

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α' ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΕΝΤΡΟ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ, ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΝΟΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ, ΔΕΞΜΕΔΕΤΟΜΙΔΙΝΗ) ΣΤΟΥΣ
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥΣ ΓΙΑ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ.
ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ.»

ΚΥΡΙΑΚΙΔΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΜΑΝΙΤΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΑΘΗΝΑ 2020

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
SUMMARY.....	7
ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
Αναισθησία - Ο Ρόλος του Αναισθησιολόγου.....	9
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ.....	10
Στόχος.....	10
Μέθοδοι.....	12
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΙ ΝΕΥΡΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ.....	13
Ανατομία Περιφερικών Νεύρων.....	13
Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί.....	15
Επιπλοκές Περιφερικών Νευρικών αποκλεισμών.....	16
Αντενδείξεις περιφερικών νευρικών αποκλεισμών.....	17
ΔΙΑΣΚΑΛΗΝΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ ΠΛΕΓΜΑΤΟΣ.....	19
Ανατομία Βραχιονίου Πλέγματος.....	19
Διασκαληνικός Αποκλεισμός Βραχιονίου Πλέγματος.....	23
Αντενδείξεις.....	23
Επιπλοκές.....	24
Εξοπλισμός.....	26
Τεχνική Οδηγών Σημείων / Νευροδιεγέρτη.....	27
Τεχνική με χρήση υπερηχογραφίας.....	27
ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ.....	30
ΣΥΝΟΔΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	34
Οπιοειδή.....	36
Τραμαδόλη.....	36
Βουπρενορφίνη.....	36
Υδρομορφόνη.....	37
Μορφίνη.....	37
Φεντανύλη.....	37
Αγγειοδραστικοί Παράγοντες.....	37

Επινεφρίνη	37
NMDA ανταγωνιστές	38
Κεταμίνη.....	38
Μαγνήσιο.....	38
Χολινεργικά Φάρμακα	39
Νεοστιγμίνη	39
Λοιπά Φάρμακα.....	39
Αδενοσίνη	39
Δροπεριδόλη.....	39
Μιδαζολάμη.....	40
Διττανθρακικό Νάτριο	40
Οκτρεοτίδη.....	40
Καλσιτονίνη.....	40
Μπακλοφένη.....	41
Λοιπα αντιφλεγμονώδη.....	41
A2 αγωνιστές	41
Κλονιδίνη	41
Δεξμεδετομιδίνη	42
Δεξαμεθαζόνη.....	43
ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	45
Εισαγωγή.....	45
Υλικό και Μέθοδος	45
Ασθενείς.....	45
Κριτήρια συμμετοχής.....	46
Κριτήρια αποκλεισμού.....	46
Υλικά.....	46
Διαδικασία	47
Τυχαιοποίηση.....	47
Περιεχειρητική Διαχείριση.....	47
Μέτρηση Αποτελεσμάτων	48
Στατιστική ανάλυση	48
Αποτελέσματα	49
Στοιχεία Δείγματος	49

Σύγκριση των μέσων τιμών της 1 ^{ης} επίκλησης αναλγησίας μεταξύ των 3 ^{ων} ομάδων	51
Συσχέτιση ΒΣ και Ηλικίας με διάρκεια αναλγησίας.....	52
Έλεγχος διαφορών διάρκειας αναλγησίας σε σχέση με το Φύλο και το Είδος αναλγησίας.	53
Συζήτηση.....	54
Περιορισμοί μελέτης	56
Συμπέρασμα	58
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	59
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	62

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μετεγχειρητική αναλγησία αποτελεί κύριο στόχο του αναισθησιολόγου, στο πλαίσιο της ευρύτερης περιεγχειρητικής διαχείρισης του ασθενή. Η περιοχική αναισθησία, ως κύρια συνιστώσα της μετεγχειρητικής αναλγησίας, παρέχει ασφαλή, διαρκή και ποιοτική αναλγησία, όπως έχει καταδείξει η τεκμηριωμένη και εμπειρική γνώση των δεκαετιών εφαρμογής κεντρικών νευρικών αποκλεισμών, αλλά και των νεότερων περιφερικών αποκλεισμών.

Στην κατεύθυνση αυτήν, χορηγούνται, μαζί με τα τοπικά αναισθητικά, ουσίες που τροποποιούν ή συμπληρώνουν τη δράση των τελευταίων. Μεγάλο ενδιαφέρον περιβάλλει τη δεξαμεθαζόνη αλλά και τη δεξμεδετομιδίνη, οι οποίες φαίνεται να παρατείνουν αποτελεσματικά την αναλγησία, παρά το κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, και να καθιστούν συνολικά την περιοχική αναισθησία ασφαλέστερη, διαρκέστερη και ποιοτικότερη.

Στην παρούσα κλινική μελέτη (της οποίας το δείγμα είναι μικρότερο από το προβλεφθέν), μελετήθηκε η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης ενδοφλεβίως μαζί με ροπιβακαΐνη, η συγχορήγηση δεξμεδετομιδίνης περινευρικά μαζί με ροπιβακαΐνη και η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης ενδοφλεβίως μαζί με δεξμεδετομιδίνη περινευρικά και ροπιβακαΐνη. Συνολικά, η χρήση τους φαίνεται ασφαλής, ενώ κατά τη συγχορήγηση τους παρατηρείται παράταση της αναλγησίας κατά περίπου 200', χωρίς όμως το αποτέλεσμα να είναι στατιστικά σημαντικό. Κύριος περιορισμός της μελέτης είναι το μικρό μέγεθος δείγματος, το οποίο πιθανότατα ευθύνεται για την αποτυχία επίτευξης στατιστικά σημαντικού αποτελέσματος.

SUMMARY

Postoperative analgesia is a major goal of anesthesiologist, in the frame of perioperative management of patients. Regional anesthesia, as a component of postoperative analgesia, provides safe, lasting and effective analgesia, as it is proven through evidence-based knowledge and experience of many decades of practice of central and peripheral nerve blocks.

Towards this direction, substances that modify or supplement the effects of local anesthetics, are co-administered. Dexamethasone and dexmedetomidine are remarkably interesting adjuvants, since they seem to reliably prolong the duration of analgesia, and despite their side effects, render regional anesthesia safer and more effective.

In the current clinical trial the adjuvants dexmedetomidine and dexamethasone were studied, alongside with ropivacaine, for interscalene brachial plexus block, by comparing, on a three-branch study, dexmedetomidine or dexamethasone or the combination of two. Statistical significance was not achieved, probably because of the small study sample. Nevertheless, the combination of two adjuvants seems superior regarding the duration of analgesia, with no adverse effects.

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Ελληνικά	
ΒΣ	Βάρος Σώματος
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΜΣΑΦ	Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
ΝΜ	Νωτιαίος Μυελός
ΠΝΣ	Περιφερικό Νευρικό Σύστημα
ΤΕΠ	Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
Αγγλικά	
ACT	Activated Clotting Time
Ach	Achetylcholine
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time
ASRA	American Society of Regional Anesthesia
CAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate
CCB	Calcium Channel Blocker
COMT	Catechol-o-methyltransferase
CPM	Conditioned Pain Modulation
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome
DNIC	Diffuse Noxious Inhibitory Control
DRG	Dorsal Root Ganglion
ECT	Ecarin Clotting Time
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESA	European Society of Anesthesiology
ESRA	European Society of Regional Anesthesia
GABA	Γ-aminobutyric Acid
HCN	Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide
INR	International Normalized Ratio
IV	intravenously
IVRA	Intravenous Regional Anesthesia
LA	Local Anesthetic
LAST	Local Anesthetic Systemic Toxicity
NMDA	N-methyl-D-aspartate
OPRM1	Opioid Receptor Mu 1
Pn	Perineurally
PONV	Postoperative Nausea - Vomiting
PROSPECT	Procedure Specific Postoperative Pain Management
TENS	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αναισθησία - Ο Ρόλος του Αναισθησιολόγου

Ο όρος «αναισθησία¹» εμφανίστηκε για πρώτη φορά τον 1^ο π.Χ. αιώνα από τον Έλληνα φιλόσοφο Διοσκουρίδη, με στόχο να περιγράψει την επίδραση του φυτού μανδραγόρα στον άνθρωπο. Ωστόσο, μόλις το 1846, από τον Oliver Wendell Holmes, η λέξη αναισθησία ενσωμάτωσε τις έννοιες της αμνησίας, της αναλγησίας και της νάρκωσης, καθιστώντας μια χειρουργική επέμβαση εφικτή. Αντίστοιχη πορεία ακολούθησε και η πρακτική εξάσκηση της αναισθησιολογίας, ξεκινώντας από την αρχαιότητα (βασιζόμενη κυρίως σε ιδιότητες βοτάνων ή φυτικών προϊόντων), μέχρι τα μέσα του 19^{ου} αιώνα. Έκτοτε, πραγματοποιήθηκε αλματώδης πρόοδος αναφορικά με το θεωρητικό υπόβαθρο της ιατρικής ειδικότητας της αναισθησιολογίας, αλλά και την πρακτική εφαρμογή της, φτάνοντας στο 2012 και στον ορισμό του πεδίου της αναισθησιολογίας από το Αμερικανικό Συμβούλιο Αναισθησιολογίας², το οποίο περιλαμβάνει τα εξής:

1. Προσέγγιση, συμβουλή και προετοιμασία των ασθενών για αναισθησία
2. Ανακούφιση και πρόληψη του πόνου κατά τη διάρκεια και ύστερα από χειρουργικές, μαιευτικές, θεραπευτικές και διαγνωστικές επεμβάσεις ή διαδικασίες
3. Παρακολούθηση και διατήρηση της φυσιολογίας του ασθενούς κατά την περιεγχειρητική περίοδο
4. Διαχείριση βαρέως πασχόντων ασθενών
5. Διάγνωση και θεραπεία οξέως, χρονίου και καρκινικού πόνου
6. Διαχείριση φροντίδας ασύλου και παρηγορικής φροντίδας
7. Κλινική διαχείριση και διδασκαλία καρδιακής, πνευμονικής και νευρολογικής αναζωογόνησης
8. Αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας και εφαρμογή αναπνευστικής θεραπείας
9. Διεξαγωγή κλινικής, μεταφραστικής και έρευνας βασικών επιστημών
10. Επίβλεψη, διδασκαλία και αξιολόγηση της απόδοσης ιατρικού προσωπικού και προσωπικού υγείας που συμμετέχει στην περιεγχειρητική φροντίδα, την φροντίδα εντατικής θεραπείας, τη διαχείριση του πόνου και την παρηγορική φροντίδα
11. Διοικητική συμμετοχή σε εγκαταστάσεις και οργανισμούς υγείας και σε ιατρικές σχολές, σύμφωνα με την αποστολή του Αμερικανικού Συμβουλίου Αναισθησιολογίας

Επομένως, η αναισθησιολογία δεν αποτελεί πλέον μια έννοια ασαφή και αόριστη, με απροσδιόριστο πεδίο εφαρμογής. Αντίθετα έχει συγκεκριμένους στόχους και εφαρμογές. Πρωταρχικό ρόλο, τόσο εξ ορισμού όσο και κατά την κοινή αντίληψη, όπως την αποτυπώνει ο George Bernard Shaw

λέγοντας «Alcohol is the anesthesia by which we endure the operation of life.», είναι η εξασφάλιση της αναλγησίας, ώστε διαδικασίες επώδυνες (και λόγω αυτού απαγορευτικές) να καταστούν υποφερτές από τον ασθενή. Συγχρόνως, το εύρος του πεδίου στο οποίο συμμετέχει η αναισθησιολογία, αναφορικά με τον πόνο, είναι απεριόριστο, περιλαμβάνοντας τόσο τον διεγχειρητικό και μετεγχειρητικό πόνο, αλλά και κάθε άλλο είδους πόνο (χρόνιο, καρκινικό κτλ).

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ³

Στόχος

Η μετεγχειρητική αναλγησία συνιστά αδιαμφισβήτητο στόχο του αναισθησιολόγου, και ενώ για πολλά χρόνια τα κίνητρα για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου ήταν ανθρωπιστικά, σήμερα η σημασία της εξάλειψης του χειρουργικού στρες και της επανόδου του οργανισμού (τόσο των συνιστωσών της φυσιολογίας, αλλά και της ψυχολογίας) στην προεγχειρητική κατάσταση, έχει ισχυρές επιστημονικές αιτιάσεις. Επιπλέον, τα πρωτόκολλα ταχείας μετεγχειρητικής ανάνηψης (Enhanced Recovery Programmes) αλλά και οι επεμβάσεις ημερήσιας νοσηλείας (day surgery), προϋποθέτουν ταχεία και αποτελεσματική αναλγησία. Επίσης, τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναγνωριστεί η σημασία και ο ρόλος του οξέως πόνου στην εμφάνιση του χρόνιου. Άρα, η επαρκής αντιμετώπιση του οξέως πόνου έχει και μακροπρόθεσμα ευεργετικά αποτελέσματα. Ακόμη, μετά την κατανόηση της σπουδαιότητας της μετεγχειρητικής αναλγησίας, είναι εξίσου απαραίτητη η γνώση των επιλοκών των αναλγητικών μεθόδων (είτε φαρμακευτικών, είτε επεμβατικών), με αποκορύφωμα την κρίση των οπιοειδών που παρουσιάστηκε στις ΗΠΑ τα τελευταία έτη. Τέλος, ιδιαίτερη αξία έχει ο έλεγχος της απόδοσης των προσπαθειών για την επίτευξη μετεγχειρητικής αναλγησίας, καθώς τα αποτελέσματα είναι μάλλον φτωγά, με το 40% των ασθενών να αναφέρει σοβαρό μετεγχειρητικό πόνο.

Ξεκινώντας από το τελευταίο, ο Gerbershagen⁴ σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι 20-40% των ασθενών αναφέρουν σοβαρό πόνο κατά το 1^ο 24ωρο μετά την επέμβαση. Επιπλέον, προσπάθησε να συσχετίσει την ένταση του πόνου με το είδος της επέμβασης, και παραδόξως διαπίστωσε ότι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λιγότερο επεμβατικά χειρουργεία (ακόμα και λαπαροσκοπικά) ή μικρότερης διάρκειας και βαρύτητας επεμβάσεις, παρουσίασαν έντονο μετεγχειρητικό πόνο. Επομένως, η ανάγκη για την εφαρμογή πρωτοκόλλων μετεγχειρητικής αναλγησίας ανάλογα με το είδος της επέμβασης είναι εμφανής και θα πρέπει οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μικρότερες επεμβάσεις να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται με μεγαλύτερη προσοχή, όσον αφορά στο μετεγχειρητικό πόνο.

Ο χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος^{5,6} αφορά 5-60% των ασθενών. Ορίζεται σαν πόνος διάρκειας μεγαλύτερης των 3 μηνών, είτε ως συνεχιζόμενος πόνος είτε μετά από μια λανθάνουσα ασυμπτωματική περίοδο (σε κάθε περίπτωση είναι πόνος που υπάρχει για διάστημα μεγαλύτερο από το χρόνο επούλωσης) και επιδρά αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και στο ευρύτερο κοινωνικό σύνολο (επάνοδος στην εργασία κτλ). Είναι πόνος τοπικός στο χειρουργικό πεδίο, προβαλλόμενος στην

περιοχή νεύρωσης ενός νεύρου που διέρχεται από το χειρουργικό πεδίο ή είναι πόνος αναφερόμενος σε ένα δερμοτόμιο (μετά από χειρουργείο/βλάβη σε εν τω βάθει σωματικούς ή σπλαγγχνικούς ιστούς).

Κριτήρια χρόνιου (εμμένουτος) μετεγχειρητικού πόνου⁶: Οι Werner και Kongsgaard, προσπαθώντας να ορίσουν τον εμμένοντα μετεγχειρητικό πόνο, προτείνουν συγκριτικά κάποια κριτήρια. Αυτά είναι:

- Πόνος που αναπτύσσεται μετά από μια χειρουργική επέμβαση, ή αυξάνεται σε ένταση μετά από μια χειρουργική επέμβαση
- Διάρκεια πόνου τουλάχιστον 3-6 μηνών, και σπουδαιότητα τέτοια που να επηρεάζει την ποιότητα ζωής
- Ο πόνος αποτελεί συνέχεια του οξέος μετεγχειρητικού πόνου ή εμφανίζεται μετά από μια λανθάνουσα περίοδο
- Άλλα αίτια του πόνου έχουν αποκλειστεί

Τα κριτήρια αυτά έρχονται να αντικαταστήσουν τα υπάρχοντα των Macrae και Davies⁷, τα οποία ορίζουν το χρόνια πόνο ως:

- Πόνος που εμφανίζεται μετά από μια χειρουργική επέμβαση
- Έχει διάρκεια τουλάχιστον 2 μηνών
- Έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια πόνου
- Έχει διερευνηθεί και αποκλειστεί η πιθανότητα ο πόνος να οφείλεται σε μια προϋπάρχουσα κατάσταση

Οι παράγοντες κινδύνου^{8,9} που προδιαθέτουν στην εμφάνιση χρόνιου (ή εμμένουτος) μετεγχειρητικού πόνου, είναι γενετικοί, δημογραφικοί, ψυχοκοινωνικοί, ο ίδιος ο πόνος, κλινικοί και χειρουργικοί. Συγκεκριμένα:

- Νεαρή ηλικία
- Θήλυ φύλο
- Γονιδιακές μεταλλάξεις (των γονιδίων διαύλων ιόντων –καλίου, ασβεστίου-, πουρινεργικών υποδοχέων, COMT, OPRM1 κ.ά.)
- Κοινωνικοοικονομικό και εκπαιδευτικό υπόβαθρο (σε μερικές μελέτες)
- Κατάθλιψη, άγχος, pain catastrophising, ψυχοκοινωνική ευπάθεια, σωματοποίηση
- Προεγχειρητικός χρόνιος πόνος (διάρκεια – ένταση)
- Προεγχειρητική λήψη οπιοειδών
- Αυξημένη ευαισθησία σε πειραματικά επαγόμενο πόνο – υπεραλγησία (hyperalgesia)
- Προσυναπτική αθροιστική ενίσχυση δυναμικών δράσης (αυξημένη ευερεθιστότητα οδών αγωγής επώδυνων ερεθισμάτων)
- Μειωμένη αναστολή επώδυνων ερεθισμάτων (conditioned pain modulation –CPM- , diffuse noxious inhibitory control –DNIC-)

- Μετεγχειρητική έκτοπη δραστηριότητα τραυματισμένων νευρικών ινών και μετάδοση ώσης μέσω των ακέραιων γειτονικών τους
- Ένταση οξέως μετεγχειρητικού πόνου, οξύς νευροπαθητικός πόνος, οξεία δευτεροπαθής υπεραλγησία
- Είδος επέμβασης (καταστροφή νεύρων, διάρκεια, τραυματικές μέθοδοι, επανεγχειρήσεις)
- Αναπηρίες, βαρύτητα και πλήθος συννοσηροτήτων
- Μετεγχειρητική χημειοθεραπεία-ακτινοθεραπεία
- Επέμβαση σε νοσοκομείο με μικρό όγκο περιστατικών, εμπειρία χειρουργού

Καθώς πολλοί από τους χειρουργικούς ασθενείς εμφανίζουν αυτούς του παράγοντες κινδύνου, κρίνεται σκόπιμη η αναγνώριση τους, με σκοπό την εντατικότερη πρόληψη και παρακολούθηση του μετεγχειρητικού πόνου (πιο επιμελής αναλγησία, έγκαιρη παραπομπή σε κλινικές πόνου κτλ), αλλά και την επιστράτευση μεθόδων για την αποτροπή της εμφάνισης εμμένουστος μετεγχειρητικού πόνου (περιοχική αναισθησία, “preventive analgesia”, NMDA ανταγωνιστές, ΜΣΑΦ κτλ).

Μέθοδοι

Για την επίτευξη της μετεγχειρητικής αναλγησίας χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά και παρεμβατικά μέσα, ενώ έχουν συσταθεί θεραπευτικά πρωτόκολλα από έγκυρους επιστημονικούς φορείς, που ενσωματώνουν αυτά τα μέσα σε ξεχωριστές συστάσεις για την κάθε χειρουργική επέμβαση. Μια τέτοια πρωτοβουλία είναι το PROSPECT^{10,11} (procedure specific postoperative pain management), για τη σύνταξη του οποίου συνεργάστηκαν χειρουργοί και αναισθησιολόγοι, από διάφορες χώρες, με χρηματοδότηση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Περιοχικής Αναισθησίας (European Society of Regional Anaesthesia - ESRA) και κάποιες φαρμακευτικές εταιρείες παλιότερα. Το PROSPECT έχει ως στόχο την αντικατάσταση των υπάρχόντων πρωτοκόλλων, καθώς αυτά αδυνατούσαν να επιτύχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα μετεγχειρητικής αναλγησίας. Έτσι, περιλαμβάνει διαφορετικό πρωτόκολλο για κάθε χειρουργική επέμβαση, λαμβάνοντας υπόψη δεδομένα ξεχωριστά για την κάθε επέμβαση (διάρκεια, βαρύτητα, καταστροφή ιστών, πιθανότητα μετάπτωσης σε χρόνια πόνου κτλ). Επίσης, συμβαδίζει με τις τρέχουσες πρακτικές ανάγκες και συνήθειες, ώστε η εφαρμογή του να είναι εύκολη και ζυγίζει τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της εκάστοτε μεθόδου.

Εστιάζοντας στα φαρμακευτικά μέσα, διαπιστώνεται ότι υπάρχει ένα πλήθος διαφορετικών παραγόντων, με διαφορετικό προφίλ δράσης, τα οποία σε άλλοτε άλλο βαθμό περιορίζουν τη μετάδοση των αλγεϊνών ερεθισμάτων, ενισχύουν τις ανασταλτικές οδούς του πόνου και μειώνουν την κεντρική/περιφερική ευαισθητοποίηση. Τα κυριότερα¹² από αυτά είναι:

- Παρακεταμόλη
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Δεξαμεθαζόνη
- Γκαμπαπεντινοειδή (γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη)
- A-2 αγωνιστές (κλονιδίνη, δεξμεδετομιδίνη)

- NMDA ανταγωνιστές (κεταμίνη, μαγνήσιο)
- Λιδοκαΐνη (iv)
- Οπιοειδή
- Ζικονοτίδη
- Καψαϊκίνη

Επιπλέον, έχουν δοκιμαστεί με διαφορετικού βαθμού επιτυχία, φάρμακα όπως οι β-ανταγωνιστές (β-blockers) και οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (CCBs), ενώ κατά περιπτώσεις έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά σκευάσματα με έμμεση αναλγητική δράση (π.χ. τα φλαβονοειδή στην αιμορροϊδεκτομή).

Από την άλλη πλευρά, οι παρεμβατικές τεχνικές αναλγησίας περιλαμβάνουν την τοπική και περιοχική αναισθησία/αναλγησία, και ειδικότερα τους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς, την ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία (Bier's block IVRA), και τους κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς (ραχιαία και επισκληρίδιος αναισθησία)

Τέλος, υπάρχουν και μη φαρμακευτικές μέθοδοι που έχουν κατά περιπτώσεις εφαρμογή, όπως διάφορες μορφές ψυχοθεραπείας, ο βελονισμός, το TENS κτλ.

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΙ ΝΕΥΡΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ

Ανατομία Περιφερικών Νεύρων¹⁸

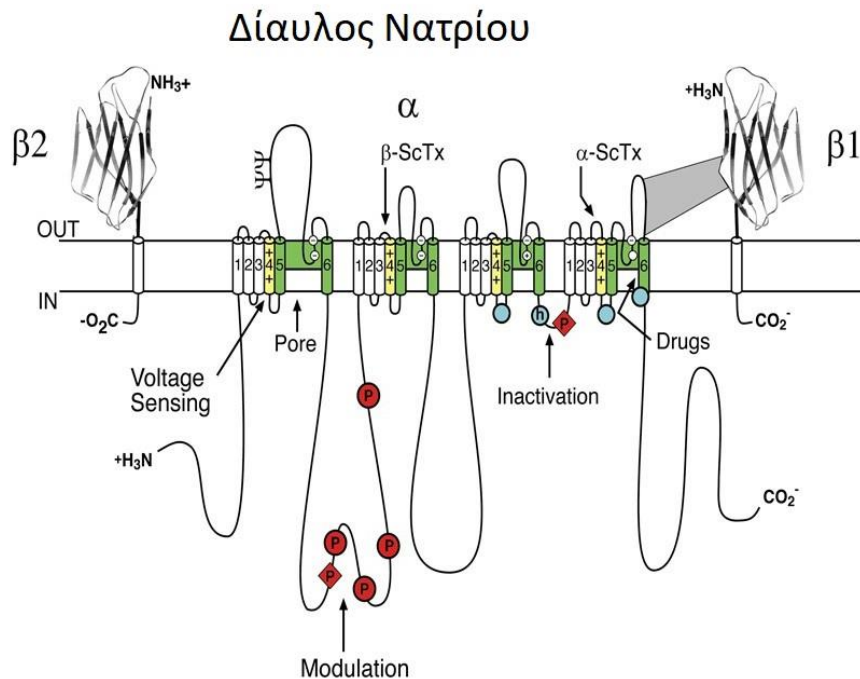
Το νευρικό σύστημα διαιρείται σε κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ-ΠΝΣ). Το ΚΝΣ περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό (NM), ενώ το ΠΝΣ τα αισθητικά νεύρα, τα κινητικά νεύρα και τα νεύρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Στοιχειώδης δομική μονάδα είναι το νευρικό κύτταρο ή νευρώνας, που αποτελείται από το κυτταρικό σώμα, έναν πυρήνα, τον άξονα (ή νευρική ίνα) και τους δενδρίτες (προσεκβολές του κυτταρικού σώματος). Ο άξονας συνδέεται μέσω της νευρικής σύναψης με παρακείμενους δενδρίτες ή κυτταρικά σώματα, χωρίζεται δε από αυτά με τη συναπτική σχισμή. Οι νευρικές ώσεις μεταδίδονται με νευροδιαβιβαστές (όπως το γλουταμικό οξύ και το GABA), οι οποίοι εκλύονται στη συναπτική σχισμή και διαχεόμενοι μεταφέρονται στον αντίστοιχο μετασυναπτικό υποδοχέα τους. Η νευρική ώση μεταδίδεται ως ένα δυναμικό δράσης το οποίο δημιουργείται και διατηρείται από την κυτταρική μεμβράνη. Το δυναμικό δράσης είναι η απότομη αλλαγή του διαμεμβρανικού ηλεκτρικού δυναμικού. Σε κατάσταση ηρεμίας, λόγω της δράσης της αντλίας K^+/Na^+ το κυτταρόπλασμα είναι αρνητικά φορτισμένο σε σχέση με το εξωκυττάριο περιβάλλον. Όταν οι διάυλοι ιόντων ανοίξουν στιγμιαία, τα αντίστοιχα ιόντα ρέουν απρόσκοπτα κατά την κλίση συγκέντρωσής τους. Το Na^+ , επομένως, εισρέει στο κύτταρο, καθιστώντας το ενδοκυττάριο περιβάλλον λιγότερο ηλεκτραρνητικό σε σύγκριση με το εξωκυττάριο. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται εκπόλωση και δημιουργεί το δυναμικό δράσης. Στη συνέχεια ακολουθεί η επαναπόλωση: καθώς οι διάυλοι νατρίου κλείνουν και ανοίγουν οι διάυλοι καλίου, η ροή του νατρίου παύει, και ιόντα καλίου εξέρχονται του κυττάρου, με αποτέλεσμα να αποκαθίσταται η πρότερη διαφορά δυναμικού. Καθ' όλη αυτήν τη διάρκεια

η κυτταρική μεμβράνη ανθίσταται σε άλλα ερεθίσματα (απόλυτη ανερέθιστη περίοδος, η οποία ακολουθείται από τη σχετική ανερέθιστη περίοδο, κατά την οποία μόνο ερεθίσματα μεγάλης έντασης μπορούν να διεγείρουν την κυτταρική μεμβράνη). Το δυναμικό δράσης έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά, ανάλογα με το είδος του κυττάρου και το ερέθισμα που το προκαλεί (π.χ. καρδιακό, νευρικό κύτταρο κτλ). Τα δυναμικά δράσης μεταδίδονται μέσω εκπολώσεων που αυ'τα προκαλούν στις γειτνιάζουσες περιοχές της μεμβράνης, οι οποίες έχουν αμφίδρομη κατεύθυνση. Όμως, λόγω του φαινομένου της ανερέθιστης περιόδου δεν επανεκπολώνουν την περιοχή απ' όπου προήλθαν.

