



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Φαρμακευτική αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου

Σπονδάστρια:

Καποτά Ευαγγελία, Ιατρός (Α.Μ. 38)

Επιβλέπων καθηγητής:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2007

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ
2. ΑΛΓΑΙΣΘΗΣΙΑ
3. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ
4. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΑ ΔΡΩΝΤΑ ΟΠΙΟΕΙΔΗ
5. ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ
6. ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ
7. ΔΙΠΥΡΟΝΗ (ΜΕΤΑΜΙΖΟΛΗ)
8. ΤΡΑΜΑΔΟΛΗ
9. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ NMDA ΥΠΟΔΟΧΕΑ
10. ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ
11. Α2 ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
12. ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ
13. ΝΕΟΣΤΙΓΜΙΝΗ
14. ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ
15. ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ Η ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ
16. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του μετεγχειρητικού πόνου συνέβαλε στην βελτίωση των τεχνικών αντιμετώπισης του και έθεσε τις βάσεις για μία πιο ολιστική προσέγγιση (1). Η «πολυδύναμη ή ισορροπημένη» αναλγησία προτείνει συνδυασμούς φαρμακευτικών ουσιών που δρουν σε διαφορετικά σημεία στην αλυσίδα του μετεγχειρητικού πόνου μαζί με περιοχικούς αποκλεισμούς με σκοπό καλύτερη ποιότητα αναλγησίας και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (2). Η συνέργια, που είναι πιθανή εφόσον οι αναλγητικές δράσεις των μεθόδων θεραπείας ενισχύονται, οδηγεί σε καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα σε σχέση με το άθροισμα των επιμέρους δράσεων. Οι περιεγχειρητικές αναλγητικές ουσίες χωρίζονται σε δύο μεγάλες ομάδες, στα οπιοειδή και στα μη οπιοειδή φάρμακα.

Τα οπιοειδή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου. Η αναπνευστική καταστολή και η ελάττωση του επιπέδου συνείδησης που αποτελούν τις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, περιορίζουν την αύξηση της δοσολογίας και δυσχεραίνουν τους θεραπευτικούς χειρισμούς. Άλλες λιγότερο επικίνδυνες, αλλά ενοχλητικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ναυτία, ο έμετος, η κατακράτηση ούρων και ο κνησμός (2). Μετεγχειρητικά τα οπιοειδή είναι δυνατό να προκαλέσουν μείωση των εκκρίσεων, αναστολή της κινητικότητας του εντέρου και παράταση της γαστρικής κένωσης λόγω σπασμού των λείων μυϊκών ινών όλου του πεπτικού σωλήνα. Ο μετεγχειρητικός ειλεός καθυστερεί την σίτιση, παρατείνει την ανάρρωση και προδιαθέτει σε υπερανάπτυξη βακτηριδίων λόγω στάσης του εντερικού περιεχομένου. Επίσης, τα οπιοειδή μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της πίεσης στα χοληφόρα και σπασμό του σφικτήρα του Oddi.

Έχει αποδειχθεί ότι μετά από τη χορήγηση υψηλών δόσεων οπιοειδών ακόμη και για μικρό χρονικό διάστημα όπως κατά τη διάρκεια μίας χειρουργικής επέμβασης παρατηρείται αυξημένη ευαισθησία στον πόνο (υπεραλγησία) που συνοδεύεται από μεγάλη κατανάλωση αναλγητικών και μπορεί να διαρκέσει για μέρες μετά την διακοπή των οπιοειδών (3). Σε κυτταρικό επίπεδο ενεργοποιούνται προ-αλγαισθητικοί μηχανισμοί όπως η φωσφορυλίωση και η επακόλουθη απευαισθητοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών από την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C , η αύξηση του cAMP που δρα προσυναπτικά και ευοδώνει την απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών στο επίπεδο των οπισθίων κεράτων και η ενεργοποίηση του NMDA υποδοχέα που έχει βασικό ρόλο στην

ανάπτυξη της κεντρικής ευαισθητοποίησης. Η προκαλούμενη, από τα διεγχειρητικά οπιοειδή, μετεγχειρητική υπεραλγησία μπορεί να μειωθεί με την συγχορήγηση φαρμάκων όπως η κεταμίνη και η κλονιδίνη (4).

Ένα άλλο μειονέκτημα της μονοθεραπείας με οπιοειδή είναι η ο μη έλεγχος του πόνου στη δραστηριότητα. Η έγκαιρη κινητοποίηση προς αποφυγή επιπλοκών είναι απαραίτητη μετά από πληθώρα επεμβάσεων όπως οι ορθοπεδικές και οι μείζονες επεμβάσεις κοιλίας. Επομένως ο συνδυασμός τους με φάρμακα όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η γκαμπαμπετίνη και άλλα είναι ωφέλιμος, γιατί κάθε μέθοδος που σαν στόχο έχει την μείωση των δόσεων των οπιοειδών συνδέεται με ταχύτερη κινητοποίηση του ασθενούς και έξοδο από το νοσοκομείο (5).

Σε αυτή την διπλωματική εργασία θα περιγραφούν οι διάφορες περιεγχειρητικές φαρμακευτικές ουσίες εκτός από τους κλασικούς αγωνιστές των υποδοχέων, πώς δρουν στα διάφορα στάδια της αλγαισθησίας και ποια η συμμετοχή τους στην αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής υπερευαισθησίας.

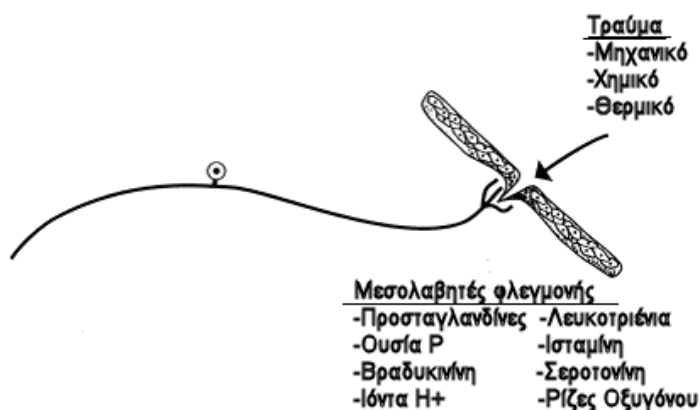
Οι παράγοντες που θα μελετηθούν είναι οι ακόλουθοι:

- Περιφερικά δρώντα οπιοειδή
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Παρακεταμόλη
- Διπυρόνη
- Τραμαδόλη
- Γκαμπαμπετίνη, πρεγκαμπαλίνη
- Ανταγωνιστές του NMDA υποδοχέα
 - Κεταμίνη
 - Δεξτρομεθορφάνη
 - Αμανταδίνη
 - Άλατα μαγνησίου
- A2 αγωνιστές
 - Κλονιδίνη
 - Δεξμεδετομιδίνη
- Κορτικοειδή
- Νεοστιγμίνη
- Αδενοσίνη

ΑΛΓΑΙΣΘΗΣΙΑ

Μεταξύ της ιστικής βλάβης και της αντίληψης του πόνου μεσολαβούν μία σειρά από περίπλοκα ηλεκτροχημικά γεγονότα, τα οποία συλλογικά ονομάζουμε αλγαισθησία (εικόνα 6). Η αλγαισθησία περιλαμβάνει 4 φυσιολογικές διαδικασίες (6):

- ο Τη **μετατροπή (transduction)** του ερεθίσματος σε ηλεκτρική ενέργεια από μη ειδικούς διαύλους ιόντων νατρίου ή ασβεστίου που βρίσκονται στις ελεύθερες νευρικές απολήξεις των αισθητικών Αδ και C ινών (εικόνα 1). Οι διάυλοι αυτοί έχουν υψηλό ουδό ενεργοποίησης, αλλά όταν διεγερθούν επιτρέπουν την είσοδο ιόντων στην νευρική απόληξη προκαλώντας το σχηματισμό ηλεκτρικού ρεύματος και ακολούθως την εκπόλωση της μεμβράνης. Αν η ηλεκτρική δραστηριότητα είναι αρκετή τότε επιπλέον διάυλοι νατρίου ενεργοποιούνται επιτείνοντας την εκπόλωση της μεμβράνης. Η συχνότητα και η διάρκεια των ηλεκτρικών εκφορτίσεων καθορίζει την ένταση και τη διάρκεια του επώδυνου αισθήματος (1). Αποκλειστές των διαύλων νατρίου όπως τα τοπικά αναισθητικά μετά από τοπική χρήση με τη μορφή αλοιφής μειώνουν τη μετατροπή του ερεθίσματος.

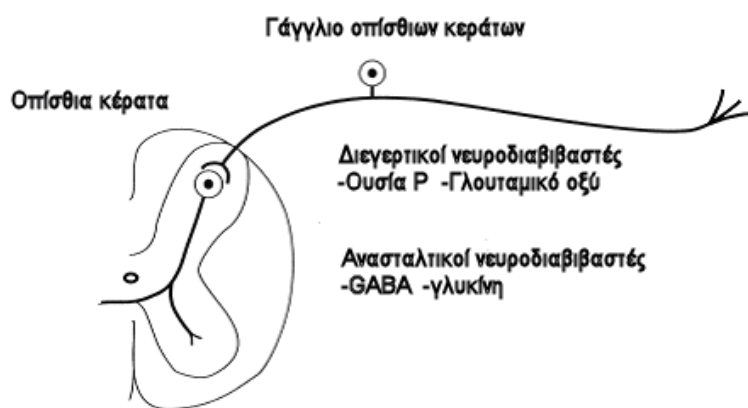


Εικόνα 1: Μετατροπή (transduction) του ερεθίσματος και ποιοι μεσολαβητές της φλεγμονής συμβάλλουν στην περιφερική ευαισθητοποίηση (Dermont J Kelly, Mahmood Ahmad. Pre-emptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anest 2001; 48:1000-10)

- ο Τη **μεταγωγή (conduction)** του ηλεκτρικού ερεθίσματος από την περιφερική απόληξη της ίνας στην κεντρική κατά μήκος του νευράξονα με τη βοήθεια ειδικών διαύλων νατρίου ($Na_v 1,8$ και $Na_v 1,9$) (7).

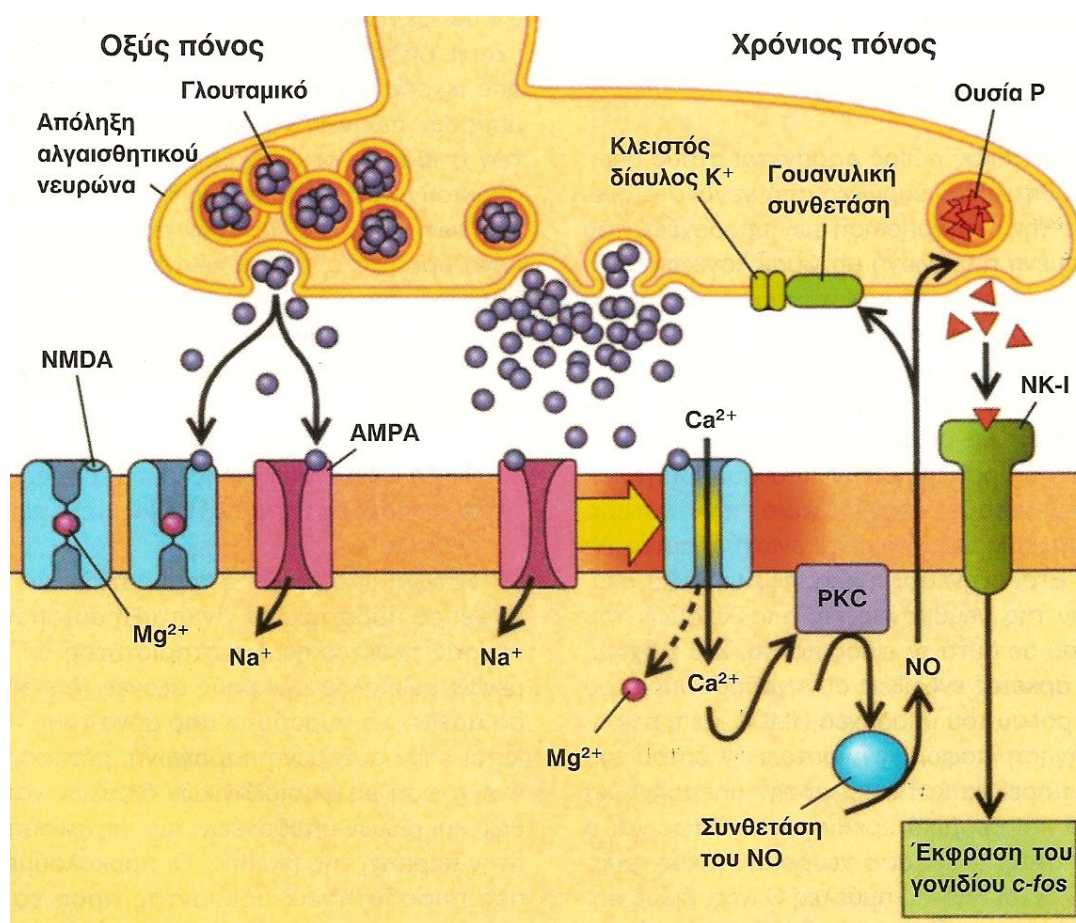
Οι νευρικοί αποκλεισμοί με την χρήση τοπικών αναισθητικών αποτελούν χρήσιμες αναισθησιολογικές τεχνικές, γιατί εμποδίζουν την μεταγωγή του ερεθίσματος.

ο Τη **μετάδοση (transmission)** της πληροφορίας από την κεντρική απόληξη της νευρικής ίνας μέσω σύναψης στους νευρώνες των οπισθίων κεράτων όπου δύναται να τροποποιηθεί (**modulation**) και κατόπιν στον εγκέφαλο (εικόνα 2). Πρέπει να σημειωθεί ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό των ερεθισμάτων που φθάνουν στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού τελικά καταλήγουν στο θάλαμο εξαιτίας των μεταβολών που συμβαίνουν σε αυτό το επίπεδο. Οι νευρώνες των οπισθίων κεράτων διακρίνονται σε ειδικούς αλγαισθητικούς (Nociceptive Specific or High Threshold Cells) που βρίσκονται στη στοιβάδα I και αντιδρούν μόνο σε επώδυνα ερεθίσματα υψηλού ουδού και σε νευρώνες ευρείας δυναμικής ανταπόκρισης (Wide Dynamic Range) που είναι οι επικρατέστεροι και δέχονται επιπλέον και μη επώδυνα ερεθίσματα από τις ίνες Αδ, Αβ και C. Οι νευρώνες αυτοί ονομάζονται έτσι, γιατί η δυναμική τους ανταπόκριση καθορίζεται από την ένταση του εισερχόμενου ερεθίσματος, την οποία και κωδικοποιούν.



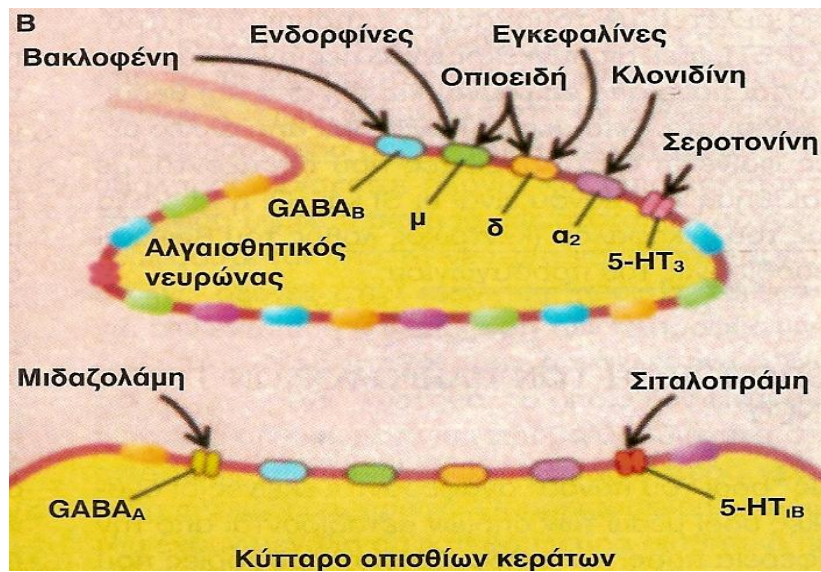
Εικόνα 2: Μετάδοση της πληροφορίας και ποιοι μεσολαβητές συμμετέχουν (Dermont J Kelly, Mahmood Ahmad. Pre-emptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anest 2001; 48:1000-10)

Σε μοριακό επίπεδο, διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές όπως το γλουταμικό οξύ και η ουσία P απελευθερώνονται από την προσυναπτική μεμβράνη και δρουν μετασυναπτικά στους υποδοχείς AMPA (α-αμινο 3-υδρόξυ 5-μεθυλ 4-ισοξαζολ-προπιονικού οξέος και NK 1 (υποδοχέας νευροκινίνης) αντίστοιχα (εικόνα 3). Η ενεργοποίηση αυτών των δύο υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα την εκπόλωση του αισθητικού νευρώνα 2^{ης} τάξης και την ενεργοποίηση της κεντρικής ανιούσας οδού του πόνου. Στη μετασυναπτική μεμβράνη υπάρχει και ο υποδοχέας του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA) που είναι αδρανής λόγω της δράσης των ιόντων μαγνησίου που τον αποκλείουν, η ενεργοποίηση του οποίου συμβάλλει στην κεντρική ευαιθητοποίηση που θα συζητηθεί παρακάτω.



