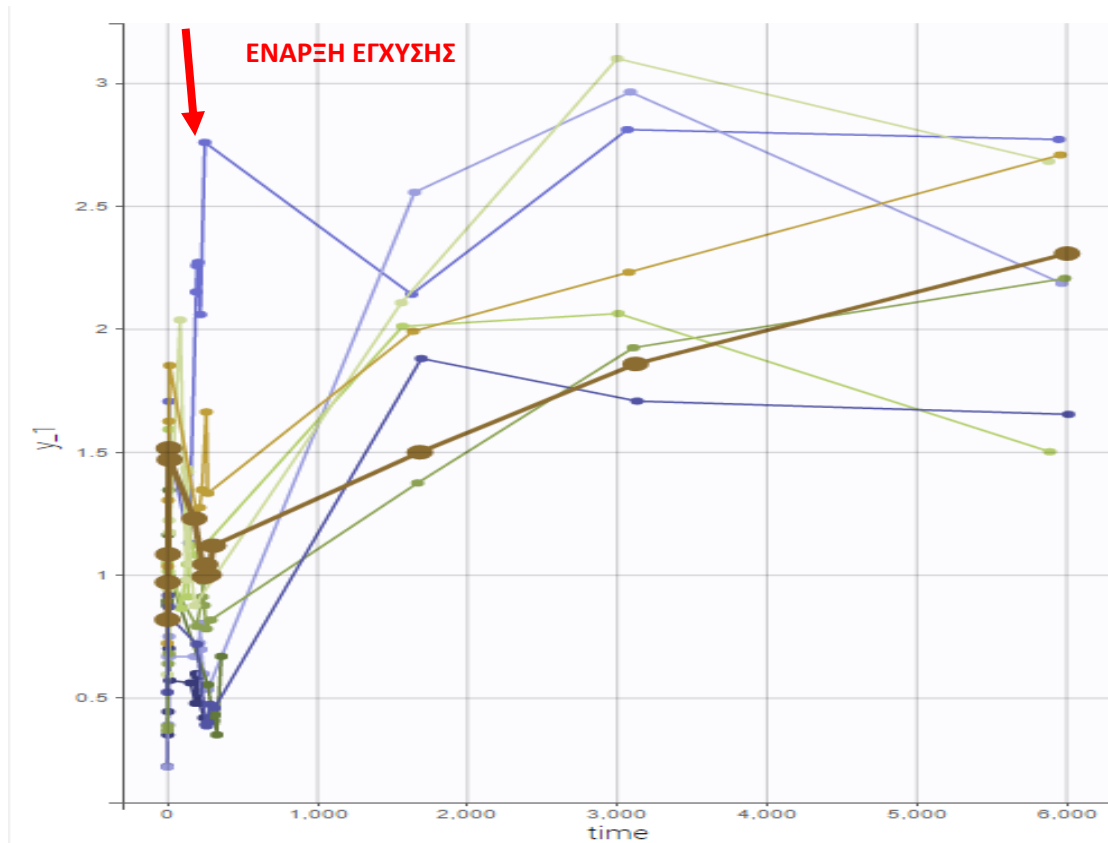
Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση των τιμών διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης, όπως επίσης και των καρδιακών παλμών, λόγω της γνώσης του γεγονότος ότι η ροπιβακαΐνη δύναται να προκαλέσει υπέρταση ή υπόταση σε περιπτώσεις τοξικότητας. Όπως φαίνεται και από την εικόνα Ε8 δεν φαίνεται κάποια αξιοσημείωτη αλλαγή. Τα αποτελέσματα αυτά θα ήταν πιο αξιόπιστα εάν υπήρχε πληρέστερη γνώση των υπόλοιπων φαρμάκων που ελήφθησαν, καθώς επίσης και της ακριβούς ώρας που έγινε η μέτρηση.