Η μετάδοση των νευρικών ώσεων από το ένα κύτταρο στο άλλο, όπως αναφέρθηκε, διεκπεραιώνεται μέσω νευροδιαβιβαστών, ουσιών δηλαδή που εκλύονται στη συναπτική σχισμή (μετά το κατάλληλο ερέθισμα) και προσδένονται σε μετασυναπτικούς υποδοχείς. Οι υποδοχείς είναι είτε διαμεμβρανικοί, είτε βρίσκονται στο εσωτερικό του κυττάρου. Οι διαμεμβρανικοί υποδοχείς χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με τον τρόπο μετάδοσης του σήματος: Υποδοχείς συνδεόμενοι με G-πρωτεΐνες (guanine-nucleotide binding proteins), διάλυτοι ιόντων και υποδοχείς συνδεόμενοι με ένζυμο (enzyme-linked transmembrane receptors).

Οι διάλυτοι ιόντων χωρίζονται και αυτοί σε τρεις κατηγορίες: οι προσδετο-εξαρτώμενοι (ligand-gated) διάλυτοι ιόντων, οι τασεο-εξαρτώμενοι (voltage-gated) διάλυτοι ιόντων και οι διάλυτοι που απαντούν σε άλλους τύπους ερεθισμάτων. Οι τασεο-εξαρτώμενοι διάλυτοι ανιχνεύουν μεταβολές στη διαφορά δυναμικού της μεμβράνης για την ενεργοποίηση και απενεργοποίησή τους. Σ' αυτούς ανήκουν οι τασεο-εξαρτώμενοι διάλυτοι νατρίου, οι οποίοι έχουν καθοριστικό ρόλο στη μετάδοση του δυναμικού δράσης της νευρικής ίνας και αποτελούν το στόχο των τοπικών αναισθητικών.

Εικόνα 1 – Δίαυλος Νατρίου



<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=82>

Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί

Οι περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί συνιστούν μια υποκατηγορία της περιοχικής αναισθησίας. Όπως και η τελευταία, έχουν σημειώσει αλματώδη πρόοδο τα τελευταία χρόνια. Σε αυτήν συνετέλεσε κυρίως η τεχνολογική πρόοδος με την ενσωμάτωση στην καθημερινή πράξη μεθόδων που καθιστούν τον εντοπισμό του σημείου έγχυσης τόσο εύκολο και ακριβή όσο και ασφαλή.

Περιλαμβάνουν τη χορήγηση τοπικού αναισθητικού πέριξ περιφερικών νεύρων ή πλεγμάτων αυτών, με σκοπό τον αποκλεισμό μετάδοσης αλγεϊνών ερεθισμάτων. Τα τοπικά αναισθητικά διαχέονται από τα εξώτερα στρώματα του νεύρου προς τα ενδότερα, ακολουθώντας την κλίση της συγκέντρωσής τους. Στα μικτά νεύρα, στα εξωτερικά στρώματα βρίσκονται οι ίνες των εγγύς περιοχών του σώματος, ενώ εσωτερικά οι ίνες που καταλήγουν σε απομακρυσμένες περιοχές. Έτσι, η επίδραση των τοπικών αναισθητικών εγκαθίσταται πρωταρχικά στις εγγύς περιοχές και αργότερα στις άπω, ενώ παρόμοια είναι και η σειρά αποδρομής της αναισθητικής δράσης, με τις κεντρικότερες περιοχές να επανέρχονται νωρίτερα από τις μακρινές. Αντίστοιχα, αν οι ίνες που προορίζονται για σκελετικούς μυς βρίσκονται εξωτερικά, τότε η μυϊκή παράλυση προηγείται της αισθητικής κατάργησης (εν αντιθέσει με τις *in vitro* μελέτες κατά τις οποίες οι ίνες μικρής διαμέτρου αποκλείονται πρώτες). Η διάρκεια δράσης του τοπικού αναισθητικού εξαρτάται από τη δόση, τη λιποδιαλυτότητα, το ποσοστό πρωτεϊνικής δέσμευσης του τοπικού αναισθητικού και τη συγχορήγηση αγγειοσυσπαστικού όπως η επινεφρίνη.

Από τις τεχνικές της παραισθησίας στα μέσα του προηγούμενου αιώνα, η περιοχική αναισθησία στα περιφερικά νεύρα κατέληξε στη χρήση υπερήχων και νευροδιεγερτών. Έτσι, οι περιφερικοί αποκλεισμοί έχουν ξεπεράσει τα στενά όρια της διεγχειρητικής επιστράτευσης τους, και αποτελούν κομμάτι της ευρύτερης περιεγχειρητικής ιατρικής και αλγολογίας και αποτελούν μια μέθοδο αρκετά ασφαλή, ιδίως μετά την επιστράτευση της υπερηχοτομογραφίας.

Επιτυγχάνουν επαρκή αναλγησία και αναισθησία, με μεγάλη διάρκεια, μειώνοντας συγχρόνως την απάντηση στο χειρουργικό στρες, τις απαιτήσεις για οπιοειδή ή άλλα συστηματικά αναλγητικά και γενικά αναισθητικά και πιθανώς περιορίζουν την εμφάνιση χρόνιου πόνου. Εφαρμόζονται σε πλήθος χειρουργικών επεμβάσεων, ιδανικά μετά από εξατομικευμένη ανάλυση του πιθανών επιπλοκών και του αναμενόμενου οφέλους, υπό το πρίσμα των χειρουργικών απαιτήσεων αλλά και των μετεγχειρητικών αναλγητικών αναγκών. Οι ενδείξεις των επιμέρους νευρικών αποκλεισμών παρουσιάζονται περιλαμβάνουν την επίτευξη χειρουργικής αναισθησίας για διενέργεια επεμβάσεων, ως μόνη τεχνική ή συμπληρωματικά με άλλες αναισθητικές μεθόδους, την επίτευξη μετεγχειρητικής αναλγησίας, την αναλγησία σε οξέα περιστατικά (π.χ. κάταγμα ισχίου από το στάδιο του ΤΕΠ ή κλειστή ανάταξη εξάρθρημάτων), την αντιμετώπιση χρόνιων επώδυνων συνδρόμων (π.χ. CRPS). Εκτός από τοπικά αναισθητικά, στους κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς έχει δοκιμαστεί πλήθος φαρμάκων με άλλοτε άλλα αποτελέσματα (μπακλοφένη, μιδαζολάμη, αδενοσίνη, νεοστιγμίνη, οκτρεοτίδη κτλ)

Επιπλοκές Περιφερικών Νευρικών αποκλεισμών

Η διενέργεια περιφερικών νευρικών αποκλεισμός αποτελεί μια παρεμβατική ιατρική πράξη και ως εκ τούτου συνοδεύεται από ορισμένες επιπλοκές. Η συχνότητα εμφάνισης αλλά και η βαρύτητά τους είναι συνήθως μικρή, επομένως η περιοχική αναισθησία περιφερικών νεύρων είναι γενικά ασφαλής. Οι επιπλοκές είναι οι εξής:

- Αιμορραγία-αιμάτωμα
- Λοίμωξη
- Νευρική βλάβη (άμεση νευρική κάκωση, δευτερογενής ισχαιμία νεύρου, νευτοξικότητα εγχυόμενων παραγόντων)
- Συστηματική τοξικότητα τοπικών αναισθητικών (ενδαγγειακή έγχυση ή τοπική απορρόφηση)
- Επιπλοκές ανάλογα με τον αποκλεισμό (πχ πάρεση φρενικού νεύρου σε διασκαληνικό αποκλεισμό, επισκληρίδιος ή ενδορραχιαία έγχυση σε αποκλεισμό οσφυϊκού πλέγματος κτλ)

Αιμορραγία - Αιμάτωμα:

Η πρόκληση αιμορραγίας ή και η δημιουργία αιματώματος κατά τη διενέργεια περιφερικών αποκλεισμών είναι μια επιπλοκή που μπορεί να αυξήσει τη νοσηρότητα και μπορεί να αποβεί μέχρι και θανατηφόρος, ειδικά σε ασθενείς με διαταραχές πήξης και σε βαθείς αποκλεισμούς, όπου ο έλεγχος της αιμορραγίας είναι δυσχερής.

Λοίμωξη:

Η διενέργεια αποκλεισμού σε περιοχή με δερματική λοίμωξη, η μη τήρηση κανόνων αντισηψίας και κυρίως η χρήση καθετήρα συνεχούς έγχυσης καθιστούν πιθανή τη μικροβιακή επιμόλυνση.

Νευρική βλάβη:

Η νευρική βλάβη περιλαμβάνει την απευθείας μηχανική κάκωση του νεύρου από τη βελόνα, την έμμεση κάκωση από την έγχυση τοπικού αναισθητικού (λόγω πίεσης, μείωσης της ενδονευρικής αιματικής ροής) και άμεση νευροτοξικότητα από τα τοπικά αναισθητικά. Ωστόσο, ο Yajnik και οι συνεργάτες του¹³, σε δείγμα περίπου 9500 ασθενών, δεν παρατήρησαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εμφάνιση νευρικής βλάβης, σε συνάρτηση με τους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς.

Συστηματική τοξικότητα τοπικών αναισθητικών:

Η συστηματική τοξικότητα αποτελεί μείζονα επιπλοκή των τοπικών αναισθητικών και οφείλεται στη συστηματική δράση τους. Η υπερδοσολογία, η μειωμένη κάθαρσή τους και η ενδαγγειακή χορήγησή τους οδηγούν σε συστηματικές εκδηλώσεις, κυρίως από το κεντρικό νευρικό και το καρδιαγγειακό σύστημα.

Επιπλοκές ανάλογα με τον αποκλεισμό:

Αναλόγως με την περιοχή και το είδος του περιφερικού νεύρου ή πλέγματος, διαφορετικές επιπλοκές μπορεί να προκύψουν, όπως για παράδειγμα αποκλεισμός του φρενικού νεύρου σε διασκαληνικό αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος, πνευμοθώρακας σε υπερκλείδιο αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος κ.ά.

Αντενδείξεις περιφερικών νευρικών αποκλεισμών^{14,15}

Οι αντενδείξεις διενέργειας περιφερικών νευρικών αποκλεισμών έχουν ως στόχο τη μείωση της εμφάνισης των επιπλοκών. Οι απαγορευτικές αυτές συνθήκες είναι λιγότερες από τις αντίστοιχες των κεντρικών νευρικών αποκλεισμών, υποδεικνύοντας τη μεγαλύτερη ασφάλεια της περιφερικής περιοχικής αναισθησίας σε σχέση με τους νευραξονικούς αποκλεισμούς. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Διαταραχές πήξης (αιμορραγική διάθεση)
- Άρνηση του ασθενή
- Αδυναμία συνεργασίας του ασθενή
- Αλλεργία στα τοπικά αναισθητικά
- Λοίμωξη/φλεγμονή στο σημείο έγχυσης
- Προϋπάρχουσα νευρολογική παθολογία στα αντίστοιχα νεύρα

Η άρνηση του ασθενή συνιστά απόλυτη αντένδειξη περιφερικού αποκλεισμού, αλλά και κάθε είδους ιατρικής παρέμβασης. Επίσης, η αδυναμία συνεργασίας του ασθενή καθιστά συχνά δυσχερή ή και αδύνατη τη διενέργεια περιοχικής αναισθησίας, καθώς η συνεργασία είναι απαραίτητη για τον ασφαλή και επιτυχή αποκλεισμό ενός νεύρου. Επίσης, ασθενείς αγχώδεις, πολλές φορές χρειάζονται προφορικό καθησυχασμό και φαρμακευτικές αγχολυτικές παρεμβάσεις για την ίδια τη διενέργεια του αποκλεισμού. Η τοπική λοίμωξη και η αλλεργία στα τοπικά αναισθητικά καθιστούν τη διενέργεια περιοχικής αναισθησίας επικίνδυνη για την πιθανότητα επέκτασης της λοίμωξης ή εμφάνισης αναφυλακτικής αντίδρασης, αντίστοιχα.

Οι διαταραχές πήξης αποτελούν μια συνιστώσα γύρω από την οποία έχει αναπτυχθεί ένα πλαίσιο συστάσεων και οδηγιών, καθώς προδιαθέτουν σε αιμορραγικές επιπλοκές. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε η ESA το 2010¹⁶, οι συστάσεις που αφορούν στους κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς δεν εφαρμόζονται στους αποκλεισμούς των περιφερικών νεύρων. Οι τελευταίοι έχουν μικρότερης βαρύτητας επιπλοκές, αν και είναι πιθανό μια αιμορραγία σχετιζόμενη με αποκλεισμό περιφερικού νεύρου να αυξήσει τόσο τη θνητότητα όσο και τη νοσηρότητα. Έτσι, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις μείζονας αιμορραγίας (που μπορεί να οδηγήσει μέχρι και στο θάνατο), η οποία παρέτεινε την παραμονή στο νοσοκομείο, λόγω παροδικών νευρολογικών συμβαμάτων, οξείας νεφρικής βλάβης, και ανάγκης για μετάγγιση. Λόγω αυτών των γεγονότων τόσο η γερμανική εταιρεία αναισθησιολογίας και εντατικής θεραπείας, όσο και η αντίστοιχη αυστριακή εταιρεία, έχουν εκδόσει κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στη διαχείριση ασθενών υποψηφίων για περιφερικό νευρικό αποκλεισμό που λαμβάνουν αντιπηκτικούς και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Έμφαση δίνεται ιδιαίτερα σε αποκλεισμούς όπως οι παρασπονδυλικοί ή οι αποκλεισμοί του οσφυϊκού πλέγματος, κατά τους οποίους μια πιθανή αιμορραγία είναι δύσκολο να ελεγχθεί και μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία οπισθοπεριτοναϊκού αιματώματος. Σε αυτούς τους αποκλεισμούς ισχύουν οι ίδιες οδηγίες που ισχύουν και στους κεντρικούς αποκλεισμούς. Ακόμη, οι οδηγίες των κεντρικών νευρικών αποκλεισμών εφαρμόζονται και κατά τη χρήση καθετήρων σε περιφερικά νεύρα.

Τέλος, αποκλεισμοί περιφερικών νεύρων τα οποία είναι επιφανειακά (άρα είναι εύκολη η άμεση εφαρμογή πίεσης για αιμόσταση) ή έχουν μικρό κίνδυνο αιμορραγίας, ακολουθούν ένα πιο ελεύθερο πλαίσιο σχετικά με τη λήψη φαρμάκων που προκαλούν αιμορραγική διάθεση.

Η ASRA στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε το 2018¹⁷, συντάσσεται με την ESA αναφορικά με τη μειωμένη βαρύτητα αιμορραγικών επιπλοκών των περιφερικών αποκλεισμών σε σχέση με τους κεντρικούς. Αν και δεν υπάρχουν ακριβή στοιχεία για τη συχνότητα εμφάνισης αυτών, φαίνεται

ότι η περινευρική αιμορραγία σε ένα διατατό περιβάλλον (όπως αυτό πέριξ των περιφερικών νεύρων ή των πλεγμάτων) έχει σπανιότερες και ελαφρύτερης βαρύτητας επιπλοκές συγκριτικά με την αιμορραγία των κεντρικών αποκλεισμών, οι οποίες συνήθως αφορούν την ίδια την αιμορραγία και όχι τη συνοδό νευρική βλάβη. Επίσης, οι συστάσεις της ASRA αναφέρουν συγκεκριμένα ότι στους παρακεντρικούς αποκλεισμούς, σε βαθείς αποκλεισμούς πλεγμάτων και σε βαθείς αποκλεισμούς περιφερικών νεύρων, εφαρμόζονται οι ίδιες οδηγίες που ισχύουν και για τους κεντρικούς αποκλεισμούς. Αντίθετα, στους επιφανειακότερους αποκλεισμούς, οι επιλογή πρέπει να εξατομικεύεται, ανάλογα με την αγγειοβρίθεια της περιοχής, τη δυνατότητα άμεσης συμπίεσης και τις πιθανές συνοδές επιπλοκές μιας αιμορραγίας στην εκάστοτε περιοχή.

Για τους κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς, οι περιορισμοί που ισχύουν φαίνονται στον Πίνακα 1:

Πίνακας 1

	Χρόνος ΠΡΙΝ τη διενέργεια αποκλεισμού/χειρισμού καθετήρα		Χρόνος ΜΕΤΑ από τη διενέργεια αποκλεισμού/χειρισμού καθετήρα		Εργαστηριακές τιμές
	ESA	ASRA	ESA	ASRA	
UFH (προφυλακτική δόση, <15000 IU/ημ)	4-6h	4-6h + Έλεγχος πήξης	1h	1h	PLTs για >5d (>4d η ASRA) θεραπεία
UFH (θεραπευτική δόση)	4-6h (iv) 8-12h (sc)	24h (sc)	1h	1h	PLTs, ACT, aPTT
LMWH (προφυλακτική δόση)	12h	12h	4h	4 h (24h αν ανευρέθη αίμα σε βελόνα ή καθ.)	PLTs για >5d θεραπεία
LMWH (θεραπευτική δόση)	24h	24h	4h	4 h	PLTs για >5d θεραπεία
Fondaparinux (προφυλακτική δόση, 2.5mg/day)	36-42h	Αφαίρεση καθ. 6h πριν την 1η δόση, διαφορετικά αντενδείκνυται η περιοχική	6-12h		Αντι-Xa
Rivaroxaban (προφυλακτική δόση, 10mg/day)	22-26h	72h / αφαίρεση καθ. 6h πριν την 1η δόση ή 22-26h μετά την τελευταία	4-6h	6h	Αντι-Xa
Apixaban (προφυλακτική δόση, 2.5mg x 2)	26-30h	72h / αφαίρεση καθ. 6h πριν την 1η δόση ή 26-30h μετά την τελευταία	4-6h	6h	Αντι-Xa

	Χρόνος ΠΡΙΝ τη διενέργεια αποκλεισμού/χειρισμού καθετήρα		Χρόνος ΜΕΤΑ από τη διενέργεια αποκλεισμού/χειρισμού καθετήρα		Εργαστηριακές τιμές
	ESA	ASRA	ESA	ASRA	
Dabigatran (προφυλακτική δόση, 150-220mg)	αντενδείκνυται	GFR<30=οχι GRF 30-49=120h GFR 50-79=96h GFR >80 =72h αφαίρεση θ. 6h πριν την 1η δόση ή 34-36h μετά την τελευταία	6h	6h	TT
Κουμαρινικά	INR≤1.4	5d + INR φτ Αφαίρεση καθ. INR <1.5 κ μέχρι 12-24h από έναρξη βαρφαρινικών	Μετά την αφαίρεση του καθετήρα		INR
Κλοπιδογρέλη	7d	5-7d	>>	0h/6h δοση εφοδου	
Τικλοπιδίνη	10d	10d	>>	0h/6h δοση εφοδου	
Argatroban	4h	-	2h	-	ACT, ECT,aPTT
Ασπιρίνη	0	0	0	0	
Πρασουγρέλη	7-10d	7-10d	6h	Οχι καθ / 6h πριν 1η δοση	
Τικαγκρελόρη	5d	5-7d	6h	Οχι καθ/ 6h πριν 1η δοση	
ΜΣΑΦ	0	0	0	0	
Σιλοσταζόλη	42h	48h	5h	6h πριν 1η δόση	

ΔΙΑΣΚΑΛΗΝΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ ΠΛΕΓΜΑΤΟΣ

Ανατομία Βραχιονίου Πλέγματος^{18,19}

Το βραχιόνιο πλέγμα είναι ένα σύμπλεγμα νεύρων, τα οποία περιλαμβάνουν νευρικές ίνες (άρθρωση, οστό, μυς, δέρμα) του άνω άκρου. Ανατομικά, οι πρόσθιοι κλάδοι των ριζών Α5-Θ1 (και σπανιότερα με συμμετοχή των Α4 και Θ2) καθώς εξέρχονται από τον σπονδυλικό σωλήνα στο αντίστοιχο ύψος (τράχηλος) ενώνονται για να σχηματίσουν τα πρωτεύοντα στελέχη (trunks). Στη συνέχεια σχηματίζονται τα δευτερεύοντα στελέχη (cords). Τα πρωτεύοντα στελέχη χωρίζονται σε άνω, μέσο, κάτω πρωτεύον στέλεχος και διακλαδώνονται σε μοίρες (divisions), τις πρόσθιες και τις οπίσθιες. Οι πρόσθιες μοίρες του άνω και του μέσου πρωτεύοντος στελέχους

σχηματίζουν το πρόσθιο έξω δευτερεύον στέλεχος (cord) του βραχιονίου πλέγματος, οι πρόσθιες μοίρες του κάτω πρωτεύοντος στελέχους γεννούν το πρόσθιο έσω δευτερεύον στέλεχος, ενώ οι οπίσθιες ίνες των πρωτεύοντων στελεχών δημιουργούν το οπίσθιο (ή ραχιαίο) δευτερεύον στέλεχος.

Ειδικότερα για την ανατομία του βραχιονίου πλέγματος, οι πρόσθιες ρίζες A5- Θ1 στο οπίσθιο τραχηλικό τρίγωνο ανάμεσα στον πρόσθιο και μέσο σκαληνό μυ ενώνονται δημιουργώντας τα πρωτεύοντα στελέχη, το άνω από τις ρίζες A5- A6, το μέσο από την A7 και το κάτω πρωτεύον στέλεχος από τις ρίζες A8- Θ1. Τα πρωτεύοντα στελέχη, όπως αναφέρθηκε, σχηματίζουν τα δευτερεύοντα στελέχη. Ανωθεν της κλείδας αναδύονται από το πλέγμα τα εξής νεύρα: μακρό θωρακικό νεύρο, το ραχιαίο νεύρο της ωμοπλάτης, το υπερπλάτιο νεύρο και το υποκλείδιο νεύρο.

Από τα δευτερεύοντα στελέχη εκπορεύονται τα εξής νεύρα:

Από το οπίσθιο δευτερεύον στέλεχος:

- Υποπλάτιο νεύρο (A5- A6)
- Θωρακορραχιαίο νεύρο (A5- A7)
- Μασχαλιαίο νεύρο (A5- A6)
- Κερκιδικό νεύρο (A5- Θ1)

Από το πρόσθιο έξω δευτερεύον στέλεχος:

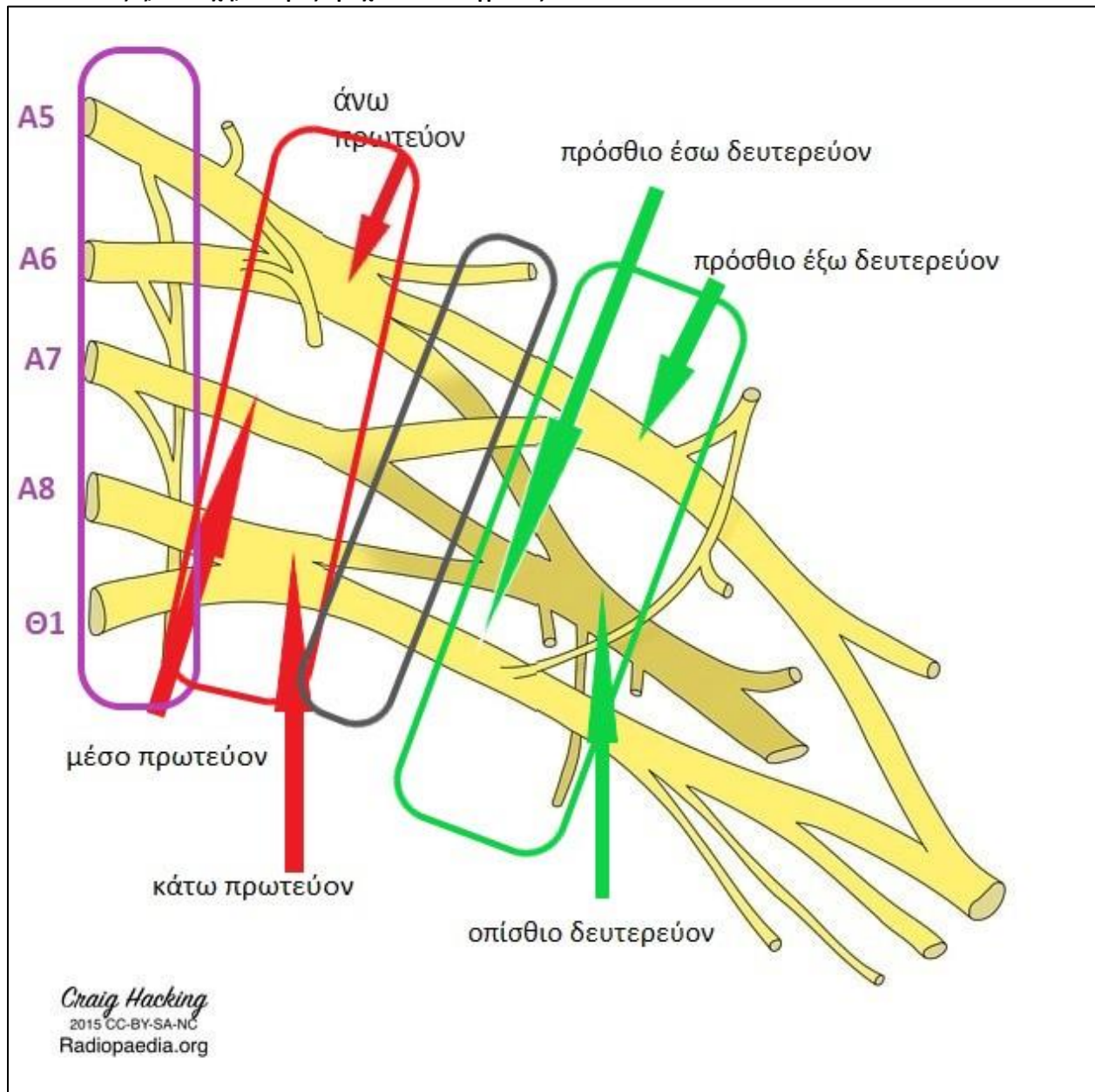
- Μυοδερματικό νεύρο (A5- A7)
- Τμήμα του μέσου νεύρου (A5- A7)
- Έξω πρόσθιο θωρακικό νεύρο (A5- A7)

Από το πρόσθιο έσω δευτερεύον στέλεχος:

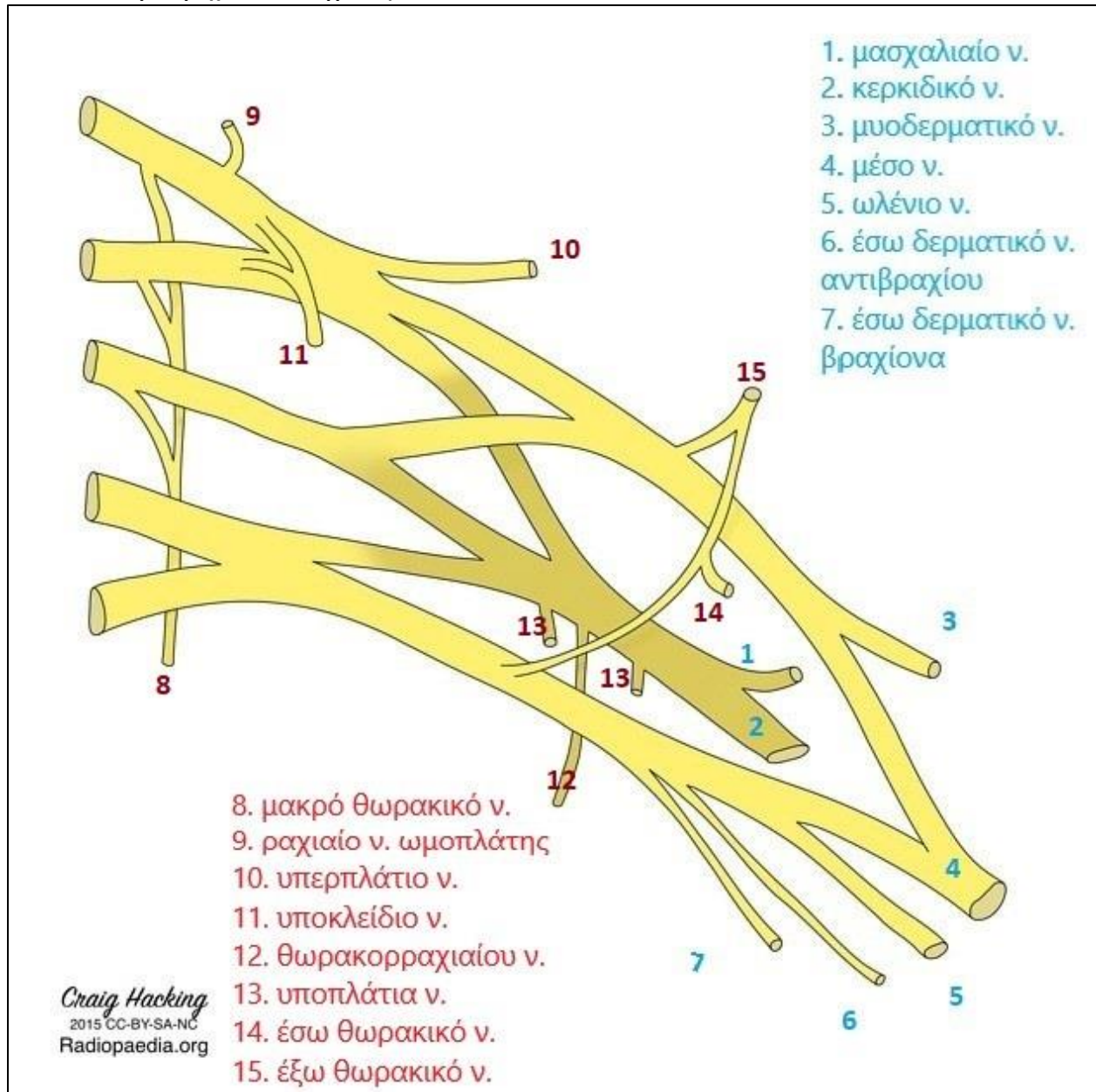
- Έσω πρόσθιο θωρακικό νεύρο (A8-Θ1)
- Έσω δερματικό νεύρο του βραχίονα (A8-Θ1)
- Έσω δερματικό νεύρο του αντιβραχίου (A8-Θ1)
- Τμήμα του μέσου νεύρου (A8-Θ1)
- Ωλένιο νεύρο (A8-Θ1)

Η κατ' ώμον άρθρωση δέχεται αισθητικές ίνες κυρίως από το μασχαλιαίο, το πρόσθιο έξω θωρακικό και το υπερπλάτιο νεύρο (A5- A7). Το δέρμα της κεντρικότερης (προς τα έσω) πλευράς της ωμικής χώρας λαμβάνει ίνες και από το αυχενικό πλέγμα. Έτσι, ο καλύτερος αποκλεισμός βραχιονίου πλεγματος για την αναισθησία του ώμου πρέπει να γίνει αρκετά κεντρικά, στο διασκαληνικό επίπεδο.