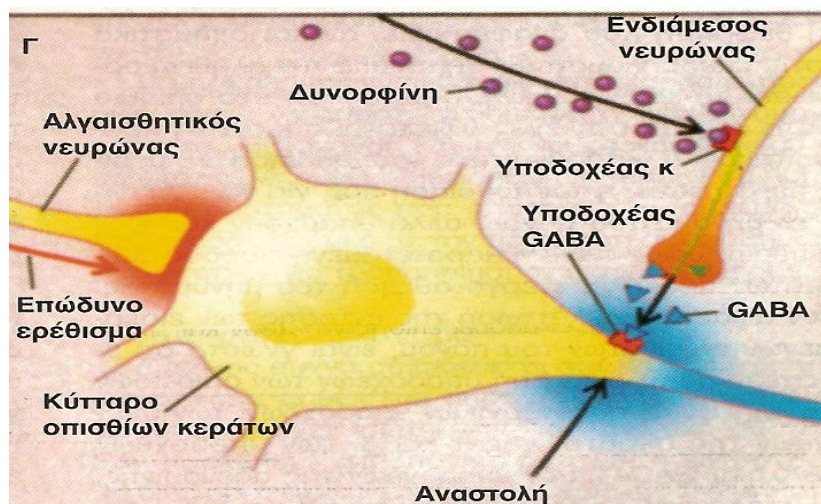
Εικόνα 3: Συναπτική μετάδοση του επώδυνου ερεθίσματος. Οξύς και χρόνιος πόνος. Ανάπτυξη κεντρικής ευαισθητοποίησης. Φασουλάκη Α. Αναισθησιολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη 2005, σελ.599

Τόσο η προσυναπτική μεμβράνη του νευρώνα 1^{ης} τάξης (κεντρικές απολήξεις ινών Αδ και C) όσο και μετασυναπτική του νευρώνα 2^{ης} τάξης (κύτταρα οπισθίων κεράτων) περιέχουν πληθώρα υποδοχέων εκτός από τους AMPA, NK 1 και NMDA που ήδη περιγράψαμε. Πρόκειται για υποδοχείς οπιοειδών (μ, κ, δ), σεροτονίνης (5-HT₁, 5-HT₃), αδενosίνης, μουσκαρινικούς, GABA, και α₂ αδρενεργικούς (εικόνα 4). Η προσυναπτική τους δράση αφορά στη μείωση της απελευθέρωσης των διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (ουσία P και γλουταμικό οξύ) ενώ η μετασυναπτική τους δράση αφορά στην ελάττωση της διέγερσης του μετασυναπτικού νευρώνα (ενδογενή αναλγητικά συστήματα). Επομένως ουσίες που δρουν σ' αυτούς τους υποδοχείς προκαλούν ελάττωση του αρχικού επώδυνου ερεθίσματος.



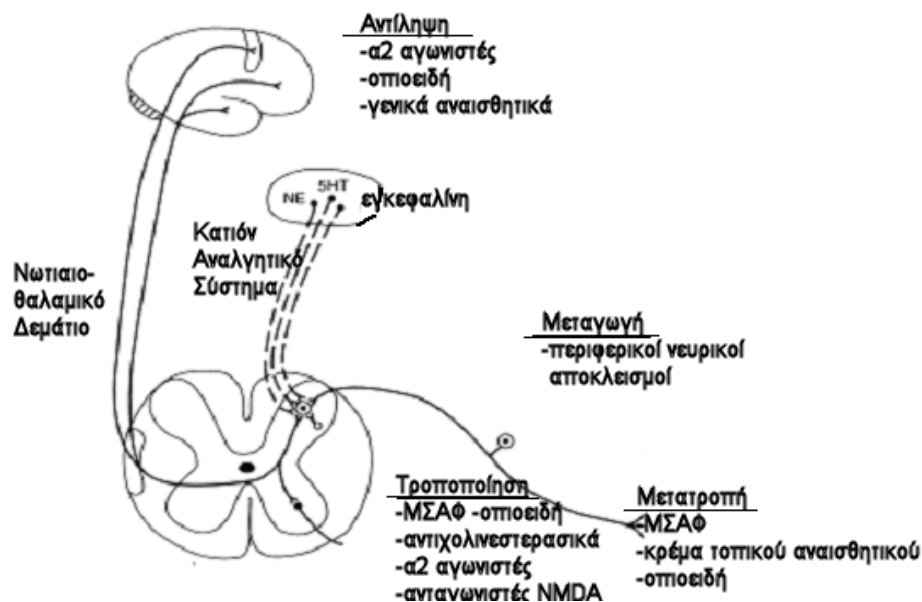
Εικόνα 4: Ενδογενή αναλγητικά συστήματα. Φασουλάκη Α. Αναισθησιολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη 2005, σελ.594

Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι υπάρχουν ενδιάμεσοι αναλγητικοί νευρώνες στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Η ενεργοποίησή τους προκαλεί την απελευθέρωση ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών (γλυκίνη, GABA και ενδογενή οπιοειδή όπως η δυνορφίνη) που με τη σειρά τους προκαλούν υπερπόλωση των νευρώνων των οπισθίων κεράτων και καταστολή της μεταβίβασης του επώδυνου ερεθίσματος (εικόνα 5)



Εικόνα 5: Ο ρόλος των ενδιάμεσων ανασταλτικών νευρώνων στην καταστολή του πόνου. Αναισθησιολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη 2005, σελ.594

ο Την **αντίληψη (perception)** και ερμηνεία του ερεθίσματος σε ανώτερα κέντρα. Ο θάλαμος είναι ο κύριος δέκτης των βλαπτικών ερεθισμάτων όπου η ηλεκτρική δραστηριότητα μεταφράζεται σε πόνο. Ο υποθάλαμος ενσωματώνει την είσοδο πληροφοριών πόνου και απαρτιώνει ομοιοστατικές λειτουργίες μέσω του αυτόνομου και του νευρο-ενδοκρινικού συστήματος. Επίσης είναι υπεύθυνος για την συναισθηματική συνιστώσα και τις μεταβολές της συμπεριφοράς που συνδέονται με τον πόνο. Τελικός δέκτης είναι ο σωματο-αισθητικός φλοιός ο οποίος αναγνωρίζει, εντοπίζει και χαρτογραφεί την επώδυνη εμπειρία. Φάρμακα που τροποποιούν την αντίληψη του επώδυνου ερεθίσματος είναι κυρίως τα οπιοειδή.



Εικόνα 6: Τα 4 στάδια της αλγαισθησίας και ποιοι φαρμακευτικοί παράγοντες τα επηρεάζουν (Dermont J Kelly, Mahmood Ahmad. Pre-emptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anest 2001; 48:1000-10)

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Ο τραυματισμός των περιφερικών ιστών προκαλεί την ενεργοποίηση του νευρικού συστήματος με δύο μηχανισμούς (1):

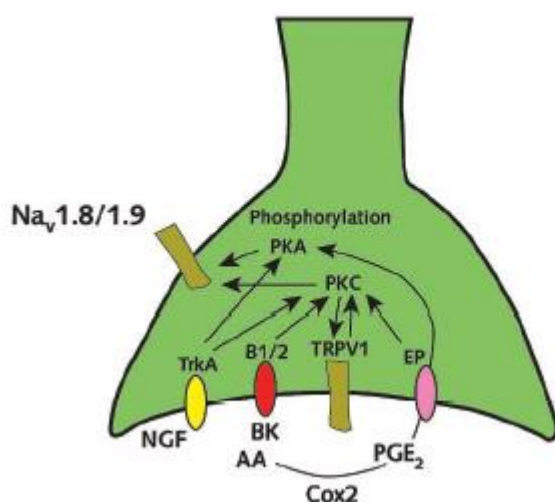
1) Με την περιφερική ευαισθητοποίηση (peripheral sensitization)

Ο τραυματισμός και η φλεγμονή των ιστών κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης συνοδεύονται από χημικές μεταβολές του περιβάλλοντος των αλγο-υποδοχέων (8). Από τις ελεύθερες νευρικές απολήξεις απελευθερώνονται νευροδιαβιβαστές πόνου όπως η ουσία P, το πεπτίδιο καλσιτονίνης και γλουταμινικό οξύ (εικόνα 1). Συγκεκριμένα, οι νευρώνες που απελευθερώνουν ουσία P στέλνουν παράπλευρους κλάδους που σχετίζονται στενά με αιμοφόρα αγγεία, ιδρωτοποιούς αδένες, θυλάκους τριχών και μαστοκύτταρα. Η ουσία P προκαλεί αποκοκκίωση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα και σεροτονίνης από τα αιμοπετάλια, αγγειοδιαστολή και οίδημα.

Συνεπώς στα σημεία της βλάβης συγκεντρώνεται ένα πλήθος από ενδοκυττάρια ουσίες όπως ATP, ιόντα K^+ , ιόντα H^+ , μεσολαβητές της φλεγμονής όπως προσταγλανδίνη, λευκοτριένια, βραδυκινίνη, παράγοντες ανάπτυξης των νεύρων, σεροτονίνη, ισταμίνη, κυτοκίνες και ελεύθερες ρίζες που απελευθερώνονται από μία μεγάλη ποικιλία κυττάρων. Οι προσταγλανδίνες είναι οι πιο γνωστοί νευροδιαβιβαστές. Παράγονται από τα φωσφολιπίδια των κατεστραμμένων κυτταρικών μεμβρανών μετά από μία σειρά αντιδράσεων που καταλύονται από την κυκλοξυγενάση. Κάποιες από τις παραπάνω ουσίες δρουν απευθείας στις νευρικές απολήξεις του πόνου, τις ενεργοποιούν και παράγουν άλγος (nociceptors activators) και κάποιες άλλες όπως οι προσταγλανδίνες και ο παράγοντας ανάπτυξης των νεύρων ευαισθητοποιούν τις απολήξεις (nociceptors sensitizers) σε επόμενα ερεθίσματα (1). Πιο συγκεκριμένα, οι τελευταίες ενεργοποιούν ενδοκυττάρια κινάσες στην περιφερική απόληξη, οι οποίες φωσφορυλιώνουν διαύλους αγωγής ώστε να μειώσουν τον ουδό διέγερσης ή διαύλους Na^+ ώστε να αυξήσουν τη διεγερσιμότητα (εικόνα 7).

Η παραπάνω διαδικασία είναι γνωστή ως **περιφερική ευαισθητοποίηση** των υποδοχέων του πόνου. Αφορά τις ίνες Aδ και C και (40% των ινών C και 30% των Aδ είναι σιωπηλοί υποδοχείς και ενεργοποιούνται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις) και συνίσταται στην ελάττωση του ουδού διέγερσης, στην μείωση του χρόνου αντίδρασης στο ερέθισμα, στην αύξηση της έντασης της απάντησης που μπορεί να οδηγήσει και σε αυτόματη πυροδότηση ακόμη και μετά την απομάκρυνση του ερεθίσματος (7). Δηλαδή, ένα μηχανικό ερέθισμα μικρής έντασης που κάτω από φυσιολογικές

συνθήκες θα ενεργοποιούσε τις ίνες Αβ, μετά την καταστροφή των ιστών από τη χειρουργική τομή ενεργοποιεί τις ίνες Αδ και C και γίνεται αντιληπτό ως επώδυνο. Σε κλινικό επίπεδο ερεθίσματα ελαφρώς επώδυνα στο σημείο της βλάβης όπως το τσίμπημα βελόνης προκαλούν δυσανάλογα ισχυρό πόνο από ότι φυσιολογικά θα αναμενόταν (πρωτοπαθής υπεραλγησία).



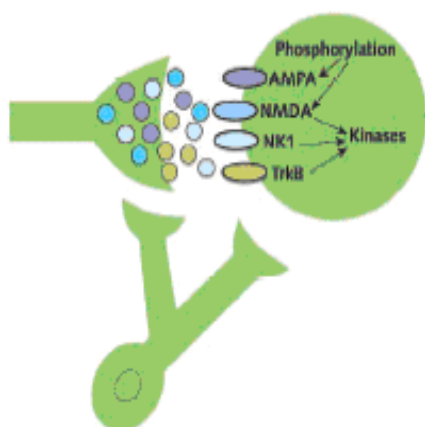
Εικόνα 7: Περιφερική ευαισθητοποίηση του αλγο-υποδοχέα. Μεσολαβητές της φλεγμονής όπως ο παράγοντας ανάπτυξης των νευρών (NGF), οι προσταγλανδίνες (PGE₂) και η βραδυκίνη (BK) ενεργοποιούν ενδοκυττάριας κινάσες στην περιφερική απόληξη, οι οποίες φωσφορυλιώνουν διαύλους αγωγής ώστε να μειώσουν τον ουδό διέγερσης ή διαύλους Na⁺ ώστε να αυξήσουν τη διεγερσιμότητα (Clifford J Woolf. Moving from symptom control toward mechanism specific pharmacologic management Ann Intern Med 2004; 140:441-45)

Με στόχο τη μείωση της περιφερικής ευαισθητοποίησης χρησιμοποιούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και κορτικοειδή συστηματικά, οπιοειδή ενδοαρθρικά ενώ φάρμακα όπως οι ανταγωνιστές της βραδυκίνης και του παράγοντα ανάπτυξης των νευρών δοκιμάζονται σε πειραματικό επίπεδο.

2) Με την κεντρική ευαισθητοποίηση (central sensitization).

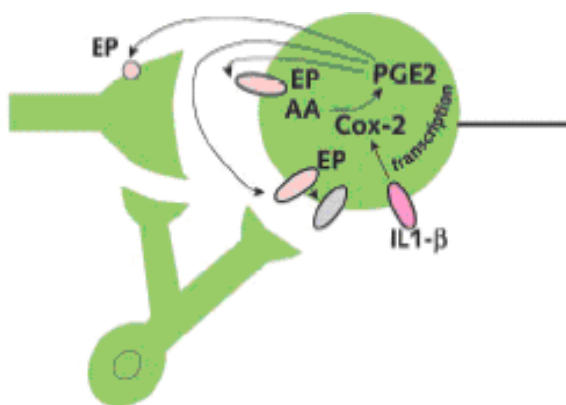
Με αυτή τη διαδικασία ενισχύεται και διευκολύνεται η μεταφορά του ερεθίσματος από την περιφερική απόληξη του υποδοχέα της βλάβης στους νευρώνες των οπίσθιων κεράτων του ΚΝΣ (1). Χαμηλής συχνότητας αλληλοδιάδοχα ερεθίσματα μόνο από τις ίνες C προκαλούν μία σταδιακή αύξηση της εκπόλωσης των WDR νευρώνων (ευρείας δυναμικής ανταπόκρισης νευρώνων) μέχρι που από ένα σημείο και μετά βρίσκονται σε μία κατάσταση συνεχούς διέγερσης που μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη ηλεκτρική δραστηριότητα χωρίς περιφερικό ερέθισμα (κούρδισμα ή wind up των WDR νευρώνων).

Στην οξεία φάση της κεντρικής ευαισθητοποίησης ενεργοποιείται ο υποδοχέας NMDA (εικόνα 3 και 8). Η παρατεινόμενη είσοδος σημάτων πόνου, που μεταφράζεται σε παρατεινόμενη δράση του γλουταμικού οξέος στον υποδοχέα AMPA και της ουσίας P στον υποδοχέα NK-1 αίρουν την ανασταλτική δράση των ιόντων μαγνησίου στον υποδοχέα NMDA με αποτέλεσμα την άρση της αδρανοποίησης και την ενεργοποίηση του από το γλουταμικό οξύ. Η είσοδος ιόντων ασβεστίου μέσω του διαύλου του υποδοχέα NMDA προκαλεί σειρά ενδοκυττάρων μεταβολών, όπως την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) με την επακόλουθη διευκόλυνση της ενζυματικής σύνθεσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Το NO διαχέεται εύκολα τόσο στο εσωτερικό όσο και στο εξωτερικό του κυττάρου είτε διεγείροντας περισσότερο την προσυναπτική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών είτε καταστέλλοντας ανασταλτικούς μηχανισμούς (9).



Εικόνα 8: Οξεία φάση της κεντρικής ευαισθητοποίησης (Clifford J Woolf. *Moving from symptom control toward mechanism specific pharmacologic management* Ann Intern Med 2004; 140:441-45)

Στην επόμενη φάση συμβαίνουν μεταβολές στην έκφραση ορισμένων γονιδίων των κεντρικών νευρώνων με τελικό αποτέλεσμα την κυτταρική αναδόμηση και την εγκατάσταση νευρικής ευαισθητοποίησης. Πιο συγκεκριμένα, ελαττώνεται η δραστηριότητα της δυνορφίνης και πιθανώς αμβλύνεται η αναλγητική δράση των οπιοειδών φαρμάκων, επάγεται η παραγωγή της πρωτεΐνης C-fos, που ενέχεται στην μνήμη του πόνου, ή της κυκλο-οξυγενάσης 2 (1). Η τελευταία συμμετέχει στην παραγωγή της προσταγλανδίνης E2 που διευκολύνει τη συναπτική μεταφορά του ερεθίσματος και ταυτόχρονα αυξάνει τη διεγερσιμότητα του μετασυναπτικού υποδοχέα (10). Η κυκλο-οξυγενάση 2 επάγεται από την ιντερλευκίνη 1β και η παρουσία της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι διάχυτη (εικόνα 3 και 9).