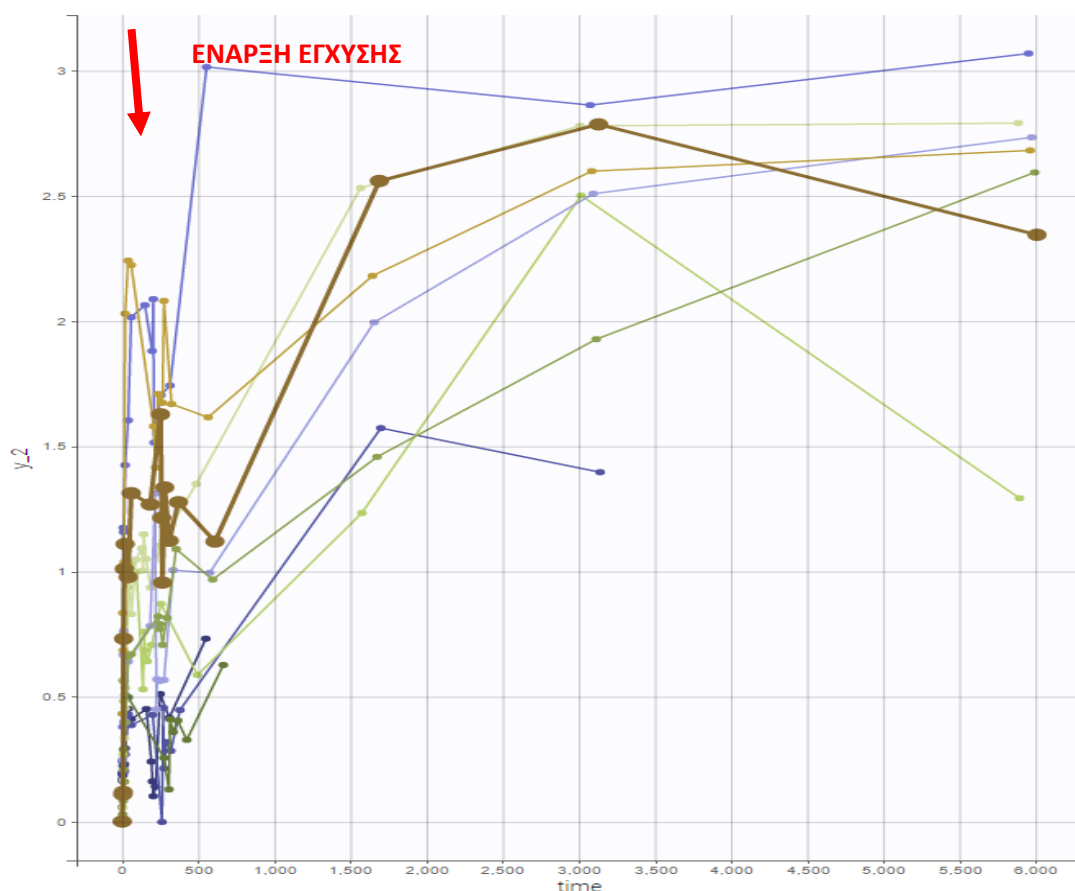
Εικόνα Ε8: Σύγκριση των μέσων τιμών διαστολικής (μπλε) και συστολικής (ροζ) αρτηριακής πίεσης και καρδιακών παλμών (μωβ) προ και μετά χειρουργείου.

Ο κυριότερος στόχος της παρούσας μελέτης είναι ο υπολογισμός και η εκτίμηση των συγκεντρώσεων της ροπιβακαΐνης στο πλάσμα μετά από bolus χορήγηση και συνεχή έγχυση θωρακικού παρασπονδυλικού αποκλεισμού.

Στις εικόνες Ε9 και Ε10 φαίνονται οι καμπύλες συγκέντρωσης – χρόνου συνολικά για όλους τους ασθενείς για αρτηριακό και φλεβικό αίμα αντίστοιχα.



Εικόνα Ε9: Διάγραμμα Συγκέντρωσης – Χρόνου για το αρτηριακό αίμα για κάθε έναν από τους ασθενείς.



Εικόνα Ε10: Διάγραμμα Συγκέντρωσης – Χρόνου για το φλεβικό αίμα για κάθε έναν από τους ασθενείς.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που εξετάστηκαν είναι, ξεχωριστά για το αρτηριακό και για το φλεβικό αίμα και για κάθε είδος χορήγησης (bolus και συνεχή έγχυση), η μέγιστη συγκέντρωση C_{max} , ο χρόνος για να φτάσει το φάρμακο στη μέγιστη συγκέντρωση t_{max} και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη AUC (Area Under the Curve). Οι παράμετροι αυτές υπολογίστηκαν με τη βοήθεια του προγράμματος WinNonlin 5.0.1.