Εικόνα 2- Ρίζες, Στελέχη, Μοίρες Βραχιονίου πλέγματος



Εικόνα 3- Νεύρα Βραχιονίου Πλέγματος



Διασκαληνικός Αποκλεισμός Βραχιονίου Πλέγματος¹⁸

Ο αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1885 από τον William Stewart Halsted, με άμεση παρασκευή του πλέγματος και έγχυση σε αυτό τοπικού αναισθητικού. Ο Etienne ανέφερε το 1925 μια διαδερμική προσπέλαση για τον αποκλεισμό, ενώ το 1970, ο Alon Winnie περιέγραψε μια σταθερά αποτελεσματική τεχνική, με την ψηλάφηση και έγχυση τοπικού αναισθητικού ανάμεσα στον πρόσθιο και μέσο σκαληνό μυ, στο βοθρίο που σχηματίζεται οπισθίως του στερνοκλειδομαστοειδή μυ και στο ύψος του κρικοειδούς χόνδρου. Στη σύγχρονη εποχή, η εφαρμογή της υπερηχοτομογραφίας έχει καταστήσει τη διενέργεια του διασκαληνικού αποκλεισμού ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη.

Ο αποκλεισμός αυτός χρησιμοποιείται για την επίτευξη χειρουργικής αναισθησίας (με ή χωρίς γενική αναισθησία), για μετεγχειρητική αναλγησία αλλά για πράξεις όπως η ανάταξη εξαρθρώματος ή η φυσικοθεραπεία της κατ' ώμον άρθρωσης. Η κατανομή των νεύρων που αποκλείονται περιλαμβάνει τα έξω 2/3 της κλείδας, τον ώμο, το εγγύς βραχιόνιο και πιθανώς το αντιβράχιο, αν και συνήθως δεν αποκλείεται πλήρως το κάτω πρωτεύον στέλεχος και δεν καλύπτεται πλήρως η περιοχή κατανομής του ωλενίου νέυρου.

Οι ανοιχτές επεμβάσεις ώμου συχνά συνοδεύονται από πόνο ισάξιο ή και μεγαλύτερο μεγάλων, ανοιχτών επεμβάσεων του θώρακα και της κοιλιάς, ενώ η πλούσια νεύρωση της άρθρωσης είναι ιδιαίτερα ευάλωτη στα επώδυνα ερεθίσματα (μάλιστα, οι περιαρθρικές νευρικές ίνες περιλαμβάνουν C, Αα, Αδ και ίνες, με τον πόνο που προκαλείται από τις τελευταίες να μην καλύπτεται πλήρως από τα οπιοειδή). Τέλος, συχνά απαιτείται τοπική διήθηση στα οπίσθια σημεία εισόδου των αρθροσκοπικών χειρουργικών εργαλείων, καθώς μπορεί να μην καλυφθεί η περιοχή αυτή από το διασκαληνικό αποκλεισμό.

Αντενδείξεις

Οι αντενδείξεις του διασκαληνικού αποκλεισμού του βραχιονίου πλέγματος περιλαμβάνουν τις γενικές αντενδείξεις που αφορούν τους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς, αλλά και κάποιες επιπλέον, ειδικές αντενδείξεις, λόγω της ανατομικής ιδιαιτερότητας του πλέγματος (γεινιάζουσες δομές) και των πιθανών επιπλοκών του.

Αυτές είναι:

- Άρνηση του ασθενή
- Διαταραχές αιμόστασης-αιμορραγική διάθεση
- Τοπική λοίμωξη στο σημείο εισόδου της βελόνας
- Αλλεργία στα τοπικά αναισθητικά
- ΧΑΠ
- Πάρηση του αντίθετου φρενικού νεύρου ή του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου
- Νευρολογική παθολογία στο σύστοιχο άνω άκρο

Επιπλοκές

Στις επιπλοκές, όπως και στις αντενδείξεις, υπάγονται οι γενικές επιπλοκές των περιφερικών νευρικών αποκλεισμών, αλλά και ειδικότερες, λόγω της θέσης του βραχιονίου πλέγματος. Συνοπτικά είναι:

- ολική ραχιαία αναισθησία
- επισκληρίδιος έγχυση
- έγχυση εντός του νωτιαίου μυελού
- τρώση αγγείων
- ενδαγγειακή έγχυση (καρωτίδα, έσω σφαγίτιδα φλ., σπονδυλική αρτηρία)
- πάρεση σύστοιχου φρενικού νεύρου (δύσπνοια, αναπνευστική δυσχέρεια σε άτομα με μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες)
- πάρεση σύστοιχου παλίνδρομου λαρυγγικού ή άνω λαρυγγικού νεύρου (βράγχος φωνής, διαταραχές φώνησης)
- πνευμοθώρακας
- σ. Horner (σύστοιχη μύση, ενοφθαλμία, υπεραιμία επιπεφυκότα, βλεφαρόπτωση)
- κάκωση νεύρου
- εμμένουσα παραισθησία

Για το διασκαληνικό αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος υπάρχουν διάφοροι μέθοδοι, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα του εξοπλισμού και την εξοικείωση του εκτελεστή. Οι παλαιότερες μέθοδοι χρησιμοποιούσαν την παραισθησία, την άμεση δηλαδή διέγερση του νεύρου καθώς η βελόνα ερχόταν σε επαφή με αυτό, σήμερα όμως η μέθοδος αυτή έχει παραμεριστεί από άλλες αποτελεσματικότερες και ασφαλέστερες. Υπάρχουν, επομένως, η τεχνική με χρήση υπερηχογραφίας και η τεχνική με χρήση νευροδιεγέρτη. Κατά κανόνα προτείνεται η σύγχρονη χρήση των υπερήχων και του νευροδιεγέρτη για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας. Επίσης, προς αυτήν την κατεύθυνση, χρησιμοποιούνται ειδικά εξαρτήματα που συνδέονται μεταξύ σύριγγας και βελόνας, τα οποία μετρούν την ασκούμενη πίεση. Η αυξημένη πίεση κατά την έγχυση μπορεί να υποδηλώνει, μεταξύ άλλων, ενδονευρική θέση της μύτης της βελόνας. Αντίστροφα, η ενδονευρική θέση της μύτης της βελόνας απαιτεί αυξημένη πίεση για την έναρξη της έγχυσης. Η τιμή αυτή έχει μετρηθεί, και ως όριο ασφαλείας έχει οριστεί πίεση μικρότερη από 15psi. Με τα εξαρτήματα αυτά μπορεί ο εκτελεστής να διαπιστώσει εύκολα και αντικειμενικά την αυξημένη πίεση έναρξης έγχυσης και να αποφύγει (με ανακατεύθυνση της βελόνας), μια πιθανώς επικίνδυνη έγχυση εντός του νεύρου. Ακόμη, οι βελόνες που χρησιμοποιούνται πρέπει να έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά: να είναι υπερηχογενείς σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί υπερηχογραφία, να συνδέονται με νευροδιεγέρτη, να είναι κατάλληλου μήκους (ανάλογα με το περιφερικό νεύρο που στοχεύουμε), και συνήθως μέγεθος 22G και μύτη κοντής λοξότμησης (short-bevel), με σκοπό να είναι όσο το δυνατό λιγότερο τραυματική.

Ο νευροδιεγέρτης είναι συσκευή η οποία παράγει ηλεκτρικό ρεύμα ορισμένης έντασης και συχνότητας, και μέσω ενός καλωδίου συνδέεται με τη βελόνα με την οποία διενεργείται ο αποκλεισμός.

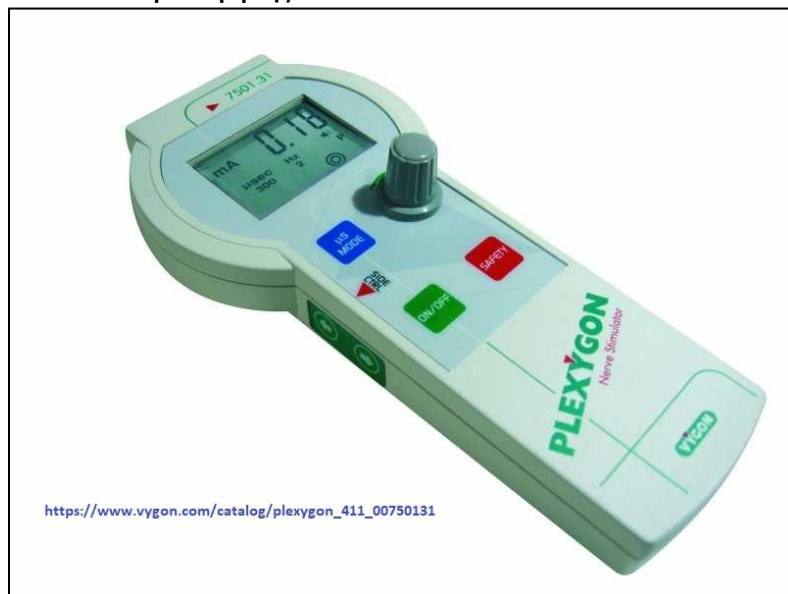
Η βελόνα καλύπτεται από μονωτικό υλικό, ώστε το ρεύμα αυτό να μεταδίδεται μόνο από την ακάλυπτη μύτη της. Όταν η βελόνα πλησιάσει ένα νεύρο, το διεγείρει και αυτό εκλύει είτε κινητική απάντηση του αντίστοιχου μυ είτε αισθητική απάντηση (αιμωδίες, καύσος) της περιοχής κατανομής του. Έτσι, η εγγύτητα της μύτης της βελόνας με το νεύρο προκαλεί μια απάντηση, που αποτελεί την αρχή της χρήσης του νευροδιεγέρτη για τον εντοπισμό και αποκλεισμό των περιφερικών νεύρων. Επιπλέον, ο νευροδιεγέρτης ρυθμίζεται αρχικά συνήθως με τιμές 1 mA ρεύματος, 2 Hz συχνότητας και 0.1 msec διάρκειας παλμού. Καθώς η μύτη της βελόνας πλησιάζει στο νεύρο, δυναμώνει η ένταση της απάντησης για δεδομένη τιμή ρεύματος. Εδώ πρέπει να μειωθεί η τιμή ρεύματος, μέχρι τα 0.3-0.5mA. Όταν υπάρχει ορατή απάντηση σε τιμές μικρότερες, θα πρέπει να θεωρηθεί ότι η μύτη της βελόνας είναι πολύ κοντά στο νεύρο, ίσως και ενδονευρικά, και, άρα, απαιτείται αποσύρση αυτής.

Σε κάθε περίπτωση, κατά την υποδερμική μετακίνηση της βελόνας, πρέπει να ασκείται συνεχής αναρρόφηση στη σύριγγα, ώστε να ανιχνευτεί εγκαίρως μια πιθανή τρώση αγγείου. Επίσης, η έγχυση του τοπικού αναισθητικού θα πρέπει να γίνεται αργά, ώστε να ανιχνευθούν πιθανά συμπτώματα ή σημεία συστηματικής τοξικότητας.

Εικόνα 4-Νευροδιεγέρτης



Εικόνα 5-Νευροδιεγέρτης



Εξοπλισμός

- Βελόνα (50mm, 22G, short-bevel)
- Υπερηχογράφος με ευθεία κεφαλή (8-15 Hz)
- Νευροδιεγέρτης περιφερικών νευρικών αποκλεισμών
- Αποστειρωμένο κάλυμμα κεφαλής υπερήχου και τζελ υπερήχου
- Σύριγγα με το τοπικό αναισθητικό (π.χ. 20cc ροπιβακαΐνη 0.5%)
- Σύριγγες των 5cc με D/W 35% για υδρο-εντοπισμό
- Σύριγγα 2.5cc με λιδοκαΐνη 1 ή 2% για τοπική αναισθησία με λεπτή βελόνα στο σημείο παρακέντησης
- Εξάρτημα μέτρησης πίεσης έγχυσης
- Αποστειρωμένα γάντια
- Αντισηψία δέρματος

Εξοπλισμός παρακολούθησης:

- Ηλεκτροκαρδιοσκόπιο
- Μη επεμβατική μέτρηση ΑΠ
- Παλμική οξυμετρία

Χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου και ήπιας καταστολής κατά το δοκούν

Εξοπλισμός αναζωογόνησης και φάρμακα αντιμετώπισης πιθανών συμβάντων (π.χ. intralipid για την περίπτωση συστηματικής τοξικότητας τοπικών αναισθητικών)

Τεχνική Οδηγών Σημείων / Νευροδιεγέρτη

Η τεχνική οδηγών σημείων έχει κάποιες παραλλαγές, θα περιγραφεί όμως μόνο μία, αυτή που θεωρείται ασφαλέστερη. Το σημείο παρακέντησης κατ' αυτήν είναι κατά τι χαμηλότερα από την αρχική περιγραφή του Winnie, και η φορά της παρακέντησης ελαφρώς ουραία. Τα σημαντικά οδηγία σημεία που πρέπει να αναγνωριστούν είναι:

1. Η έξω σφαγίτιδα φλέβα
2. Η κλείδα
3. Ο στερνοκλειδομαστοειδής μυς (κλειδική κατάφυση-έξω χείλος του μύος)

Αρχικά, εντοπίζεται η κλειδική κατάφυση του στερνοκλειδομαστοειδή μυ, και ψηλαφητικά ακολουθείται η πορεία της προς τη μαστοειδή απόφυση, κατά μήκος του έξω χείλους του μύος. Στο σημείο έμπροσθεν της έξω σφαγίτιδας φλέβας, ψηλαφητικά, ανευρίσκεται οπισθίως του μύος το οπίσθιο τραχηλικό τρίγωνο και πιο συγκεκριμένα το βοθρίο που σχηματίζεται ανάμεσα σε πρόσθιο και μέσο σκαληνό μυ. Ο εκτελεστής πρέπει να εντοπίσει με το δείκτη και το μέσο δάκτυλο του μη επικρατούντος χεριού το βοθρίο, και με σταθερή και συνεχή ψηλάφηση, ανάμεσα τους, να εισαγάγει τη βελόνα, με φορά κάθετη στο δέρμα και ελαφρώς ουραία. Αποδεκτή απάντηση απόν ερεθισμό του βραχιονίου πλέγματος θεωρείται η απάντηση του δικεφάλου, του δελτοειδούς, του τρικεφάλου, ή των μυών του αντιβραχίου ή της άκρας χείρας.

Τεχνική με χρήση υπερηχογραφίας

Η χρήση υπερήχων προσφέρει πλεονεκτήματα έναντι των παραδοσιακών μεθόδων²⁰, τα οποία περιλαμβάνουν την όραση σε πραγματικό χρόνο της βελόνας, του στόχου αλλά και της διασποράς του τοπικού αναισθητικού, με αποτέλεσμα να μειώνονται οι επιπλοκές και να αυξάνεται η αποτελεσματικότητα της τεχνικής. Παράλληλα, κατέστη δυνατή η μείωση της δόσης των χορηγούμενων φαρμάκων, αφού αυτά δεν εγχύονται πλέον τυφλά. Τα οφέλη της χρήσης υπερηχογραφίας για τη διενέργεια περιφερικών νευρικών αποκλεισμών περιλαμβάνουν τη μειωμένη συχνότητα αγγειακής τρώσης, πνευμοθώρακα, πάρεσης φρενικού νεύρου και συστηματικής τοξικότητας. Η μείωση της

νευρικής βλάβης ωστόσο δε συνοδεύεται από ισχυρά βιβλιογραφικά δεδομένα. Αν και ο τραυματισμός ενός νευρικού στελέχους από τη βελόνα ή η τοξικότητα από την ενδονευρική έγχυση του τοπικού αναισθητικού με τη χρήση υπερήχων από έμπειρα χέρια θα έπρεπε να είναι ελαττωμένης συχνότητας επιπλοκές, αυτό φαίνεται να ισχύει για τις παροδικές νευρολογικές επιπλοκές (διάρκειας μέχρι 6 μηνών), ενώ η συχνότητα των μακροχρόνιων παραμένει αμετάβλητη. Επιπλέον, η υπερηχογραφία έχει επιφέρει μεγάλες αλλαγές στην περιοχική αναισθησία, με την εμφάνιση και διάδοση αποκλεισμών με έγχυση σε μυοπεριτοναϊκά διαμερίσματα ή την ακριβή εντόπιση συγκεκριμένου σημείου ενός νεύρου (π.χ. αποκλεισμός του καναλιού των προσαγωγών, που διατηρεί την κινητικότητα του τετρακεφάλου μυός σε σχέση με τον αποκλεισμό του μηριαίου νεύρου, αφού οι κινητικές ίνες έχουν εξέλθει απ' το νεύρο εγγύτερα από το σημείο του αποκλεισμού)

Πιο συγκεκριμένα, για το διασκαληνικό αποκλεισμό¹⁸, ο ασθενής είναι σε ύπτια ή ημικαθιστή ή πλάγια θέση, με την κεφαλή του στραμμένη προς την αντίθετη πλευρά. Η ευθεία κεφαλή του υπερήχου τοποθετείται πάνω από την έξω σφαγίτιδα φλέβα, στο ύψος περίπου του κρικοειδούς χόνδρου, σε εγκάρσιο επίπεδο σε σχέση με τον τραχήλο. Μετά την αναγνώριση των μείζονων αγγειακών δομών του τραχήλου, η κεφαλή σύρεται (παραμένοντας στο εγκάρσιο επίπεδο) προς τα έξω, με σκοπό τον εντοπισμό του πρόσθιου σκαληνού μυός. Ανάμεσα στον πρόσθιο σκαληνό και στον γειτονικό του μέσο σκαληνό, εντοπίζεται με μικρές αναπροσαρμογές της κλίσης της κεφαλής υπερήχων το βραχιόνιο πλέγμα, με τη μορφή υποηχοϊκών σχηματισμών δισκοειδούς μορφής. Η βελόνα εισέρχεται in-plane (δηλαδή η διεύθυνση της βελόνας είναι παράλληλη με τη μεγάλη πλευρά του τετραγώνου που σχηματίζει το εφαιπτόμενο προς σώμα τμήμα της κεφαλής του υπερηχογράφου), από την οπίσθια-έξω πλευρά του τραχήλου, κινούμενη προς την πρόσθια-έσω, στοχεύοντας μεταξύ των ριζών A5-A6. Για τον εντοπισμό της μύτης της βελόνας μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τεχνική του υδρο-εντοπισμού (hydrolocalization), κατά τον οποίο εγχύεται μικρή ποσότητα (1-2ml φυσιολογικού ορού ή D/W και παρατηρείται η θέση έγχυσης στην περιοχή εστίασης), και για την όραση ολόκληρου του μήκους της απαιτούνται λεπτοί προσαρμοστικοί χειρισμοί της κεφαλής των υπερήχων. Εγχύεται, συνήθως εντός της περιτονιας που περιβάλλει το πλέγμα (όπως αυτή αναγνωρίζεται από τη χαρακτηριστική απώλεια αντίστασης κατά την προώθηση της βελόνας) όγκος 7-15ml τοπικού αναισθητικού (π.χ. ροπιβακαΐνη 0.5%), το οποίο διασπείρεται σε πραγματικό χρόνο κυκλοτερώς ή και ανάμεσα στις ρίζες και τα στελέχη του βραχιονίου πλέγματος.

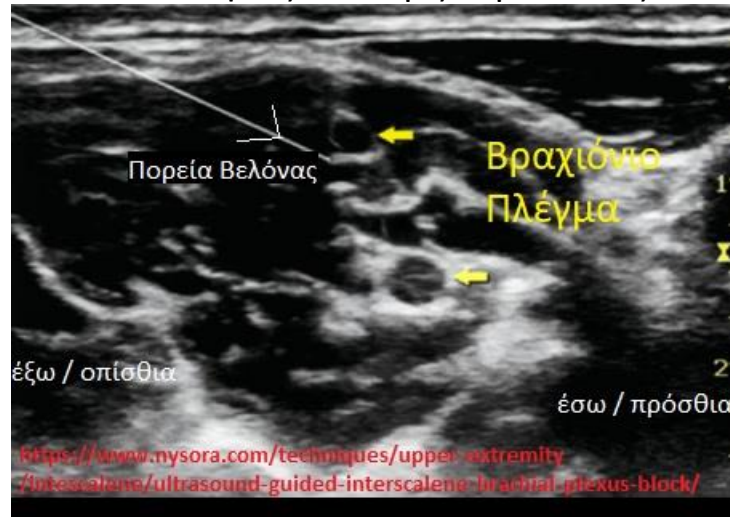
Εικόνα 6 - Θέση ασθενούς - κεφαλής υπερηχογράφου



Εικόνα 7 - Υπερηχογραφική Απεικόνιση Βραχιονίου Πλέγματος



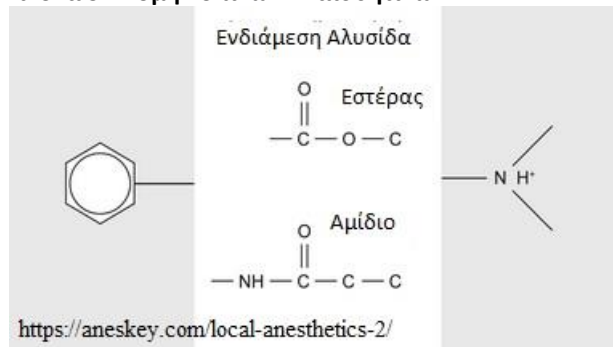
Εικόνα 8 - Διασκαληνικός Αποκλεισμός - Πορεία Βελόνας



ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ^{12,18}

Τα τοπικά αναισθητικά χρησιμοποιούνται στην περιοχική αναισθησία για την επίτευξη χειρουργικής αναισθησίας, μετεγχειρητικής αναλγησίας, μείωσης του χειρουργικού στρες και ως αντιαρρυθμικοί παράγοντες. Είναι μόρια που έχουν ένα λιπόφιλο αρωματικό δακτύλιο και μια υδρόφιλη αμινομάδα (συνήθως τεταρτοταγή) σε αντιδιαμετρικές θέσεις, που χωρίζονται από μια αλυσίδα υδρογονανθράκων. Περιλαμβάνουν έναν εστερικό ή αμιδικό δεσμό που συνδέει τον αρωματικό δακτύλιο με την αλυσίδα υδρογονανθράκων, ο οποίος και συνιστά κριτήριο διαχωρισμού τους σε δύο κατηγορίες, τα αμίδια και τους εστέρες. Τα τοπικά αναισθητικά δεν είναι διαλυτά στο νερό. Έτσι, διατίθενται σαν υδατοδιαλυτά άλατα του υδροχλωρίου τα οποία έχουν όξινο pH. Η κοκκαΐνη είναι το μόνο φυσικώς υπάρχον τοπικό αναισθητικό και ανήκει στους εστέρες (είναι ένας εστέρας του βενζοϊκού οξέως), ενώ όλα τα υπόλοιπα είναι συνθετικά μόρια. Στους εστέρες ανήκουν τοπικά αναισθητικά όπως η κοκκαΐνη, η προκαΐνη, η βενζοκαΐνη και η τετρακαΐνη ενώ στα αμίδια ανήκουν η λιδοκαΐνη, η ροπιβακαΐνη, η μεπιβακαΐνη, η βουπιβακαΐνη και η λεβοβουπιβακαΐνη. Πρώτο συνθετικό τοπικό αναισθητικό ήταν η προκαΐνη, αλλά ο ακρογωνιαίος λίθος των τοπικών αναισθητικών θεωρείται η λιδοκαΐνη, καθώς η τοπική δράση της είναι ταχύτερη, διαρκέστερη και καλύτερη ποιοτικά από την προκαΐνη, ενώ παράλληλα είναι αποτελεσματική και σαν αντιαρρυθμικό φάρμακο. Η ροπιβακαΐνη και η λεβοβουπιβακαΐνη είναι μόνα τοπικά αναισθητικά που διατίθενται στο εμπόριο ως σκευάσματα ενός οπτικού εναντιομερούς (S), και στερούνται έτσι της αυξημένης καρδιοτοξικότητας και νευροτοξικότητας των (R) εναντιομερών και των ρακεμικών μιγμάτων. Τα υπόλοιπα τοπικά αναισθητικά είτε δεν έχουν ασύμμετρα άτομα άνθρακα στο μόριό τους είτε υπάρχουν σε ρακεμικά μίγματα.