Εικόνα 9: Απώτερη φάση της κεντρικής ευαισθητοποίησης, επαγωγή σύνθεσης της cox 2 από την ιντερλευκίνη 1β (Clifford J Woolf. Moving from symptom control toward mechanism specific pharmacologic management Ann Intern Med 2004; 140:441-45)

Σε κλινικό επίπεδο η αυξημένη διεγερσιμότητα του νωτιαίου μυελού και η αυτόματη δραστηριότητα των WDR κυττάρων λόγω της κεντρικής ευαισθητοποίησης εκδηλώνεται ως αλλοδυνία (ερεθίσματα χαμηλού ουδού που φυσιολογικά δεν είναι επώδυνα όπως η αφή, το χάδι προκαλούν αίσθημα πόνου) και αυτόματος πόνος και η επέκταση του υποδεκτικού πεδίου των νευρώνων ως δευτεροπαθής υπεραλγησία (ερεθίσματα ελαφρώς επώδυνα στην περιοχή γύρω από τη βλάβη προκαλούν ισχυρό πόνο). Επίσης έχει παρατηρηθεί άμβλυνση της αποτελεσματικότητας των οπιοειδών.

Φάρμακα που αποκλείουν τον NMDA υποδοχέα ή αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση 2 έχουν ευρεία κλινική χρήση ενώ νέα φάρμακα που αναστέλλουν την πρωτεϊνική κινάση και τη συνθετάση του NO θα μας απασχολήσουν στο μέλλον.

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΑ ΔΡΩΝΤΑ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Παραδοσιακά τα οπιοειδή χορηγούνται ενδοφλεβίως και ενδομυϊκώς για την επίτευξη διεγχειρητικής και μετεγχειρητικής αναλγησίας. Η είσοδος τους στη συστηματική κυκλοφορία και η σύνδεση τους με τους ειδικούς υποδοχείς (μ , δ και κ) που βρίσκονται στο ΚΝΣ προκαλεί αναλγησία είτε αναστέλλοντας την προσυναπτική απελευθέρωση της ουσίας P από τους νευρώνες των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού είτε τροποποιώντας την πληροφορία του πόνου μέσω του κατιόντος συστήματος αναλγησίας. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα οπιοειδή στην αναισθησιολογική πρακτική είναι η μορφίνη, η πεθιδίνη, η φαιντανύλη και η ρέμι-φαιντανύλη. Η συστηματική τους δράση κάποιες φορές συνοδεύεται από αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες που «σκιάζουν» το αναλγητικό αποτέλεσμα με σημαντικότερη την καταστολή του αερισμού, κυρίως της αναπνευστικής συχνότητας μέσω της δράσης τους στο στέλεχος. Επίσης ερεθίζουν την χημειοευαίσθητη ζώνη του προμήκη και προκαλούν ναυτία και έμετο. Η δράση τους στο γαστρεντερικό σύστημα συνίσταται σε καθυστέρηση της κένωσης του στομάχου και σε μείωση της περισταλτικότητας του εντέρου.

Εκτός από τα εξωγενή οπιοειδή υπάρχουν και τα ενδογενή που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία κάτω από παθολογικές συνθήκες όπως η φλεγμονή ή κάτω από την επίδραση του παράγοντα CRH, των κατεχολαμινών και των κυτοκινών (συνήθως της ιντερλευκίνης 1) και δρουν στους ίδιους υποδοχείς. Σε πειραματικά μοντέλα διαπιστώθηκε ότι τα T και B λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα εκκρίνουν κυρίως ενδορφίνες και εγκεφαλίνες και λιγότερο δυνορφίνη και πρόδρομα μόρια όπως προεγκεφαλίνη και προοπιομελανινοκορτίνη (11).

Μετά από ιστική βλάβη έχει παρατηρηθεί μετακίνηση των υποδοχέων των οπιοειδών από την κεντρική απόληξη της νευρικής ίνας στην περιφερική με αποτέλεσμα αύξηση του αριθμού τους. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται «Up regulation». Συνδυάζεται με την ενεργοποίηση σιωπηρών υποδοχέων από τις χημικές μεταβολές του τραυματισμένου ιστού (π.χ χαμηλό pH) και την ταυτόχρονη αύξηση του αριθμού των ελεύθερων νευρικών απολήξεων λόγω προσβολής και καταστροφής του περινευρίου από τη φλεγμονή (12). Όταν ενεργοποιούνται οι μ , οι δ και οι κ υποδοχείς μπλοκάρουν τα υψηλού δυναμικού κανάλια ασβεστίου και τα ειδικά και μη κανάλια νατρίου που έχουν ήδη διεγερθεί από τις προσταγλανδίνες, κυρίως την PGE2 με αποτέλεσμα μείωση της διεγερσιμότητας των ελεύθερων νευρικών απολήξεων και της απελευθέρωσης των νευροδιεγερτικών νευροδιαβιβαστών (13,14).

Η κατανόηση της περιφερικής δράσης των ενδογενών οπιοειδών συνέβαλε στη δημιουργία νέων ουσιών που έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, γιατί δρουν μόνο περιφερικά χωρίς να περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η ασιμαδολίνη είναι ένας περιφερικός ισχυρός κ αγωνιστής που αρχικά προκαλεί αναλγησία και μετά δυστυχώς καθυστερημένες προ-φλεγμονώδεις αντιδράσεις σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής σε πειραματικά μοντέλα ζώων (15). Άλλα δύο πολλά υποσχόμενα πεπτίδια που δρουν στους ίδιους υποδοχείς δοκιμάζονται σε σπλαχνικό, οστικό, φλεγμονώδη και νευροπαθητικό με καλά αποτελέσματα (16).

Κλινικές έρευνες απέδειξαν την αναλγητική δράση της μορφίνης όταν χορηγήθηκε ενδοαρθρικά σε χειρουργικές επεμβάσεις γόνατος. 5 mg πρόσφεραν ικανοποιητική μετεγχειρητική αναλγησία για 24 ώρες (17). Επίσης, αποτελεσματική ήταν η διήθηση με διάλυμα μορφίνης της περιοχής γύρω από το λαγόνιο οστό μετά από τη λήψη οστικού μοσχεύματος, επέμβαση που θεωρείται ιδιαίτερα επώδυνη (18). Μία άλλη εφαρμογή είναι η διήθηση του υποβλεννογονίου χιτώνα περι-οδοντικά με 1 mg μορφίνης όταν υπάρχει φλεγμονή της περιοχής (19). Διήθηση μη φλεγμένοντος ιστού δεν έχει κανένα αποτέλεσμα και αυτός είναι και ο βασικός λόγος που κάποιες έρευνες για τα περιφερικά δρώντα οπιοειδή είχαν αρνητικά αποτελέσματα.

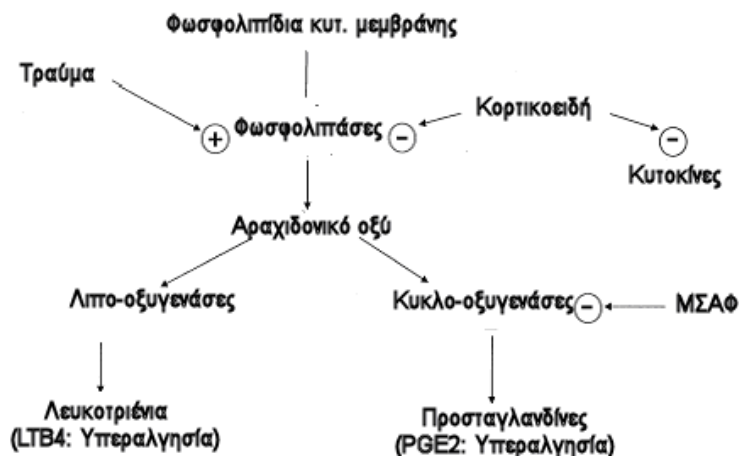
Τέλος, η χορήγηση ενός περιφερικού εκλεκτικού κ αγωνιστή σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα προκάλεσε σημαντική αναλγησία, γεγονός που στηρίζει την άποψη κάποιων ερευνητών ότι οι σπλαχνικές νευρικές ίνες φέρουν υποδοχείς οπιοειδών (20).

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ

Τα αναλγητικά φάρμακα ανάλογα με την pK_a , το pH δηλαδή στο οποίο βρίσκεται σε ισορροπία η ιονισμένη και η μη ιονισμένη μορφή, χωρίζονται σε 2 μεγάλες ομάδες. Ουσίες με $pK_a < 5$ ονομάζονται όξινα αντιπυρετικά αναλγητικά με κύριους εκπροσώπους το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ενώ ουσίες με μεγαλύτερη pK_a ονομάζονται μη όξινα αντιπυρετικά αναλγητικά με κύριους εκπροσώπους την παρακεταμόλη και την διπυρόνη. Τα όξινα αναλγητικά κατανέμονται πιο εύκολα στους ιστούς με χαμηλό pH , όπως οι νεφροί, το στομάχι και οι φλεγμονώδεις περιοχές, ενώ τα μη όξινα στερούνται αντιφλεγμονώδους δράσης και βρίσκονται σε όλο τον οργανισμό.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) θεωρούνται φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση του μέτριου έως δυνατού πόνου. Η αναλγητική τους δράση προέρχεται από την αναστολή του ενζύμου κυκλο-οξυγενάση 2 (COX 2) που καταλύει τη σύνθεση των προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ (εικόνα 10). Χρησιμοποιούνται διεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά σε παρεντερική μορφή ενώ η *per os* χορήγηση τους μπορεί να ξεκινήσει όταν πλέον ο ασθενής είναι σε θέση να σιτιστεί. Παρουσιάζουν φαινόμενο οροφής (ceiling effect), δηλαδή η αύξηση της ποσότητας ενός συγκεκριμένου αναλγητικού πάνω από μία ορισμένη δόση δεν προσφέρει επιπλέον αναλγησία.

Έχουν απομονωθεί δύο ισομερείς μορφές του ενζύμου κυκλο-οξυγενάση. Η κυκλο-οξυγενάση 1 (COX 1) εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς και συμμετέχει στην παραγωγή προσταγλανδινών που ενέχονται σε λειτουργίες όπως η συγκόλληση των αιμοπεταλίων, η προστασία του γαστρικού βλεννογόνου και η ομοιόσταση των αγγείων και των νεφρών (21). Έχει προστατευτική δράση για τον οργανισμό, για αυτό και η αναστολή της έχει συνδεθεί με πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες από τα παραπάνω συστήματα με πιο σημαντικές την αιμορραγική διάθεση, την διάβρωση του βλεννογόνου του στομάχου, την νεφρική δυσλειτουργία και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η συγκέντρωση της COX 1 στους ιστούς είναι μικρή και μπορεί να αυξηθεί μέχρι το τετραπλάσιο της μετά από την επίδραση ορμονών ή αυξητικών παραγόντων (22).



Εικόνα 10: Μηχανισμός δράσης των κορτικοειδών και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων Gilron I. Corticosteroids in postoperative pain management: future research directions for a multifaceted therapy. Acta Anaesth Scand 2004; 48:1221-2

Η έκφραση της COX 2 επάγεται κυρίως σε παθολογικές καταστάσεις όπως η φλεγμονή, ο πόνος, η αγγειογένεση, ο πυρετός και η καρκινογένεση (23,24). Πιο συγκεκριμένα, σε συνθήκες φλεγμονής συμβαίνουν τα ακόλουθα γεγονότα:

- ο Κάτω από την επίδραση της ιντερλευκίνης 1β και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNFα), οι ινοβλάστες και τα μονοκύτταρα που βρίσκονται στην φλεγμονώδη περιοχή, παράγουν 80 φορές περισσότερη COX 2 και επομένως περισσότερες προσταγλανδίνες που συμβάλλουν στην περιφερική ευαισθητοποίηση (25).
- ο Ενδοθηλιακά κύτταρα της εγκεφαλικής αγγειακής κυκλοφορίας παράγουν με τη σειρά τους ιντερλευκίνη 1β που διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επάγει την παραγωγή της COX 2 από νευρώνες των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού. Μ' αυτό τον τρόπο συμμετέχει η COX 2 στην απώτερη φάση της κεντρικής ευαισθητοποίησης που έχει ήδη περιγραφεί (εικόνα 9). Η κυκλοφορία της COX 2 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό έχει συνδεθεί με τους γενικευμένους πόνους, την απώλεια της όρεξης και τις διαταραχές στη διάθεση και στον ύπνο που συνοδεύουν τη φλεγμονή και έχουν περιγραφεί ως «σύνδρομο ασθένειας» (1).

Επομένως, η χρήση των ΜΣΑΦ περι-εγχειρητικά προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα. Εκτός από την μείωση της κατανάλωσης των οπιοειδών και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που προκύπτουν (ναυτία, έμετος, καταστολή), συμβάλλουν στην μείωση της ευαισθητοποίησης των αλγο-υποδοχέων, στη μείωση

της φλεγμονώδους αντίδρασης στο χειρουργικό τραύμα και στην πρόληψη της κεντρικής ευαισθητοποίησης (27,26). Παρολαυτά, πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση, με έλκος, με νεφρική δυσλειτουργία, με υποβολαιμία, με αρτηριακή υπέρταση, με καρδιακή ανεπάρκεια, με σήψη ή με ηπατική ανεπάρκεια, με βρογχόσπασμο όπως επίσης και σε συγκεκριμένες χειρουργικές επεμβάσεις όπως η αμυγδαλεκτομή και οι επεμβάσεις πλαστικής αποκατάστασης λόγω πιθανής μεγάλης διεγχειρητικής απώλειας αίματος και σε αορτο-στεφανιαίες παρακάμψεις λόγω αύξησης του κινδύνου για θρόμβωση. Προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση τους σε ηλικιωμένους και σε κλινικές καταστάσεις όπου οι προσταγλανδίνες έχουν θεραπευτικά οφέλη όπως η αγγειακή ανεπάρκεια, η μυοκαρδιακή ισχαιμία και ο σπασμός των στεφανιαίων αγγείων (28).

Τα τελευταία χρόνια προτιμούνται οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX 2. Οι διαθέσιμες ουσίες είναι η σελεκοξίμη και η ετορικοξίμη σε per os μορφή και παρεκοξίμη για παρεντερική χρήση. Η αναλγητική τους ισχύ είναι ισοδύναμη των μη ειδικών αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης και επιπλέον δεν βλάπτουν το γαστρικό βλεννογόνο και άρα μπορούν να χορηγηθούν προεγχειρητικά σε άδειο στομάχι, δεν επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και δεν προκαλούν αιμορραγικές διαταραχές (29,30). Σύμφωνα με μία μελέτη, χρήση κετορολόκης ή ναπροξαίνης για 5 έως 7 ημέρες προκάλεσε ελκωτικές βλάβες στο βλεννογόνο του στομάχου σε ποσοστό 20-40% ενώ η παρεκοξίμη στο ίδιο πλαίσιο χορήγησης σε ποσοστό 1% (31). Αυτά τα ενδοσκοπικά ευρήματα σε ορισμένους ασθενείς πιθανόν να εκδηλωθούν και κλινικά. Επίσης, η χρήση της παρεκοξίμης μείωσε τις διεγχειρητικές απώλειες αίματος κατά 40-50% σε σύγκριση με τη δικλοφαινάκη σε υστερεκτομές και σε επεμβάσεις μαστού (32).

Όμως δεν πλεονεκτούν σε ότι αφορά τη διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και την απορύθμιση της αρτηριακής πίεσης ενώ η ροφεκοξίμη, που έχει πλέον αποσυρθεί, είχε κατηγορηθεί για προ-θρομβωτικά φαινόμενα. Βέβαια, μία πρόσφατη ανασκόπηση μελετών που αφορούν ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής καταλήγει ότι η περι-εγχειρητική χρήση των αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης 2 δεν αυξάνει τον κίνδυνο περι-εγχειρητικών θρομβώσεων και επομένως με εξαίρεση τις αορτοστεφανιαίες παρακάμψεις είναι κλινικά ωφέλιμη η περι-εγχειρητική τους χρήση (33).

Η παρεκοξίμη αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο φάρμακο για την περι-εγχειρητική αναλγησία, γιατί δύναται να χορηγηθεί είτε ενδοφλέβια είτε ενδομυϊκά. Υδρολύεται ταχύτατα στο ήπαρ σε βαλντεκοξίμη που αποτελεί την ενεργή μορφή της. Μετά από

ενδοφλέβια χορήγηση 40 mg παρεκοξίμπης παρατηρείται κλινικά σημαντική μείωση του πόνου (πάνω από 50% με βάση την οπτική αναλογική κλίμακα) μέσα σε 17 λεπτά με συνολική διάρκεια αναλγησίας από 5 έως 22 ώρες. Η αναλγησία που προσφέρει η συγκεκριμένη δοσολογία αντιστοιχεί σε 12 mg μορφίνης. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι τα 80 mg. Έχει αποδειχθεί η χρησιμότητα και η ασφάλεια της παρεκοξίμπης σε οδοντιατρικές, γυναικολογικές, ορθοπεδικές επεμβάσεις και σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής (34).

Η προσθήκη μίας νιτροξυ-βουτυλ-ομάδας μέσω εστερικού δεσμού στα ΜΣΑΦ δημιούργησε μια πολλά υποσχόμενη κατηγορία φαρμάκων που απελευθερώνουν νιτρικό οξείδιο (NO). Τα φάρμακα αυτά διατηρούν τις αντιφλεγμονώδεις και αντιπυρετικές τους ιδιότητες, είναι πιο ισχυρά από τα πρόδρομα μόρια και δεν βλάπτουν το γαστρικό βλεννογόνο, λόγω της προστατευτικής δράσης του NO (35).