Αξίζει να σημειωθεί ότι από τους 10 ασθενείς, μόνο οι 7 ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο ενώ οι υπόλοιποι τρεις στάματησαν να συμμετέχουν νωρίτερα. Για το λόγο αυτό τα δεδομένα από τους δυο αυτούς ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν μόνο για την φαρμακοκινητική διερεύνηση της bolus χορήγησης.

Στον πίνακα Ε7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης. Αναγράφεται η διάμεσος τιμή (median) και το εύρος (range) για κάθε μεταβλητή διότι, μετά τον έλεγχο κανονικότητας (Πίνακας Ε8) που διενεργήθηκε με τη μέθοδο Shapiro – Wilk (μικρό δείγμα), βρέθηκε ότι δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ($p < 0.05$).

Πίνακας E7: Τελικές τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μετά την φαρμακοκινητική και στατιστική ανάλυση σε αρτηριακό και φλεβικό αίμα αναφορικά με την bolus χορήγηση (B) και τη συνολική αναλγησία (B + CI).

	N	Tmax (min)	Cmax (ug/ml)	AUC (ug/ml*min)
Αρτηριακό Αίμα (B)	10	15 (15-90)	1.1645 (0.7-2.04)	162.11 (87.38-428.62)
Φλεβικό Αίμα (B)	10	60 (7.5-185)	0.908 (0.43-2.24)	90.97 (26.78-569.68)
Αρτηριακό Αίμα (B + CI)	7	5955 (3007-5995)	2.71 (2.06-3.16)	12829.15 (10078.05-15551)
Φλεβικό Αίμα (B +CI)	7	5887 (3015-59995)	2.73 (2.5-3.47)	13968.84 (9508.55-17081.61)

Πίνακας E8: Τα αποτελέσματα ελέγχου κανονικότητας με τη μέθοδο Shapiro – Wilk.

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
tmax_a	,872	10	,407
Cmax_a	,935	10	,502
AUC_a	,838	10	,042
tmax_v	,826	10	,030
Cmax_v	,839	10	,043
AUC_v	,807	10	,018

Sig: δεικτης σημαντικότητας P

Το επόμενο βήμα της στατιστικής επεξεργασίας ήταν η δοκιμασία Mann-Whitney (μη παραμετρικός έλεγχος) όπου εξετάστηκε εάν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε κάθε παράμετρο αρτηριακού και φλεβικού αίματος κάθε παραμέτρου. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας Mann-Whitney παρουσιάζονται στους Πίνακες E9 και E10 για την bolus χορήγηση και τη συνολική χορήγηση, αντίστοιχα.

Πίνακας E9: Έλεγχος σημαντικότητας κατά Mann – Whitney μεταξύ αρτηριακού και φλεβικού αίματος (bolus).

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Cmax is the same across categories of BloodT.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,043 ¹	Reject the null hypothesis.
2	The distribution of AUC is the same across categories of BloodT.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,190 ¹	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of tmax is the same across categories of BloodT.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,000 ¹	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

¹Exact significance is displayed for this test.

Πίνακας Ε9: Έλεγχος σημαντικότητας κατά Mann – Whitney μεταξύ αρτηριακού και φλεβικού αίματος (bolus).

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of tmax is the same across categories of BloodType.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,902 ¹	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of Cmax is the same across categories of BloodType.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,710 ¹	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of AUC is the same across categories of BloodType.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,535 ¹	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

¹Exact significance is displayed for this test.

Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε αφορά τη bolus χορήγηση και τη φαρμακοκινητική παράμετρο AUC. Σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις οι παράμετροι έχουν την ίδια κατανομή.

ΣΤ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιείται τη φαρμακοκινητική διερεύνηση της ροπιβακαΐνης μετά από bolus 125 mg και συνεχή έγχυση 14 ml/h σε θωρακικό παρασπονδυλικό αποκλεισμό σε 10 ασθενείς. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε ξεχωριστά σε αρτηριακό και φλεβικό αίμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι για την bolus χορήγηση η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο αρτηριακό αίμα ήταν C_{max} 1.16 ug/ml (0.7-2.04), t_{max} 15 min (15-90) και AUC 162.11 ug/ml*min (87.38-428.62), ενώ για το φλεβικό αίμα C_{max} 0.91 ug/ml (0.43-2.24), t_{max} 60 min (7.5-185) και AUC 90.97 ug/ml*min (26.78-569.68). Η συνολική φαρμακοκινητική διερεύνηση (bolus και συνεχής έγχυση) έδειξε για το αρτηριακό αίμα C_{max} 2.71 ug/ml (2.06-3.16), t_{max} 5955 min (3007-5995) και AUC 12829 ug/ml*min (10078.05-15551), ενώ για το φλεβικό αίμα C_{max} 2.73ug/ml (2.5-3.47), t_{max} 5955 min (3015-5995) και AUC 13968.84 ug/ml*min (59508.55-17081.61)