Εικόνα 9 - Δομή Τοπικών Αναισθητικών



Ο μηχανισμός δράσης των τοπικών αναισθητικών στα περιφερικά νεύρα είναι πλήρως εξακριβωμένος. Συνδέονται στο διάλυτο Na^+ , οποίος είναι ένας ένας διάλυτος τάσης και φέρει το σημείο πρόσδεσής τους. Οι διάλυτοι Na^+ είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που εκκινούν και μεταδίδουν δυναμικά δράσης στους νευράξονες, τους δενδρίτες και το μυϊκό ιστό, εκκινούν και διατηρούν ταλαντώσεις δυναμικού δράσης σε καρδιακά και εγκεφαλικά κύτταρα και σχηματίζουν και φιλτράρουν τα ερεθίσματα που εισέρχονται στις συνάψεις. Όπως και άλλοι τασεοεξαρτώμενοι διάλυτοι ιόντων που υπάρχουν σαν τετραμερή, οι διάλυτοι νατρίου έχουν 2-3 υπομονάδες: α και $\beta_1 - \beta_2$. Η α αποτελείται από 4 μέρη, καθένα εκ των οποίων έχει 6 διαμεμβρανικά ελικοειδή τμήματα. Η α υπομονάδα είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά ιόντων και περιέχει το σημείο πρόσδεσης των τοπικών αναισθητικών. Οι β υπομονάδες φαίνεται να έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην πρόσδεση του τοπικού αναισθητικού στην α . Ο άνθρωπος έχει 9 διαφορετικούς υποτύπους διαύλων Na^+ , 7 από τους οποίους βρίσκονται στο νευρικό ιστό, και έχουν διαφορετική κατανομή στους διάφορους ιστούς. Όλοι οι υπότυποι δεσμεύουν το ίδιο τα τοπικά αναισθητικά, διαφέρει όμως η συγγενείά τους με τις νευροτοξίνες. Μεταλλάξεις των γονιδίων των α και β υπομονάδων οδηγούν σε παθήσεις μυϊκές, καρδιακές (όπως σύνδρομο μακρού QT ή σύνδρομο Brugada) και νευρικές.

Ο αποκλεισμός της μετάδοσης της ηλεκτρικής ώσης κατά μήκος μιας νευρικής ίνας διαφέρει ανάλογα με το είδος της ίνας. Οι εμμύελες ίνες χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη των κόμβων του Ranvier, στους οποίους μάλιστα συσσωρεύονται οι διάλυτοι Na^+ από τα πρώιμα στάδια ανάπτυξης του νευρικού συστήματος. Οι ώσεις μεταδίδονται ταχέως κατ' άλματα μεταξύ των κόμβων και για τον αποκλεισμό μιας τέτοιας ίνας απαιτείται αποκλεισμός τουλάχιστον τριών διαδοχικών κόμβων Ranvier. Οι αμύελες ίνες μεταδίδουν τα ερεθίσματα πιο αργά, ανθίστανται όμως περισσότερο στα τοπικά αναισθητικά λόγω της διασποράς των διαύλων Na^+ .

Οι διάλυτοι Na^+ μπορούν να λάβουν τρεις λειτουργικές μορφές: “ανοιχτοί”, “ανενεργοί”, “σε αναμονή”. Με την εφαρμογή ενός δυναμικού δράσης, ανοίγουν, επιτρέποντας σε ιόντα νατρίου να εισέλθουν στο κύτταρο, εκπολώνοντας την κυτταρική μεμβράνη. Στη συνέχεια απενεργοποιούνται οπότε και παύει η ροή ιόντων. Με την επαναπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης επιστρέφουν σε κατάσταση αναμονής. Η επιστροφή ευοδώνεται μέσω διαμεμβρανικών αισθητήρων ηλεκτρικής τάσης, και η ταχύτητα επιστροφής διαφέρει ανάλογα με τις μορφές της α υπομονάδας του διαύλου. Το μόριο του τοπικού αναισθητικού, συνδεδεμένο στο διάλυτο, αποτρέπει την είσοδο νατρίου. Η σύνδεση αυτή είναι πιθανότερο να συμβεί όταν ο διάλυτος βρίσκεται σε κατάσταση “ανενεργή”, ενώ ο αποκλεισμός

ενισχύεται κάθε φορά που ο διάυλος ανοίγει. Τα τοπικά αναισθητικά αποκτούν πρόσβαση στο διάυλο νατρίου όταν αυτός βρίσκεται σε “ανοιχτή” κατάσταση και προσδέονται ισχυρότερα σε αυτόν όταν βρίσκεται σε “ανενεργή” κατάσταση. Επομένως, οι πολλαπλές εκπολώσεις καθιστούν ευαλωτότερους τους διαύλους στην πρόσδεση τοπικού αναισθητικού. Με άλλα λόγια, ένα νεύρο που δέχεται επανειλημμένα ερεθίσματα είναι πιο ευάλωτο στα τοπικά αναισθητικά. Επίσης, τα οπτικά ισομερή των τοπικών αναισθητικών είναι πιθανό να έχουν διαφορετική συγγένεια για διαφόρους τύπους διαύλων νατρίου (π.χ. καρδίας). Άλλες ουσίες που αποκλείουν τους διαύλους νατρίου είναι τα γενικά αναισθητικά, οι ανταγωνιστές της ουσίας P, οι α_2 -αγωνιστές, οι νευροτοξίνες και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Παράλληλα με τους διαύλους νατρίου, τα τοπικά αναισθητικά αποκλείουν και τους τασεοεξαρτώμενους διαύλους καλίου, με μικρότερη συγγένεια, όπως και τους δομικά όμοιους διαύλους ασβεστίου, ενώ υπάρχουν στοιχεία ότι μπορεί να δρουν και σε υποδοχείς σχετιζόμενους με G πρωτεΐνες.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση των τοπικών αναισθητικών είναι:

- Δόση
- Οδός χορήγησης
- Συνοδά φάρμακα (adjuvants ή adjuncts)
- Θερμοκρασία
- Κύηση
- Ιστικό pH-pKa του τοπικού αναισθητικού
- Μέγεθος ίνας/συχνότητα διέγερσης ίνας
- Ενδογενείς ιδιότητες αγγειοσύσπασης/αγγειοδιαστολής

Ροπιβακαΐνη¹²

Η ροπιβακαΐνη, η οποία είναι τοπικό αναισθητικό ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, λόγω της ευρείας χρήσης της στην περιοχική αναισθησία (αλλά και συγκεκριμένα, καθώς είναι το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της δράσης των συνοδών φαρμάκων), είναι ένα αμιδικό αναισθητικό μακράς διάρκειας δράσης. Έχει βραδύτερη έναρξη δράσης σε σχέση με τη λιδοκαΐνη, μέγιστη δόση τα 3mg/kg ΒΣ, pKa 8.1 και λιποδιαλυτότητα μεταξύ αυτής της λιδοκαΐνης και της βουπιβακαΐνης. Δεσμεύεται από πρωτεΐνες του αίματος κατά 94% και μεταβολίζεται από το ήπαρ (κυτόχρωμα P450) σε μεταβολίτες με πολύ μειωμένη τοπική αναισθητική δράση. Περίπου 1% της ροπιβακαΐνης απεκκρίνεται από τα ούρα (επομένως δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, αν και έχουν παρατηρηθεί τοξικές δράσεις των μεταβολιτών από τη συσσώρευσή τους σε ουραιμικούς ασθενείς).

Φαρμακοδυναμική Τοπικών Αναισθητικών

Στην κλινική πράξη τα τοπικά αναισθητικά περιγράφονται από την ισχύ τους, τη διάρκεια δράσης τους, την ταχύτητα έναρξης δράσης τους και την τάση τους για διαφορετικό αισθητικό αποκλεισμό.

Ισχύς και διάρκεια

Η ισχύς του τοπικού αναισθητικού είναι ανάλογη του μοριακού βάρους τους και της λιποδιαλυτότητας τους. Μεγαλομοριακά και λιπόφιλα τοπικά αναισθητικά διεισδύουν στις νευρικές μεμβράνες και συνδέονται στους διαύλους νατρίου με μεγαλύτερη συγγένεια. Επιπλέον, τα λιπόφιλα τοπικά αναισθητικά είναι λιγότερο υδατοδιαλυτά, δεσμεύονται περισσότερο από πρωτεΐνες του αίματος, καθαίρονται λιγότερο μέσω του αίματος από τις νευρικές μεμβράνες αλλά και από απομονωμένα νεύρα in vitro. Σε πειραματικές μελέτες σε ζώα φάνηκε ότι η ποιότητα και η διάρκεια της αναισθησίας σχετίζονται με το περιεχόμενο τοπικού αναισθητικού των νεύρων. Έτσι, μικρός όγκος και υψηλή συγκέντρωση τοπικού αναισθητικού επιτυγχάνει εντονότερο και πιο παρατεταμένο από μεγάλο όγκο χαμηλής συγκέντρωσης.

Ταχύτητα έναρξης δράσης

Η ταχύτητα έναρξης δράσης είναι, σε γενικές γραμμές, αντιστρόφως ανάλογη της λιποδιαλυτότητας των τοπικών αναισθητικών, του μοριακού βάρους τους και της pKa του του.

Διαφορικός αισθητικός αποκλεισμός

Ο διαφορικός αισθητικός αποκλεισμός εξαρτάται από τη συγγένεια του τοπικού αναισθητικού με τους διάφορους τύπους διαύλων νατρίου. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις τοπικού αναισθητικού αποκλείονται οι λεπτές ίνες, ενώ οι αμύελες παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντίσταση στα τοπικά αναισθητικά, συγκριτικά με εμμύελες ίνες ίδιας διαμέτρου. Συνήθως η χειρουργική αναισθησία συνοδεύεται και από κινητικό αποκλεισμό, καθώς δεν υπάρχουν τοπικά αναισθητικά που να στοχεύουν αποκλειστικά αισθητικές ίνες, επομένως η ποιότητα της αναισθησίας βασίζεται στην αύξηση της συγκέντρωσης. Η σειρά αποκλεισμού των νευρικών ινών καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση τοπικού αναισθητικού είναι η εξής: Β ίνες (συμπαθητικές ίνες), μικρές C και μικρές/ενδιάμεσου μεγέθους Α ίνες (αλγαισθησία, θερμοκρασία) και τέλος κινητικός αποκλεισμός.

ΣΥΝΟΔΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ^{12,18,21,22,27}

Η αποτελεσματικότητα των τοπικών αναισθητικών περιορίζεται από τη διάρκεια δράσης τους, καθώς οι αποκλεισμοί με εφάπαξ έγχυση έχουν διάρκεια δράσης 8-16 ώρες. Επομένως, δεν είναι σπάνια η εμφάνιση κατά την 16η-24η ώρα μετεγχειρητικά. Ο πόνος αυτός οδηγεί σε αυξημένη κατανάλωση οπιοειδών(και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους-PONV, δυσκοιλιότητα, κνησμός, δευτερογενής υπεραλγησία, καταστολή), σε μειωμένη ικανοποίηση των ασθενών, επιβραδύνει την κινητοποίηση-αποκατάστασή τους (καθυστέρηση στα πρωτόκολλα ERAS, δυσχέρεια φυσικοθεραπείας κτλ). Σημειοτέον, ότι η καθυστέρηση της κινητοποίησης μπορεί να οφείλεται και σε παρατεταμένο κινητικό αποκλεισμό, οποίος ευθύνεται και για ένα ποσοστό μετεγχειρητικών πτώσεων των ασθενών (αν και οι μετεγχειρητικές πτώσεις συνιστούν ένα φαινόμενο πολυπαραγοντικής αρχής, όπως η μυϊκή αδυναμία, η μειωμένη αισθητικότητα και κιναισθησία των αρθρώσεων, χωρίς να έχει διευκρινιστεί η ποσοτική συμμετοχή του κάθε αιτίου). Έτσι, έχουν αναπτυχθεί στρατηγικές που αποσκοπούν στην υπέρβαση του εμποδίου της περιορισμένης διάρκειας δράσης των τοπικών αναισθητικών:

Ο συνεχής περιφερικός νευρικός αποκλεισμός περιλαμβάνει τη διαδερμική τοποθέτηση ενός καθετήρα πλησίως ενός νεύρου, νευρικού πλέγματος ή στο χώρο μεταξύ των μυϊκών περιτονιών, με σκοπό τη συνεχή ή και διαλείπουσα χορήγηση τοπικού αναισθητικού. Αυτή η μέθοδος επιτυγχάνει μεγαλύτερη διάρκεια αναλγησίας από τις εφάπαξ εγχύσεις. Ωστόσο, στα μειονεκτήματα της περιλαμβάνονται:

1. η μετακίνηση του καθετήρα (αποτυχία αποκλεισμού)
2. λανθασμένη τοποθέτηση καθετήρα
3. μηχανική βλάβη του νεύρου από τον καθετήρα ή τη μεγαλύτερη χρησιμοποιούμενη βελόνα²³
4. περιελίξεις/αναδιπλώσεις/τσακίσεις του καθετήρα
5. απόφραξη-διάτρηση του καθετήρα
6. φλεγμονή-βακτηριακή επιμόλυνση
7. δυσλειτουργία της αντλίας συνεχούς έγχυσης
8. υπερδοσολογία τοπικού αναισθητικού (συστηματική τοξικότητα)
9. μυϊκή νέκρωση (από ενδομυϊκή μετακίνηση καθετήρα και χορήγηση πολλαπλών δόσεων τοπικού αναισθητικού)
10. νευροτοξικότητα από παρατεταμένη επίδραση τοπικού αναισθητικού στις νευρικές ίνες⁹

Επομένως, η εφαρμογή των συνεχών περιφερικών νευρικών αποκλεισμών συνεπάγεται αυξημένες ανάγκες για υποδομές παρακολούθησης και αντιμετώπισης των πιθανών επιπλοκών τους (εξειδικευμένο προσωπικό, επαγρύπνηση κτλ).

Μια εναλλακτική λύση είναι η χορήγηση συνοδών φαρμάκων περινευρικά, μαζί με τα τοπικά αναισθητικά. Η τεχνική είναι ασφαλής και εύκολη, καθώς περιλαμβάνει μία μόνο (εφάπαξ) έγχυση για τη διενέργεια του αποκλεισμού, κατά την οποία μαζί με το τοπικό αναισθητικό, εγχύεται και κάποιος ακόμη φαρμακευτικός παράγοντας, ο οποίος προσδίδει παράταση στον αποκλεισμό. Το ιδανικό συνοδό φάρμακο πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

1. να είναι διαθέσιμο σε διάλυμα χωρίς συντηρητικές ουσίες
2. να είναι χημικά συμβατό με τα τοπικά αναισθητικά και τις όποιες άλλες ουσίες χρησιμοποιούνται παράλληλα στο νευρικό αποκλεισμό
3. να έχει αποδεδειγμένο μηχανισμό δράσης
4. να μειώνει την πιθανότητα συστηματικής τοξικότητας των τοπικών αναισθητικών
5. να μειώνει το χρόνο έναρξης του αποκλεισμού
6. να αυξάνει τη διάρκεια αναλγησίας
7. να υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν δοσοεξαρτώμενη σχέση του συνοδού φαρμάκου με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος αποκλεισμού
8. η περινευρική χορήγησή του να είναι αποτελεσματικότερη από οποιαδήποτε άλλη οδό χορήγησής του
9. να μειώνει την ελάχιστη αποτελεσματική δόση τοπικού αναισθητικού
10. να είναι αποτελεσματικό σε όλους νευρικούς αποκλεισμούς και με όλα τα είδη τοπικών αναισθητικών (βραχείας, μέσης, μακράς διάρκειας δράσης)
11. να μην παρατείνει τον κινητικό αποκλεισμό
12. να βελτιώνει την ποιότητα του αισθητικού αποκλεισμού
13. να αυξάνει τη διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού σε >24 ώρες
14. να αυξάνει τη διάρκεια αναλγησίας
15. να μην έχει συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική καταστολή, ψευδαισθήσεις, PONV, κνησμός κτλ)
16. να μη συνοδεύεται από χονδροτοξικές, μυοτοξικές, νευροτοξικές επιδράσεις
17. να αμβλύνει τη χονδροτοξικότητα, νευροτοξικότητα και μυοτοξικότητα των τοπικών αναισθητικών

Ο αριθμός των συνοδών φαρμάκων αυξάνεται διαρκώς, (ξεκινώντας από τα πρώτα στάδια με τη χρήση οπιοειδών και καταλήγοντας σε φαρμακευτικές κατηγορίες με διάφορους μηχανισμούς δράσης²⁴), καθώς μελετώνται ολοένα και περισσότεροι παράγοντες, ενώ, την ίδια στιγμή, αυξάνεται και η γνώση για τον τρόπο δράσης τους, τους συνεπακόλουθους κινδύνους και τις αλληλεπιδράσεις τους με τα τοπικά αναισθητικά. Επί του παρόντος, η έρευνα στρέφεται στη χρήση παραγόντων και τεχνικών όπως τα ηλεκτρικά φορτισμένα μόρια για την παραγωγή δράσης τύπου τοπικών αναισθητικών (πχ τονικαΐνη), νέα συστήματα μεταφοράς τοπικών αναισθητικών (π.χ. λιποσώματα ή μικροσφαίρια) και άλλα φάρμακα (π.χ. Αδενοσίνη). Φυσικά, για όλα τα συνοδά φάρμακα, τα προβλεπόμενα οφέλη πρέπει να υπερτερούν έναντι των πιθανών κινδύνων, στους οποίους περιλαμβάνονται η δυνητικά βλαβερή ανάμειξη διαφόρων ουσιών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του εκάστοτε συνοδού φαρμάκου και η πιθανότητα νευροτοξικότητας. Κατά κανόνα, τόσο στις ερευνητικές μελέτες, όσο και στην καθημερινή πρακτική, χρησιμοποιείται ένα συνοδό φάρμακο μαζί με το τοπικό αναισθητικό. Υπάρχουν όμως και αναφορές συγχορήγηση δύο ή και περισσότερων (πολυπαραγοντική περινευρική αναλγησία. Τα κυριότερα συνοδά φάρμακα, ανά κατηγορία, είναι:

Οπιοειδή

Οι υποδοχείς των οπιοειδών μπορούν κατά περιστάσεις να εκφραστούν στο ΠΝΣ (φλεγμονή, βλάβη ιστών κτλ). Οι υποδοχείς αυτοί συντίθενται στα γάγγλια των οπισθίων κεράτων (DRG- Dorsal Root Ganglion) και μεταφέρονται μέσω των νευραξόνων στις νευρικές απολήξεις (αισθητικές ίνες) όπου και παίρνουν διαμεμβρανική θέση και αποκτούν λειτουργικότητα ως υποδοχείς. Με την πρόσδεση εξωγενών ή ενδογενών οπιοειδών (που διευκολύνεται από την αυξημένη, λόγω της φλεγμονής, διαπερατότητα του περινευρίου), ενεργοποιούν ανασταλτικές G πρωτεΐνες και στη συνέχεια μέσω της οδού του cAMP καταστέλλουν τα ρεύματα Ca^{2+}/Na^{+} , με τελικό αποτέλεσμα της αναστολή παραγωγής ουσίας P. Ωστόσο, τα δεδομένα στην κλινική πράξη, δεν έχουν απόλυτη ισχύ, καθώς δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως αν η αναλγησία των οπιοειδών οφείλεται σε περιφερική δράση ή σε συστηματική απορρόφηση τους, με εξαίρεση την τραμαδόλη και τη βουπρενορφίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της συγχορήγησης οπιοειδών περιλαμβάνουν συστηματικές εκδηλώσεις (PONV, καταστολή, κνησμός), όμοιες με αυτές της συστηματικής χορήγησης οπιοειδών. Επιπλέον, σε in-vitro μελέτες, έχουν παρατηρηθεί στοιχεία νευροτοξικότητας που οφείλονται στη συγχορήγηση οπιοειδών, τα οποία όμως δεν έχουν επιβεβαιωθεί In-vivo.

Τραμαδόλη

Η τραμαδόλη είναι ένα ασθενές οπιοειδές (μ,κ-υποδοχέας), που επιπλέον διεγείρει την απελευθέρωση σεροτονίνης και αναστέλλει την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης (που είναι νευροδιαβιβαστής της κατιούσας οδού ελέγχου του πόνου σε επίπεδο νωτιαίου μυελού), ενισχύοντας επομένως την αναλγησία. Επιπλέον, έχει ιδιότητες αποκλεισμού των διαύλων Na^{+} και K^{+} , παρόμοιες με τα τοπικά αναισθητικά. Σε κάποιες κλινικές μελέτες η περινευρική χορήγηση τραμαδόλης κατέδειξε δοσοεξαρτώμενη παράταση του αποκλεισμού (σε σχέση με τη συστηματική ή τη μη χορήγησή της), χωρίς αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ η δόση που χρησιμοποιήθηκε στα διάφορα πρωτόκολλα (σε περιφερικούς ή κεντρικούς αποκλεισμούς) κυμάνθηκε μεταξύ 40-200mg ή 1.5mg/kg ΒΣ., χωρίς όμως τα αποτελέσματα αυτά να επιβεβαιώνονται από την πλειοψηφία της βιβλιογραφίας. Σε επίπεδο μετα-αναλύσεων, σε μελέτη σε αποκλεισμούς του βραχιονίου πλέγματος²⁵, η τραμαδόλη φαίνεται αποτελεσματική στην παράταση της αναλγησίας, του αισθητικού και κινητού αποκλεισμού, σε δόση 100mg (όχι σε χαμηλότερες δόσεις), χωρίς επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συνολικά, παρά τη διαφαινόμενη αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης τραμαδόλης, λόγω της μειωμένης ισχύος των αποτελεσμάτων (ιδίως κατά τη συγχορήγησή της με τοπικά αναισθητικά μακράς δράσης²⁷ αλλά και της έλλειψης ελέγχου πιθανής νευροτοξικότητας, η χρήση τραμαδόλης δεν έχει ισχυρή σύσταση.

Βουπρενορφίνη

Η βουπρενορφίνη είναι ένας μερικός αγωνιστής του μ-υποδοχέα των οπιοειδών, με ενδιάμεση διαλυτότητα στο λιπώδη ιστό (που διευκολύνει τη μεταφορά της μέσω της νευρικής κυτταρικής μεμβράνης). Επιπλέον, η βουπρενορφίνη έχει την ιδιότητα να αποκλείει τους διαύλους Na^{+} , (όπως και

τα τοπικά αναισθητικά)²⁶, καθώς και αντιϋπεραλγητική δράση, αφού τόσο αυτή, όσο και ο μεταβολίτης της (νορβουπρενορφίνη) δρουν και στους κ και δ υποδοχείς των οπιοειδών. Είναι αποτελεσματική σε ενδορραχιαία (75-150μg), επισκληρίδια (150-300μg) και περινευρική χορήγηση (0.3mg). Ωστόσο, μακρά έκθεση αισθητικών νευρικών ινών ποντικού in-vitro σε μεγάλη συγκέντρωση βουπρενορφίνης, οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο²².

Υδρομορφόνη

Η υδρομορφόνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για ενδορραχιαία χρήση (100μg) και επισκληρίδια χρήση (500-600μg), ενώ προτιμάται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και έχει καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τη μορφίνη.

Μορφίνη

Η χρήση της μορφίνης (διάλυμα χωρίς συντηρητικά) σε κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς έχει εφαρμοστεί εκτενώς, με καλά αποτελέσματα, ενδορραχιαία σε δόση 100-200μg και επισκληρίδιως σε δόση 1-5mg. Η μορφίνη έχει χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά σε περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς με φτωχά αποτελέσματα, χωρίς σταθερό αναλγητικό όφελος. Ακόμη, το όφελος αυτό είναι παρόμοιο με την αναλγητική δράση μορφίνης χορηγούμενης από άλλες οδούς. Τέλος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν σοβαρό μειονέκτημα της περινευρικής χρήσης μορφίνης (PONV, κνησμός, υπνηλία).

Φεντανύλη

Η φεντανύλη έχει και αυτή φτωχά αποτελέσματα κατά την περινευρική χορήγησης της. Φαίνεται να παρατείνει τη δράση των τοπικών αναισθητικών (κινητικός/αισθητικός αποκλεισμός, διάρκεια αναλγησίας) και πιθανώς να καθυστερεί της έναρξη δράσης τους. Ωστόσο, δεν προτείνεται η περιφερική συγχορήγησης της με τα τοπικά αναισθητικά. Σε κεντρικούς αποκλεισμούς, ενδορραχιαία (σε δόση 10-25μg) συνοδεύεται από καλά αποτελέσματα, με καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μορφίνη, το οποίο όμως δεν παρατηρείται κατά την επισκληρίδια χορήγηση.

Αγγειοδραστικοί Παράγοντες

Επινεφρίνη^{12,18,22,27}

Η χρήση της επινεφρίνης ως συνοδό φάρμακο είναι πολυετής. Η τυπική δόση είναι 0.5-1μg/kg ΒΣ και συγκέντρωση 5-10μg/ml, και παρατείνει τη διάρκεια δράσης των τοπικών αναισθητικών μέσω της μείωσης της συστηματικής απορρόφησής τους λόγω της τοπικής αγγειοσυσπασσης που προκαλεί. Φαίνεται να έχει και ενδογενείς αναλγητικές ιδιότητες μέσω ενεργοποίησης των α₂ υποδοχέων. Επίσης,

χρησιμοποιείται για την αναγνώριση ενδαγγειακής έγχυσης του τοπικού αναισθητικού (μάλιστα, ο Brummet²⁷ προτείνει τη συγχορήγησή της γι' αυτόν το λόγο, όταν δε χρησιμοποιείται υπερηχογραφία), αλλά και για την αύξηση της μέγιστης ασφαλούς δόσης του χορηγούμενου τοπικού αναισθητικού (λόγω της μείωσης της συστηματικής απορρόφησής του και κατ'επέκταση του κινδύνου εμφάνισης συστηματικής τοξικότητας). Παρατείνει τη διάρκεια δράσης των τοπικών αναισθητικών μικρής κι ενδιάμεσης διάρκειας δράσης, όπως η λιδοκαΐνη, δεν είναι όμως αποτελεσματική με τη βουπιβακαΐνη και τη ροπιβακαΐνη (η οποία έχει και αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες). Σε κάθε περίπτωση, δεν προτείνεται η επινεφρίνη για την παράταση του περιφερικού νευρικού αποκλεισμού. Ακόμη, επιδρά αρνητικά στην ενδονευρική αιματική ροή, και αυξάνει τη νευροτοξικότητα, όπως φάνηκε σε μελέτες κυρίως σε διαβητικά ζώα, γεγονός που συντείνει στην αποφυγή της χρήσης της σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια, ενώ είναι νευροτοξική σε συνεχείς εγχύσεις σε κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς.

NMDA ανταγωνιστές^{12,18,22,}

Στα οπίσθια κέρατα του ΝΜ υπάρχουν NMDA υποδοχείς που συμμετέχουν στις οδούς αλγαισθησίας και την κεντρική ευαισθητοποίηση σε περιπτώσεις χρόνιου πόνου. Οι αγωνιστές κι ανταγωνιστές αυτών των υποδοχέων φαίνονται να έχουν και τοπική δράση, προκαλώντας ή μειώνοντας, αντίστοιχα, τον πόνο κατά την τοπική έγχυσή τους. Συνολικά, απαιτείται περισσότερη έρευνα σχετικά με τους NMDA ανταγωνιστές, καθώς ίσως έχουν μεγαλύτερες δυνατότητες κατά την εφαρμογή τους στο ΠΝΣ, παρά την έλλειψη ισχυρών στοιχείων για τους υπάρχοντες παράγοντες και τις δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που επιφέρουν.