Πιο συγκεκριμένα, η καθημερινή χρήση της NO-δικλοφαινάκης σε έλκος στομάχου από χορήγηση HCl και αιθανόλης όχι μόνο δεν επιδείνωσε την βλάβη, αλλά επιτάχυνε την επούλωση. Το ίδιο αποτέλεσμα είχε και η χορήγηση NO-ασπιρίνης σε έλκος διαφορετικής αιτιολογίας. Επίσης η NO-ναπροξαίνη είναι 20 φορές πιο ισχυρή από την πρόδρομη μορφή της, η NO-φλουρβιπροφαίνη σε ένα μοντέλο νεφροτοξικότητας βελτίωσε την νεφρική λειτουργία και σε ένα μοντέλο απομυελινωτικής νόσου μείωσε σημαντικά την φλεγμονώδη αντίδραση των εγκεφαλικών κυττάρων ενώ η NO-ασπιρίνη έχει περισσότερη αντιθρομβωτική δράση (36).

Το NO φαίνεται ότι προκαλεί αγγειοδιαστολή στα αγγεία του βλεννογόνου του στομάχου, αναστολή της συσώρευσης των λευκοκυττάρων στο τοίχωμα των αγγείων και αναστολή της δράσης των ενζύμων καψάση 1 και 3. Τα ένζυμα αυτά είναι πρωτεάσες που συμμετέχουν στο φαινόμενο της κυτταρικής απόπτωσης και στην απελευθέρωση κυτοκινών (ιντερλευκίνη 1β, ιντερλευκίνη 8, ιντερφερόνη γ) και είναι αυξημένα σε ελκωτικές βλάβες του βλεννογόνου (35). Λιγότερο κατανοητό είναι γιατί αυτά τα παράγωγα έχουν σημαντικά μεγαλύτερη αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση. Μία υπόθεση είναι η μείωση της απελευθέρωσης των κυτοκινών που ήδη αναφέρθηκε και κατ' επέκταση της ευαισθητοποίησης και μία δεύτερη υπόθεση είναι ότι η ενεργοποίηση του NMDA υποδοχέα από το γλουταμικό οξύ προκαλεί την παραγωγή NO που με τη σειρά του ασκεί μια αρνητική παλίνδρομη δράση στο γλουταμικό μειώνοντας το «wind up» των νευρώνων στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού.

ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ

Η παρακεταμόλη χρησιμοποιείται για τον ήπιο έως μέτριο πόνο. Έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες. Κυκλοφορεί σε διάλυμα για ενδομυϊκή χορήγηση και σε ταμπλέτες ως μόνη φαρμακευτική ουσία, αλλά και σε διάφορους συνδυασμούς με κωδεΐνη, βιταμίνη C και καφεΐνη. Χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική αγωγή στο χρόνιο πόνο και το φαρμακολογικό της προφίλ μοιάζει με αυτό των COX 2 αναστολέων, επειδή στερείται των ανεπιθύμητων ενεργειών των παραδοσιακών ΜΣΑΦ. Δεν φαίνεται να έχει όμως αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια και πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία.

Δρα κεντρικά, αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της δεν έχει διευκρινιστεί (37). Φαίνεται να εμποδίζει την παραγωγή προσταγλανδινών στο κεντρικό νευρικό σύστημα με δύο τρόπους. Αναστέλλει τη δράση του ισοενζύμου κυκλο-οξυγενάση 3 (COX 3) που ανιχνεύεται στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό και ταυτόχρονα μειώνει την έκφραση τους σε κυτταρικό μεταγραφικό επίπεδο μέσω αναστολής του πυρηνικού παράγοντα kappa-B που επάγεται από την ιντερλευκίνη 1β (38,39). Η COX 3 έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλεται από συγκεκριμένα φάρμακα όπως η παρακεταμόλη, η φαινακετίνη, η δυπυρόνη και η αντιπυρίνη (40).

Επίσης η παρακεταμόλη ευοδώνει το κατιόν σεροτονινεργικό σύστημα αναλγησίας. Ανταγωνιστές της σεροτονίνης όταν χορηγήθηκαν ενδοραχιαία σε πειραματικό επίπεδο ανέστειλαν τη δράση της παρακεταμόλης (35). Τέλος, Ιταλοί ερευνητές απέδειξαν ότι στον εγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό η παρακεταμόλη ακετυλιώνεται σε αμινοφαινόλη, η οποία με τη σειρά της συνδέεται με το αραχιδονικό οξύ για να σχηματίσουν το μόριο AM404 που έχει ήδη αναγνωριστεί στο παρελθόν ως ενδογενές οπιοειδές (41). Ο υποδοχέας στόχος είναι ο CB1 (υποδοχέας καναβινοειδών). Φάρμακα που μπλοκάρουν αυτό τον υποδοχέα (AM281 και SR141716A) ανταγωνίζονται την αναλγητικές ιδιότητες της παρακεταμόλης (42).

Υπάρχει πλέον σε πολλές χώρες και στην Ελλάδα η πρόδρομη μορφή της παρακεταμόλης, η προ-παρακεταμόλη, που χορηγείται ενδοφλέβια για περιεγχειρητική αναλγησία με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ότι αφορά τη μείωση της κατανάλωσης των οπιοειδών. Είναι αποτελεσματική σε αμυγδαλεκτομές και σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις όπου μειώνει την ανάγκη για κατ' επείγουσα χορήγηση μορφίνης (43,44). Πιο συγκεκριμένα, σε οδοντιατρικές επεμβάσεις επαναλαμβανόμενες δόσεις προ-παρακεταμόλης (2 gr αρχικά και 1 gr ακολούθως)

είχαν συγκρίσιμο αναλγητικό αποτέλεσμα με επαναλαμβανόμενες δόσεις μορφίνης (10 mg αρχικά και 5 mg ακολούθως) με καλύτερη ανοχή από τους ασθενείς (45).

Η νιτροξυ-παρακεταμόλη είναι ένα νέο σκεύασμα που απελευθερώνει NO. Έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που η απλή παρακεταμόλη στερείται και είναι έως και 20 φορές περισσότερο ισχυρή. Έχει το σημαντικό πλεονέκτημα ότι δεν επηρεάζει την ηπατική λειτουργία, αλλά την προστατεύει. Τα NO παράγωγα έχουν ήδη συζητηθεί, είναι πολύ χρήσιμα και θα πρέπει να αποτελούν μέρος μιας πολυδύναμης αναλγησίας.

ΔΙΠΥΡΟΝΗ (METAMIZΟΛΗ)

Η διπυρόνη ανήκει στην ίδια κατηγορία φαρμάκων με την παρακεταμόλη. Έχει αναλγητική και αντιπυρετική δράση. Ο μηχανισμός της δράσης της είναι ακόμη ασαφής, αλλά φαίνεται να αναστέλλει το ισοένζυμο κυκλο-οξυγενάση 3 και επομένως την σύνθεση των προσταγλανδινών κεντρικά (40). Μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα, παρεντερικά και από το ορθό. Έχει τα πλεονεκτήματα της παρακεταμόλης, δηλαδή δεν επηρεάζει το γαστρικό βλεννογόνο, την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και τη νεφρική λειτουργία και επιπλέον διαθέτει σημαντική αναλγητική ισχύ. Συγκεκριμένα, ενδομυϊκή χορήγηση 500 mg διπυρόνης είχαν ανώτερο αναλγητικό αποτέλεσμα από 100 mg πεθιδίνης, 30 mg κετορολόκης και 10 mg μορφίνης ενώ η per os χορήγηση 500 mg έως 1 gr υπερείχε των 600 mg ασπιρίνης, των 400 mg ιβουπροφαίνης και του 1 gr παρακεταμόλης (46). Σε μικρο-δισκεκτομές η ενδοφλέβια χορήγηση διπυρόνης αντιμετώπισε πιο ικανοποιητικά τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο σε σύγκριση με την παρεκοξίμπη, την παρακεταμόλη και το placebo (47). Επίσης, ο συνδυασμός της διπυρόνης με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο όπως η κετοπροφαίνη ευοδώνει το αναλγητικό αποτέλεσμα (48).

Η ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση συχνά συνοδεύεται από υπόταση γι αυτό χρειάζεται προσοχή. Η πιο σημαντική, όμως ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ακοκκιοκυτταραιμία, γι αυτό και σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης, αλλά και στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει απαγορευθεί η κυκλοφορία της. Οι μελέτες στις οποίες βασίστηκε η απόσυρση της διπυρόνης ανέφεραν ότι το ποσοστό της ακοκκιοκυτταραιμίας ήταν 0,79-0,86% και το ποσοστό των θανάτων ήταν 0,57%. Όπως όμως υποστηρίζουν οι Schug and Manopas, αν τα προηγούμενα ποσοστά ήταν σωστά τότε σε χώρες με μεγάλη κατανάλωση διπυρόνης, οι θάνατοι από ακοκκιοκυτταραιμία θα ήταν πιο πολλοί και από τους θανάτους για έμφραγμα (49). Οι ίδιοι ερευνητές αναφέρουν πλήθος άλλων μελετών από τις χώρες στις οποίες επιτρέπεται η κυκλοφορία της διπυρόνης. Έτσι, στην Ισπανία, η συχνότητα εμφάνισης της ακοκκιοκυτταραιμίας είναι 0,58 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ασθενών που χρησιμοποίησαν το συγκεκριμένο φάρμακο, ποσοστό που γίνεται μικρότερο όταν η διπυρόνη χρησιμοποιείται για σύντομο χρονικό διάστημα και σε μικρή δοσολογία (1 έως 2 gr) (50). Στην Πολωνία δεν βρέθηκε κανένα περιστατικό ακοκκιοκυτταραιμίας από την κατανάλωση 110 εκατομμυρίων ταμπλέτων το χρόνο (51). Στην Σουηδία αναφέρονται 700 περιστατικά ανά εκατομμύριο ασθενών ενώ

τέλος σύμφωνα με στοιχεία από μία παγκόσμια μελέτη για αιματολογικά νοσήματα, η συχνότητα της ακοκκιοκυτταραιμίας αυξάνεται κατά ένα περιστατικό ανά εκατομμύριο ασθενών που λαμβάνουν διπυρόνη (52,53). Η ίδια μελέτη καταλήγει ότι υπάρχει μεγάλη γεωγραφική ανομοιογένεια ως προς τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, γεγονός που επιβεβαιώνεται από πλήθος μελετών και πιθανώς αποδίδεται σε γενετικούς παράγοντες (54).

Η θνησιμότητα από την ακοκκιοκυτταραιμία είναι 7% και η πιθανότητα της πλήρους ίασης αυξάνεται όταν διακοπεί ο υπεύθυνος παράγοντας και χορηγηθούν αντιβιοτικά και αυξητικοί παράγοντες. Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση του Andrade και των συνεργατών του, οι θάνατοι από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναλγητικών ανά 100 εκατομμύρια ασθενών ήταν 185 από την ασπιρίνη, 592 από τη δικλοφαινάκη, 20 από την παρακεταμόλη και 25 για την διπυρόνη (55). Με βάση όλα τα παραπάνω στοιχεία επιβάλλεται να γίνουν μεγάλες μελέτες στις χώρες που ενδιαφέρονται να χρησιμοποιήσουν τη διπυρόνη, γιατί λόγω της παρεντερικής της μορφής, της σημαντικής αναλγητικής της δράσης και της έλλειψης ανεπιθύμητων ενεργειών από το στομάχι και τους νεφρούς αποτελεί ένα χρήσιμο φάρμακο για τον μετεγχειρητικό πόνο.

ΤΡΑΜΑΔΟΛΗ

Η τραμαδόλη είναι μία συνθετική αναλγητική ουσία που δρα ως ασθενής αγωνιστής στους μ υποδοχείς και ταυτόχρονα ευοδώνει το κατιόν σύστημα αναλγησίας. Συγκεκριμένα, το S-ισομερές της έχει μεγαλύτερη συγγένεια για τους μ υποδοχείς και αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης ενώ το R-ισομερές αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης. Ο μεταβολίτης του S-ισομερούς είναι ενεργός και αγωνίζεται τους μ υποδοχείς. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της τραμαδόλης είναι ότι είναι ένα αναλγητικό φάρμακο με ισχύ αντίστοιχη της πετιδίνης που προκαλεί ελάχιστη καταστολή, μικρή πιθανότητα εθισμού, καμία μεταβολή στην κινητικότητα του στομάχου και του λεπτού εντέρου και μικρότερη παράταση της κένωσης του παχέος εντέρου σε σύγκριση με τον συνδυασμό παρακεταμόλης και κωδεΐνης (56). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη χρήση της είναι ναυτία, ζάλη, στεγνό στόμα και εφίδρωση (57).

Ο μεταβολισμός και των 2 ισομερών μορφών γίνεται στο ήπαρ και η αποβολή τους από τους νεφρούς. Η τραμαδόλη κυκλοφορεί σε μορφή σταγόνων, σε κάψουλες, σε ταμπλέτες βραδείας αποδέσμευσης, σε υπόθετα και σε διάλυμα για παρεντερική χρήση. Οι ταμπλέτες βραδείας αποδέσμευσης έχουν παρατεταμένη δράση έως και 12 ώρες και μεγαλύτερη βιοθεσιμότητα στο πλάσμα γύρω στο 90% σε σχέση με τις κάψουλες (58).

Σε ένα πειραματικό μοντέλο μετεγχειρητικού πόνου διαπιστώθηκε ότι η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση διαλύματος τραμαδόλης σε δόση 10 mg/ml αντιμετώπισε επαρκώς την μετεγχειρητική υπεραλγησία (59). Κλινικά, σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ενδοφλέβια χορήγηση τραμαδόλης σε δόση 1 mg/ml μία ώρα πριν τη λήξη του χειρουργείου μείωσε την μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης σε σχέση με το placebo κατά 25% (60). Επίσης χρησιμοποιείται ως διάλυμα για ελεγχόμενη από τον ασθενή κατ'επίκληση αναλγησία (PCA) με πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια την ναυτία και λιγότερο συχνές την αναπνευστική καταστολή και την μείωση του επιπέδου συνείδησης. Σε επεμβάσεις υστερεκτομής, μάλιστα συνδυάστηκε επιτυχώς με κετορολάκη (61).

Σε θωρακοτομές, η ενδοφλέβια χορήγηση 150 mg τραμαδόλης πριν το τέλος της επέμβασης είχε παρόμοιο μετεγχειρητικό αναλγητικό αποτέλεσμα με τη επισκληρίδιο χορήγηση μορφίνης. Επίσης η ομάδα της τραμαδόλης είχε υψηλότερες τιμές μερικής πίεσης του οξυγόνου την 1^η μετεγχειρητική ώρα και χαμηλότερες τιμές μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα την 4^η μετεγχειρητική ώρα (62). Ομοίως

σε θωρακοτομές, η επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο χορήγηση 150 mg τραμαδόλης δεν διέφερε ως προς την ποιότητα της αναλγησίας με την επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο χορήγηση 4 mg μορφίνης. Η ομάδα της τραμαδόλης παρουσίασε μικρότερη καταστολή και καλύτερη οξυγόνωση (63). Από τα παραπάνω γίνεται εμφανής η χρησιμότητα της τραμαδόλης σε επεμβάσεις που επιβαρύνουν την αναπνευστική λειτουργία και σε ασθενείς με αναπνευστικά προβλήματα όπου η χρήση άλλων οπιοειδών μπορεί να προκαλέσει καταστολή. Να σημειωθεί, τέλος ότι η τραμαδόλη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ NMDA ΥΠΟΔΟΧΕΑ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο NMDA υποδοχέας ενεργοποιείται κυρίως από τη συνεχή είσοδο επώδυνων ερεθισμάτων, αλλά και από την διεγχειρητική χορήγηση μεγάλων δόσεων οπιοειδών (4). Η διέγερση του υποδοχέα προκαλεί την αθρόα είσοδο ιόντων ασβεστίου και την υπερδιέγερση των WDR νευρώνων με αποτέλεσμα να εμφανίζουν δυσανάλογα μεγαλύτερη απάντηση στα αρχικά επώδυνα ερεθίσματα (υπεραλγησία), επέκταση των αισθητικών τους πεδίων στο νωτιαίο μυελό (δευτεροπαθής υπεραλγησία) ή ακόμη και αυτόματη ηλεκτρική δραστηριότητα χωρίς περιφερικό ερέθισμα (αυτόματος πόνος). Ο NMDA υποδοχέας, λοιπόν έχει βασικό ρόλο στην ενίσχυση του πόνου και στην επώδυνη κωδικοποίηση μη επώδυνων ερεθισμάτων. Τα φάρμακα που αποκλείουν τον NMDA υποδοχέα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν περι-εγχειρητικά περιγράφονται στη συνέχεια.

Κεταμίνη

Η κεταμίνη είναι παράγωγο της φαινυλ-κυκλιδίνης. Είναι ένα υδατοδιαλυτό μη βαρβιτουρικό αναισθητικό βραχείας δράσης που δρα με διαφορετικό τρόπο σε διάφορες θέσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος προκαλώντας διαχωριστική αναισθησία. Η διαχωριστική αναισθησία είναι μία κατατονική κατάσταση, κατά την οποία ο ασθενής φαίνεται να είναι σε εγρήγορση με ανοικτούς οφθαλμούς, αλλά δεν ανταποκρίνεται σε αισθητικά ερεθίσματα. Η χρήση της περιορίζεται από την έντονη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και από τις ποικίλες επιδράσεις της στην ψυχική κατάσταση του ασθενούς. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ένα αίσθημα δυσφορίας, διέγερση, άσχημα όνειρα, παραισθήσεις ενώ λιγότερο συχνές είναι καρδιακές αρρυθμίες, υπέρταση, διπλωπία, νυσταγμός.