Το όριο συγκεντρώσεων ολικής ροπιβακαΐνης για την εμφάνιση νευροτοξικότητας έχει οριστεί στα 2.2 ug/ml. Παρόλα αυτά, δεδομένου του ότι πολλές μελέτες από άλλα είδη αποκλεισμών [64][65][66] έχουν παρατηρήσει μεγαλύτερα επίπεδα από αυτά, φαίνεται ότι έχει σημασία και το χρονικό διάστημα τιτλοποίησης της συγκέντρωσης. Όμοια, στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν ολικά επίπεδα ανώτερα του τοξικού επιπέδου, όμως αφορούσαν την συνεχή έγχυση για μετεγχειρητική αναλγησία και όχι την bolus χορήγηση, επομένως η τιτλοποίηση τους έγινε αργά. Μία εξήγηση για την έλλειψη τοξικότητας παρά τα αυξημένα επίπεδα ροπιβακαΐνης αποτελεί η αύξηση στα επίπεδα α1 όξινης γλυκοπρωτεΐνης, με την οποία συνδέεται. Η α1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και τα επίπεδά της αυξάνονται μετά από στρεσογόνες καταστάσεις, όπως είναι το χειρουργείο. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις αναμένονται 12-24 ώρες μετά, παραμένουν αυξημένες για τις επόμενες 2 – 3 μέρες και πέφτουν εκθετικά στη συνέχεια. [67] Σε παρόμοιο συμπέρασμα καταλήγουν και οι Zhang et al (2011) [8], παρόλο που η μελέτη τους αναφέρεται σε bolus χορήγηση και όχι συνεχή έγχυση.

Σε επισκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, οι μελέτες που έχουν ίδιο αντικείμενο με αυτό της παρούσας μελέτης βρέθηκαν ελάχιστες. Η μελέτη των Karmakar et al (2005) [68] είχε παρόμοιο αντικείμενο, με τη διαφορά ότι επικεντρώθηκε περισσότερο στη φαρμακοκινητική διαφορά που προκύπτει από την παρουσία ή απουσία επινεφρίνης μαζί με τη ροπιβακαΐνη μόνο μετά από bolus χορήγηση 2mg/kg. Απουσία επινεφρίνης βρέθηκε C_{max} 2.47 ug/ml με t_{max} 7.5 min στο αρτηριακό αίμα. Τα ευρήματα αυτά συγκριτικά με αυτά αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η μέγιστη συγκέντρωση της ροπιβακαΐνης είναι υψηλότερη και ο χρόνος για να επιτευχθεί μικρότερος. Παρόλα αυτά δεν μπορεί να γίνει κάποια άμεση σύγκριση, δεδομένου ότι πρόκειται για διαφορετικές δόσεις: 200mg στην μελέτη των Karmakar et al έναντι των 125mg της παρούσας.

Η ροπιβακαΐνη ως τοπικό αναισθητικό έχει σχεδόν αντικαταστήσει τη βουπιβακαΐνη, ενώ ο παρασπονδυλικός αποκλεισμός χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο έναντι της επισκληριδίου χορήγησης. Τα παρόντα αποτελέσματα, από μεριάς αναλγησίας, δείχνουν ότι, σε γενικές γραμμές, ο παρασπονδυλικός αποκλεισμός ως μέθοδος μετεγχειρητικής αναλγησίας καλύπτει τους ασθενείς (VAS ηρεμίας <4 και VAS κίνησης <7). Από τους 8 ασθενείς που ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο μόνο ένας χρειάστηκε να πάρει αναλγητική θεραπεία διάσωσης με μορφίνη, οι υπόλοιποι 6 καλύφθηκαν με τραμαδόλη στα πλαίσια του μετεγχειρητικού πρωτοκόλλου, ενώ ένας δεν έλαβε καθόλου επιπλέον αναλγησία. Το αξιοσημείωτο είναι ότι ο ασθενής αυτός, παρουσίαζε χαμηλότερα επίπεδα ροπιβακαΐνης στο αρτηριακό αίμα σε σχέση με τους υπόλοιπους (1.4 ug/ml).