Κεταμίνη

Η κεταμίνη έχει φανεί αποτελεσματική κατά τη συγχορήγησή με τοπικό αναισθητικό της σε τοπική διήθηση τραύματος, σε IVRA και σε ενδαρθρική έγχυση. Επίσης φαίνεται να παρουσιάζει ιδιότητες τοπικού αναισθητικού. Τα δεδομένα που αφορούν στην περινευρική συγχορήγηση κεταμίνης είναι ελλιπή, ενώ σε μελέτες έχουν καταδειχθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπνηλία, ψευδαισθήσεις και ναυτία. Τέλος, ο κίνδυνος άμεσης νευροτοξικότητας της κεταμίνης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και σε καμιά περίπτωση δεν έχει αποκλειστεί.

Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο είναι ένας ανταγωνιστής του NMDA υποδοχέα και έχει ρυθμιστική δράση στην είσοδο ιόντων ασβεστίου στους νευρώνες. Μειώνει την ευερεθιστότητα περιφερικών νεύρων και ενισχύει την ικανότητα της λιδοκαΐνης να αυξάνει τον ουδό διέγερσης των Αβ και C ιών. Η παρατεταμένη είσοδος αλγαινών ερεθισμάτων στο οπίσθιο κέρατος του ΝΜ αφαιρεί το μαγνήσιο, επιτρέποντας την είσοδο του ασβεστίου και προκαλούνται ενδοκυττάρια αλλαγές που οδηγούν σε καταστάσεις εμμένοντος πόνου. Το μαγνήσιο είναι αποτελεσματικό (μειώνει το χρόνο έναρξης δράσης και παρατείνει τη διάρκεια αναλγησίας) σε IVRA, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Η περινευρική χορήγηση μαγνησίου σε δόση 150mg καταδεικνύει ασφαλή παράταση του αποκλεισμού (προσδίδοντας +2h αναλγησίας, +1.75h στον αισθητικό και +1.5h στον κινητικό αποκλεισμό). Αναφορικά με την ασφάλεια του μαγνησίου, η

ενδορραχιαία χορήγηση σε ζώα συνοδεύεται από ιστολογικά στοιχεία νευροτοξικότητας, ενώ στον άνθρωπο συνοδεύτηκε από εμφάνιση πονοκεφάλου διάρκειας 4 ημερών σε 1/140 ασθενείς. Συνολικά, τα δεδομένα για την ασφάλεια του μαγνησίου δεν είναι καταληκτικά.

Χολινεργικά Φάρμακα

Νεοστιγμίνη^{12,22}

Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς ρυθμίζουν την αναλγησία σε επίπεδο οπισθίων κεράτων του ΝΜ και η νεοστιγμίνη έχει αναλγητικές δράσεις τόσο σε ενδορραχιαία όσο και σε επισκληρίδια έγχυση. Ο τρόπος δράσης της είναι μέσω της αύξησης της ενδογενούς Ach στη νευρική απόληξη. Ωστόσο, δεν είναι αποτελεσματική σε περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς ή σε IVRA, παρα μόνο σε ενδαρθρικές εγχύσεις (σε δόση 0.5mg). Επίσης, συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα. Άρα, εξαιτίας της έλλειψης ισχυρών ενδείξεων αλλά και ανεπαρκούς γνώσης των πιθανών κινδύνων, η χρήση της δεν προτείνεται.

Λοιπά Φάρμακα^{12,22,27}

Αδενοσίνη

Η αδενοσίνη ασκεί την αναλγητική της δράση είτε ενισχύοντας την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης στο νωτιαίο μυελό, είτε μέσω των υποδοχέων της στο οπίσθιο κέρασ του ΝΜ. Σε ενδορραχιαία χορήγηση δεν καταστέλλει τον οξύ πόνο, αλλά την υπεραλγησία και την αλλοδυνία και θεωρείται αποτελεσματική στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Αν και τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να καταστήσουν ασφαλή και διαδεδομένη τη χρήση της, φαίνεται αποτελεσματική (σε επίπεδο πειραματικών μελετών) σε δόση 0.5-2 mg, με μοναδική παρατηρηθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια την παροδική οσφυαλγία στη δόση των 2 mg.

Δροπεριδόλη

Η δροπεριδόλη έχει χρησιμοποιηθεί στη ραχιαία και την επισκληρίδιο αναισθησία, με πολύ καλά αποτελέσματα αναφορικά με τη μείωση της PONV και του κνησμού, ενώ είναι εξίσου αποτελεσματική και η μακροχρόνια χορήγησή της σαν αντιεμετικό για ασθενείς με μη κακοήθη πόνο. Αν και δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της, το προφίλ ασφαλείας της δεν έχει διαλευκανθεί ακόμα.

Μιδαζολάμη

Η μιδαζολάμη ανήκει στις βενζοδιαζεπίνες, που αποτελούν έμμεσους αγωνιστές των GABA υποδοχέων. Μέσω της ανατολής του GABA ασκείται και η δράση της μιδαζολάμης σε κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς, μειώνοντας την ευερεθιστότητα του NM. Συγχρόνως, πιθανολογείται ότι οι βενζοδιαζεπίνες έχουν δράση και στους υποδοχείς των οπιοειδών, κυρίως στους δ υποδοχείς του NM. Τέλος, μπορεί να δρα και σε νευραξονικούς GABA υποδοχείς. Η μιδαζολάμη έχει άμεση αναλγητική δράση (τόσο για το μετεγχειρητικό όσο και για το χρόνιο πόνο) σε ραχιαία και επισκληρίδιο αναισθησία, ενώ επίσης, παρατείνει τη δράση τοπικού αναισθητικού συγχωρηγούμενη με τις ίδες οδούς. Επιπλέον, σε συγχορήγηση με τοπικό αναισθητικό και φεντανύλη, φαίνεται να μειώνει τη PONV και να αυξάνει την αναλγησία. Σε κεντρικούς αποκλεισμούς απεδείχθη νευροτοξική σε κάποιες μελέτες σε ζώα κατά την ενδορραχιαία χορήγησή της, ενώ ήταν ασφαλής σε άλλες, τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους. Ωστόσο, τα δεδομένα μέχρι τώρα δεν είναι καταληκτικά, αν και υπάρχουν ενδείξεις εναντίον της νευροτοξικότητάς της, κυρίως σε δόσεις μικρότερες των 1-2mg και σε συγκεντρώσεις όχι μεγαλύτερες από 1mg/ml για ραχιαία αναισθησία.

Διττανθρακικό Νάτριο

Το διττανθρακικό νάτριο χρησιμοποιείται τόσο στην επισκληρίδιο όσο και στην τοπική αναισθησία, με σκοπό την επιτάχυνση της έναρξης δράσης των τοπικών αναισθητικών. Κατά την περινευρική χορήγησή του τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα. Φαίνεται να μειώνει την έναρξη δράσης των τοπικών τοπικών αναισθητικών, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι κλινικά σημαντικά. Επίσης, δε φαίνεται να έχει επίδραση στη διάρκεια του αποκλεισμού, αν και σε μελέτη συγχορήγησής του με τοπικό αναισθητικό και κλονιδίνη παρέτεινε τη διάρκεια της αναλγησίας, σε σύγκριση με τη συγχορήγηση μόνο τοπικού αναισθητικού και κλονιδίνης. Αντίθετα, η Sinnott και οι συνεργάτες της²⁸, παρατήρησαν μείωση της διάρκειας του αποκλεισμού κατά τη συγχορήγηση λιδοκαΐνης και διττανθρακικού νατρίου, ενώ η προσθήκη του σε μίγμα λιδοκαΐνης - αδρεναλίνης δεν επηρέασε τη διάρκεια του αποκλεισμού, σε μελέτη που έκαναν σε ζώα. Συμπερασματικά, επί του παρόντος, είναι αμφίβολης σημασίας η αποτελεσματικότητά του.

Οκτρεοτίδη

Η οκτρεοτίδη είναι μια συνθετική πρωτεΐνη, ανάλογο της σωματοστατίνης. Φαίνεται να προκαλεί αναλγησία σε ενδορραχιαία χορήγηση, και πιθανώς είναι αποτελεσματική και για τη θεραπεία του καρκινικού πόνου. Ωστόσο, τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ελλιπή, και ο ρόλος αλλά και η ασφάλεια της οκτρεοτίδης δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί.

Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη είναι μια φυσικά παραγόμενη από το ανθρώπινο σώμα ορμόνη. Φαίνεται σε μελέτες να ασκεί αναλγητική δράση, σε δόση 100IU, τόσο σε ενδορραχιαία όσο και σε επισκληρίδιο χορήγηση, αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι μέχρι τώρα λίγα. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες συγκαταλλέγονται η ναυτία, ο έμετος, η νευρική κούραση.

Μπακλοφένη

Η μπακλοφένη είναι ένας αγωνιστής των GABA – B υποδοχέων και καταστέλλει τη μετάδοση νευρικών ώσεων δρώντας σε συγκεκριμένες θέσεις στο ΚΝΣ. Η αναλγητική της δράση ασκείται στους GABA υποδοχείς του NM, οδηγώντας σε υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και αυξημένη αγωγιμότητα ιόντων ασβεστίου. Προσυναπτικά δρα αναστέλλοντας την απελευθέρωση της ουσίας P και του γλουταμικού. Υπαραχνοειδώς χρησιμοποιείται για τη θεραπεία χρόνιων συνδρόμων πόνου (CRPS I, πολλαπλή σκλήρυνση), ριζικών συνδρομών σπονδυλικού σωλήνα, και είναι αποτελεσματική σε θεραπευτικά πρωτόκολλα δυστονίας και σπαστικότητα που συνοδεύουν νευρολογικές παθήσεις (εγκεφαλική παράλυση κτλ). Στις τελευταίες φαίνεται να έχει και αναλγητική δράση. Έχει, επίσης, φανεί αποτελεσματική στη συγχορήγηση της σε ραχιαία αναισθησία για επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος, μειώνοντας τα μετεγχειρητικά επίπεδα πόνου και την κατανάλωση οπιοειδών. Ο ρόλος της στην περιοχική αναισθησία δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως, ενώ στις ανεπιθύμητες ενέργειες συγκαταλλέγονται ναυτία, κεφαλαλγία, υπνηλία, αδυναμία, ραβδομυόλυση μέχρι και ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων.

Λοιπα αντιφλεγμονώδη

Οι περισσότερες μελέτες που περιλαμβάνουν ΜΣΑΦ αφορούν κεντρικούς νευραξονικούς αποκλεισμούς, και κάποια από αυτά συνοδεύτηκαν από νευροτοξικές επιδράσεις. Η περινευρική χρήση άλλων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων πλην της δεξαμεθαζόνης δε συστήνεται προς το παρόν.

A2 αγωνιστές

Κλονιδίνη

Η κλονιδίνη είναι ένας α_2 αγωνιστής (με αναλογία συγγένειας στους α_2 έναντι των α_1 υποδοχέων $\alpha_2/\alpha_1=220$) που παραδοσιακά χρησιμοποιείται ως αντιυπερτασικό. Παράλληλα, διαθέτει αναλγητικές και κατασταλτικές ιδιότητες. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχουν α_2 υποδοχείς στα οπίσθια κέρατα του NM και προκαλούν αναλγησία καταστέλλοντας την προσυναπτική απελευθέρωση της ουσίας P και του γλουταμικού. Σε ενδορραχιαία χορήγηση δρα αυξάνοντας τα επίπεδα της Ach, η οποία μέσω των μουσκαρινικών υποδοχέων οδηγεί σε αύξηση του GABA με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή του γλουταμικού.

Σε περιφερικό επίπεδο (περινευρικά) έχει ιδιότητες τοπικού αναισθητικού, επιδρά στο φαρμακοκινητικό προφίλ των τοπικών αναισθητικών και προκαλεί τοπική αγγειοσύσπαση. Επίσης, ένας άλλος μηχανισμός δράσης αφορά τη ρύθμιση μέσω της δραστηριότητας των διαύλων HCN

(Hyperpolarization – activated Cyclic Nucleotide gated channels). Οι διάλυτοι αυτοί είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες που προσδέονται κυκλικά νουκλεοτίδια (cAMP, cGMP, cCMP) και καθίστανται έτσι περισσότερο διεγερσιμοί. Είναι διάλυτοι τάσης ιόντων καλίου και παράγουν ηλεκτρικό ρεύμα (I_h). Τα ρεύματα I_h αποτελούν συνιστώσες των νευρικών μεταδυναμικών (συντελλούν στην επιστροφή της εκπολωθείσας νευρικής μεμβράνης σε κατάσταση ηλεκτρικού δυναμικού ηρεμίας), συμμετέχοντας στη μετάδοση της νευρικής ώσης, και όταν πρόκειται για ίνα πόνου, αυτή η ώση μεταφράζεται σε αντίληψη πόνου. Η κλονιδίνη φαίνεται να περιορίζει τα ρεύματα I_h, μπλοκάροντας αυτούς τους διαύλους²⁹. Περινευρικά, σε δόση 30-300μg (συνήθως 150μg), παρατείνει τη διάρκεια δράσης των τοπικών αναισθητικών, κυρίως των μικρής κι ενδιάμεσης διάρκειας δράσης, ενώ η αποτελεσματικότητα της κλονιδίνης φαίνεται να επηρεάζεται και από το είδος του περιφερικού νευρικού αποκλεισμού. Σε ενδοαρθρική χορήγηση τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο σταθερά, ενώ σε IVRA βελτιώνει την ποιότητα της αναισθησίας και την ταχύτητα εγκατάστασής της και πιθανώς τη μετεγχειρητική αναλγησία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κλονιδίνης (υπόταση, βραδυκαρδία, καταστολή) είναι δοσοεξαρτώμενες. Έτσι, δόση των 100μg ή μικρότερη, για ένα μέσο ενήλικα, είναι καταλληλότερη επιλογή, ιδίως σε καθιστή ή ημικαθιστή χειρουργική θέση, για την αποφυγή υπότασης¹⁸. Συνολικά δε φαίνεται να αποτελεί ένα σταθερά ισχυρό και αποτελεσματικό συνοδό φάρμακο για περιφερικούς αποκλεισμούς.

Δεξμεδετομιδίνη^{30,31}

Η δεξμεδετομιδίνη (το δεξιόστροφο S εναντιομερές της μεδετομιδίνης) είναι ένας εκλεκτικότερος αγωνιστής των α₂ υποδοχέων από την κλονιδίνη (α₂/α₁=1620) και ως συνοδό φάρμακο έχει παρόμοιο τρόπο δράσης με την κλονιδίνη (μέσω της αναστολής των HCN ρευμάτων, παρατεταμένης επαναπόλωσης των C και A ιόντων). Έχει αγχολυτικές, κατασταλτικές, συμπαθητικολυτικές και αναλγητικές ιδιότητες, με μικρή καταστολή του αναπνευστικού. Η φαρμακοκινητική της εξαρτάται από μέγεθος του σώματος, την ηπατική λειτουργία, την καρδιακή παροχή και την αλβουμίνη ορού. Λόγω της εκλεκτικότητας της στους α₂ υποδοχείς σε σχέση με τους α₁, έχει εντονότερη κατασταλτική δράση από την κλονιδίνη, η οποία εξασκείται σε επίπεδο υπομέλανος τύπου. Δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από την αλβουμίνη του ορού και μεταβολίζεται σε ανενεργούς μεταβολίτες από το ήπαρ, οι οποίοι απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών. Σε κλινικό επίπεδο προκαλεί μια διφασική αιμοδυναμική απάντηση, με υπέρταση σε υψηλή δόση και υπόταση σε χαμηλή. Σε υψηλή δόση, η διέγερση των α₁ υποδοχέων προκαλεί αγγειοσύσπαση και αύξηση των συστηματικών (και πνευμονικών) αντιστάσεων. Στη συνέχεια, η υπέρταση αυτή οδηγεί σε αντανάκλαστική βραδυκαρδία, ενώ αργότερα, με την πτώση των επιπέδων της πλάσματος, υπερτερεί η α₂ δράση που συνοδεύεται από αγγειοδιαστολή, παρασυμπαθητικοτονία, και αναστολή της έκκρισης κατεχολαμινών, οδηγώντας σε υπόταση. Δεν επιδρά στην καρδιακή λειτουργία παρά μόνο σε υψηλές δόσεις, μειώνοντας τον όγκο παλμού. Στο αναπνευστικό προκαλεί μικρή καταστολή, αυξάνοντας τη συχνότητα και μειώνοντας τον όγκο αναπνοής, ωστόσο σε μεγάλες δόσεις φαίνεται να καταστέλλει σημαντικά την υπερκαπνική και υποξική αναπνευστική απάντηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δεξμεδετομιδίνης είναι η βραδυκαρδία, η υπόταση, η υπέρταση, η ναυτία και η ξηροστομία. Σπανιότερα πυρετός, ρίγος, κυάνωση, μυϊκή αδυναμία, αρρυθμίες όπως αναστροφή του T, κοιλιοκοιλιακός αποκλεισμός, ταχυκαρδία και καρδιακή ανακοπή, στηθάγχη, βρογχόσπασμος, καταστολή του αναπνευστικού, παραισθησίες, υπερκαλιαιμία, γαλακτική οξέωση και υπεργλυκαιμία.

Αναφορικά με την αναλγησία που προσφέρει σε τοπικό επίπεδο, είναι αποτελεσματική σε IVRA (δόση 0.5-1μg), ενώ δρα συνεργικά η ενδοφλέβια και περινευρική χορήγησή της με την περιοχική αναισθησία, αυξάνοντας τον αισθητικό και κινητικό αποκλεισμό και την αναλγησία.

Η ενδορραχιαία χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης παρατείνει τον αποκλεισμό και βελτιώνει τη μετεγχειρητική αναλγησία χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόση μέχρι 5μg. Σε επισκληρίδια χορήγηση είναι επίσης αποτελεσματική σε δόση 1μg/kg, ενώ τόσο επισκληριδίως όσο και ενδορραχιαία είναι αποτελεσματικότερη από την κλονιδίνη. Ακόμη, είναι αποτελεσματική σε ενδαρθρική έγχυση, όσον αφορά την ποιότητα και τη διάρκεια της μετεγχειρητικής αναλγησίας. Φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερη κατά την περινευρική χορήγησή της από την κλονιδίνη, παρατείνοντας την αναλγησία κατά 284 min, χωρίς να παρουσιάζει χειρότερο φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών από αυτήν. Οι δόσεις περινευρικής δεξμεδετομιδίνης κυμάνθηκαν μεταξύ 30 και 100 μg, είτε κατ'αναλογία με το ΒΣ, ως 0.5, 0.75 ή 1μg/kg ΒΣ, καταδεικνύοντας και παράταση του κινητικού αποκλεισμού, όχι όμως του αισθητικού. Επίσης είναι αποτελεσματική σε IVRA. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι η δεξμεδετομιδίνη ασκεί νευροπροστατευτική δράση. Ο Schnabel και οι συνεργάτες του³² απέδειξαν σε μια μετα-ανάλυση, ότι η περινευρική συγχορήση δεξμεδετομιδίνης με τοπικό αναισθητικό παρατείνει την αναλγησία κατά 4.87h, με δόση δεξμεδετομιδίνης μεταξύ 25-100μg. Μάλιστα, υπογραμμίζουν ότι η αναλγητική αποτελεσματικότητα της δεξμεδετομιδίνης ως συνοδό φάρμακο θα πρέπει να θεωρείται δεδομένη και ότι δεν υπάρχουν λόγοι μελλοντικής έρευνας με σκοπό την απάντηση αυτού του ερωτήματος. Αν και δεν προκύπτει συσχέτιση της δόσης δεξμεδετομιδίνης και της διάρκειας της αναλγησίας από τη μελέτη του Schnabel, ο Vorobeichik³³ σε μια μετα-ανάλυση που αφορά αποκλεισμούς του βραχιονίου πλέγματος, προτείνει δόση δεξμεδετομιδίνης 50-60μg, ως τη χρηστή τομή δόσης για τη μέγιστη αποτελεσματικότητα με την ελάχιστη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις, σύμφωνα με τον Schnabel ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης μειώνει την ελάχιστη απαιτούμενη αποτελεσματική συγκέντρωση τοπικού αναισθητικού. Αναφορικά με τις ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια της περινευρικής συγχορήγησης δεξμεδετομιδίνης, τόσο ο Vorobeichik όσο και ο Schnabel δεν παρατήρησαν στοιχεία νευροτοξικότητας. Μάλιστα, σε μελέτες in vitro αλλά και σε ζώα, η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης όχι μόνο δεν προκαλεί επιπλέον ιστολογική βλάβη, αλλά φαίνεται, αντίθετα, να είναι νευροπροστατευτική, μείωνοντας τις φλεγμονώδεις επιδράσεις των τοπικών αναισθητικών^{34,35,36}. Παράλληλα, η δεξμεδετομιδίνη, όπως και η κλονιδίνη όταν προ-χορηγούνται, φαίνεται ότι αυξάνουν το χρόνο μέχρι την εκδήλωση καρδιοτοξικών φαινομένων μετά την ενδοφλέβια χορήγηση τοπικού αναισθητικού σε ποντίκια, αλλά και την απαιτούμενη δόση για καρδιακή ανακοπή, γεγονός που ίσως υποδηλώνει και καρδιοπροστατευτική δράση της συγχορήγησης α₂ αγωνιστών^{37,38}.

Δεξαμεθαζόνη¹²

Η δεξαμεθαζόνη είναι ένα ισχυρό γλυκοκορτικοειδές μακράς δράσης, με ελάχιστη αλατοκορτικοειδική δράση. Ο μηχανισμός δράσης είναι κατά την περινευρική χορήγησή της πιθανώς είναι μέσω της διέγερσης των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών στις κυτταρικές μεμβράνες των νευρώνων, οι οποίοι αυξάνουν την έκφραση των ανασταλτικών διαύλων K⁺ με αποτέλεσμα τη μείωση της ευερεθιστότητας αλλά και της μετάδοσης της νευρικής ώσης στις αλγαισθητικές νευρικές ίνες C. Επιπλέον, το αποτέλεσμά της ίσως μπορεί να εξηγηθεί λόγω τοπικής αγγειοσύσπασης ή συστηματικής αντιφλεγμονώδους δράσης μετά την απορρόφησή της. Θα πρέπει να χορηγείται διάλυμα δεξαμεθαζόνης χωρίς συντηρητικά όπως η βενζυλική αλκοόλη ή το προπυλένιο, τα οποία είναι νευροτοξικά. Αναφορικά με την ανάμιξή της με τα τοπικά αναισθητικά, σε αντίθεση με τη λιδοκαΐνη και τη βουπιβακαΐνη, η έκθεση της ροπιβακαΐνης στην αλκαλική δεξαμεθαζόνη οδηγεί σε κρυσταλλοποίηση, καθιστώντας αυτές τις δυο ουσίες ασύμβατες in-vitro.

Η δεξαμεθαζόνη είναι αποτελεσματική τόσο σε ενδορραχιαία έγχυση όσο και σε επισκληρίδιο (σε δόση 4-8mg), παρατείνοντας τη διάρκεια του αποκλεισμού. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για την εξακρίβωση της ασφάλειας χρήσης της. Ο Albrecht³⁹ σε μια μετα-ανάλυση, κατέδειξε, κατά την περινευρική χορήγηση δεξαμεθαζόνης, παράταση του αισθητικού αποκλεισμού των τοπικών αναισθητικών βραχείας και μέσης δράσης (λιδοκαΐνη, μεπιβακαΐνη, πριλοκαΐνη) κατά 4h και των μακράς διάρκειας δράσης (ροπιβακαΐνη, βουπιβακαΐνη, λεβοβουπιβακαΐνη κατά 8h. Παρομοίως, ο κινητικός αποκλεισμός παρατάθηκε κατά 2.5 και 4h αντίστοιχα. Επίσης, η περινευρικά χορηγούμενη δεξαμεθαζόνη παρατείνει τη διάρκεια της αναλγησίας κατά μια δοσοεξαρτώμενη αναλογία, μέχρι το όριο των 4mg (pn), πέρα από το οποίο η μεγαλύτερη αύξηση της δόσης δεν ακολουθείται από περαιτέρω παράταση του αποκλεισμού. Οι δόσεις περινευρικής συγχορήγησης δεξαμεθαζόνης κυμαίνονται από 1 έως 4mg (έχουν όμως χρησιμοποιηθεί και μεγαλύτερες δόσεις, π.χ. ο Lee⁴⁰ και οι συνεργάτες του επέλεξαν δόση 10mg), ενώ υπάρχει μια αμφισβήτηση αναφορικά με την υπερίσχυση της αποτελεσματικότητας δράσης της περινευρικά ή ενδοφλεβίως. Αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι η συστηματική χορήγηση δεξαμεθαζόνης, ιδίως σε δόση >0.1mg/kg συνοδεύεται από αναλγητικές επιδράσεις⁴¹. Ο YaDeau⁴² στη μελέτη του δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ενδοφλέβιας και περινευρικής χορήγησης δεξαμεθαζόνης αναφορικά με την 1η επίκληση αναλγησίας. Όμως η περινευρική χορήγηση χαρακτηρίστηκε από μειωμένη κατανάλωση οπιοειδών, αν και μεθοδολογικά η δεξαμεθαζόνη συγχορηγήθηκε με βουπρενορφίνη σε όλες τις ομάδες ελέγχου, οπότε δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης των δύο ουσιών. Ο Heesen¹¹ σε μια μετα-ανάλυση παρατήρησε μεγαλύτερη διάρκεια αναλγησίας, αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού κατά 241, 139 και 236 min αντίστοιχα, κατά την περινευρική έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης δεξαμεθαζόνης. Αντίθετα, ο Rahangale⁴³ δε βρήκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ενδοφλέβιας και περινευρικής οδού σε συγχορήγηση με βουπιβακαΐνη (δόση 8 mg), όπως και ο Zhao⁴⁴ που σε δόση 4-10mg, κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην παράταση της αναλγησίας της βουπιβακαΐνης με περινευρική έναντι ενδοφλέβιας δεξαμεθαζόνης, μόνο σε συγχορήση επινεφρίνης, ενώ ο Baeriswyl⁴⁵ παρατήρησε υπεροχή της περινευρικής οδού συγχορήγησης μόνο για τη βουπιβακαΐνη και όχι για τη ροπιβακαΐνη. Ακόμη, τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης του Hussain⁴⁶ ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο οδών χορήγησης της δεξαμεθαζόνης, για δόσεις 4-8mg. Τέλος, ο Pehora και οι συνεργάτες του⁴⁷, σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση, κατέληξαν ότι η δεξαμεθαζόνη είναι αποτελεσματικότερη ως συνοδό φάρμακο όταν χορηγείται περινευρικά παρά ενδοφλέβια, καθώς παρατείνει τον αισθητικό αποκλεισμό κατά 3h περισσότερο και συνοδεύεται από μικρότερο μετεγχειρητικό πόνο στις 12 και 24h, όχι όμως από μικρότερη 24ωρη κατανάλωση οπιοειδών. Επίσης, η δεξαμεθαζόνη, είτε ενδοφλέβια είτε περινευρικά παρατείνει τους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς που αφορούν στο άνω άκρο, χωρίς όμως να υπάρχουν εξίσου ισχυρά στοιχεία για τους αποκλεισμούς του κάτω άκρου.