Ενώ σε πειραματικό επίπεδο έχει αποδειχθεί ότι η κεταμίνη ανταγωνίζεται την οξεία φάση της κεντρικής ευαισθητοποίησης και την επακόλουθη υπεραλγησία, στην κλινική πράξη τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, αλλά όχι εντυπωσιακά (64,65,66).

Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της κεταμίνης όταν χορηγηθεί προεγχειρητικά στο πλαίσιο της προληπτικής αναλγησίας με σκοπό την αποφυγή της μετατραυματικής υπερευαισθησίας (η προληπτική ή pre-emptive αναλγησία θα περιγραφεί αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο). Από τις 24 μελέτες οι 14 έδειξαν μία μείωση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου, της μετεγχειρητικής κατανάλωσης οπιοειδών και της μετεγχειρητικής ναυτίας. Τα

αποτελέσματα αυτά δεν συσχετίστηκαν με το είδος της χειρουργικής επέμβασης. Η κεταμίνη χορηγήθηκε σε υπο-αναισθητικές δόσεις (0,15-1mg/kg) είτε ενδοφλεβίως είτε επισκληριδίως (67). Σύμφωνα με μία άλλη ανασκόπηση, τα ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις 27 από τις 37 μελέτες που αναλύθηκαν και στις οποίες η κεταμίνη συνδυάστηκε με μορφίνη περι-εγχειρητικά (68). Αύξηση της ημερήσιας δόσης πάνω από 30 mg δεν αύξησε το αναλγητικό αποτέλεσμα. Στις 21 από τις 37 μελέτες καταγράφηκαν άσχημα όνειρα και δυσφορία. Επίσης η ενδοφλέβια χορήγηση κεταμίνης ενίσχυσε την επισκληρίδιο αναλγησία μετά από θωρακοτομές άμεσα μετεγχειρητικά, αλλά και μακροπρόθεσμα (69).

Σε μείζονες επεμβάσεις κοιλίας, η επισκληρίδιο χορήγηση κεταμίνης και μορφίνης μείωσε τις διεγχειρητικές ανάγκες σε μορφίνη, επιμήκυνε το διάστημα αναζήτησης επιπλέον αναλγησίας (rescue analgesia), αλλά δεν μείωσε τις συνολικές ανάγκες σε οπιοειδή συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο μορφίνης (70). Σε προστατεκτομές, επισκληρίδιο χορήγηση κεταμίνης σε δόσεις 0,75-0,9 mg/kg προκάλεσε αισθητικό και κινητικό αποκλεισμό διάρκειας 30 ως 60 λεπτών με σημαντικές όμως ανεπιθύμητες ενέργειες (71). Είναι πιθανό να υπάρχει και ένας περιφερικός μηχανισμός δράσης της κεταμίνης, αφού η ενδο-αρθρική χορήγηση της σε δόση 0,5 mg/kg προκάλεσε μεγαλύτερης διάρκειας αναλγησία από τη βουπιβακαΐνη και παρόμοιας διάρκειας αναλγησία με τη νεοστιγμίνη χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (72).

Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ανασκόπηση σχετικά με τα βοηθητικά φάρμακα στον μετεγχειρητικό πόνο, η περι-εγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση κεταμίνης σε μικρές δόσεις (0,5 mg/kg περίπου) έχει κλινικό όφελος χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (73). Απαραίτητη είναι πάντα η προνάρκωση με βενζοδιαζεπίνες προς αποφυγή δυσφορίας και διέγερσης. Σε ό,τι αφορά την επισκληρίδιο χορήγηση οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες για να προσδιοριστεί η δόση με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και τη μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα.

Δεξτρομεθορφάνη

Η δεξτρομεθορφάνη είναι ένας ασθενής ανταγωνιστής του NMDA υποδοχέα που στερείται των ψυχομιμητικών δράσεων της κεταμίνης και έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν ως αντιβηχικό. Έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την εκδήλωση δευτεροπαθούς υπεραλγησίας σε ασθενείς με έγκαυμα (74). Η χορήγηση της από το στόμα σε δόση 200 mg προεγχειρητικά και για 2 ημέρες μετεγχειρητικά σε

επεμβάσεις οστικής κακοήθειας μείωσε την μετεγχειρητική επισκληρίδιο κατανάλωση ροπιβακαΐνης και φεντανύλης κατά 30 έως 50 % (75). Από μία μεγάλη ανασκόπηση 28 διπλών τυφλών μελετών προκύπτει όμως ότι δεν μειώνει σημαντικά την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου, αλλά αυξάνει το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την πρώτη μετεγχειρητική επίκληση για αναλγησία και μειώνει την μετεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών (76). Μπορεί να χορηγηθεί προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά από το στόμα, ενδομυϊκώς και ενδοφλεβίως με την ενδοφλέβια οδό να σχετίζεται με καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα (77). Με βάση τα παραπάνω δεδομένα δεν προτείνεται η συστηματική χρήση (routine use) της δεξτρομεθορφάνης στο μετεγχειρητικό πόνο μέχρι να γίνουν περισσότερες μελέτες.

Αμανταδίνη

Η αμανταδίνη είναι ένα ιστατικό φάρμακο που έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για την αντιμετώπιση του έρπητα ζωστήρα και την πρόληψη της μεθερπητικής νευραλγίας. Επίσης χορηγείται σαν συμπληρωματική θεραπεία για την βραδυκινησία και την υπέρτονία της νόσου του Parkinson.

Λόγω της δράσης της στον υποδοχέα NMDA τα τελευταία χρόνια διερευνάται η αναλγητική της ικανότητα. Πιο συγκεκριμένα, η συστηματική χορήγηση της από το στόμα προεγχειρητικά 12 ώρες πριν από επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής και μετεγχειρητικά για 48 ώρες προκάλεσε μείωση στην κατανάλωση μορφίνης κατά 32% γεγονός που μπορεί να αποδοθεί σύμφωνα με τους ερευνητές μερικώς σε μείωση της κάθαρσης της μορφίνης. Δεν βοήθησε στην μείωση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από κοιλιακή υστερεκτομή όταν χορηγήθηκε προεγχειρητικά σε μία εφάπαξ δόση (78,79). Χρήσιμη, έχει αποδειχθεί στην αντιμετώπιση καρκινοπαθών ασθενών με νευροπαθητικό πόνο μετά από μαστεκτομή, θωρακοτομή και στερνοτομή όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως (80).

Αλατα μαγνησίου

Όπως αναφέρθηκε, το μαγνήσιο μπλοκάρει τον υποδοχέα NMDA και εμποδίζει την είσοδο ιόντων ασβεστίου στο μετασυναπτικό νευρώνα. Πιθανώς να υπάρχει και ένας περιφερικός μηχανισμός δράσης, γιατί τα ιόντα μαγνησίου δεν διαπερνούν σημαντικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στον άνθρωπο (81). Υπάρχουν πολλές κλινικές μελέτες σχετικά με τη χορήγηση αλάτων θειικού μαγνησίου περιεγχειρητικά με αντιφατικά αποτελέσματα. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρει ότι η προεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος $MgSO_4$ δεν έχει pre-emptive

αποτέλεσμα, ενώ άλλες μελέτες αποδεικνύουν τη μείωση των αναγκών σε οπιοειδή, σε ενδοφλέβια αναισθητικά και μυοχαλαρωτικά διεγχειρητικά και σε αναλγητικά μετεγχειρητικά (82). Πιο συγκεκριμένα σε γυναικολογικές επεμβάσεις, η προεγχειρητική χορήγηση μαγνησίου 40 mg/kg σε εφάπαξ δόση ακολουθούμενη από συνεχή χορήγηση με ρυθμό 10 mg/kg/h για τις επόμενες 4 ώρες μείωσε την μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης κατά 40%. Αύξηση του ρυθμού στα 20 mg/kg/h δεν ενίσχυσε το αναλγητικό αποτέλεσμα, αλλά προκάλεσε μία μικρή βραδυκαρδία (83). Σε μία άλλη μελέτη η χορήγηση διαλύματος μαγνησίου με ρυθμό 0,5 gr/h συνεχίστηκε για 20 ώρες και είχε τα ίδια καλά αποτελέσματα (84). Επίσης προσθήκη μικρής δόσης $MgSO_4$ επισκληριδίου σε 25 μg φεντανύλης επιμήκυνε σημαντικά τη διάρκεια της αναλγησίας κατά τον τοκετό (85).

Προσοχή χρειάζεται στην τιτλοποίηση της δόσης, γιατί υψηλές δόσεις συσχετίζονται με υπόταση λόγω αγγειοδιαστολής, βραδυκαρδία και παράταση της δράσης των μυοχαλαρωτικών λόγω αναστολής της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης.

ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ

Πρόκειται για μία ετερογενή ομάδα φαρμάκων που ελαττώνουν την ευερεθιστότητα του φλοιού του εγκεφάλου στα ερεθίσματα που προέρχονται από την περιφέρεια και το νωτιαίο μυελό. Πιθανόν να επιδρούν στην αυτόματη παθολογική ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρώνων όπως συμβαίνει σε καταστάσεις κεντρικής ευαισθητοποίησης ή στη διάχυση τυχόν ανώμαλης νευρικής διέγερσης ή στην απελευθέρωση ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών. Για παράδειγμα, η καρβαμαζεπίνη αυξάνει τα επίπεδα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο και το βαλπροϊκό νάτριο τα επίπεδα του GABA (86).

Από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα χρήσιμα στο μετεγχειρητικό πόνο είναι η γκαμπαμπετίνη και η πρεγκαμπαλίνη που έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης. Δηλαδή, είναι ανάλογα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος που δεν δρουν όμως στους υποδοχείς GABA, αλλά στην α2 υπομονάδα των εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων ασβεστίου της προσυναπτικής μεμβράνης εμποδίζοντας την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου και διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (γλουταμικού οξέος, ουσίας P, νορ-αδρεναλίνης) (87). Πρέπει να διευκρινιστεί όμως, ότι δεν έχουν δράση στον οξύ αλγαισθητικό πόνο. Είναι φάρμακα αποτελεσματικά στον πόνο που διατηρείται και ενισχύεται από κεντρικούς μηχανισμούς όπως είναι ο νευροπαθητικός πόνος και ο μετεγχειρητικός που δεν αντιμετωπίστηκε επαρκώς και προκάλεσε την ευαισθητοποίηση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Έχουν μεγάλη βιοθεσιμότητα από το στόμα, δεν έχουν προς το παρόν γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και αποβάλλονται αμετάβλητα από το νεφρικό σύστημα.

Γκαμπαμπετίνη

Η γκαμπαμπετίνη χορηγείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε εστιακές επιληπτικές κρίσεις, στη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, στο νευροπαθητικό πόνο της διαβητικής νευροπάθειας, της μεθερπητικής νευραλγίας, βλαβών του νωτιαίου μυελού, στη συμπαθητική αντανάκλαστική δυστροφία (88,89). Διαπιστώθηκε σε υγιείς εθελοντές ότι εμποδίζει την εγκατάσταση δευτεροπαθούς υπεραλγησίας μετά από θερμικό ερέθισμα και ότι ευοδώνει την αναλγητική δράση της μορφίνης (90,91). Οι πιο συχνές παρενέργειες της είναι η ζάλη, η υπνηλία και το περιφερικό οίδημα. Συνίσταται η έναρξη του φαρμάκου με χαμηλές δόσεις και η προσεκτική σταδιακή τιτλοποίηση του όπως και η σταδιακή διακοπή του προς ελαχιστοποίηση των

ανεπιθύμητων ενεργειών. Προσοχή στη δοσολογία χρειάζεται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Στην κλινική πράξη έχει χρησιμοποιηθεί per os προεγχειρητικά σε δοσολογία από 300 έως 1200 mg ,αλλά και μετεγχειρητικά στις ίδιες δόσεις για 48 έως 72 ώρες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση του 2006 από τις 7 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν και αφορούσαν επεμβάσεις μαστεκτομής, υστερεκτομής, λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής, δισκεκτομής και επεμβάσεις στο νωτιαίο μυελό, οι 5 έδειξαν ότι οι ασθενείς που πήραν γκαμπαμπετίνη 1200 mg προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά είχαν στατιστικά χαμηλότερα σκορ μετεγχειρητικού πόνου στην κλίμακα VAS κυρίως τις πρώτες 18 μετεγχειρητικές ώρες, αλλά και αργότερα (92). Η ένταση του πόνου ήταν μικρότερη στην ηρεμία και στη δραστηριότητα και η κατανάλωση οπιοειδών ελαττωμένη. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Σε μία άλλη μετα-ανάλυση 16 μελέτες χωρίστηκαν σε 3 κατηγορίες. Στην πρώτη συμπεριλήφθηκαν μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε γκαμπαμπετίνη μόνο προεγχειρητικά σε δόση 1200 mg, στη δεύτερη μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε γκαμπαμπετίνη από 300 έως 900 mg και στην τρίτη μελέτες στις χορηγήθηκε γκαμπαμπετίνη και μετεγχειρητικά. Και στις τρεις κατηγορίες παρατηρήθηκαν μικρότερα μετεγχειρητικά σκορ πόνου, ελαττωμένη μετεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών, μικρότερα ποσοστά ναυτίας και εμέτου, αλλά μεγαλύτερο ποσοστό καταστολής στις ομάδες της γκαμπαμπετίνης σε σύγκριση με το placebo. Η προεγχειρητική δόση των 1200 mg ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση της έντασης του πόνου ενώ δεν φάνηκε να υπερέχει η περιεγχειρητική χορήγηση, συμπέρασμα σύμφωνα με τους ερευνητές που πρέπει να σχολιασθεί με προσοχή δεδομένου ότι μόνο 2 μελέτες αυτής της κατηγορίας αναλύθηκαν (93).

Επίσης, σε επεμβάσεις αποκατάστασης πρόσθιου χιαστού συνδέσμου η προεγχειρητική χορήγηση 1200 mg γκαμπαμπετίνης μείωσε σημαντικά το προεγχειρητικό άγχος, την μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης σε επίπεδο σημαντικότητας $P < 0,001$ και τον πόνο στην ηρεμία και στην κίνηση. Μάλιστα οι ασθενείς στην ομάδα της γκαμπαμπετίνης είχαν μεγαλύτερο εύρος κινήσεων κατά την κάμψη και έκταση της κνήμης, γεγονός πολύ σημαντικό για την ταχύτερη έξοδο τους από το νοσοκομείο (94). Από μία άλλη μελέτη προκύπτει ότι ο συνδυασμός αναστολέα της κυκλο-οξυγενάσης 2 και γκαμπαμπετίνης σε επεμβάσεις κοιλιακής υστερεκτομής προκάλεσε την μικρότερη μείωση της μετεγχειρητικής μέγιστης

εκπνευστικής ροής (PEF) (95) που συσχετίζεται με καλύτερη αναπνευστική λειτουργία και ταχύτερη ανάρρωση .

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη της καθηγήτριας κας Φασουλάκη και των συνεργατών της που συγκρίνουν την γκαμπαμπετίνη και την μεξιλετίνη με placebo. Πιο συγκεκριμένα, σε επεμβάσεις μαστεκτομής και λεμφαδενικού καθαρισμού χορηγήθηκαν προεγχειρητικά γκαμπαμπετίνη 1200 mg, μεξιλετίνη 600 mg και placebo που συνεχίστηκαν και μετεγχειρητικά για 10 ημέρες. Η ένταση του μετεγχειρητικού πόνου στην ηρεμία ήταν μικρότερη και στις 2 ομάδες σε σχέση με το placebo την 3^η μετεγχειρητική ημέρα και έπειτα, ενώ στην δραστηριότητα υπερείχε η ομάδα της γκαμπαμπετίνης την 2^η έως την 5^η μετεγχειρητική ημέρα. Επίσης, σε σχέση με το placebo μειώθηκαν κατά 50% οι μετεγχειρητικές ανάγκες σε κωδεΐνη και παρακεταμόλη από την 2^η έως την 10^η μετεγχειρητική ημέρα. Δεν υπήρξε διαφορά ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα στις 3 ομάδες. Η μόνη διαφορά σχετικά με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης είναι ότι τις πρώτες 24 ώρες δεν φάνηκε να βοηθά η γκαμπαμπετίνη (96).

Η προεγχειρητική χορήγηση 1200 mg γκαμπαμπετίνης φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στην μετεγχειρητική αναλγησία και μπορεί να αποτελεί μέρος μιας πολυδύναμης αναλγησίας.

Πρεγκαμπαλίνη

Η πρεγκαμπαλίνη είναι ο διάδοχος της γκαμπαμπετίνης. Είναι πιο δραστική και αποτελεσματική σε μικρότερες δόσεις, για αυτό συνοδεύεται από λιγότερο έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες (97). Έχει πολύ μεγάλη βιοθεσιμότητα από το στόμα (>90%) που είναι ανεξάρτητη από τη δόση και ευθεία φαρμακοκινητική με αποτέλεσμα να μην παρουσιάζει κορεσμό στο πλάσμα σε υψηλές συγκεντρώσεις όπως η γκαμπαμπετίνη (73). Διαθέτει αναλγητικές ιδιότητες σε καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου όπου ταυτόχρονα βελτιώνει τον ύπνο και τη γενικότερη διάθεση του ασθενούς (98,99). Επίσης φαίνεται να είναι χρήσιμη στην ινομυαλγία (100).