Η ροπιβακαΐνη είναι φάρμακο το οποίο προκαλεί υπόταση όταν βρεθεί σε τοξικά επίπεδα (>5ug/ml) [15]. Στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκε κάποια διαφορά ανάμεσα στην προεγχειρητική και τη μετεγχειρητική μέτρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών παλμών, γεγονός που ενισχύει την παραπάνω διαπίστωση εφόσον δεν υπήρξαν τόσο υψηλά επίπεδα. Φυσιολογικά βρέθηκαν, επίσης, και τα ευρήματα των εργαστηριακών εξετάσεων αίματος και νεφρών.

Τα τοπικά ανασθητικά είναι ασθενείς βάσεις και, άρα, η δράση τους εξαρτάται από το pH. Εάν το pH του αίματος μειωθεί κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, η δράση των τοπικών αναισθητικών θα μειωθεί γιατί, λόγω του όξινου περιβάλλοντος, θα παραμείνουν στην ιονισμένη τους μορφή και δεν θα μπορέσουν να εισέλθουν μέσα στα κύτταρα. Ωστόσο, στον ασθενή που βρέθηκαν τα χαμηλότερα επίπεδα δεν διαπιστώθηκε κάποια μεγάλη μεταβολή του pH (7.47 → 7.38).

Ένα ακόμα ζήτημα που έχει συζητηθεί, είναι το κατά πόσο είναι απαραίτητη η λήψη αρτηριακού αίματος για ακρίβεια στις μετρήσεις, ή αν είναι εξίσου επαρκές το φλεβικό. Δεν βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε αρτηριακές και φλεβικές παραμέτρους, παρά μόνο για το bolus AUC, γεγονός που συμβαδίζει με τα ευρήματα της μελέτης των Zhang et al (2011) [8] και αντιτίθεται σε αυτή των Karmakar et al (2005)[68].

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η συγκεκριμένη προοπτική μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς. Η σημαντικότερη είναι ότι η μελέτη αυτή είναι προοπτική και δεν έχει λήξει ακόμα, ο αριθμός των συμμετεχόντων δεν είναι μεγάλος. Με τη λήξη της μελέτης, η εικόνα που θα αποκομιστεί θα είναι πληρέστερη και τα αποτελέσματα πιο εμπειριστατωμένα.

Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] H. L. Nguyen, "New Local Anesthetics," *Side Eff. Drugs Annu.*, vol. 40, no. 2, pp. 175–181, 2018.
- [2] "Pipelicolic acid." [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Piperidinecarboxylic-acid>.
- [3] and M. Y.-T. Al-Saffar, Maha T., Tahani A. AL-Sandook, "A Possible New Concept in the Mechanism of Action of Local Anesthesia," *Am. J. Med. Biol. Res.*, no. 1.4, pp. 134–137, 2013.
- [4] S. T. Kim and T. Park, "Acute and chronic effects of cocaine on cardiovascular health," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 3, pp. 1–22, 2019.
- [5] "Ropivacaine." [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ropivacaine>.
- [6] Ι. Πλαϊτάκης, "Συγκριτική Μελέτη Μυοτοξικότητας Βουπιβακαΐνης, Ροπιβακαΐνης, Λεβοβουπιβακαΐνης και Λιδοκαΐνης σε Χοίρους μετά από Εφάπαξ Ενδομυϊκή Χορήγηση," 2014.
- [7] Α. Βλάσση, "Η επίδραση της συνεχούς υποδόριας χορήγησης ροπιβακαΐνης δια και μετεγχειρητικά στο μετεγχειρητικό πόνο μετά από λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή.," 2016.
- [8] J. Zhang *et al.*, "The pharmacokinetics of ropivacaine in elderly patients undergoing nerve stimulator-guided thoracic paravertebral block," *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 25, no. 3, pp. 592–593, 2011.
- [9] L. S. Polley, M. O. Columb, N. N. Naughton, D. S. Wagner, and C. J. M. van de Ven, "Relative Analgesic Potencies of Ropivacaine and Bupivacaine for Epidural Analgesia in Labor," *Anesthesiology*, vol. 90, no. 4, pp. 944–950, 1999.
- [10] C. S. SB McDonald, SS Liu, DJ Kopacz, "Hyperbaric spinal ropivacaine: a comparison to bupivacaine in volunteers.," *Anesthesiology*, no. 90, pp. 944–950, 1999.
- [11] D. A. McNamee, A. M. McClelland, S. Scott, K. R. Milligan, L. Westman, and U. Gustafsson, "Spinal anaesthesia: Comparison of plain ropivacaine 5 mg ml⁻¹ with bupivacaine 5 mg ml⁻¹ for major orthopaedic surgery," *Br. J. Anaesth.*, vol. 89, no. 5, pp. 702–706, 2002.
- [12] C. Adami *et al.*, "A Comparison of Levobupivacaine 0.5 % and Anesthesia for Caesarean Section," *Vet. J.*, vol. 15, no. 2, pp. 126–131, 2003.