Η δεξαμεθαζόνη αυξάνει τη μετεγχειρητική γλυκόζη στον ορό, τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς, χωρίς όμως να επιβεβαιώνονται από τα μέχρι τώρα δεδομένα οι όποιες υποψίες για καθυστέρηση στην επούλωση του τραύματος ή τοπικές ή συστηματικές λοιμώξεις. Ακόμη, η δεξαμεθαζόνη ενδοφλεβίως σε εφάπαξ δόση έχει σχετιστεί με εμφάνιση ψύχωσης ή συνδρόμου λύσης όγκου⁴⁶. Επίσης, σχετικά με τη νευροτοξικότητα της, τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι καταληκτικά. Ο Williams⁴⁸ διαπιστώνει δοσοεξαρτώμενη (συγκέντρωση του φαρμάκου και χρόνος επίδρασης) νευροτοξικότητα της δεξαμεθαζόνης, αν και σε in vivo μελέτη δεν την επιβεβαιώνει κλινικά⁴⁹, ενώ αντίθετα ο Ma⁵⁰ συμπεραίνει ότι έχει νευροπροστατικές δράσεις in-vitro. Σε in-vivo μελέτες, ιστοπαθολογικές ή νευροφυσιολογικές αλλοιώσεις ή νευρολογικές επιπλοκές δεν έχουν παρατηρηθεί. Παρόλ' αυτά, η έλλειψη ενδείξεων για πιθανούς κινδύνους δε συνεπάγεται την πλήρη απουσία αυτών.

Όμως, για την κατηγορηματική εξακρίβωση της ασφάλειας ενός συνοδού φαρμάκου, λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλή συχνότητα νευρικής βλάβης σε περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς, θα χρειαζόταν ένα δείγμα 16000 ασθενών για τον εντοπισμό του διπλασιασμού της συχνότητας τέτοιων επιπλοκών (η οποία είναι περίπου 0.4%).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Εισαγωγή

Στην παρούσα κλινική μελέτη τέθηκε υπό εξέταση η συγχρόνηση της δεξαμεθαζόνης και δεξμεδετομιδίνης μαζί με ροπιβακαΐνη, για το διασκαληνικό αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος, με σκοπό το συγκριτικό έλεγχο των δύο διαφορετικών συνοδών φαρμάκων, αλλά και τις πιθανές επιδράσεις της χορήγησης και των δύο ταυτόχρονα, στη διάρκεια της μετεγχειρητικής αναλγησίας. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως, ενώ η δεξμεδετομιδίνη περινευρικά. Επιλέχθηκε η ενδοφλέβια οδός για τη δεξαμεθαζόνη, καθώς υπάρχουν δεδομένα που την καθιστούν αποτελεσματική με αυτήν την οδό χορήγησης, ενώ αποφεύγονται οι όποιες αμφιβολίες για πιθανή νευροτοξικότητά της. Επίσης, ο κυριότερος λόγος επιλογής διαφορετικής οδού χορήγησης είναι η άγνοια της ύπαρξης πιθανής χημικής ασυμβατότητας κατά την ανάμιξη των δύο ουσιών. Η δεξμεδετομιδίνη χορηγήθηκε περινευρικά, σε δόση κοντά στην ελάχιστη αποδεδειγμένα αποτελεσματική δόση, με σκοπό τον περιορισμό της συχνότητας και της έντασης των ανεπιθύμητων ενεργειών της.

Η μελέτη αφορά ασθενείς δύο νοσοκομειακών ιδρυμάτων, του 424 ΓΣΝΕ και του Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», που υπεβλήθησαν σε αρθροσκοπική επέμβαση στον ώμο.

Η μελέτη δεν έχει ολοκληρωθεί, καθώς για διάφορους λόγους δεν έχουν συλλεχθεί τα απαιτούμενα περιστατικά ώστε να καταστεί το δείγμα ισχυρό. Ωστόσο, τα μέχρι τώρα υπάρχοντα δεδομένα επεξεργάστηκαν και προέκυψαν τα κάτωθι αποτελέσματα.

Υλικό και Μέθοδος

Το πρωτόκολλο της μελέτης κατατέθηκε στην επιστημονική επιτροπή των δύο νοσοκομείων, πριν την έναρξη της μελέτης, λαμβάνοντας τις σχετικές εγκρίσεις.

Ασθενείς :

Υπολογισμός Δείγματος:

Το μέγεθος του δείγματος καθορίστηκε με βάση το επιθυμητό μέγεθος επίδρασης (effect size) για το χρόνο σε λεπτά της 1^{ης} επίκλησης για αναλγησία των ασθενών του πειράματος. Για να βρεθεί επίδραση μεγάλου μεγέθους με τιμή 0.4 και για να έχουμε ισχύ της μελέτης σε επίπεδο 80% με αποδεκτό στατιστικό σφάλμα τύπου α : 0.05 για τις 3 κατηγορίες, προκύπτει μέγεθος δείγματος ίσο με 66 άτομα,

δηλαδή 22 άτομα για την κάθε μία από τις 3 ξεχωριστές ομάδες αναλγησίας (δεξαμεθαζόνη, δεξμεδετομιδίνη και δεξαμεθαζόνη & δεξμεδετομιδίνη).

Ασθενείς:

Οι 66 ασθενείς, οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη αρθροσκοπική επέμβαση στον ώμο, θα υποβληθούν σε αποκλεισμό του σύστοιχου βραχιονίου πλέγματος, με ή χωρίς γενική αναισθησία. Θα χωριστούν σε 3 ισομεγέθεις ομάδες. Η κάθε ομάδα θα υποβληθεί σε διασκαληνικό μπλοκ υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, λαμβάνοντας διάλυμα τοπικού αναισθητικού μαζί με δεξμεδετομιδίνη ή διάλυμα τοπικού αναισθητικού με σύγχρονη χορήγηση δεξαμεθαζόνης ενδοφλεβίως ή διάλυμα τοπικού αναισθητικού μαζί με δεξμεδετομιδίνη με σύγχρονη χορήγηση δεξαμεθαζόνης ενδοφλεβίως. Η συμμετοχή των ασθενών ξεκίνησε από την 15^η Ιανουαρίου 2019 για το 424 ΓΣΝΕ και από την 1^η Απριλίου 2019 για το «Γ. Παπανικολάου», μέχρι να συμπληρωθεί ο απαιτούμενος αριθμός ασθενών αθροιστικά στα δύο νοσοκομεία (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ-πρωτόκολλο).

Έως τώρα έχουν συμμετάσχει στη μελέτη συνολικά 26 ασθενείς.

Κριτήρια συμμετοχής

- Ηλικία 18-80 ετών
- ASA 1-3
- Ενημέρωση και γραπτή συγκατάθεση ασθενών (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)
- Προγραμματισμένη αρθροσκόπηση ώμου

Κριτήρια αποκλεισμού

- Αντενδείξεις περιοχικής αναισθησίας
- Ιστορικό αλλεργίας στα χρησιμοποιούμενα φάρμακα
- Σακχαρώδης Διαβήτης υπό ινσουλινοθεραπεία
- Σφύξεις < 50/min
- Διαταραχές αγωγιμότητας, αρρυθμίες, παράταση QT
- Ιστορικό ΑΕΕ
- Αποτυχία διενέργειας περιοχικής αναισθησίας
- Περιφερική Νευροπάθεια

Υλικά

- Υπερηχογενείς βελόνες αποκλεισμού περιφερικών νεύρων (Braun, Stimuplex D, 22Ga, 50mm, 15° bevel – «Γ. Παπανικολάου»)
- Υπερηχοτομογράφος Sonoscape X5 («Γ. Παπανικολάου»)
- Υπερηχοτομογράφος Sonoscape S6 (424 ΓΣΝΕ)
- Ropivacaine 0.375 % (ropivacaine inj sol, 7.5mg/ml, Fresenius Kabi Hellas A.E.)
- Dexaton (inj. sol. 8mg/2ml, VIANEX A.E.)

- Dexdor (sol. conc. 100µg/ml, Orion Corporation)

Διαδικασία

Οι ασθενείς χωρίζονται σε 3 ισομεγέθεις ομάδες:

Ομάδα DEXA, που θα λάβουν 15 ml διαλύματος ροπιβακαΐνης 0.375% περινευρικά και 0.1mg/kg ΒΣ δεξαμεθαζόνη ενδοφλεβίως,

Ομάδα DEXM, που θα λάβουν 15 ml διαλύματος ροπιβακαΐνης 0.375% μαζί με 30µg δεξμεδετομιδίνη περινευρικά,

Ομάδα DD, που θα λάβουν 15 ml διαλύματος ροπιβακαΐνης 0.375% μαζί με 30µg δεξμεδετομιδίνη περινευρικά και 0.1mg/kg ΒΣ δεξαμεθαζόνη ενδοφλεβίως

Η διενέργεια του αποκλεισμού θα πραγματοποιηθεί πριν την έναρξη της επέμβασης και όχι περισσότερο από 1 ώρα νωρίτερα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο θα είναι ο χρόνος που θα μεσολάβησει από τη διενέργεια του αποκλεισμού μέχρι τη στιγμή που ο ασθενής θα ζητήσει μετεγχειρητική αναλγησία.

Τυχαιοποίηση

Τα χορηγούμενα διαλύματα περινευρικά ετοιμάζονται από προσωπικό του αναισθησιολογικού τμήματος που δε συμμετέχει ερευνητικά στη μελέτη, μετά από τυχαιοποιημένους αριθμημένους κλειστούς φακέλους, εντός των οποίων αναγράφεται η ακριβής σύσταση του διαλύματος, η οποία και παραμένει άγνωστη στον διενεργόντα το μπλοκ. Συγχρόνως, ετοιμάζεται διάλυμα που περιέχει δεξαμεθαζόνη ή φυσιολογικό ορό, ανάλογα με τις οδηγίες του φακέλου, το οποίο και θα χορηγείται ενδοφλεβίως αμέσως μετά τη διενέργεια του αποκλεισμού. Η τυχαιοποίηση εξασφαλίζεται μέσω τυχαίας αρίθμησης των φακέλων και τυχαίας αντιστοίχισης του αριθμού των φακέλων με τους ασθενείς, μέσω προγράμματος (random.org).

Περιεγχειρητική Διαχείριση

Οι ασθενείς υποβάλλονται σε αποκλεισμό διασκαληνικού βραχιονίου πλέγματος υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση στο χώρο της ανάνηψης ή στη χειρουργική αίθουσα. Ο αποκλεισμός διενεργείται με τον ασθενή χωρίς ή με λίγη καταστολή (επίπεδο Richmond Agitation – Sedation Scale >-2)[βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ], με παρακολούθηση ζωτικών σημείων (Αρτηριακή Πίεση, Σφύξεις, Παλμικό Οξύμετρο) και έχοντας εξασφαλίσει ενδοφλέβια πρόσβαση. Ο ασθενής συμμετέχει στην έρευνα εφόσον επιβεβαιωθεί ικανοποιητικό επίπεδο αποκλεισμού, τόσο με βάση τη διασπορά του διαλύματος κατά την

υπερηχογραφική εικόνα όσο και σύμφωνα με το κλινικό αποτέλεσμα. Το διάλυμα θα έχει οπωσδήποτε και ακριβώς όγκο 15 ml, και σύσταση όπως αναγράφεται ανωτέρω, στο διαχωρισμό των ομάδων. Ακολούθως χορηγείται ενδοφλεβίως το διάλυμα δεξαμεθαζόνης σε όγκο 10ml ή σκέτου φυσιολογικού ορού ίδιου όγκου. Όσοι ασθενείς υποβληθούν και σε γενική αναισθησία, θα λαμβάνουν διεγχειρητικά 3mg/kg βάρους σώματος φεντανύλης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία ή/και ρεμιφεντανύλη, και για τη διατήρηση στην αναισθησία πτητικό αναισθητικό (σεβοφλουράνιο ή δεσφλουράνιο) με ή χωρίς ρεμιφεντανύλη σε συνεχή έγχυση, ενώ αν απαιτηθεί η διεγχειρητική χορήγηση αναλγησίας άλλου είδους, τότε οι ασθενείς θα αποκλείονται από τη μελέτη. Παράλληλα, χορηγείται ως αντιεμετική προφύλαξη σε όλους τους ασθενείς δροπεριδόλη 1.25 mg, ενώ αν ο ασθενής κριθεί ως υψηλού κινδύνου για PONV, επιλέγονται φαρμακευτικές ουσίες και τεχνικές που δε θα περιλαμβάνουν δεξαμεθαζόνη. Με το πέρας της επέμβασης, ελέγχεται το επίπεδο αναλγησίας στην ανάνηψη, και εφόσον απαιτηθεί θα χορηγούνται αναλγητικά ώστε ο ασθενής να επιστρέφει στο θάλαμο με NRS 0-3/10 έντασης πόνο. Αν δεν έχει επιτευχθεί πλήρης αναλγησία άμεσα μετεγχειρητικά, το μπλοκ θεωρείται αποτυχημένο και ο ασθενής δε συμπεριλαμβάνεται στο υπό μελέτη δείγμα. Ο ασθενής δε λαμβάνει συστηματικά αναλγητικά κατά τη νοσηλεία του στο τμήμα, μέχρι τη στιγμή που θα ζητήσει ο ίδιος αναλγησία, οπότε και σημειώνεται η ώρα παρέλευσης της μετεγχειρητικής αναλγητικής επίδρασης του αποκλεισμού. Στη συνέχεια μπορεί να ακολουθήσει σχήμα αναλγητικών χορηγουμένων στο τμήμα.

Μέτρηση Αποτελεσμάτων

Η μέτρηση των αποτελεσμάτων γίνεται κατά τη μετεγχειρητική επίσκεψη αναισθησιολόγου στο θάλαμο νοσηλείας του ασθενή, την 1^η μετεγχειρητική ημέρα. Ο ασθενής ρωτάται αν πονάει και πότε ξεκίνησε ο πόνος, αν έχει αποδράμει ο κινητικός και αισθητικός αποκλεισμός και ελέγχεται αδρά η κινητικότητα του άνω άκρου. Υπολογίζεται έτσι το διάστημα που μεσολάβησε από την ώρα διενέργειας του αποκλεισμού μέχρι τη στιγμή που ο ασθενής ζήτησε αναλγητικά φάρμακα στο θάλαμο. Επίσης, αν αντιμετώπισε κάποιο πρόβλημα ή ανησυχία, αν νιώθει ή ένιωσε ναυτία ή είχε επεισόδια εμέτων, ελέγχονται τα νοσηλευτικά διαγράμματα για τα φάρμακα που χορηγήθηκαν και την ώρα χορήγησης. Η μέτρηση των ζωτικών σημείων (διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά στην ανάνηψη και στο θάλαμο νοσηλείας) δίνει τη δυνατότητα εντοπισμού υπότασης και βραδυκαρδίας, που ανήκουν στις αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της μελέτης. Η μέτρηση του χρόνου επίτευξης του αποκλεισμού τελικώς δε συμπεριλαμβάνεται στη μελέτη, καθώς, αδρά, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά (σε όλες τις περιπτώσεις ο αποκλεισμός είχε εγκατασταθεί στο χρόνο μεταξύ της διενέργειάς του μέχρι και της εισαγωγής στην αναισθησία).

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία του δείγματος έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)” έκδοση 25 (IBM), (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας του δείγματος με τη χρήση του Saphiro - Wilk test λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος. Σε όλες τις περιπτώσεις ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε το $p - value < 0.05$ για αμφίπλευρο έλεγχο (two – tailed test).

Οι ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, αναφέρονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση και όσες δεν ακολουθούν κανονική κατανομή αναφέρονται ως διάμεσος με τα εκατοστημόρια 25% και 75%. Οι ποιοτικές μεταβλητές αναφέρονται ως συχνότητες και σχετικές συχνότητες (%).

Επίσης, πραγματοποιήθηκε ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA) για τη σύγκριση των μέσων τιμών μιας ποσοτικής στις κατηγορίες της ποιοτικής μεταβλητής. Τέλος, με το δείκτη Pearson (κανονική κατανομή, ποσοτικές μεταβλητές) ερευνήθηκαν πιθανές συσχετίσεις και εξαρτήσεις αντίστοιχα μεταξύ των μεταβλητών.

Αποτελέσματα

Στοιχεία Δείγματος

Από την ένταξη στο ερευνητικό πρωτόκολλο μέχρι στιγμής έχουν αποκλειστεί 14 ασθενείς για διάφορους λόγους, όπως φαίνεται στον πίνακα παρακάτω.

Πίνακας 2 - Αποκλεισθέντες από τη μελέτη

Αιτία Αποκλεισμού	Αριθμός Ασθενών
Άρνηση ασθενούς	4
Άρνηση χειρουργού	1
ΣΔ υπό ινσουλίνη	1
Αποτυχία αποκλεισμού	3
Μη τήρηση πρωτοκόλλου στην κλινική νοσηλείας	5
Σύνολο	14

Έτσι, το μέγεθος του δείγματος της έρευνας ήταν n=26 ασθενείς, οι οποίοι χειρουργήθηκαν, με μέση ηλικία 48.00 ± 14.67 έτη και μέσο βάρος 81.27 ± 14.01 kg. Από αυτούς, οι 15 (57.7%) ήταν άνδρες μέσης ηλικίας 48.53 ± 15.91 ετών και μέσου βάρους 86.27 ± 15.77 kg και οι 11 (42.3%) γυναίκες μέσης ηλικίας 47.27 ± 13.51 ετών και μέσου βάρους 74.45 ± 7.31 kg. Από αυτούς, σε 14 (53.8%) ασθενείς χρησιμοποιήθηκε ως συνοδό φάρμακο η δεξαμεθαζόνη, στους 5 (19.2%) η δεξμεδετομιδίνη και στους 7 (26.9%) χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός των δύο.

Πίνακας 3 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

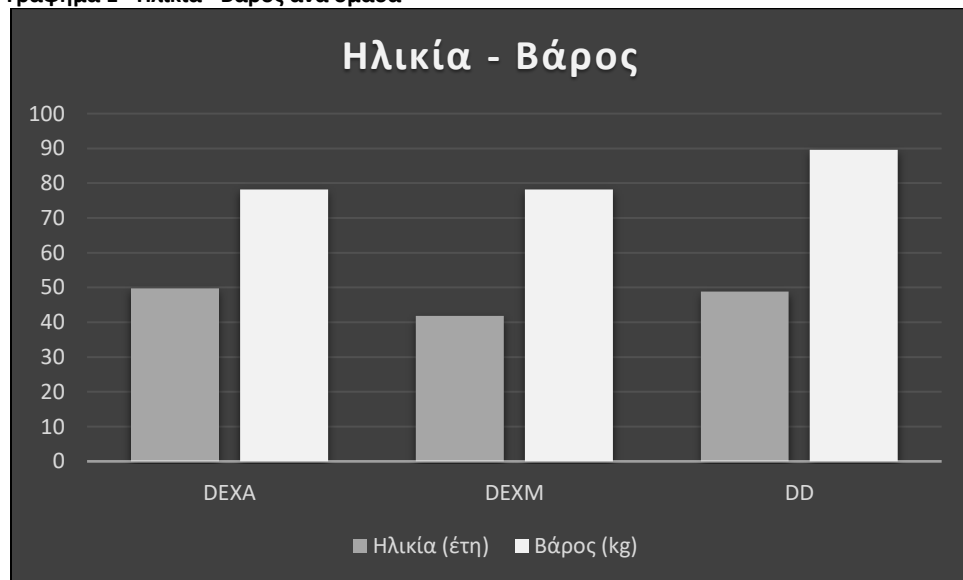
Μέγεθος δείγματος (n)	26
Ηλικία (έτη)	48.00 ± 14.67
Βάρος (kg)	81.27 ± 14.01
Φύλο (Άνδρας/Γυναίκα)	15 (57.7%) / 11 (42.3%)
Είδος Αναλγησίας (DEXA / DEXM / DD)	14 (53.8%) / 5 (19.2%) / 7 (26.9%)
1 ^η επίκληση αναλγησίας (min)	877.88 ± 195.47
Μετεγχειρητική ναυτία – εμετός (Ναι / Όχι)	1 (3.8%) / 25 (96.2%)

Πιο συγκεκριμένα, για τις 3 ομάδες που δημιουργούνται ανάλογα με το συνοδό φάρμακο που χορηγείται στους ασθενείς, προκύπτουν τα αποτελέσματα του πίνακα 4:

Πίνακας 4 - Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις για την Ηλικία, το Βάρος και την 1η επίκληση αναλγησίας (min) ανά ομάδα

	Συνοδό Φάρμακο		
	DEXA	DEXM	DD
Ηλικία	49.79 ± 15.04	41.80 ± 16.18	48.86 ± 13.84
Βάρος	78.21 ± 7.28	78.20 ± 9.07	89.57 ± 23.19
1η επίκληση αναλγησίας (σε λεπτά)	871.43 ± 195.41	754.00 ± 148.51	979.29 ± 192.04

Γράφημα 1 - Ηλικία - Βάρος ανά ομάδα



Σύγκριση των μέσων τιμών της 1^{ης} επίκλησης αναλγησίας μεταξύ των 3^{ων} ομάδων

Αρχικά, πραγματοποιείται ανάλυση της διακύμανσης μιας κατεύθυνσης (one way ANOVA) ώστε να συγκριθούν οι μέσοι χρόνοι σε λεπτά που οι ασθενείς ζήτησαν το αντίστοιχο αναλγητικό. Τα αποτελέσματα ακολουθούν στους πίνακες 5 και 6:

Πίνακας 5 - Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις του χρόνου 1ης επίκλησης αναλγησίας για κάθε συνδυασμό αναλγητικών και για το σύνολο

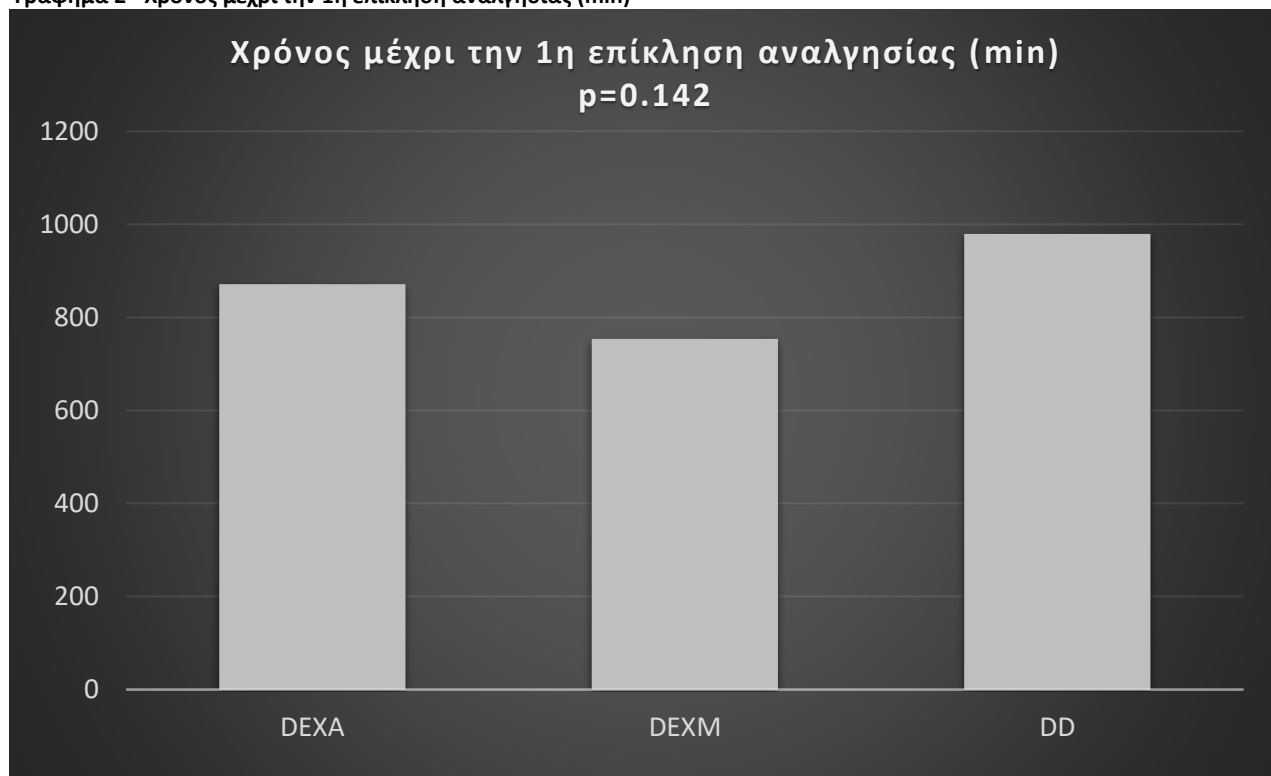
1^η επίκληση αναλγησίας (σε λεπτά)			
	N	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση
DEXA	14	871.43	195.41
DEXM	5	754.00	148.51
DD	7	979.29	192.04
Σύνολο	26	877.88	195.47

Πίνακας 6 - Ανάλυση της Διακύμανσης μιας κατεύθυνσης (one way ANOVA)

	Άθροισμα Τετραγώνων	Βαθμοί Ελευθερίας	Μέσο Τετράγωνο	F	p value
Μεταξύ των ομάδων	149295.797	2	74647.898	2.130	0.142
Εντός των ομάδων	805912.857	23	35039.689		
Σύνολο	955208.654	25			

Από τα αποτελέσματα των δύο παραπάνω πινάκων παρατηρείται πως το χαμηλότερο χρόνο για την 1^η επίκληση για αναλγησία τον έχει η ομάδα ασθενών που της χορηγείται δεξμεδετομιδίνη με μέσο χρόνο 754 ± 148.51 λεπτά. Ακολουθεί η ομάδα ασθενών με δεξαμεθαζόνη με μέσο χρόνο 871.43 ± 195.41 λεπτά και το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μετά το πέρας της επέμβασης για την 1^η επίκληση την είχε η ομάδα με το συνδυασμό των δύο συνοδών φαρμάκων με μέσο χρόνο 979.29 ± 192.04 λεπτά. Συνεπώς, υπάρχει μια ένδειξη πως ο συνδυασμός των δύο αναλγητικών επιδρά καλύτερα στους ασθενείς, αυξάνοντας 100 και 200 λεπτά κατά μέσο όρο από τη δεξαμεθαζόνη (μόνο) και τη δεξμεδετομιδίνη (μόνο) αντίστοιχα το χρόνο για την 1^η επίκληση για αναλγησία. Σύμφωνα όμως με την ανάλυση της διακύμανσης, οι διαφορές των μέσων όρων μεταξύ των τριών ομάδων δεν είναι στατιστικά σημαντικές ($F(2,25)=2.130, p=0.142$).

Γράφημα 2 - Χρόνος μέχρι την 1η επίκληση αναλγησίας (min)



Συσχέτιση ΒΣ και Ηλικίας με διάρκεια αναλγησίας

Στη συνέχεια ελέγχεται πιθανή συσχέτιση μεταξύ των δημογραφικών στοιχείων του δείγματος (Ηλικία και Βάρος) με το χρόνο για την 1^η επίκληση αναλγησίας. Ο έλεγχος που πραγματοποιείται είναι ο έλεγχος συσχέτισης κατά Pearson, καθώς οι μεταβλητές ακολουθούν κανονική κατανομή. Τα αποτελέσματα βρίσκονται στον πίνακα 7:

Πίνακας 7 - :Συντελεστές Συσχέτισης μεταξύ Ηλικίας και Βάρους με το χρόνο (λεπτά) για την 1η επίκληση αναλγησίας

		1 ^η επίκληση αναλγησίας (λεπτά)
Ηλικία	Συντελεστής Pearson	0.282
	p value	0.162
	N	26
Βάρος	Συντελεστής Pearson	0.318
	p value	0.113
	N	26

Σε καμία από τις δύο μεταβλητές (Ηλικία και Βάρος) δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντικός συντελεστής συσχέτισης με το χρόνο της 1^{ης} επίκλησης για αναλγησία. Επειδή βέβαια ο συντελεστής συσχέτισης Pearson και στις 2 περιπτώσεις είναι θετικός, σημαίνει πως αύξηση της ηλικίας και του βάρους αυξάνουν και το χρόνο για την 1^η επίκληση αναλγησίας. Κάτι τέτοιο βέβαια, δε μπορεί να υποστηριχθεί στατιστικά μιας και δεν έχουμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ούτε και υψηλό συντελεστή συσχέτισης ($r > 0.800$ ώστε να θεωρείται υψηλή συσχέτιση), αλλά θα μπορούσε να μελετηθεί περαιτέρω.