Περι-εγχειρητικά έχει χρησιμοποιηθεί σε δόσεις από 75 έως 300 mg ενώ σε χρόνιο πόνο μπορεί η δόση να αυξηθεί στα 600 mg. 300 mg πρεγκαμπαλίνης μετά από οδοντιατρική επέμβαση ήταν πιο αποτελεσματικά στην ανακούφιση του πόνου από το placebo και την ιβουπροφαίνη (101). Επίσης σε δισκεκτομές μελετήθηκε η προεγχειρητική και μετεγχειρητική χορήγηση σελεκοξίμπη 400 mg, πρεγκαμπαλίνης 150 mg και του συνδυασμού τους σε σύγκριση με placebo. Και στις 3 ομάδες η

ένταση του μετεγχειρητικού πόνου και η μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης ήταν ελαττωμένες. Ο συνδυασμός της σελεκοξίμπης με την πρεγκαμπαλίνη ήταν πιο αποτελεσματικός από το κάθε φάρμακο ξεχωριστά, αφού μείωσε την κατανάλωση μορφίνης πάνω από 50% (102). Η πρεγκαμπαλίνη φαίνεται να είναι ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο στην περιεγχειρητική περίοδο, χρειάζονται όμως περισσότερες κλινικές μελέτες για να εξαχθούν πιο ασφαλή συμπεράσματα.

A2 ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Είναι φάρμακα με αντι-υπερτασική, κατασταλτική, αγγχολυτική και αναλγητική δράση. Δρουν στους α υποδοχείς με την κλονιδίνη να προτιμά τους α2 έναντι των α1 σε αναλογία 220:1 και την δεξμεδετομιδίνη σε αναλογία 1620:1 (5). Η ενεργοποίηση των α2 υποδοχέων

- ο στο επίπεδο του πρόσθιου εγκεφάλου προκαλεί καταστολή και ελάττωση της δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με αποτέλεσμα περιφερική αγγειοδιαστολή, μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, βραδυκαρδία και μείωση της καρδιακής παροχής
- ο στο επίπεδο των οπισθίων κεράτων ευοδώνει το ενδογενές σύστημα αναλγησίας
- ο στις περιφερικές συμπαθητικές νευρικές απολήξεις μειώνει την απελευθέρωση της νορ-επινεφρίνης

Κλονιδίνη

Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της κλονιδίνης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Δρα στους α2 υποδοχείς της προσυναπτικής μεμβράνης τροποποιώντας τη συναπτική μεταφορά του ερεθίσματος. Μία υπόθεση είναι ότι αναστέλλει την απελευθέρωση της ουσίας P, ενός δηλαδή διεγερτικού νευροδιαβιβαστή (5) . Επίσης είναι γνωστό ότι η επισκληρίδιο χορήγηση της κλονιδίνης αυξάνει την ποσότητα της ακετυλοχολίνης που κυκλοφορεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (103). Πρόσφατα μάλιστα αποδείχθηκε σε ένα πειραματικό μοντέλο μετεγχειρητικού πόνου, ότι η χορήγηση ανταγωνιστών των μουςκαρινικών και των νικοτινικών υποδοχέων εξαφάνισε την αναλγητική δράση της κλονιδίνης (104). Οι χολινεργικοί και οι α2 υποδοχείς βρίσκονται στην ίδια στιβάδα, κατά Rexed, της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού και ίσως βρίσκονται σε μία αλληλεπίδραση (105,106).

Περι-εγχειρητικά, η κλονιδίνη έχει χορηγηθεί από το στόμα, ενδοφλεβίως και με τη μορφή διαδερμικών επιθεμάτων (patch). Προεγχειρητική από το στόμα χορήγηση κλονιδίνης σε δόση 4μg/kg σε καισαρικές τομές υπό περιοχική αναισθησία μείωσε την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου και την μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης χωρίς να επηρεάσει το νεογνό (107). Αύξηση της δόσης σε 5 μg/kg σε χειρουργικές επεμβάσεις στο γόνατο προκάλεσε μείωση κατά 37% στην μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης και στην επίπτωση της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου (108). Όμως, η προνάρκωση με κλονιδίνη σε ριζικές

προστατεκτομές δεν παράτεινε την αναλγητική δράση της επισκληριδίως χορηγούμενης μορφίνης (109). Επίσης, ο συνδυασμός κλονιδίνης από το στόμα και διαδερμικού επιθέματος περι-εγχειρητικά ήταν αποτελεσματικός στη μείωση του πόνου σε μία μελέτη, αλλά δεν είχε τα ίδια θετικά αποτελέσματα σε μία άλλη πιο πρόσφατη μελέτη (110,11). Αντιφατικά είναι τα αποτελέσματα της χορήγησης κλονιδίνης από το στόμα πριν και μετά από κοιλιακές υστερεκτομές, γιατί ενώ παρατηρήθηκε μείωση στην ένταση του πόνου, δεν μειώθηκε η κατανάλωση μορφίνης (112).

Υπάρχουν πολλές μελέτες για την ενδοφλέβια χορήγηση κλονιδίνης σε δόσεις από 2 $\mu\text{g/kg}$ έως 8 $\mu\text{g/kg}$ που καταλήγουν ότι επιφέρει μείωση της μετεγχειρητικής κατανάλωσης μορφίνης (113,114) με τις υψηλές δόσεις όμως να προκαλούν πιο συχνά υπόταση, βραδυκαρδία και καταστολή. Ο Marinangeli και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η ιδανική ενδοφλέβια δόση για την μετεγχειρητική περίοδο είναι 3 $\mu\text{g/kg}$ εφάπαξ ακολουθούμενη από συνεχή χορήγηση 0,3 $\mu\text{g/kg/h}$ (115). Επίσης, αποτελεσματική ήταν η προσθήκη κλονιδίνης στην αντλία μορφίνης όπου μείωσε την κατανάλωση μορφίνης και την συχνότητα της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου (116).

Η κλονιδίνη, όταν χορηγείται επισκληριδίως, είναι περίπου δύο φορές πιο ισχυρή από ότι όταν χορηγείται ενδοφλεβίως (117). Ως μόνος φαρμακευτικός παράγοντας προκαλεί αναλγησία, αλλά με αυξημένο κίνδυνο υπότασης και βραδυκαρδίας (118). 150 μg κλονιδίνης εφάπαξ προκάλεσαν αναλγησία για 4 έως 6 ώρες μετά από καισαρική τομή (119) ενώ δόση 3 $\mu\text{g/kg}$ μετά από επεμβάσεις στο θώρακα δεν υπερείχε του placebo (120). Μετά από κοιλιακές υστερεκτομές, ο συνδυασμός φεντανύλης και κλονιδίνης διπλασίασε τη διάρκεια της αναλγησίας συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο φεντανύλης (121). Επίσης, η κλονιδίνη όταν προστεθεί σε διαλύματα τοπικών αναισθητικών παρατείνει σημαντικά τη διάρκεια δράσης τους (122). Ο Armand και οι συνεργάτες του προσπάθησαν να κάνουν μία μετα-ανάλυση σχετικά με τη χρήση της κλονιδίνης στον επισκληρίδιο χώρο, αλλά εξαιτίας της μεγάλης ποικιλίας στο σχεδιασμό των κλινικών μελετών δεν τα κατάφεραν. Οι διαπιστώσεις τους αφορούσαν στις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και στην αποτελεσματικότητα της κλονιδίνης όταν χορηγείται μαζί με οπιοειδή και τοπικά αναισθητικά (123).

Η κλονιδίνη σε δόση 0,5 $\mu\text{g/kg}$ επιτείνει και παρατείνει τη δράση των τοπικών αναισθητικών σε νευρικούς αποκλεισμούς του βραχιονίου πλέγματος, σε περιβολβικούς και άλλους συμπληρωματικούς αποκλεισμούς (124,125,126). Συνήθως

70 έως 150 μg είναι αρκετά για να ενισχύσουν την μετεγχειρητική αναλγησία καθώς μεγαλύτερες δόσεις συνδέονται με αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (127). Τα οφέλη από την προσθήκη κλονιδίνης σε διαλύματα τοπικών αναισθητικών είναι πολλά. Αφενός μειώνεται η δόση του τοπικού αναισθητικού και η πιθανότητα νευροτοξικότητας και αφετέρου ενισχύεται η αναλγησία χωρίς να επιτείνεται ή να προκαλείται κινητικός αποκλεισμός. Η διατήρηση της κινητικότητας είναι χρήσιμη σε πολλές επεμβάσεις. Διαπιστώθηκε ότι η δράση της κλονιδίνης όταν συγχορηγείται με τοπικά αναισθητικά είναι αποτέλεσμα της αναστολής της παραγωγής του δυναμικού ενεργείας της νευρικής ίνας και όχι της ενεργοποίησης των α_2 υποδοχέων (128).

Τέλος, ενθαρρυντική είναι η χρήση κλονιδίνης ενδαρθρικά. Χαμηλή δόση 1-2 $\mu\text{g/kg}$ προκάλεσε μεγαλύτερης διάρκειας και καλύτερης ποιότητας αναλγησία από την βουπιβακαΐνη και τη μορφίνη σε αρθροσκοπήσεις όταν όλα τα συγκρινόμενα φάρμακα χορηγήθηκαν ενδαρθρικά (129). Σε πολλά ορθοπεδικά κέντρα χρησιμοποιείται η κλονιδίνη ενδαρθρικά ειδικά όταν πρόκειται για επεμβάσεις ημερήσιας νοσηλείας (130).

Συμπερασματικά, η κλονιδίνη έχει ένδειξη να χορηγείται επισκληριδίως σε μικρές δόσεις ώστε να αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες, σε νευρικούς αποκλεισμούς μαζί με τοπικά αναισθητικά, γιατί παρατείνει την διάρκεια δράσης τους, όπως επίσης και ενδαρθρικά ενώ για την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης της πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες.

Δεξμεδετομιδίνη

Η δεξμεδετομιδίνη χρησιμοποιείται από το 1999 που έχει πάρει έγκριση ως ενδοφλέβιο αναισθητικό φάρμακο στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Προκαλεί καταστολή, ύπνο, αναλγησία και δεν επιτείνει την καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας από τα οπιοειδή. Έχει ταχεία έναρξη δράσης και μικρό χρόνο ημιζωής περίπου 2 ώρες με αποτέλεσμα η διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης της να συνοδεύεται και από διακοπή της καταστολής (131). Προκαλεί βραδυκαρδία μέχρι και παύση της λειτουργίας του φλεβοκόμβου και υπόταση.

Η ενδομυϊκή χορήγηση της σε δόση 2,5 $\mu\text{g/kg}$ μία ώρα πριν από την έναρξη της επέμβασης οδήγησε σε μείωση της διεγχειρητικής χρήσης της φεντανύλης κατά 60% και των μετεγχειρητικών αναγκών σε οπιοειδή (132). Σε μείζονες επεμβάσεις κοιλίας, η ενδοφλέβια χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σε εφάπαξ αρχική δόση 1 $\mu\text{g/kg}$ και στη συνέχεια για τις επόμενες 4 ώρες σε δόση 0,4 $\mu\text{g/kg/h}$ μείωσε την μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης κατά 66% συγκριτικά με τους ασθενείς που

διεγχειρητικά είχαν λάβει 0,08 mg/kg μορφίνης και προκάλεσε βραδυκαρδία (133). Τα ίδια αποτελέσματα προέκυψαν από την διεγχειρητική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σε γυναικολογικές επεμβάσεις (134). Τέλος, ενδοφλέβια συμπληρωματική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σε επισκληρίδιο αναισθησία με βουπιβακαΐνη και φαιντανύλη μείωσε τις ανάγκες σε φαιντανύλη, χωρίς όμως να μειώσει την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου (135).

Ενώ η χρήση της δεξμεδετομιδίνης ως κατασταλτικό φάρμακο σε μονάδες εντατικής θεραπείας είναι καλά μελετημένη, η περι-εγχειρητική χορήγηση της ως αναλγητικό χρειάζεται περισσότερα κλινικά δεδομένα για να προταθεί η συστηματική χρήση της.

ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται περι-εγχειρητικά λόγω της ισχυρής αντιφλεγμονώδους δράσης τους (136). Αναστέλλουν την σύνθεση των προσταγλανδινών μέσω αναστολής των ενζύμων λιπο-οξυγενάση και κυκλο-οξυγενάση. Επίσης, εμποδίζουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (ιντερλευκίνης 1, 6 και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου), σταθεροποιούν την μεμβράνη των λυσοσωμάτων αποτρέποντας την απελευθέρωση ενδιάμεσων μεσολαβητών της φλεγμονής, μειώνουν την αγγειακή διαπερατότητα καθώς και την μετανάστευση των λευκοκυττάρων στα σημεία της φλεγμονής. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη χρήση τους είναι διάβρωση του βλεννογόνου του στομάχου, αρτηριακή υπέρταση, διαταραχές στο μεταβολισμό των οστών, υπεργλυκαιμία και ανοσοκαταστολή.

Σε μοριακό επίπεδο, δρουν στον ειδικό υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. Το σύμπλοκο γλυκοκορτικοειδούς και υποδοχέα μετακινείται στον πυρήνα του κυττάρου όπου προσδένεται σε ειδικές αλληλουχίες του DNA και επιφέρει αλλαγές στην έκφραση ορισμένων γονιδίων είτε άμεσα είτε έμμεσα αλληλεπιδρώντας με τον μεταγραφικό παράγοντα NK-κβ (Nuclear Factor-κβ). Άμεσα λοιπόν, μειώνεται η σύνθεση των ιντερλευκινών και επάγεται η σύνθεση της λιποκορτίνης 1 που μπλοκάρει τη φωσφολιπάση A2 και κατ'επέκταση τη μετατροπή των φωσφολιπιδίων των κατεστραμμένων κυτταρικών μεμβρανών σε αραχιδονικό οξύ και έμμεσα μέσω του παράγοντα NK-κβ αναστέλλεται η δράση της κυκλο-οξυγενάσης 2 και επομένως η μετατροπή του αραχιδονικού σε προσταγλανδίνες (137).

Περι-εγχειρητικά έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως σε οδοντιατρικές, ορθοπεδικές, νευροχειρουργικές και λαπαροσκοπικές επεμβάσεις (138,139,140). Πιο συγκεκριμένα, 125 mg μεθυλ-πρεδνιζολόνης μία ώρα μετά το τέλος ορθοπεδικών επεμβάσεων σε ασθενείς με μέτριο έως δυνατό πόνο είχε περίπου το ίδιο αναλγητικό αποτέλεσμα με 30 mg κετορολάκης (141). Ο αριθμός των ασθενών που έπρεπε να λάβουν φαρμακευτική αγωγή για να μειωθεί ο πόνος του ενός εξ'αυτών κατά 50% (NNT, number needed to treat) ήταν 3,6 για την μεθυλ-πρεδνιζολόνη και 3,1 για την κετορολάκη. Επιπλέον, η μεθυλ-πρεδνιζολόνη μείωσε περισσότερο τις απαιτήσεις σε αναλγησία τις πρώτες 72 μετεγχειρητικές ώρες σε σχέση με την κετορολάκη. Παρόμοια, 9 mg βηταμεθαζόνης ήταν αρκετά για να μειώσουν τον μετεγχειρητικό πόνο και το οίδημα μετά από οδοντιατρική επέμβαση (142).

Η δεξαμεθαζόνη είναι ένα ισχυρό συνθετικό κορτικοστεροειδές με μεγάλο χρόνο ημιζωής (2 ημέρες) και χωρίς ιδιαίτερη δράση στο μεταβολισμό. Έχει αντιφλεγμονώδη δράση, γιατί αναστέλλει την κυκλο-οξυγενάση 2 και μειώνει η σύνθεση των προσταγλανδινών (143). Βέβαια, όπως αποδείχθηκε σε ένα κλινικό μοντέλο μετεγχειρητικού οδοντιατρικού πόνου, η μείωση των περιφερικών προσταγλανδινών που προέκυψε από την προεγχειρητική από του στόματος χορήγηση της δεξαμεθαζόνης δεν προκάλεσε κλινική μείωση του μετεγχειρητικού πόνου (144).

Η αναλγητική δράση της δεξαμεθαζόνης έχει παρατηρηθεί κυρίως σε επεμβάσεις με μεγάλη τραυματική επιφάνεια και έντονη καταστροφή ιστών όπως οι σε ορθοπεδικές και νευροχειρουργικές (138). Σε μία πρόσφατη κλινική μελέτη, η προεγχειρητική ενδοφλέβια χρήση της δεξαμεθαζόνης σε λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές μείωσε σημαντικά την μετεγχειρητική ναυτία και τον έμετο χωρίς όμως να προκαλέσει αναλγησία (145). Διαφορετικά αποτελέσματα προκύπτουν από την μελέτη του Bisgaard και των συνεργατών του, όπου η ενδοφλέβια χορήγηση 8mg δεξαμεθαζόνης 90 λεπτά πριν την έναρξη λαπαροσκοπικών χολοκυστεκτομών μείωσε σημαντικά τον πόνο, την κατανάλωση μορφίνης, την ναυτία, τον έμετο, την αδυναμία και το αίσθημα της κούρασης των ασθενών τις πρώτες 24 μετεγχειρητικές ώρες (146). Οι ασθενείς στην ομάδα της δεξαμεθαζόνης απέκτησαν τη δυνατότητα για πλήρη δραστηριότητα συντομότερα από την ομάδα του placebo και παρουσίασαν μικρότερη αύξηση των τιμών της C αντιδρώσας πρωτεΐνης μετεγχειρητικά. Οι συγγραφείς μάλιστα υποστηρίζουν ότι η απουσία αναλγητικής δράσης της δεξαμεθαζόνης σε άλλες μελέτες πιθανώς να οφείλεται σε μη έγκαιρη χορήγηση της αφού ο χρόνος που χρειάζεται για να ασκήσει αντιφλεγμονώδη δράση είναι 1 έως 2 ώρες.