- [13] J. Tetzlaff, *Clinical Pharmacology of Local Anesthetics*. Butterworth Heinemann, 2000.
- [14] W. Zink and B. M. Graf, "The toxicity of local anesthetics: The place of ropivacaine and levobupivacaine," *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, vol. 21, no. 5, pp. 645–650, 2008.
- [15] D. Simpson, M. P. Curran, V. Oldfield, and G. M. Keating, "Ropivacaine: A Review of its Use in Regional Anaesthesia and Acute Pain Management," *Drugs*, vol. 65, no. February, pp. 2675–2717, 2005.
- [16] Δ. Σαρρίδου, "Συνδυασμός συνεχούς μηριαίου αποκλεισμού με ροπιβακαΐνη και ενδοφλέβια χορήγησης παρεκοξίμπης σε ολικές αρθροπλαστικές γόνατος για μετεγχειρητική αναλγησία. Κλινική αξιολόγηση.," 2016.
- [17] Διαμαντής Μόρφης, "Περιοχική Αναισθησία Ταχείας Διακίνησης στην Καισαρική Τομή.," 2012.
- [18] D. E. Becker and K. L. Reed, "Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations," *Anesth. Prog.*, vol. 59, no. 2, pp. 90–102, 2012.
- [19] P. Lirk, S. Picardi, and M. W. Hollmann, "Local anaesthetics: 10 essentials," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 31, no. 11, pp. 575–585, 2014.
- [20] R. Stoelting, "Pharmacology and Physiology in Anesthesia Practice (2nd Ed).," 1991.
- [21] M. K.-H. AJ Trevor, BG Katzung, "Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review," 11th ed., McGraw-Hill Education, 2015.
- [22] C. H. King, S. S. Beutler, A. D. Kaye, and R. D. Urman, "Pharmacologic Properties of Novel Local Anesthetic Agents in Anesthesia Practice," *Anesthesiol. Clin.*, vol. 35, no. 2, pp. 315–325, 2017.
- [23] S. Dhir, S. Ganapathy, P. Lindsay, and G. S. Athwal, "Case report: Ropivacaine neurotoxicity at clinical doses in interscalene brachial plexus block," *Can. J. Anesth.*, vol. 54, no. 11, pp. 912–916, 2007.
- [24] X. Zhang, L. Zhang, and Y. Zhang, "Side Effects of Long-Acting Local Anaesthetics in Patients with Preexisting Cardiovascular Condition," *Cell Biochem. Biophys.*, vol. 69, no. 3, pp. 405–409, 2014.
- [25] W. wei Qin *et al.*, "Simultaneous determination of procaine, lidocaine, ropivacaine, tetracaine and bupivacaine in human plasma by high-performance liquid chromatography," *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, vol. 878, no. 15–16, pp. 1185–1189, 2010.