Έλεγχος διαφορών διάρκειας αναλγησίας σε σχέση με το Φύλο και το Είδος αναλγησίας.

Τέλος, αυτό που ελέγχεται είναι αν υπάρχει επιρροή των μεταβλητών Φύλου και Είδους Αναλγησίας ως προς το χρόνο για την 1^η επίκληση αναλγησίας. Συνεπώς, εφαρμόζεται ανάλυση της διακύμανσης 2 παραγόντων (two factor ANOVA). Τα αποτελέσματα προκύπτουν στους πίνακες 8 και 9 και γίνονται πιο εμφανή στην εικόνα 1:

Πίνακας 8- Μέσες τιμές και τυπικά σφάλματα ανά φύλο και είδος αναλγησίας

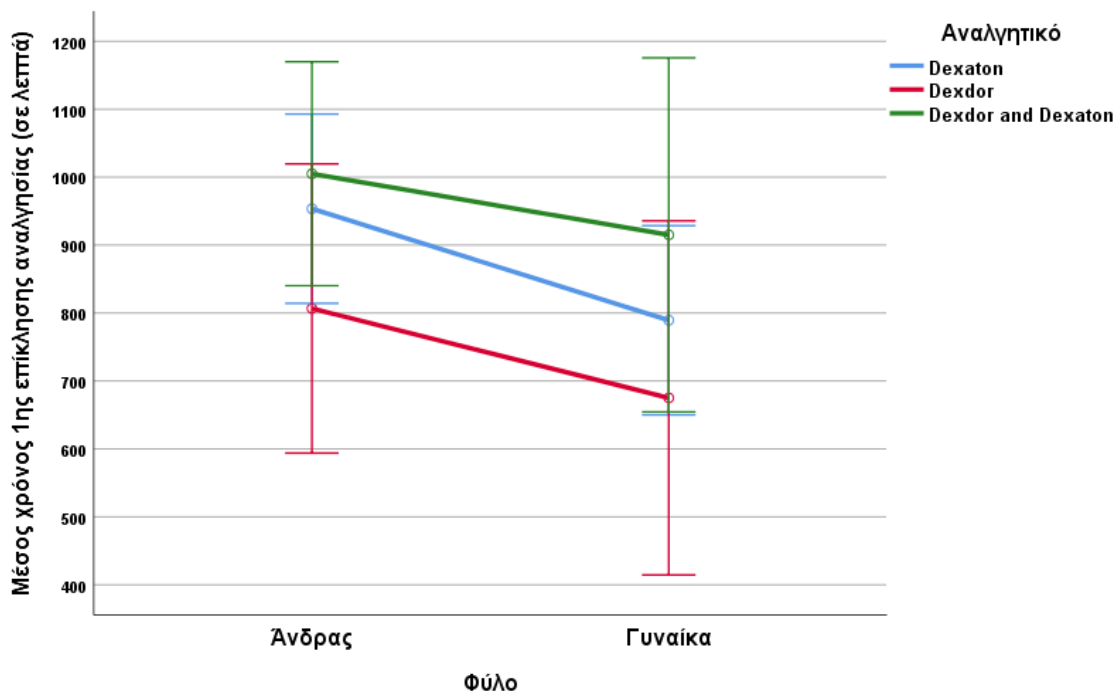
Φύλο	Αναλγητικό	Μέση τιμή	Τυπικό Σφάλμα
Άνδρας	Dexaton	953.571	69.646
	Dexdor	806.667	106.386
	Dexdor and Dexaton	1005.000	82.406
Γυναίκα	Dexaton	789.286	69.646
	Dexdor	675.000	130.295
	Dexdor and Dexaton	915.000	130.295

Πίνακας 9 - Αποτελέσματα ανάλυσης διακύμανσης δύο παραγόντων

	Άθροισμα Τετραγώνων	Βαθμοί Ελευθερίας	Μέσο Τετράγωνο	F	p value
Διορθωμένο Μοντέλο	276134.844 ^a	5	55226.969	1.627	0.199
Σταθερά	14549440.570	1	14549440.570	428.508	0.000
Φύλο	81888.588	1	81888.588	2.412	0.136
Ομάδα Αναλγησίας	126097.919	2	63048.959	1.857	0.182
Φύλο * Ομάδα Αναλγησίας	5716.966	2	2858.483	0.084	0.920
Σφάλμα	679073.810	20	33953.690		
Σύνολο	20992925.000	26			
Διορθωμένο Σύνολο	955208.654	25			

a. $R^2 = 0.289$ (Προσαρμοσμένο $R^2 = 0.111$)

Γράφημα 3 - Μέσος χρόνος 1ης επίκλησης αναλγησίας ανά φύλο και ανά είδος αναλγησίας



Εξετάζοντας τα αποτελέσματα του Πίνακα 9, παρατηρείται πως και τα 3 p-values στη σειρά Φύλο, Ομάδα Αναλγησίας και Φύλο*Ομάδα Αναλγησίας είναι μεγαλύτερα του 0.05. Συνεπώς, σε καμία περίπτωση δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών κατηγοριών, δηλαδή το Φύλο και το Είδος αναλγησίας δεν επιδρούν στατιστικά σημαντικά στο πόσο γρήγορα ή αργά θα ζητήσει κάποιος ασθενής αναλγητικό για πρώτη φορά μετά την επέμβαση. Βέβαια, σύμφωνα με την Γράφημα 3, και για τα τρία είδη αναλγησίας, οι άντρες ζητούν περίπου 100 λεπτά πιο αργά αναλγητικό σε σχέση με τις γυναίκες, αλλά ξανά μια τέτοια διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Συζήτηση:

Τα αποτελέσματα δε συνοδεύονται από στατιστικά σημαντική διαφορά, πιθανώς λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος, γεγονός το οποίο αποτελεί και τον κύριο περιορισμό της μελέτης έως τώρα. Η διάρκεια αναλγησίας, ωστόσο, εμφανίζει μία τάση παράτασης για την ομάδα συγχορήγησης δεξαμεθαζόνης και δεξμεδετομιδίνης, σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες. Επίσης ο χρόνος για την 1^η επίκληση αναλγησίας είναι μικρότερος στην ομάδα DEXM. Ίσως, λοιπόν, να διαφαίνεται αθροιστική ή συνεργική δράση των δύο συνοδών φαρμάκων, ενώ παράλληλα μπορεί η δεξαμεθαζόνη να είναι αποτελεσματικότερη από τη δεξμεδετομιδίνη. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με τις δύο μεγάλες μελέτες^{32,46} του Schnabel για τη δεξμεδετομιδίνη και το Pehora για τη δεξαμεθαζόνη. Αν και αυτές οι

μελέτες δε συγκρίνουν μεταξύ τους τα δύο συνοδά φάρμακα, για την περινευρική δεξμεδετομιδίνη εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική παράταση αναλγησίας κατά 4.87 ώρες, ενώ για την ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη κατά 6.21 ώρες. Παράλληλα, στις λίγες μελέτες που περιλαμβάνουν και τα δύο αυτά συνοδά φάρμακα, ο Moeen⁵¹ διαπιστώνει παράταση αναλγησίας και βελτίωση της έντασης του πόνου, σε αρθροσκοπήσεις γόνατος, κατά την ενδραρθρική συγχορήγηση είτε του ενός είτε του άλλου, με βουπιβακαΐνη. Ενδιαφέροντα αποτελέσματα παρουσίασε και ο Kang⁵² ο οποίος μελέτησε την ενδοφλέβια συγχορήγηση δεξμεδετομιδίνης (1 μg/kg ΒΣ) μαζί με δεξαμεθαζόνη (0.1mg/kg ΒΣ) συγχρόνως με ροπιβακαΐνη και αδρεναλίνη σε διασκαληνικούς αποκλεισμούς. Η προοπτική μελέτη του είχε 3 ομάδες: ομάδα ελέγχου, ομάδα ενδοφλέβιας δεξαμεθαζόνης, ομάδα ενδοφλέβιας δεξαμεθαζόνης και ενδοφλέβιας δεξμεδετομιδίνης, ενώ τα αποτελέσματά του ήταν εντυπωσιακά, με το συνδυασμό των συνοδών φαρμάκων να παρέχει αναλγησία για 66 ώρες, σε σύγκριση με τις 17 ώρες μόνο της δεξαμεθαζόνης και τις 11 ώρες της ομάδας ελέγχου. Επιπρόσθετα, ο Aliste⁵³ καταλήγει ότι η περινευρική δεξαμεθαζόνη (5mg) υπερέρχει αναφορικά με τη διάρκεια του αποκλεισμού έναντι της περινευρικής δεξμεδετομιδίνης (100μg) σε υποκλείδιο αποκλεισμό με διάλυμα βουπιβακαΐνης-λιδοκαΐνης-αδρεναλίνης, με τον οποίο συμφωνεί και ο Albrecht⁵⁴, αν και τα στοιχεία του δεν είναι υψηλής ποιότητας.. Αντίθετα, ο Zhang⁵⁵, μελετώντας αποκλεισμούς μεσοπλεύριων νεύρων με ροπιβακαΐνη 0.5%, σε μια μελέτη με ομάδα ελέγχου, ομάδα περινευρικής δεξαμεθαζόνης (10mg), ομάδα περινευρικής δεξμεδετομιδίνης (1μg/kg ΒΣ) και ομάδα συνδυασμού δεξαμεθαζόνης-δεξμεδετομιδίνης, εντόπισε διαφορά κατά 200 λεπτά υπέρ του συνδυασμού των συνοδών φαρμάκων, χωρίς να φαίνεται υπεροχή του ενός έναντι του άλλου. Ομοίως, ο Yaghoobi⁵⁶, συγκρίνοντας την περινευρική δεξαμεθαζόνη με την περινευρική δεξμεδετομιδίνη δε βρήκε σημαντική διαφορά στη διάρκεια αναλγησίας μεταξύ τους, σε δόση 8mg και 1μg/kg ΒΣ, αντίστοιχα. Η μελέτη του όμως αφορά αποκλεισμό με λιδοκαΐνη, και παρατήρησε διαφορά στη διάρκεια του αποκλεισμού, υπέρ της δεξμεδετομιδίνης. υπάρχουν μεταβολές στο χρόνο για την 1^η αναλγητική επίκληση σχετιζόμενες με την ηλικία ή το ΒΣ. Επιπρόσθετα, φαίνεται μια τάση (όχι στατιστικά σημαντική), για πρωιμότερη επίκληση αναλγησίας στις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες.

Όσον αφορά την ταχύτητα έναρξης του αποκλεισμού, αυτή δε μελετήθηκε, καθώς σε όλους του ασθενείς ο αποκλεισμός είχε εγκατασταθεί πλήρως από τη στιγμή της έγχυσης μέχρι την εισαγωγή στην αναισθησία. Επιπλέον, ο διασκαληνικός αποκλεισμός με ροπιβακαΐνη έχει σχετικά γρήγορη εγκατάσταση, ώστε η όποια επίδραση των συνοδών φαρμάκων στην επιτάχυνσή της εγκατάστασής του να στερείται σημαντικής κλινικής αξίας.

Η διάρκεια του αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού δε μελετήθηκαν. Όμως, όλοι οι ασθενείς ανέφεραν πλήρη αποδρομή του αποκλεισμού σε διάστημα μικρότερο των 18-23 ωρών, που είναι το διάστημα από τη διενέργεια του αποκλεισμού μέχρι την επίσκεψη κατά την 1^η μετεγχειρητική ημέρα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν, πέρα από PONV σε έναν ασθενή της ομάδας DEXM. Ο ασθενής αυτός εμφάνισε μετεγχειρητική ναυτία και ένα επεισόδιο εμέτου. Οι υπόλοιποι δεν παρουσίασαν συμπτώματα PONV. Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της δεξαμεθαζόνης, όπως είναι η υπεργλυκαιμία, το πρωτόκολλο δεν περιελάμβανε μέτρηση γλυκόζης ορού, καθώς η δεξαμεθαζόνη χρησιμοποιείται ευρέως για την πρόληψη της PONV αλλά και σα συστηματικό αναλγητικό χωρίς να υπάρχει ανάγκη μέτρησης της γλυκόζης ορού, ενώ συγχρόνως, οι ασθενείς με ΣΔ που λαμβάνουν ινσουλίνη, αποκλείονται εξ αρχής από την ένταξή τους στο πρωτόκολλο. Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της δεξμεδετομιδίνης, σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε διεγχειρητική βραδυκαρδία (που να χρειαστεί θεραπευτική παρέμβαση) ή υπόταση (πέραν των αναμενόμενων μεταβολών π.χ. στην εισαγωγή στην αναισθησία, στην έγερση από ύπτια σε ημικαθιστή θέση κτλ, και σε καμία περίπτωση υπόταση δύσκολα αντιμετωπίσιμη – π.χ. συνεχής έγχυση αγγειοδραστικών ή ινοτρόπων). Τέλος, μετεγχειρητική καταστολή δεν παρουσιάστηκε ούτε στην ανάνηψη ούτε στο θάλαμο νοσηλείας άμεσα μετεγχειρητικά. Πιθανώς η χρήση δεξμεδετομιδίνης σε χαμηλή δόση (30μg) να ελαχιστοποιεί τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ή στα πλαίσια της γενικής αναισθησίας, να μειώνει τις

απαιτήσεις των υπολοίπων αναισθητικών φαρμάκων. Έτσι, είτε η μικρή δόση δεξμεδετομιδίνης, είτε ο συνυπολογισμός της δεξμεδετομιδίνης για το επιθυμητό βάθος αναισθησίας (σε πολλούς ασθενείς χρησιμοποιήθηκε για λόγους εκτός πρωτοκόλλου BIS, οπότε και το βάθος αναισθησίας ήταν ευκολότερα υπολογίσιμο) να διασφαλίζουν διεγχειρητική αιμοδυναμική σταθερότητα.

Περιορισμοί μελέτης

1) Μικρό μέγεθος δείγματος

Το παρόν δείγμα έχει μέγεθος μικρότερο από το προβλεπόμενο για την ολοκλήρωση της μελέτης, καθώς δεν κατέστη δυνατή η συγκέντρωση του απαιτούμενου αριθμού ασθενών. Είναι σαφές ότι χρειάζεται μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος για την επίτευξη στατιστικά σημαντικού αποτελέσματος.

2) Έλλειψη αντικειμενικών μεθόδων μέτρησης της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων

Ο πόνος συνιστά ένα υποκειμενικό αίσθημα και οι δυνατότητες μέτρησής του είναι περιορισμένες. Έχουν δημιουργηθεί κλίμακες μέτρησης πόνου (οπτικές-αριθμητικές) οι οποίες εξ ορισμού δεν αποκλείουν την υποκειμενική αντίληψη του ασθενή. Ο κάθε άνθρωπος μπορεί να κρίνει ότι πονάει πολύ, λίγο ή μέτρια, ακόμα και να μετατρέψει σε συνεχή και ποσοτική αυτήν την ποιοτική μεταβλητή, αντιστοιχίζοντας τον πόνο που νιώθει σε έναν αριθμό, συνήθως μεταξύ 0-10 ή 0-100. Ωστόσο, η κατάταξη αυτή παραμένει υποκειμενική. Επίσης, έμμεσοι δείκτες μέτρησης της βαρύτητας της αλγαισθησίας είναι η κατανάλωση οπιοειδών συνολικά, μέσω PCA. Ο ασθενής ορίζει μόνος του τη δόση των αναλγητικών που λαμβάνει, με στόχο να καλύψει τις ανάγκες του. Όμως, η μέθοδος αυτή έχει επίσης περιορισμούς. Για παράδειγμα, ανάλογα με το είδος του αναλγητικού, ο ασθενής μπορεί να έχει διαφορετική απάντηση για την ίδια ένταση πόνου, ανάλογα με την ύπαρξη πιθανής ανοχής του ή και αντίστασης του οργανισμού στον εκάστοτε αναλγητικό παράγοντα. Ακόμα, υποκειμενικά κριτήρια μπορεί να ωθήσουν στην επίκληση αναλγησίας, όπως για παράδειγμα η αντοχή στον πόνο. Κάποιος μπορεί να νιώθει πόνο έντασης 6/10, αλλά να αποφασίσει ότι δε θέλει αναλγητικά (είτε φοβούμενος τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τους κινδύνους τους είτε αποφασίζοντας να επιδείξει γενναιότητα) και κάποιος άλλος είναι πιθανό να θελήσει παυσίπονα για να καλύψει πόνο έντασης 2/10. Συνολικά, όπως διαπιστώνουν ο Marhofer και ο Brummet⁵⁷, δεν υπάρχει χρυσός κανόνας αποτελεσμάτων ή εκβάσεων στη μελέτη των συνοδών φαρμάκων.

Ωστόσο, και στην κλινική πράξη, καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε ασθενείς, υπό το πρίσμα αυτών των περιορισμών. Αναμφισβήτητα, η αντιμετώπιση του πόνου είναι μια εξατομικευμένη διαδικασία, στην οποία η αίσθηση και η αντίληψη του ασθενή, αλλά και οι προσδοκίες-απαιτήσεις του έχουν καθοριστική σημασία.

3) Έλλειψη αντικειμενικών κριτηρίων μέτρησης-εντοπισμού νευρολογικών επιπλοκών

Η αποδρομή του αποκλεισμού συνοδεύεται από επιστροφή της κινητικότητας και της αισθητικότητας του σκέλους και αναπόφευκτα από πόνο. Πιθανές νευρολογικές επιπλοκές από τον αποκλεισμό ή την επέμβαση δεν παρατηρήθηκαν, καθώς κατά δήλωση των ασθενών δεν υπήρχε κινητικό ή νευρολογικό έλλειμμα, ενώ οι αιμωδίες είχαν παρέλθει. Ωστόσο δε διενεργήθηκε επιστημονικά αντικειμενικός και πλήρης έλεγχος της κινητικότητας και της αισθητικότητας του σκέλους για τους εξής λόγους:

- δεν αναφέρθηκε από τους ασθενείς υπολειμματικό νευρολογικό σύμπτωμα

- Η αντικειμενική μέτρηση και καταγραφή θα αποτελούσε μια χρονοβόρα και επίπονη διαδικασία, ενώ απαιτεί και τη χρήση ειδικών μεθόδων με τον αντίστοιχο εξοπλισμό, τον οποίον το τμήμα μας δε διαθέτει.

Βεβαίως, ασθενείς που είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης περιφερικών νευρολογικών επιπλοκών, όπως οι σακχαροδιαβητικοί υπό ινσουλινοθεραπεία, αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

4) Μη καταγραφή στοιχείων που επιδρούν στην αίσθηση του πόνου

Δεν καταγράφηκαν στοιχεία που αφορούν παραμέτρους που επιδρούν στην αντίληψη του πόνου. Τέτοια στοιχεία είναι η ύπαρξη χρόνιου πόνου της κατ' ώμον άρθρωσης (με ή χωρίς στοιχεία νευροπαθητικού πόνου), η ένταση και η διάρκειά του, στοιχεία κοινωνικο-οικονομικά των ασθενών, στοιχεία ψυχολογίας (π.χ. pain-catastrophizing), και στοιχεία συνοδών παθήσεων που δυνητικά θα μπορούσαν να επιδρούν στην ωμαλγία (όπως η αυχενική συνδρομή, τα trigger points κτλ).

5) Μη καταγραφή της αθροιστικής βαρύτητας του πόνου και του πόνου στο τέλος του 1^{ου} 24ώρου

Δεν έγινε καταγραφή της έντασης του πόνου (είτε μέσω απαντήσεων σε κλίμακες NRS, είτε μέσω μέτρησης της συνολικής κατανάλωσης οπίοειδών), καθώς δεν υπήρχε δυνατότητα ελέγχου των ασθενών καθ' όλο το 24ωρο της ημέρας της επέμβασής τους. Επίσης, με την έναρξη του πόνου, εφαρμοζόταν το αναλγητικό πρωτόκολλο της εκάστοτε ορθοπαιδικής κλινικής με συστηματικά αναλγητικά και όχι με PCA μεθόδους (π.χ. αντλία ενδοφλέβιας μορφίνης). Τέλος, κατέστη πρακτικά αδύνατο να μετρηθεί ο πόνος στο τέλος του 1^{ου} 24ώρου, καθώς σε όλες τις περιπτώσεις, εκείνη τη χρονική στιγμή στον ασθενή είχαν χορηγηθεί συστηματικά παυσίπονα διαφορετικού είδους, δόσης και ώρας χορήγησης. Επομένως, κατά τη λήξη του 1^{ου} 24ώρου, ο κάθε ασθενής βρισκόταν υπό την επήρεια άλλοτε άλλου αναλγητικού, διαφορετικής δόσης και διαφορετικής ώρας χορήγησης.

6) Περιορισμός των αποτελεσμάτων καθ' είδος αποκλεισμού και τοπικού αναισθητικού.

Η μελέτη διεξήχθη σε διασκαληνικό αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος, ενώ το χορηγούμενο τοπικό αναισθητικό ήταν η ροπιβακαΐνη σε δόση 15cc συγκέντρωσης διαλύματος 0.375%. Τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν σε αποκλεισμούς διαφορετικών νεύρων (κάτι που βιβλιογραφικά συμβαίνει αρκετά συχνά), σε χορήγηση διαφορετικού τοπικού αναισθητικού ή σε χορήγηση διαφορετικής δόσης ροπιβακαΐνης.

7) Περιορισμός των αποτελεσμάτων ανάλογα με τη δόση των συνοδών φαρμάκων.

Για την επιλογή της δοσολογίας των συνοδών φαρμάκων συνυπολογίστηκαν τα βιβλιογραφικά δεδομένα, με στόχο οι δόσεις να είναι αποτελεσματικές αλλά και να μειωθεί η πιθανότητα και η βαρύτητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Ανά διαστήματα προκύπτουν μελέτες που προτείνουν βέλτιστες δόσεις, συχνά όμως αυτές διαφέρουν ανάλογα με την κρίση του κάθε ερευνητή. Ωστόσο, δεν αποκλείεται τα αποτελέσματα να είναι διαφορετικά, σε περίπτωση διαφορετικής δοσολογίας είτε της δεξαμεθαζόνης είτε της δεξμεδετομιδίνης.

Συμπέρασμα

Λόγω των περιορισμών της μελέτης και των ελλείψεων στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων, τα συμπεράσματα που εξάγονται δεν έχουν μεγάλη επιστημονική ισχύ. Αναμφισβήτητα φαίνεται μια τάση υπεροχής της διάρκειας της αναλγησίας κατά τη συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης ενδοφλεβίως και δεξμεδετομιδίνης περινευρικά, μαζί με ροπιβακαΐνη, για το διασκαληνικό αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος σε ασθενείς υποψηφίους προς αρθροσκοπική επέμβαση στον ώμο. Επιπλέον, διαφαίνεται, χωρίς βέβαια να είναι στατιστικά σημαντική, μια διαφορά υπέρ της δεξαμεθαζόνης έναντι της δεξμεδετομιδίνης. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες. Απομένει, λοιπόν, η επαλήθευση ή όχι αυτών των πρώιμων τάσεων με την ολοκλήρωση της μελέτης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ Butterworth, J., Mackey, D. and Wasnick, J. (2013). *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill.
- ² Booklet of information. The American Board of Anesthesiology. Raleigh, NC, February 2012.
- ³ Levy N., Mills P., Rockett M. Post-surgical pain management: time for a paradigm shift. *BJA* 2019; 123 (2): e186-e188.
- ⁴ Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijk AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013; 18: 934-944.
- ⁵ Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JW, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *PAIN* 2015;156:1003–7.
- ⁶ W. Werner, E. Kongsgaard: Defining persistent post-surgical pain: is an update required?. *Br J Anaesth.* 113:1-4 2014.
- ⁷ Macrae WA, Davies HTO. Chronic postsurgical pain. In: Crombie IK, Linton S, Croft P, Von Korff M, LeResche L, eds. *Epidemiology of Pain*. Seattle: International Association for the Study of Pain, 1999; 125 – 42.
- ⁸ Schug SA, Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *Pain Rep* 2017; 2: e627
- ⁹ Benzon H., Raja Sr., Liu Sp., Fishman Sc., Cohen St. (2018). *Essentials of pain medicine*. (4th edition). Philadelphia. Elsevier.
- ¹⁰ Joshi GP, Schug SA, Kehlet H. Procedure-specific pain management and outcome strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; 28(2):191-201.
- ¹¹ esraeurope.org/prospect (accessed 30/11/2019).
- ¹² Shafer St., Rathmell J., Flood P. (2015) *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice*. Philadelphia. Wolters Kluwer Health.
- ¹³ Yajnik M., Kou A., Mudumbai S., Walters T., Howard St., Kim E., Mariano E., Peripheral nerve blocks are not associated with increased risk of perioperative peripheral nerve injury in a veterans affairs inpatient surgical population. *Reg Anesth Pain Med*. 2019; 44: 81-85.
- ¹⁴ Chang A, White BA. Peripheral Nerve Blocks. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019.
- ¹⁵ Stanford University Department of Anesthesia.(2017-2018).Regional Anesthesia Resident Handbook. Retrieved from: [http:// ether.stanford.edu/ regional/ Resident%20Regional% 20Handbook% 209.18.17.pdf](http://ether.stanford.edu/regional/Resident%20Regional%20Handbook%209.18.17.pdf).
- ¹⁶ Gogarten W., Vandermeulen E., Van Aken H., et al. Regional anesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the european society of anesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 999-1015
- ¹⁷ Horlocker T., Vandermeulen E., Kopp S., et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43: 263-309.
- ¹⁸ Admir Hadzic.(2017) *Hadzic's textbook of regional anesthesia and acute pain management*. (2nd edition). NY. McGraw-Hill Education.
- ¹⁹ H. Mehrkens, P. Geiger, J. Winkelmann, (2009) *Peripheral regional anesthesia tutorial (compact, 2nd edition)*. Ulm. Universitäts und rehabilitationskliniken Ulm. [Μετάφραση στα ελληνικά – Επιμέλεια: Β. Φυνταντίδου].
- ²⁰ Barrington M., Uda Y.,Did ultrasound fulfill the promise of safety in regional anesthesia?.*Curr Opin Anesthesiol*. 2018; 31:649-655.
- ²¹ Desai N., Albrecht E., El-Boghdady K., Perineural adjuncts for peripheral nerve blocks. *BJA Education* 2019; 19(9): 276-282.