Σε παιδιατρικές αμυγδαλεκτομές η προεγχειρητική χορήγηση 0,5 mg/kg δεξαμεθαζόνης μείωσε την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου, της ναυτίας, του εμέτου και του διαστήματος που μεσολάβησε μέχρι την πρώτη έκκληση για αναλγησία (147). Μία λιγότερο πρόσφατη μετα-ανάλυση σε αμυγδαλεκτομές κατέδειξε μείωση κατά 27% της μετεγχειρητικής ναυτίας, επίσπευση της σίτισης με υδαρή τροφή χωρίς όμως να παρουσιάσει στοιχεία αναλγητικής δράσης της δεξαμεθαζόνης (148). Επίσης, σε επεμβάσεις πλαστικής αποκατάστασης βουβωνοκήλης υπό ραχιαία αναισθησία, η ενδοφλέβια προεγχειρητική χορήγηση 0,1 mg/kg δεξαμεθαζόνης μείωσε την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου, την κατανάλωση δικλοφαινάκης, την ναυτία και τον έμετο χωρίς να επηρεάσει το επίπεδο του αισθητικού αποκλεισμού (149). Τέλος, η προσθήκη δεξαμεθαζόνης σε διάλυμα

τοπικού αναισθητικού για ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία σε χειρουργικές επεμβάσεις άκρας χειρός μείωσε την ένταση του πόνου και την μετεγχειρητική κατανάλωση παρακεταμόλης (150).

Η περι-εγχειρητική χρήση μικρής ποσότητας δεξαμεθαζόνης είναι ασφαλής και ωφέλιμη, γιατί μειώνει την επίπτωση της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις και το οίδημα των τραυματισμένων ιστών σε αμυγδαλεκτομές. Τα αποτελέσματα των κλινικών ερευνών σχετικά με την μετεγχειρητική αναλγητική της δράση είναι αντιφατικά ίσως γιατί δεν χορηγείται εγκαίρως και γι αυτό το λόγο πρέπει να γίνουν περισσότερες κλινικές μελέτες.

ΝΕΟΣΤΙΓΜΙΝΗ

Οι ανταγωνιστές της ακετυλοχολινεστεράσης και οι αγωνιστές των χολινεργικών υποδοχέων αυξάνουν τον ουδό του πόνου. Η ακετυλοχολίνη προκαλεί αναλγησία άμεσα μέσω των νικοτινικών και μουςκαρινικών υποδοχέων M1 και M3 των χολινεργικών νευρώνων των στιβάδων II και V των οπισθίων κεράτων (73).

Η νεοστιγμίνη είναι ένα αντιχολινεστερασικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αναστροφή της δράσης των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών μετά από γενική αναισθησία και για τη βελτίωση του μυϊκού τόνου σε ασθενείς με μυασθένεια. Το παρασκεύασμα που κυκλοφορεί στο εμπόριο περιέχει θεϊκή νεοστιγμίνη, φαινόλη και οξικό νάτριο και προορίζεται για ενδομυϊκή, ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση. Προσοχή χρειάζεται όταν χρησιμοποιείται σε κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς εξαιτίας των παραπάνω συντηρητικών. Σε πειραματικά μοντέλα μετεγχειρητικού πόνου, η ενδοραχιαία χορήγηση της νεοστιγμίνης μείωσε την μηχανική υπεραλγησία και ευόδωσε τη δράση της μορφίνης (151).

Σε πολλές κλινικές μελέτες, η χορήγηση 25 έως 100 μg νεοστιγμίνης στον ενδοραχιαίο χώρο προκάλεσε αναλγησία με τις μεγαλύτερες δόσεις όμως να συνοδεύονται πιο συχνά από ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, έμετο, διέγερση, βραδυκαρδία και εφίδρωση (152). Πιο συγκεκριμένα, σε ολικές αρθροπλαστικές γόνατος 15 mg βουπιβακαΐνης συνδυάστηκαν είτε με 50 μg νεοστιγμίνης είτε με 300 μg μορφίνης. Οι 2 ομάδες δεν διέφεραν ως προς το ύψος του αισθητικού αποκλεισμού ή τη συχνότητα της ναυτίας και του εμέτου. Η ομάδα της νεοστιγμίνης προκάλεσε μεγαλύτερης διάρκειας κινητικό αποκλεισμό ενώ η ομάδα της μορφίνης μεγαλύτερης διάρκειας αναλγησία και οι 2 ομάδες όμως υπερείχαν του placebo (153). Επίσης, σε κοιλιακές υστερεκτομές προσθήκη νεοστιγμίνης ενδοραχιαίως σε μικρή δόση από 1 μg έως 5 μg σε 100 μg μορφίνης διπλασίασε το χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη έκκληση για αναλγησία χωρίς να επιτείνει τον κινητικό αποκλεισμό και χωρίς να αυξήσει τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τη χρήση της μορφίνης (154).

Επισκληριδίως χορηγούμενη η νεοστιγμίνη 60 μg μαζί με μορφίνη 0,6 mg παρέτεινε έως 11 ώρες το χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη επίκληση για αναλγησία μετά από αρθροπλαστικές γόνατος σε σύγκριση με την μορφίνη (155). Μετά από καισαρικές τομές η εφάπαξ χορήγηση νεοστιγμίνης στον επισκληρίδιο χώρο σε συνδυασμό με βουπιβακαΐνη και φαιντανύλη προκάλεσε αναλγησία για 24 ώρες που συνοδεύθηκε όμως από μικρή καταστολή (156). Επίσης, διαφορετικές δόσεις

νεοστιγμίνης επισκληριδίως (1, 2, 4 $\mu\text{g/kg}$) μαζί με λιδοκαΐνη είχαν δοσο-εξαρτώμενο αναλγητικό αποτέλεσμα διάρκειας άνω των 8 ωρών χωρίς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τη λιδοκαΐνη μετά από ορθοπεδικές επεμβάσεις (157).

Πολύ χρήσιμη φαίνεται να είναι η ενδο-αρθρική χρήση της νεοστιγμίνης αφού 500 μg νεοστιγμίνης μείωσαν σημαντικά την μετεγχειρητική ένταση του πόνου και παρέτειναν τη διάρκεια της αναλγησίας (350 $\pm$ 126 min) σε σύγκριση με το placebo (51 $\pm$ 11 min) και τη μορφίνη σε δόση 2 mg (196 $\pm$ 138 min, $P < 0.05$). Μικρότερες δόσεις νεοστιγμίνης (125 και 250 μg) δεν είχαν κάποιο αναλγητικό αποτέλεσμα. Ανεπιθύμητες ενέργειες δεν εμφανίστηκαν σε καμία ομάδα (158). Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι στις περιφερικές νευρικές απολήξεις η νεοστιγμίνη προκαλεί υπερπόλωση των χολινεργικών νευρώνων και ενεργοποίηση του μηχανισμού δράσης του NO (159).

Η προσθήκη νεοστιγμίνης σε διαλύματα τοπικών αναισθητικών για την πραγματοποίηση περιφερικών νευρικών αποκλεισμών δεν φαίνεται να παρατείνει τη δράση τους ή να επιτείνει το αναλγητικό τους αποτέλεσμα (160,161). Αντιφατικά είναι τα αποτελέσματα από την χρήση της νεοστιγμίνης ως επικουρικής φαρμακευτικής ουσίας σε ενδοφλέβια περιοχική αναλγησία. Συγκεκριμένα, προσθήκη νεοστιγμίνης σε δόση 0,5 mg σε πριλοκαΐνη 3 mg/kg προκάλεσε ταχύτερη έναρξη και μεγαλύτερη διάρκεια του αποκλεισμού συγκριτικά με την πριλοκαΐνη (162). Τα αποτελέσματα αυτά όμως δεν επαληθεύθηκαν από μία αντίστοιχη μελέτη όπου 1 mg νεοστιγμίνης προστέθηκαν σε λιδοκαΐνη 3 mg/kg (163).

Συμπερασματικά, η ενδοαρθρική χορήγηση της νεοστιγμίνης δεν συνίσταται λόγω των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών ενώ η επισκληριδίου χορήγηση σε μικρή δόση 1-2 $\mu\text{g/kg}$ παρατείνει σημαντικά το αναλγητικό αποτέλεσμα των συγχωρηγούμενων οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών και είναι πιο ασφαλής. Χρειάζεται όμως προσοχή, γιατί όπως αναφέρθηκε παραπάνω σε μία μελέτη προκάλεσε καταστολή (156). Τέλος, ωφέλιμη είναι η ενδο-αρθρική χρήση της νεοστιγμίνης.

ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ

Η αδενοσίνη είναι ένα ενδογενές νουκλεοτίδιο που προέρχεται από τον μεταβολισμό του ATP και βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού. Αν και ο ακριβής ρόλος της δεν έχει διευκρινιστεί, φαίνεται ότι συμβάλλει στη διατήρηση της ισορροπίας ανάμεσα στην παροχή και κατανάλωση οξυγόνου στους ιστούς. Έχει σημαντική αντι-αρρυθμική δράση και κλινικά, έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στην καρδιολογία για την αντιμετώπιση της παροξυσμικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και στη διεγχειρητική περίοδο για την πρόκληση ελεγχόμενης υπότασης λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της που επιτρέπει την γρήγορη αναστροφή του υποτασικού αποτελέσματος. Συγκεκριμένα, διεγχειρητική δόση αδενοσίνης 50-350 $\mu\text{g/kg/min}$ μείωσε την αρτηριακή πίεση κατά 20-43% μειώνοντας ταυτόχρονα τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις κατά 36-67% και την καρδιακή παροχή κατά 14-42%. Μικρή αύξηση των σφύξεων κατά 3-16% παρατηρήθηκε με μεγαλύτερες δόσεις (164).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συμβολή της αδενοσίνης στην αλγαισθησία. Μέχρι τώρα έχουν απομονωθεί 4 διαφορετικοί υποδοχείς που πιθανώς σχετίζονται με την αναλγητική της δράση. Οι A1 που βρίσκονται προσυναπτικά στους νευρώνες των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού έχουν αναλγητική δράση, οι A2α και οι A3 που βρίσκονται στην περιφέρεια έχουν αλγογόνο δράση ενώ η δράση των A2β δεν έχει διευκρινιστεί. Να σημειωθεί ότι όλοι οι τύποι των υποδοχέων ανευρίσκονται τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά. Προσυναπτικά η αδενοσίνη μειώνει την απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών και μετασυναπτικά προκαλεί υπερπόλωση της μεμβράνης των νευρώνων της πηκτωματώδους ουσίας και ελάττωση της διέγερσης τους (164).

Επισκληρίδιος χορήγηση αδενοσίνης 2 mg μείωσε την μηχανική υπεραλγησία και την αλλοδυνία έως και 24 ώρες σε εθελοντές μετά από την ένεση καψαϊκίνης ενώ δεν ήταν αποτελεσματική σε οξύ πόνο από θερμικά και χημικά ερεθίσματα. Οι αιμοδυναμικές της επιδράσεις δεν ήταν σημαντικές (166). Κλινικά, έχει χρησιμοποιηθεί σε μείζονες επεμβάσεις κοιλίας με πολύ καλά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, η διεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση αδενοσίνης (50-500 $\mu\text{g/kg/min}$) συγκρίθηκε με την χορήγηση ρεμι-φεντανύλης (0,05-0,5 $\mu\text{g/kg/min}$). Διεγχειρητικά δεν υπήρχαν διαφορές ως προς τις αιμοδυναμικές επιπτώσεις των φαρμακευτικών παραγόντων. Μετεγχειρητικά, στην ομάδα της αδενοσίνης η πρώτη εκτίμηση της έντασης του πόνου με την οπτική αναλογική κλίμακα ήταν κατά 60% μικρότερη, η κατανάλωση μορφίνης ήταν σαφώς μειωμένη κατά τις πρώτες 48 ώρες ($P<0,001$), ο

βαθμός της καταστολής και οι τιμές της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα κατά την είσοδο των ασθενών στην μονάδα αυξημένης φροντίδας ήταν επίσης μικρότερες από τις αντίστοιχες παραμέτρους της ομάδας της ρεμι-φεντανύλης (166). Επίσης, σε άλλες δύο μελέτες σε επεμβάσεις στον ώμο και σε κοιλιακές υστερεκτομές η διεγχειρητική χορήγηση αδενοσίνης (80 $\mu\text{g/kg/min}$) μείωσε τις διεγχειρητικές ανάγκες σε πτητικά αναισθητικά και τις μετεγχειρητικές σε αναλγησία (167,168).

Η αδενοσίνη είναι ένας χρήσιμος περι-εγχειρητικός παράγοντας τόσο για την αντιαρρυθμική και υποτασική του δράση όσο και για τις αναλγητικές του ιδιότητες. Παρολαυτά περισσότερες έρευνες πρέπει να γίνουν ώστε να χρησιμοποιηθεί εκτενέστερα.

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ Η ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

Ο όρος προληπτική αναλγησία (pre-emptive analgesia) σημαίνει ότι η παρέμβαση για αναλγησία γίνεται πριν το επώδυνο ερέθισμα και εμποδίζει ή ελαττώνει τον επακόλουθο πόνο (12). Ο σκοπός της παρέμβασης αυτής είναι να εμποδίσουμε το νωτιαίο μυελό να φτάσει σε μία υπερευαίσθητη κατάσταση, στην οποία απαντά υπερβολικά στα κεντρομόλα ερεθίσματα, δηλαδή να εμποδίσουμε την κεντρική ευαισθητοποίηση.

Από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας προκύπτουν αντιφατικά συμπεράσματα σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα των pre-emptive παρεμβάσεων σε κλινικό επίπεδο παρά το γεγονός ότι έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα (169). Οι σχετικές εργασίες που έχουν γίνει μέχρι τώρα μελετούν την pre-emptive δράση της επισκληριδίου αναλγησίας, της διήθησης της τομής με τοπικά αναισθητικά και της προεγχειρητικής χορήγησης οπιοειδών, αναστολέων των NMDA υποδοχέων, αντι-επιληπτικών και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (170,171). Η χρησιμότητα της προληπτικής επισκληριδίου αναλγησίας είναι τεκμηριωμένη και αδιαμφισβήτητη (172). Από τις υπόλοιπες τεχνικές η χρήση των οπιοειδών και των φαρμάκων που αναστέλλουν τους NMDA υποδοχείς δεν φαίνεται να επιδρά στο μετεγχειρητικό πόνο, ενώ η διήθηση της τομής, η χορήγηση των ΜΣΑΦ και των αντι-επιληπτικών φαρμάκων θεωρούνται υποσχόμενες τεχνικές.

Σύμφωνα με έναν πιο πρόσφατο ορισμό χρειάζονται δύο τουλάχιστον προϋποθέσεις για να θεωρηθεί μία παρέμβαση ως pre-emptive (173,174). Η πρώτη είναι να υπάρχει ικανοποιητικό επίπεδο αναλγησίας, μη επαρκείς πρακτικές δεν μπορούν να θεωρηθούν pre-emptive απλά και μόνο επειδή συμβαίνουν προεγχειρητικά. Η δεύτερη προϋπόθεση είναι να μπλοκάρονται οι μεσολαβητές της φλεγμονής που προκαλούν την υπερευαίσθησία του Κ.Ν.Σ και κατά την μετεγχειρητική περίοδο ώστε ο μετεγχειρητικός πόνος να ελαττώνεται σημαντικά και όχι απλά να καθυστερεί η εμφάνισή του. Η διεύρυνση της έννοιας της προληπτικής αναλγησίας οδήγησε στην προφυλακτική αναλγησία (protective analgesia) που περιλαμβάνει κάθε τεχνική και κάθε φαρμακευτική ουσία που μειώνει αποτελεσματικά την μετεγχειρητική υπερευαίσθησία σε κλινικό επίπεδο, δηλαδή μειώνει την υπεραλγησία, την αλλοδυνία και την κατανάλωση αναλγητικών ανεξάρτητα από την χρονική στιγμή εφαρμογής ή χορήγησης (175). Επομένως, η προφυλακτική αναλγησία μπορεί να θεωρηθεί σαν ένα συστατικό της πολυπαραγοντικής αναλγησίας που περιγράφηκε στην αρχή της εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύντομα θα αναφέρουμε τα βασικά σημεία που αφορούν στην κλινική χρησιμότητα των επικουρικών φαρμακευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου.