- [26] D. L. Wadlund, "Local anesthetic systemic toxicity," *AORN J.*, vol. 106, no. 5, pp. 367–377, 2017.
- [27] P. Chazalon *et al.*, "Ropivacaine-induced Cardiac Arrest after Peripheral Nerve Block: Successful Resuscitation," *Anesthesiology*, vol. 99, no. 6, pp. 1449–1451, 2003.
- [28] G. Cave, M. Harvey, and A. Graudins, "Review article: Intravenous lipid emulsion as antidote: A summary of published human experience," *EMA - Emerg. Med. Australas.*, vol. 23, no. 2, pp. 123–141, 2011.
- [29] S. Committee and J. Society, "Practical guide for the management of systemic toxicity caused by local anesthetics," *J. Anesth.*, vol. 33, no. 1, pp. 1–8, 2019.
- [30] P. Hofmann *et al.*, "The myotoxic effect of bupivacaine and ropivacaine on myotubes in primary mouse cell culture and an immortalized cell line," *Anesth. Analg.*, vol. 117, no. 3, pp. 634–640, 2013.
- [31] P. Lirk, M. W. Hollmann, and G. Strichartz, "The Science of Local Anesthesia," *Anesth. Analg.*, vol. 126, no. 4, pp. 1381–1392, 2018.
- [32] Y. Ginosar, S. Haroutounian, L. Kagan, M. Naveh, A. Aharon, and E. M. Davidson, "Proliposomal Ropivacaine Oil: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data after Subcutaneous Administration in Volunteers," *Anesth. Analg.*, vol. 122, no. 5, pp. 1673–1680, 2016.
- [33] P. J.M., C. B., C. M., and S. G.D., "The effects of ropivacaine hydrochloride on platelet function: An assessment using the platelet function analyser (PFA-100)," *Anaesthesia*, vol. 56, no. 1, pp. 15–18, 2001.
- [34] B. M. Razavi and B. S. Fazly Bazzaz, "A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics," *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2019.
- [35] S. M. Johnson, B. E. Saint John, and A. P. Dine, "Local Anesthetics as Antimicrobial Agents: A Review," *Surg. Infect. (Larchmt.)*, vol. 9, no. 2, pp. 205–213, 2008.
- [36] P. C. Kreuz, M. Steinwachs, and P. Angele, "Single-dose local anesthetics exhibit a type-, dose-, and time-dependent chondrotoxic effect on chondrocytes and cartilage: a systematic review of the current literature," *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.*, vol. 26, no. 3, pp. 819–830, 2018.
- [37] S. L. Piper, J. D. Kramer, H. T. Kim, and B. T. Feeley, "Effects of local anesthetics on articular

- cartilage," *Am. J. Sports Med.*, vol. 39, no. 10, pp. 2245–2253, 2011.
- [38] K. El-Boghdadly, A. Pawa, and K. J. Chin, "Local anesthetic systemic toxicity: Current perspectives," *Local Reg. Anesth.*, vol. 11, pp. 35–44, 2018.
- [39] L. M. George AM, "Ropivacaine. [Updated 2019 Jan 16].," *StatPearls Publishing*. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532924>.
- [40] M. J. Jokinen, "The pharmacokinetics of ropivacaine in hepatic and renal insufficiency," *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 19, no. 2 SPEC. ISS., pp. 269–274, 2005.
- [41] M. R. Kruijt Spanjer, N. A. Bakker, and A. R. Absalom, "Pharmacology in the elderly and newer anaesthesia drugs," *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 25, no. 3, pp. 355–365, 2011.
- [42] A. P. Boezaart, S. D. Lucas, and C. E. Elliott, "Paravertebral block: Cervical, thoracic, lumbar, and sacral," *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, vol. 22, no. 5, pp. 637–643, 2009.
- [43] H. Vila, J. Liu, and D. Kavasmaneck, "Paravertebral block: New benefits from an old procedure," *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, vol. 20, no. 4, pp. 316–318, 2007.
- [44] A. A. Albokrinov and U. A. Fesenko, "Spread of dye after single thoracolumbar paravertebral injection in infants: A cadaveric study," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 31, no. 6, pp. 305–309, 2014.
- [45] J. E. Chelly, "Paravertebral Blocks," *Anesthesiol. Clin.*, vol. 30, no. 1, pp. 75–90, 2012.
- [46] T. Παρασκευόπουλος, "Εναλλακτικές προσπελάσεις με τη βοήθεια υπερήχων του παρασπονδυλικού χώρου και κλάδων του οσφυϊο-ιερού πλέγματος για αναισθησιολογικές χρήσεις," 2010.
- [47] E. Lemay, J. Guay, C. Côté, M. C. Boivin, and F. Varin, "The number of injections does not influence local anesthetic absorption after paravertebral blockade," *Can. J. Anesth.*, vol. 50, no. 6, pp. 562–567, 2003.
- [48] R. Wardhan, "Update on paravertebral blocks," *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, vol. 28, no. 5, pp. 588–592, 2015.
- [49] M. Kentor, *Peripheral Nerve Blocks: A Color Atlas*, 2nd ed. Lippincott & Wilkins.
- [50] F. D'Ercole, H. Arora, and P. A. Kumar, "Paravertebral Block for Thoracic Surgery," *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 32, no. 2, pp. 915–927, 2018.
- [51] R. G. Davies, P. S. Myles, and J. M. Graham, "A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy - A systematic review and