- ²² Kirksey M., Haskins S., Cheng J., Liu S. (2015) Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: A systematic qualitative review. *PLoS ONE* 10(9): e0137312.
- ²³ YaDeau J., Gordon M., Goytizolo E., et al. Buprenorphine, clonidine, dexamethasone and ropivacaine for interscalene nerve blockade. A prospective, randomized, blinded, ropivacaine dose-response study. *Pain Medicine*.
- ²⁴ Swain A., Sanjay Nag D., Sahu S., Samaddar D. Pr., Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World Journal of Clinical Cases* 2017 August 16; 5(8): 307-323.
- ²⁵ Shin HW, Ju BJ, Jang YK, You HS, Kang H, Park JY (2017) Effect of tramadol as an adjuvant to local anesthetics for brachial plexus block: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 12(9): e0184649.
- ²⁶ Knight J., Schott N., Kentor M., Williams B. Neurotoxicity questions regarding common peripheral nerve block adjuvants in combination with local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015; 28(5):598-604.
- ²⁷ Brummett Ch., Williams Br. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blockade. *Int Anesthesiol Clin*. 2011; 49(4):104-106.
- ²⁸ C. Sinnott, J. Garfield, J. Thalhammer, G. Strichartz. Addition of sodium bicarbonate to lidocaine decreases the duration of peripheral nerve block in rat. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1045-1052.
- ²⁹ Kroin JS, Clonidine prolongation of lidocaine analgesia after sciatic nerve block in rats is mediated via the hyperpolarization-activated cation current not by alpha-adrenoreceptors. *Anesthesiology* 2004; August 101(2):488-494.
- ³⁰ Weerink M., Struys M., Hannivoort L., Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:893-913.
- ³¹ Naaz S., Ozair Er., Dexmedetomidine in current anaesthesia practice-a review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014; 8(10):GE01-GE04.
- ³² Schnabel Al., Reichl S., Weibel St., et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine in peripheral nerve blocks. A meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 745-758.
- ³³ Vorobeichik L., Brull R., Abdallah F.W., Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Anaesthesia*. 2017; 118(2):167-181.
- ³⁴ Lin Y-N., Li Q., Yang R-M., et al. Addition of dexmedetomidine to ropivacaine improves cervical plexus block. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2013; 51:63-66.
- ³⁵ Tüfek A., Kaya S., Tokgöz O., et al. The protective effect of dexmedetomidine on bupivacaine-induced sciatic nerve inflammation is mediated by mast cells. *Clin Invest MEd* 2013; 36:E95-E102.
- ³⁶ Brummet C. M., Padda A. K., Amodeo F.S., et al. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology* 2009; 111: 1111-1119.
- ³⁷ Gulec S., Aydin Y., Uzuner K., et al. Effects of clonidine in pre-treatment on bupivacaine and ropivacaine cardiotoxicity in rats. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21:205-209.
- ³⁸ Hanci V., Karakaya K., Yurtlu S., et al. Effects of dexmedetomidine pretreatment on bupivacaine cardiotoxicity in rats. *Reg Anesth Pain Med*. 2009; 23: 565-568.
- ³⁹ Albrecht E., Kern C., Kirkham K. R. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks. *Anaesthesia* 2015; 70:71-83.
- ⁴⁰ M. J. Lee, D. J. Koo, Y. S. Choi, et al. Dexamethasone or dexmedetomidine as local anesthetic adjuvants for ultrasound-guided axillary brachial plexus blocks with nerve stimulation. *Korean J Pain*. 2016; 29 (1):29-33.

- ⁴¹ De Oliveira G., Almeida M., Benzon H., McCarthy Ro., Pharm D. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011;115:575-588.
- ⁴² YaDeau J., Paroli L., Fields K., et al Addition of dexamethasone and buprenorphine to bupivacaine sciatic nerve block. A randomized control trial. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:321-329.
- ⁴³ Rahangale R., Kendall M., McCarthy R., et al., The effects of perineural versus intravenous dexamethasone on sciatic nerve blockade outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2014; 118:1113-1119.
- ⁴⁴ Zhao W-L., Ou XOF., Liu J., Zhang W-Sh., Perineural versus intravenous dexamethasone as an adjuvant in regional anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain Research* 2017; 10:1529-1543.
- ⁴⁵ Baeriswyl M., Kirkham K. R., Jacot-Guillarmod A., Albrecht E., Efficacy of perineural vs systemic dexamethasone to prolong analgesia after peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *BJA.* 2017; 119(2):183-191.
- ⁴⁶ Hussain N., Van den Langenbergh T., Sermer C., et al., Equivalent analgesic effectiveness between perineural and intravenous dexamethasone as adjuvants for peripheral nerve blockade: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anesth* 2017; 2018 Feb; 65(2):194-206.
- ⁴⁷ Pehora C, Pearson AME, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11.
- ⁴⁸ Williams BA, Hough KA, Tsui BY, Ibinson JW, Gold MS, Gebhart GF. Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 2011;35:225-230.
- ⁴⁹ Williams BA, Ibinson JW, Mangione MP, et al. Research priorities regarding multimodal peripheral nerve blocks for postoperative analgesia and anesthesia based on hospital quality data extracted from over 1300 cases (2011-2014). *Pain Med.* 2015;16:7-12.
- ⁵⁰ Ma R., Wang X., Lu C., et al Dexamethasone attenuated bupivacaine-induced neuron injury in vitro through a threonine-serine protein kinase B-dependent mechanism. *Neuroscience.* 2010; 167:329-342.
- ⁵¹ Moeen S., Ramadan I., Hesham E. Dexamethasone and dexmedetomidine as an adjuvant to intraarticular bupivacaine for postoperative pain relief in knee arthroscopic surgery: a randomized trial. *Pain Physician* 2017;20:671-680.
- ⁵² Kang R., Seong J., Yoo J., et al. Improvement in postoperative pain control by combined use of intravenous dexamethasone with intravenous dexmedetomidine after interscalene brachial plexus block for arthroscopic shoulder surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2019; 36: 1-9.
- ⁵³ Aliste J, Layera S, Bravo D, et al. *Reg Anesth Pain Med* Epub ahead of print: [29 September 2019]. doi:10.1136/rapm-2019100680.
- ⁵⁴ Albrecht E., Vorobeichik L., Jacot-Guillarmod A., Fournier N., Abdallah F. W. Dexamethasone is superior to dexmedetomidine as a perineural adjunct for supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg.* 2019; 128(3):543-554.
- ⁵⁵ Zhang P, Liu S, Zhu J, et al. *Reg Anesth Pain Med* Epub ahead of print: [18 August 2019]. doi:10.1136/rapm-2018100221
- ⁵⁶ Yaghoobi S., Sahamat H., Alizadeh A., Khezri M. B., Comparing postoperative analgesic effect of dexmedetomidine or dexamethasone added to lidocaine through infraclavicular block in forearm surgery. *Clin J Pain.* 2019; 35:766-7871.
- ⁵⁷ Marhofer P., Brummet Ch., Safety and efficiency of dexmedetomidine as adjuvant to local anesthetics. *Curr Opin Anesthesiol* 2016; 29(5):632-637.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

RICHMOND AGITATION SEDATION SCALE

Σκορ	Χαρακτηρισμός	Περιγραφή
+4	Επιθετικός	Βίαιος, άμεσος κίνδυνος για το προσωπικό
+3	Πολύ ταραγμένος	Τραβά-αφαιρεί σωλήνες /καθετήρες, επικίνδυνη συμπεριφορά για το προσωπικό
+2	Ταραγμένος	Άσκοπες κινήσεις-ασυγχρονία με αναπνευστήρα
+1	Ανήσυχος	Αγχώδης/φοβισμένος, κινήσεις όχι δυνατές
0	Ξύπνιος / ήρεμος	
-1	Ληθαργικός	Εμμένουσα (>10'') αφύπνιση και οπτική επαφή σε λεκτικά ερεθίσματα
-2	Ήπια καταστολή	<10'' αφύπνιση, με οπτική επαφή σε λεκτικά ερεθίσματα
-3	Μέτρια καταστολή	Κίνηση, χωρίς οπτική επαφή σε λεκτικά ερεθίσματα
-4	Βαθιά καταστολή	Δεν απαντά στα λεκτικά, κίνηση σε σωματικά ερεθίσματα
-5	Μη αφυπνίσιμος	Δεν απαντά σε λεκτικά ή σωματικά ερεθίσματα

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ 424 ΓΣΝΕ

ΠΡΩΤΟΚΛΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΘΕΜΑ:

Ο ρόλος των συνοδών φαρμάκων (δεξαμεθαζόνη, δεξμεδετομιδίνη), στους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς για μετεγχειρητική αναλγησία. Κλινική μελέτη.

Σκοπός:

Κύριος σκοπός της μελέτης είναι να εκτιμηθεί η διάρκεια δράσης της ροπιβακαΐνης σε περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς με σκοπό την εξασφάλιση μετεγχειρητικής αναλγησίας, όταν αυτή συνδυάζεται με δεξαμεθαζόνη ή/και δεξμεδετομιδίνη. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη θα γίνει στους διασκαληνικούς αποκλεισμούς βραχιονίου πλέγματος.

Υλικό:

Ασθενείς: 66 άτομα

Οι 66 ασθενείς, οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη αρθροσκοπική επέμβαση στον ώμο, θα υποβληθούν σε αποκλεισμό του σύστοιχου βραχιονίου πλέγματος, με ή χωρίς γενική αναισθησία. Θα χωριστούν σε 3 ισομεγέθεις ομάδες. Η κάθε ομάδα θα υποβληθεί σε διασκαληνικό μπλοκ υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, λαμβάνοντας διάλυμα μόνο τοπικού αναισθητικού ή διάλυμα τοπικού αναισθητικού μαζί με δεξμεδετομιδίνη ή διάλυμα τοπικού αναισθητικού με σύγχρονη χορήγηση δεξαμεθαζόνης ενδοφλεβίως. Η συμμετοχή των ασθενών θα ξεκινήσει από τις 15 Ιανουαρίου, μέχρι να συμπληρωθεί ο απαιτούμενος αριθμός ασθενών.

Κριτήρια συμμετοχής:

- Ηλικία 18-80 ετών
- ASA 1-3
- Ενημέρωση και γραπτή συγκατάθεση ασθενών
- Προγραμματισμένη αρθροσκόπηση ώμου

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Αντενδείξεις περιοχικής αναισθησίας
- Ιστορικό αλλεργίας στα χρησιμοποιούμενα φάρμακα
- Σακχαρώδους Διαβήτη υπό ινσουλινοθεραπεία
- Baseline HR<50 bpm
- Αποτυχία διενέργειας περιοχικής αναισθησίας

Υλικά:

- Υπερηχογενείς βελόνες αποκλεισμού περιφερικών νεύρων
- Υπερηχομογράφος Sonoscape 96
- Ropivacaine 0.375
- Dexaton
- Dexmedetomidine

Διαδικασία:

Οι ασθενείς θα χωριστούν σε 3 ισομεγέθεις ομάδες,

Ομάδα DEXA, που θα λάβουν 15 ml διαλύματος ροπιβακαΐνης 0.375% περινευρικά και 0.1mg/kg BΣ δεξαμεθαζόνη ενδοφλεβίως,

Ομάδα DEXM, που θα λάβουν 15 ml διαλύματος ροπιβακαΐνης 0.375% μαζί με 30μg δεξμεδετομιδίνη περινευρικά,

Ομάδα DD, που θα λάβουν 15 ml διαλύματος ροπιβακαΐνης 0.375% μαζί με 30μg δεξμεδετομιδίνη περινευρικά και 0.1mg/kg BΣ δεξαμεθαζόνη ενδοφλεβίως

Η διενέργεια του αποκλεισμού θα πραγματοποιηθεί πριν την έναρξη της επέμβασης και όχι περισσότερο από 1 ώρα νωρίτερα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο θα είναι ο χρόνος που θα μεσολαβήσει από τη διενέργεια του αποκλεισμού μέχρι τη στιγμή που ο ασθενής θα ζητήσει μετεγχειρητική αναλγησία.

Τυχαιοποίηση:

Τα χορηγούμενα διαλύματα περινευρικά θα ετοιμάζονται από προσωπικό του αναισθησιολογικού τμήματος που δε θα συμμετέχει ερευνητικά στη μελέτη, μετά από τυχαιοποιημένους κλειστούς φακέλους, εντός των οποίων θα αναγράφεται η ακριβής σύσταση του διαλύματος, η οποία και θα παραμένει άγνωστη στον διενεργών το μπλοκ. Συγχρόνως, θα ετοιμάζεται διάλυμα που θα περιέχει dexamethasone ή φυσιολογικό ορό, ανάλογα με τις οδηγίες του φακέλου, το οποίο και θα χορηγείται ενδοφλεβίως αμέσως μετά τη διενέργεια του αποκλεισμού. Η τυχαιοποίηση των φακέλων θα γίνει μέσω προγράμματος (randomizer).

Περιεχειρητική Διαχείριση:

Οι ασθενείς θα υποβάλλονται σε αποκλεισμό διασκαληνικού βραχιονίου πλέγματος υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση στο χώρο της ανάνηψης ή στη χειρουργική αίθουσα. Ο αποκλεισμός θα διενεργείται με τον ασθενή χωρίς ή με λίγη καταστολή (επίπεδο ΡΑΣΣ), με παρακολούθηση ζωτικών σημείων (Αρτηριακή Πίεση, Σφύξεις, Παλμικό Οξύμετρο) και έχοντας εξασφαλίσει ενδοφλέβια πρόσβαση. Ο ασθενής θα συμμετέχει στην έρευνα εφόσον επιβεβαιωθεί ικανοποιητικό επίπεδο αποκλεισμού, τόσο με βάση τη διασπορά του διαλύματος κατά την υπερηχογραφική εικόνα όσο και σύμφωνα με το κλινικό αποτέλεσμα. Το διάλυμα θα έχει οπωσδήποτε όγκο 15 ml, και σύσταση όπως αναγράφεται ανωτέρω, στο διαχωρισμό των ομάδων. Ακολούθως θα χορηγείται ενδοφλεβίως το διάλυμα δεξαμεθαζόνης σε όγκο 10ml ή σκέτου φυσιολογικού ορού ίδιου όγκου. Όσοι ασθενείς υποβληθούν και σε γενική αναισθησία, θα λαμβάνουν διεγχειρητικά 3mg/kg βάρους σώματος φεντανύλης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία ή/και ρεμιφεντανύλη, και για τη διατήρηση στην αναισθησία πτητικό αναισθητικό (sevoflurane ή desflurane) με ή χωρίς ρεμιφεντανύλη σε συνεχή έγχυση, ενώ αν απαιτηθεί η διεγχειρητική χορήγηση αναλγησίας άλλου είδους, τότε οι ασθενείς θα αποκλείονται από τη μελέτη. Παράλληλα, θα χορηγείται ως αντιεμετική προφύλαξη σε όλους τους ασθενείς δροπεριδόλη 1.25 mg, ενώ ο ασθενής κριθεί ως υψηλού κινδύνου για PONV, θα επιλέγονται φαρμακευτικές ουσίες και τεχνικές που δε θα περιλαμβάνουν δεξαμεθαζόνη. Με το πέρας της επέμβασης, θα ελέγχεται το επίπεδο αναλγησίας στην ανάνηψη, και εφόσον απαιτηθεί θα χορηγούνται αναλγητικά ώστε ο ασθενής να επιστρέφει στο θάλαμο με NRS 0-3/10. Αν δεν έχει επιτευχθεί πλήρης αναλγησία άμεσα μετεγχειρητικά, το μπλοκ θα θεωρείται αποτυχημένο και ο ασθενής δε θα συμπεριλαμβάνεται στο υπό μελέτη δείγμα. Ο ασθενής δε θα λαμβάνει συστηματικά αναλγητικά κατά τη νοσηλεία του στο τμήμα, μέχρι τη στιγμή που θα ζητήσει ο ίδιος αναλγησία, οπότε και θα σημειώνεται η ώρα παρέλευσης της μετεγχειρητικής αναλγητικής επίδρασης του αποκλεισμού. Στη συνέχεια θα μπορεί να ακολουθήσει σχήμα αναλγητικών χορηγούμενων στο τμήμα.

Εκβάσεις:

Κύρια:

Χρόνος από τη διενέργεια του μπλοκ μέχρι την 1^η επίκληση για αναλγησία

Δευτερεύουσες:

Έναρξη αποκλεισμού

PONV

NRS at 24hrs

Ανεπιθύμητες ενέργειες των συνοδών φαρμάκων, όπως βραδυκαρδία/υπόταση

Ανεπιθύμητες ενέργειες/επιπλοκές των περιοχικών αναισθησιολογικών τεχνικών (αιμωδίες/παραισθησίες κτλ)

Καταγραφή δεδομένων:

Θα καταγράφονται δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία, φύλο, βάρος), η διάρκεια της επέμβασης, και όλα τα στοιχεία που αφορούν τις εκβάσεις της μελέτης.

Ζητήματα ηθικής και ασφάλειας

Το πρωτόκολλο θα υποβληθεί προς έλεγχο στην επιστημονική επιτροπή του 424 ΓΣΝΕ

ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης

Αγαπητέ Κύριε/Κυρία,

Καλείστε να συμμετάσχετε σε μια έρευνα που διεξάγεται από το Αναισθησιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Θ. «Γ.Παπανικολάου». Ο τίτλος της έρευνας είναι “Ο ρόλος των συνοδών φαρμάκων (δεξαμεθαζόνη, δεξμεδετομιδίνη) στους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς για μετεγχειρητική αναλγησία. Κλινική μελέτη». διενεργείται στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος του ΕΚΠΑ “Αλγολογία – Αντιμετώπιση του Πόνου – Διάγνωση και Θεραπεία – Φαρμακευτικές, Παρεμβατικές και άλλες Τεχνικές”. Η κλινική μελέτη αποτελεί θέμα διπλωματικής εργασίας του μεταπτυχιακού φοιτητή Κυριακίδη Βασιλείου, με επιβλέπουσα την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΑΠΘ κ. Αικατερίνη Αμανίτη. Επίσης, η διενέργεια της κλινικής μελέτης έχει λάβει σχετική έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή του Γ.Ν.Θ. “Γ. Παπανικολάου”. Η έρευνα δε χρηματοδοτείται από επίσημο ή ανεπίσημο φορέα και δεν υπάρχουν οικονομικά συμφέροντα μεταξύ των εμπλεκόμενων μερών. Πρέπει να είστε 18 χρονών ή μεγαλύτεροι για να συμμετάσχετε στην έρευνα. Η συμμετοχή σας είναι εθελοντική. Μπορείτε να αφιερώσετε όσο χρόνο χρειάζεστε για να διαβάσετε το Έντυπο Συγκατάθεσης κατόπιν Ενημέρωσης. Αντίγραφο αυτού του εντύπου θα σας δοθεί.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί μείζον πρόβλημα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροσκοπικές επεμβάσεις ώμου και συνιστά συχνά αιτία παράτασης της νοσηλείας τους. Ωστόσο, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι περιοχικής αναισθησίας που συμβάλλουν στην αντιμετώπιση του, με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιηθεί ο χρόνος νοσηλείας, ο χρόνος για την επάνοδο στις πρότερες δραστηριότητες του ασθενούς αλλά και οι αρνητικές επιπτώσεις της συστηματικής χορήγησης αναλγητικών φαρμάκων (π.χ. οπιοειδή). Παράλληλα, υπάρχουν φαρμακευτικές μέθοδοι παράτασης του χρόνου του αποκλεισμού, ενώ η εφαρμογή της τεχνολογίας των υπερήχων για τη διενέργεια του αποκλεισμού συνεισφέρει στη μείωση των πιθανών επιπλοκών.

Στην παρούσα μελέτη θα εξετασθεί η διάρκεια του διασκαληνικού αποκλεισμού με τοπικό αναισθητικό του βραχιονίου πλέγματος, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροσκόπηση ώμου, με τη συνοδό χορήγηση επιπρόσθετων φαρμάκων τα οποία συμβάλλουν στην παράταση του αποκλεισμού. Πρωταρχικός σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή του χρόνου που μεσολαβεί από τη διενέργεια του αποκλεισμού μέχρι την πρώτη επίκληση για αναλγησία από τον ασθενή και, στη συνέχεια, η σύγκριση και συσχέτιση των χρονικών αυτών μεγεθών.

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΠΡΟΣ ΕΣΑΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Στα πλαίσια της συμμετοχής σας στη μελέτη θα ακολουθεί ακριβώς η ίδια διαδικασία που ακολουθείται κατά τη συνήθη πρακτική του νοσοκομείου για αντίστοιχες επεμβάσεις. Δηλαδή θα υποβληθείτε σε διασκαληνικό αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος λίγο πριν την επέμβαση και στη συνέχεια θα λάβετε γενική αναισθησία. Παράλληλα με το τοπικό αναισθητικό θα χρησιμοποιηθούν και κάποιες από τις επιπρόσθετες φαρμακευτικές ουσίες που συνήθως χρησιμοποιούνται, χωρίς όμως να γνωρίζετε ποιες ακριβώς. Τέλος, με το πέρας της επέμβασης, θα ζητήσετε παυσίπονο τη στιγμή που θα το χρειαστείτε, κατά την κρίση σας.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Στη μελέτη προσκαλούνται να συμμετάσχουν όλοι οι ασθενείς που προσέρχονται για προγραμματισμένες αρθροσκοπήσεις ώμου, πλην αυτών που κρίνονται ως ακατάλληλοι. Ακατάλληλοι χαρακτηρίζονται οι ασθενείς που παρουσιάζουν κάποια αντένδειξη για διενέργεια περιοχικής αναισθησίας, ιστορικό αλλεργίας στα χρησιμοποιούμενα φάρμακα, σακχαρώδη διαβήτη υπό ινσουλινοθεραπεία, σφύξεις ηρεμίας λιγότερες από 50/λεπτό και αυτοί στους οποίους η περιοχική αναισθησία ήταν αποτυχημένη ή αδύνατη.

ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ

Για τη διενέργεια της μέλετης τηρούνται όλα τα διεθνή και εγχώρια πρότυπα ασφαλείας, όπως αυτά ορίζονται από τις σχετικές επιστημονικές κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις επιστημονικών εταιρειών. Επίσης, επαναλαμβάνεται ότι στα πλαίσια της μελέτης, οι χρησιμοποιούμενες δόσεις φαρμάκων έχουν οριστεί σε κατώτερες τιμές από τις συνήθως χρησιμοποιούμενες. Έτσι, μειώνεται η πιθανότητα των δόσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, υπάρχει συνεχής επαγρύπνηση και παρακολούθηση τόσο κλινικά όσο και με χρήση εξοπλισμού monitoring (παρακολούθησης), με σκοπό την άμεση αναγνώριση και θεραπεία των ανεπιθύμητων ενεργειών. Με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης δεν αναμένεται αλλαγή στην πιθανότητα εμφάνισης κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας ή επιπλοκής σε σχέση με αυτήν την πιθανότητα στις παρεμβάσεις που πραγματοποιούνται κατά την πάγια τακτική στο νοσοκομείο μας. Επιπρόσθετα, ασθενείς στους οποίους είναι μεγαλύτερες οι πιθανότητες εμφάνισης κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας από τα χορηγούμενα φάρμακα αποκλείονται από τη συμμετοχή τους στη μελέτη, σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες-Επιπλοκές:

Οι δυνητικές επιπλοκές/ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων:

Ενδαγγειακή/επισκληρίδιος/ενδορραχιαία έγχυση φαρμάκων, πνευμοθώρακας, LAST (συστηματική τοξικότητα από τοπικά αναισθητικά), αποκλεισμός φρενικού νεύρου, αποκλεισμός αστεροειδούς γαγγλίου, αποκλεισμός παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, νευρική βλάβη, ενεργοποίηση του αντανακλαστικού Bezold-Jarisch, υπεργλυκαιμία, υπόταση, βραδυκαρδία, καταστολή.

ΟΦΕΛΗ

Τα οφέλη της μελέτης περιλαμβάνουν αποτελεσματικότερη και μεγαλύτερης διάρκειας αναλγησία, χωρίς την ανάγκη χρήσης άλλων αναλγητικών μέσων για το αναλγητικό διάστημα του αποκλεισμού, και κατ' επέκταση την αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών των λοιπών μεθόδων αναλγησίας (οπιοειδή-καταστολή, δυσκοιλιότητα, εξάρτηση, καταστολή αναπνευστικού κ.ά., μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη-θρομβώσεις, πεπτικό έλκος κ.ά.) αλλά και την ταχύτερη κινητοποίηση του ασθενούς.

ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οποιοσδήποτε πληροφορίες αποκτηθούν σχετικά με την παρούσα έρευνα και οι οποίες θα μπορούσαν να σας ταυτοποιήσουν προσωπικά, θα παραμείνουν απόρρητες και θα αποκαλυφθούν μόνο με την άδειά σας όπως προβλέπεται στα πλαίσια του Γενικού Κανονισμού Προστασίας των Δεδομένων (ΕΕ) 2016/679 που έχει τεθεί σε ισχύ από την 25/5/2018. Οι πληροφορίες που θα συλλεχθούν για το άτομό σας θα κωδικοποιηθούν ηλεκτρονικά με τη μορφή ψευδώνυμου ή αρχικών και αριθμών, όπως για παράδειγμα abc-123, κ.λπ. Το ηλεκτρονικό αρχείο αυτό θα είναι προστατευμένο με κωδικό πρόσβασης που θα τον γνωρίζουν μόνο οι ερευνητές. Οι πληροφορίες εκείνες που σας ταυτοποιούν προσωπικά θα διατηρηθούν στο γραφείο του ερευνητή σε κλειδωμένο συρτάρι, ξεχωριστά από τα υπόλοιπα δεδομένα που σας αφορούν. Σε περίπτωση που τα αποτελέσματα της έρευνας δημοσιευτούν ή παρουσιαστούν σε συνέδρια δεν θα συμπεριληφθούν πληροφορίες που θα αποκαλύπτουν την ταυτότητά σας.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΚΑΙ ΑΠΟΧΩΡΗΣΗ

Μπορείτε να επιλέξετε να συμμετάσχετε ή όχι στην παρούσα έρευνα. Αν συμμετάσχετε εθελοντικά σε αυτή την έρευνα, μπορείτε να αποχωρήσετε οποιαδήποτε στιγμή χωρίς καμία συνέπεια. Επίσης, τονίζεται ότι έχετε δικαίωμα να επιλέξετε ακριβώς την ίδια αναισθησιολογική μέθοδο χωρίς συμμετοχή στην εργασία, ή και άλλη αναισθησιολογική μέθοδο (π.χ. χωρίς περιφερικό νευρικό αποκλεισμό) για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου. Σε αυτήν την περίπτωση, η ενδεχόμενη άρνησή σας δε θα επηρεάσει την ποιότητα των ιατρικών υπηρεσιών που θα λάβετε.

ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ

Μπορείτε να αποσύρετε τη συγκατάθεσή σας οποιαδήποτε στιγμή και να διακόψετε τη συμμετοχή σας χωρίς να υποστείτε καμία κύρωση. Δεν παραιτείστε από οποιοδήποτε έννομο συμφέρον σας, δικαίωμά σας ή δικαίωμα προσφυγής εξαιτίας της συμμετοχής σας στην παρούσα έρευνα. Αν έχετε ερωτήσεις σε σχέση με τα δικαιώματά σας ή θα θέλατε να συνομιλήσετε με άτομα ανεξάρτητα προς την ερευνητική ομάδα ώστε να απαντηθούν τα ερωτήματά σας σε σχέση με την έρευνα παρακαλούμε απευθυνθείτε στον επιστημονικά υπεύθυνο της μελέτης. Επίσης, τα αποτελέσματα της έρευνας, μετά την επεξεργασία των δεδομένων, μπορούν να δημοσιευτούν σε εσάς είτε μέσω δημοσιοποίησής τους σε επιστημονικά μέσα (περιοδικά, συνέδρια κτλ) είτε απευθείας μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου, εφόσον δηλώσετε ανάλογη επιθυμία.

ΤΑΥΤΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ

Αν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες σε σχέση με τη μελέτη, μη διστάσετε να επικοινωνήσετε με τους ερευνητές:

Κοράκη Ελένη, Διευθύντρια ΕΣΥ Αναισθησιολογικού Τμήματος

Κυριακίδης Βασίλειος, Ειδικευόμενος Αναισθησιολογίας, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Τηλ. Επικοινωνίας: 2313307000, 6932435524

Διάβασα τα παραπάνω και αποδέχομαι τη συμμετοχή μου στη μελέτη.

Ημερομηνία:

Όνοματεπώνυμο:

Υπογραφή:.....