- meta-analysis of randomized trials," *Br. J. Anaesth.*, vol. 96, no. 4, pp. 418–426, 2006.
- [52] J. P. Cata *et al.*, "The Impact of Paravertebral Block Analgesia on Breast Cancer Survival after Surgery," *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 41, no. 6, pp. 696–703, Nov. 2016.
- [53] M. H. Andreae and D. A. Andreae, "Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: A Cochrane systematic review and meta-analysis," *Br. J. Anaesth.*, vol. 111, no. 5, pp. 711–720, 2013.
- [54] M. Scarci, A. Joshi, and R. Attia, "In patients undergoing thoracic surgery is paravertebral block as effective as epidural analgesia for pain management?," *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 10, no. 1, pp. 92–96, 2009.
- [55] J. B. Eck, A. Cantos-Gustafsson, A. K. Ross, and P. A. Lönnqvist, "What's new in pediatric paravertebral analgesia," *Tech. Reg. Anesth. Pain Manag.*, vol. 6, no. 3, pp. 131–135, 2002.
- [56] E. A. Page and K. L. Taylor, "Paravertebral block in paediatric abdominal surgery- A systematic review and meta-analysis of randomized trials," *Br. J. Anaesth.*, vol. 118, no. 2, pp. 159–166, 2017.
- [57] E. G. Teeter, P. A. Kumar, J. C. Krakowski, and H. Arora, "Con: Thoracic Epidural Block Is Not Superior to Paravertebral Blocks for Open Thoracic Surgery," *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 29, no. 6, pp. 1717–1719, 2015.
- [58] A. Banks, "Innovations in Postoperative Pain Management: Continuous Infusion of Local Anesthetics," *AORN J.*, vol. 85, no. 5, pp. 904–918, 2007.
- [59] O. Visnjevac *et al.*, "The effect of adding functional classification to ASA status for predicting 30-day mortality," *Anesth. Analg.*, vol. 121, no. 1, pp. 110–116, 2015.
- [60] F. Gaudreault, P. Drolet, and F. Varin, "High-performance liquid chromatography using UV detection for the simultaneous quantification of ropivacaine and bupivacaine in human plasma," *Ther. Drug Monit.*, vol. 31, no. 6, pp. 753–757, 2009.
- [61] M. Zuo, G. L. Duan, and Z. G. Ge, "Simultaneous determination of ropivacaine and antipyrine by high performance liquid chromatography and its application to the in vitro transplacental study," *Biomed. Chromatogr.*, vol. 18, no. 9, pp. 752–755, 2004.
- [62] J. Rosenfeld, D. Devereaux, M. R. Buchanan, and A. G. G. Turpie, "High-performance liquid chromatographic determination of dipyridamole," *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, vol. 231, no. 1, pp. 216–221, 1982.

- [63] K. D. Pagana, T. J. Pagana, and T. N. Pagana, *Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference*, Twelfth ed. Elsevier.
- [64] M. Meyer, T. S. Poo, G. Scholz, and D. J. M. Frey, "Plasma concentrations and analgesic effects of ropivacaine 3.75 mg/ml during long-term extrapleural analgesia after thoracotomy," *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 30, no. 4, pp. 356–362, 2005.
- [65] J. D. Griffiths, F. A. Barron, S. Grant, A. R. Bjorksten, P. Hebbard, and C. F. Royse, "Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block," *Br. J. Anaesth.*, vol. 105, no. 6, pp. 853–856, 2010.
- [66] A. S. Brydone, R. Souvatzoglou, M. Abbas, D. G. Watson, D. A. McDonald, and A. M. Gill, "Ropivacaine plasma levels following high-dose local infiltration analgesia for total knee arthroplasty," *Anaesthesia*, vol. 70, no. 7, pp. 784–790, 2015.
- [67] S. A. Smith and N. J. Waters, "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Drugs Binding to Alpha-1-Acid Glycoprotein," *Pharm. Res.*, vol. 36, no. 2, 2019.
- [68] K. M.K., H. A.M.-H., L. B.K., W. A.S.Y., S. S.L., and G. T., "Arterial and venous pharmacokinetics of ropivacaine with and without epinephrine after thoracic paravertebral block," *Anesthesiology*, vol. 103, no. 4, pp. 704–711, 2005.