- Ωφέλιμη είναι η περιφερική χρήση παροδοσιακών οπιοειδών όπως η μορφίνη σε επεμβάσεις που προκαλούν έντονη φλεγμονή όπως οι ορθοπεδικές και οι οδοντιατρικές ενώ σύντομα θα είναι διαθέσιμα και νέα οπιοειδή που δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεν προκαλούν συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Η παρακεταμόλη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Δεν έχει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Βέβαια, υπερδοσολογία σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα. Η κυκλοφορία της προ-παρακεταμόλης σε ενδοφλέβιο σκεύασμα διευκολύνει την περι-εγχειρητική της χρήση στην πολυπαραγοντική αναλγησία.
- Η διπυρόνη (μεταμιζόλη) ανήκει στην ίδια κατηγορία φαρμάκων με την παρακεταμόλη και χρησιμοποιείται σε αρκετές χώρες της Ευρώπης και της Ασίας σε συνδυασμό με οπιοειδή για μετεγχειρητική αναλγησία. Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ακοκκιοκυτταραιμία που περιορίζει την ευρύτερη χρήση της.
- Τα ΜΣΑΦ και οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης 2 έχουν παρόμοια αναλγητική ισχύ και την ίδια επίδραση στη νεφρική και στην καρδιακή λειτουργία, με τους εκλεκτικούς αναστολείς να έχουν ένα πιο ασφαλές προφίλ καθώς δεν καταστρέφουν το γαστρικό βλεννογόνο και δεν επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση τους σε αιμορραγικές επεμβάσεις ενώ σε επεμβάσεις αορτο-στεφανιαίας παράκαμψης καλύτερα να αποφεύγονται. Και οι δύο ομάδες φαρμάκων έχουν θέση στην πολυδύναμη αναλγησία αφού έχει αποδειχθεί ότι η χρήση τους συνοδεύεται από μείωση στην κατανάλωση των οπιοειδών.
- Η τραμαδόλη είναι εξαιρετικά χρήσιμη περι-εγχειρητική φαρμακευτική ουσία, γιατί είναι ήπιος αγωνιστής των μ υποδοχέων και ταυτόχρονα αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης. Έχει αναλγητική

ισχύ αντίστοιχη της πεθιδίνης ενώ δεν προκαλεί καταστολή ή σημαντικές μεταβολές στην κινητικότητα του πεπτικού σωλήνα.

- Από τους ανταγωνιστές του NMDA υποδοχέα κλινικό όφελος παρουσιάζει η κεταμίνη. Συστηματική ενδοφλέβια χορήγηση σε υπο-αναισθητικές δόσεις (<1 mg/kg) μειώνει την μετεγχειρητική υπεραλγησία που οφείλεται αφενός στον τραυματισμό των ιστών και αφετέρου στην διεγχειρητική χρήση των οπιοειδών ελαττώνοντας με αυτό τον τρόπο την πιθανότητα μετάπτωσης του μετεγχειρητικού πόνου σε χρονιότητα. Αύξηση της δόσης συνδέεται με την εμφάνιση ψυχομιμητικών δράσεων.
- Από τις υπάρχουσες κλινικές μελέτες προκύπτει ότι η προ-εγχειρητική εφάπαξ χορήγηση 1200 mg γκαμπαμπετίνης μειώνει την μετεγχειρητική ένταση του πόνου, την μετεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών φαρμάκων και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών για τις πρώτες 24 μετεγχειρητικές ώρες. Περισσότερες δόσεις γκαμπαμπετίνης έχουν συνδυαστεί με υπνηλία και ζάλη. Φαίνεται, λοιπόν ότι η γκαμπαμπετίνη μπορεί να συμβάλλει αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου και ίσως να αποτρέπει την μετάπτωση του σε χρονιότητα. Η προφυλακτική δράση της γκαμπαμπετίνης στον χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο χρειάζεται πιο εκτεταμένη έρευνα. Σε ότι αφορά την πρεγκαμπαλίνη, αν και τα αποτελέσματα από τις λίγες υπάρχουσες μελέτες είναι ενθαρρυντικά περισσότερες κλινικές μελέτες πρέπει να διεξαχθούν για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.
- Η κλονιδίνη έχει ένδειξη να χορηγείται επισκληριδίως σε μικρές δόσεις ώστε να αποφεύγονται ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καταστολή και υπόταση και σε νευρικούς αποκλεισμούς μαζί με τοπικά αναισθητικά, γιατί παρατείνει την διάρκεια δράσης τους.
- Η περι-εγχειρητική χορήγηση δεξαμεθαζόνης 8 mg μειώνει την ναυτία και τον έμετο μετά από λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές και το οίδημα των ιστών μετά από αμυγδαλεκτομές. Η αναλγητική της δράση χρειάζεται μία με δύο ώρες για να εκδηλωθεί γι αυτό και πρέπει να χορηγείται εγκαίρως. Δεν συνιστάται αύξηση της παραπάνω δόσης λόγω των συστηματικών δράσεων των κορτικοειδών.
- Η επισκληρίδιος χορήγηση νεοστιγμίνης σε μικρή δόση 1-2 μg/kg παρατείνει σημαντικά το αναλγητικό αποτέλεσμα των συγχορηγούμενων οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών.

- Η διεγχειρητική χορήγηση αδενοσίνης σε δόσεις 50-500 $\mu\text{g/kg/min}$ προκαλεί συνθήκες ελεγχόμενης υπότασης για όσο διάστημα χορηγείται και ταυτόχρονα μειώνει τις μετεγχειρητικές ανάγκες για αναλγησία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clifford J Woolf. Moving from symptom control toward mechanism specific pharmacologic management *Ann Intern Med* 2004; 140:441-45
2. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77:1048-56
3. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia. *Anesthesiology* 2006; 104:570-87
4. Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anesth* 2007; 21:65-83
5. Habib SA, Gan TJ. Role of analgesic adjuncts in postoperative pain management. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; 23:85-107
6. Dermont J Kelly, Mahmood Ahmad. Pre-emptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anest* 2001; 48:1000-10
7. Waxman SG, Wood JN. Sodium channels: from mechanisms to medicine? *Brain Res Bull* 1999; 50:309-10
8. Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki Z. Mechanisms of incisional pain. *Anesth Cl N Am* 2005; 23:1-20
9. Φασουλάκη Α. Αναισθησιολογία, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη 2005, σελ. 593-5
10. Evan D Kharasch. Perio-operative cox 2 inhibitors *Anest Analg* 2004; 98:1-3
11. Asokumar Buvanendran, Jeffrey S Kroin, Richard A Berger. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology* 2006; 104:403-410
12. Clifford J Woolf, Mun-Seng Chong Pre-emptive analgesia, treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anest Analg* 1993; 77:362-379
13. Binder W, Mousa SA, Sitte N. Sympathetic activation triggers endogenous opioid release and analgesia within peripheral inflamed tissue. *Eur J Neurosci* 2004; 20:92-100
14. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth* 2005; 95:43-51
15. Machelska H, Pfluger M, Weber W et al. Peripheral effects of the kappa-opioid agonist EMD 61753 on pain and inflammation in rats and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290:354-61

16. Waltraud B, Machelska H, Mousa S et al. Analgesic and anti-inflammatory effects of two novel κ -opioid peptides. *Anesthesiology* 2001; 94:1034-1044
17. Likar R, Kapral S, Steinkellner H et al. Dose-dependency of intra-articular morphine analgesia. *Br J Anaesth* 1999; 83:241-4
18. Reuben SS, Vieira P, Faruqi S et al. Local administration of morphine for analgesia after iliac bone graft harvest. *Anesthesiology* 2001; 95:390-4
19. Likar R, Sitti R, Gragger K et al. Peripheral morphine analgesia in dental surgery. *Pain* 1998; 76:145-50
20. Eisenach JC, Carpenter R, Curry R. Analgesia from a peripherally active κ -opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis. *Pain* 2003; 101:89-95
21. Seibert K, Masferrer J. Role of inducible cyclo-oxygenase in inflammation. *Receptor* 1994; 4:17-23
22. Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide synthase: regulation of enzyme expression. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1083:121-34
23. Camu F, Shi L, Vanlersberghe C. The role of COX 2 inhibitors in pain modulation. *Drugs* 2003; 63 Suppl1-7
24. Gately S, Li W. Multiple roles of COX 2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Semin Oncol* 2004; 31:2-11
25. Mitchell J, Akarasereenont P, Thiemermann C et al. Selectivity of non steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclo-oxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:11693-7
26. McCrory CR, Lindahl SG. Cyclo-oxygenase inhibition for post-operative analgesia. *Anaesth Analg* 2002; 95:169-76
27. Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and post-operative rehabilitation. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; 23:185-202
28. Camu F, Van Lersberghe C, Lauwers MH. Cardiovascular risks and benefits of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment. *Drugs* 1992; 44(Suppl 5):S42-51
29. Romsing J, Moiniche S. A systematic review of COX 2 inhibitors compared with traditional NSAIDs or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:525-46
30. Gilron I, Milne B, Hong M. COX-2 inhibitors in post-operative pain management. *Anesthesiology* 2003; 99:1198-208

31. Hurris SI, Kuss M, Hubbard RC, et al. Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral specific cyclo-oxygenase 2 inhibitor, compared with ketorolac, naproxen and placebo. *Clin Therap* 2001; 23(9):1422-8
32. Hegi TR, Bombeli T, Seifert B, et al. Effect of parecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac. *Br J Anaesth* 2004; 92(4):523-31
33. Schug SA, Camu F, Joshi GP. Cardiovascular safety of the cyclo-oxygenase 2 selective inhibitor, parecoxib sodium : review of pooled data from surgical studies. *Eur J Anaesth* 2006; 23(Suppl 37):219
34. Tang J, Li S, White P, et al. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclo-oxygenase type 2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* 2002; 96:1305-9
35. Keeble JH, Moore PK. Pharmacology and potential therapeutic applications of nitric oxide releasing non steroidal anti-inflammatory and related nitric oxide donating drugs. *Br J Pharm* 2002; 137:295-310
36. Fiorucci S, Antonelli E, Burgaud JL, Morelli A. Nitric oxide releasing NSAIDs: a review of their current status. *Drug Saf* 2001; 24:801-11
37. Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschaliere A. Mechanism of the antinociceptive effect of paracetamol. *Drugs* 2003; 63:1-4
38. Mancini F, Landolfi C, Muzio M et al. Acetaminophen down regulates interleukin-1b induced nuclear factor kappa-B nuclear translocation in a human astrocytic cell line. *Neurosci Lett* 2003; 353:79-82
39. Kehlet H, Werner MU. Role of paracetamol in the acute pain management. *Drugs* 2003; 63:15-22
40. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL. COX 3, a cyclo-oxygenase 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(21):13926-31
41. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006; Fall-Winter; 12(3-4):250-75
42. Ottani A, Leoni S, Sandrini N et al. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 2006 Feb 15; 531(1-3):280-1

43. Hernandez-Palazon J, Tortosa JA, Martinez-Lage JF et al. Intravenous administration of paracetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2001; 92:1473-6
44. Hiller A, Silvanto M, Savolainen S et al. Paracetamol and diclofenac alone and in combination for analgesia after elective tonsillectomy. *Acta Anaesth Scand* 2004; 48:1185-9
45. Van Aken H, Thys L, Veelman L et al. Assessing analgesia in single and repeated administrations of paracetamol for post-operative pain: comparison with morphine after dental surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:159-65
46. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, et al. Single-dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (3):CD003227
47. Grundmann U, Wornle C, Biedler A, et al. The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesth Analg* 2006; 103(1):217-22
48. Oberhofer D, Skok J, Neseek-Adam V. Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. *World J Surg* 2005; 29(4):446-9
49. Schug SA, Manopas A. Up-date on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best Prac Res Clin Anaesth* 2007; 21(1):15-30
50. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, et al. Population based drug-induced agranulocytosis. *Arch Int Med* 2005; 165(6):869-74
51. Maj S, Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sc Mon* 2004; 10(9): 193-5
52. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58(4):265-74
53. Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation of cardiovascular drugs: the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Clin Pharm Ther* 1991; 49(3):330-41
54. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics* 1996; 6(1):67-72
55. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(12):1357-65

56. Maurer AH, Krevsky B, Knight LC, et al. Opioid and opioid-like drug effects on whole gut transit measured by scintigraphy. *J Nucl Med* 1996; 37:818-22
57. Power I, Barratt S. Analgesic agents for the postoperative period, non-opioids. *Surg Clin N Am* 1999; 79(2):275-95
58. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(13):879-923
59. Kamerman P, Koller A, Loram L. Postoperative administration of the analgesic tramadol, but not the selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor parecoxib abolishes postoperative hyperalgesia in a new model of postoperative pain in rats. *Pharmacology* 2007; 80(4):244-8
60. But AK, Erdil F, Yucel A, et al. The effects of single-dose tramadol on postoperative pain and morphine requirements after coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(5):601-6
61. Lepri A, Sia S, Catinelli R, et al. Patient-controlled analgesia with tramadol versus tramadol plus ketorolac. *Minerva Anaesthesiol* 2006; 72:59-67
62. James MF, Heijke SA, Gordon PC. Intravenous tramadol versus epidural morphine for post-thoracotomy pain relief: A placebo-controlled double-blind trial. *Anesth Analg* 1996; 83:87-91
63. Turker G, Goren S, Bayram S, et al. Comparison of lumbar epidural tramadol with lumbar epidural morphine for pain relief after thoracotomy: a repeated-dose study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19(4):468-74
64. South SM, Kohno T, Kaspar BK et al. A conditional deletion of the NR 1 subunit of the NMDA receptor in adult spinal cord dorsal horn reduces NMDA currents and injury induced pain. *J Neurosci* 2003; 23:5031-40
65. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1124-32
66. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. Balanced analgesia in the post-operative period : is there a place for ketamine? *Pain* 2001; 92:373-80
67. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of NMDA antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98:1385-400
68. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, et al. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1405-28

69. Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto, et al. Low dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 2006; 105:111-9
70. Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK, et al. Pre-operative epidural ketamine in combination with morphine does not have a clinical relevant intra- and post-operative opioid sparing effect. *Anesth Analg* 2001; 93:1321-26
71. Hawksworth C, Serpell M. Intrathecal analgesia with ketamine. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:283-8
72. Dal D, Tetik O, Altunkaya H, et al. The efficacy of intra-articular ketamine for postoperative analgesia in outpatient arthroscopic surgery. *Arthroscopy* 2004; 20(3):300-5
73. Buvanendran A, Kroin JS. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anesth* 2007; 21:31-49
74. Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J et al. Effect of systemic NMDA receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1997; 79:600-5
75. Weinbroum AA, Bender B, Bickels J, et al. Preoperative and postoperative dextromethorphan provides sustained reduction in postoperative pain and patient controlled epidural analgesia requirement: a randomized, placebo-controlled, double-blind in lower body bone malignancy-operated patients. *Cancer* 2003; 97:2334-40
76. Duedhal Th, Romsing J, Moiniche S et al. A qualitative systematic review of peri-operative dextromethorphan in post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:1-13
77. Wadhwa A, Clarke D, Goodchild CS et al. Large dose oral dextromethorphan as an adjunct to patient controlled analgesia with morphine after knee surgery. *Anesth Analg* 2002; 92:448-54
78. Snijdelaar DG, Koren G, Katz J. Effects of peri-operative oral amantadine on postoperative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy: results of a preliminary study. *Anesthesiology* 2004; 100:134-41
79. Gottschalk A, Schroeder F, Ufer M, et al. Amantadine, NMDA receptor antagonist, does not enhance post-operative analgesia in women undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2001; 93:192-6

80. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, et al. The NMDA receptor antagonist, amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double, randomized, placebo controlled trial. *Pain* 1998; 75:349-354
81. Thurnau GR, Kemp DB, Jarvis A. Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with pre-eclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1435-8
82. Koining H, Walner T, Marhofer T, et al. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998; 87(1):206-10
83. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur S, et al. Effects of different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96:247-52
84. Kara H, Sahin N, Ulasan V, et al. Magnesium infusion reduces peri-operative pain. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(1):52-6
85. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, et al. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2002; 95:661-6
86. Kroin JS, McCarthy RJ, Van Roenn N, et al. Magnesium sulfate potentiates morphine antinociception at the spinal level. *Anesth Analg* 2000; 90:913-917
87. Taylor CP. Gabapentin mechanism of action. In: Levy RH, Matteson RH, Meldrum PS, eds. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York, NY: Raven Press; 1995:829-841
88. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ. Progress report on new anti-epileptic drugs: a summary of the 4th Eilat conference. *Epilepsy Res.* 1999; 34:1-41
89. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum B, et al. Gabapentin adjuvant therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996; 12:56-8
90. Dirks J, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. *Anesthesiology* 2002; 97:102-7
91. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, et al. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91:185-91
92. Seib RK, Paul JA. Pre-operative gabapentin for post-operative pain: a meta-analysis. *Can J Anesth* 2006; 53(5):461-469

93. Ho KH, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006; 126:91-101
94. Menigaux C, Adam F, Guignard B, et al. Peri-operative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery after knee surgery. *Anesth Analg* 2005; 100:1394-5
95. Gilron I, Orr E, O'Neil JP, et al. A placebo- controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 2005; 113(1-2):191-200
96. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, et al. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95:985-91
97. Lauria-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12(4):663-72
98. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo controlled trial of flexible and fixed dose regimens. *Pain* 2005; 115:254-263
99. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Neurology*. In press
100. Crofford LJ, Rowbotham Mc, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52:1264-73
101. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, et al. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 2001; 5:119-24
102. Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, et al. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2006; 103:1-6
103. Klimscha W, Tong C, Eisenach JC. Intrathecal $[\alpha]_2$ -adrenergic agonists stimulate acetylcholine and norepinephrine release from the spinal cord dorsal horn in sheep: An in vivo microdialysis study. *Anesthesiology* 1997; 87:110-6
104. Duflo F, Boselli E, Ryvlin P, et al. Spinal muscarinic and nicotinic subtypes activated by clonidine in post-incisional pain. *Anesthesiology* 2005; 103(6):1253-8

105. Klumscha W, Tong C, Eisenach JC. Intrathecal [alpha]₂-adrenergic agonists stimulate acetylcholine and norepinephrine release from the spinal cord dorsal horn in sheep: An in vivo microdialysis study. *Anesthesiology* 1997; 87:110–6
106. Pan HL, Chen SR, Eisenach JC. Intrathecal clonidine alleviates allodynia in neuropathic rats: Interaction with spinal muscarinic and nicotinic receptors. *Anesthesiology* 1999; 90:509–14
107. Yanagedate F, Hamaya Y, Dohi S. Clonidine premedication reduces maternal requirement for intravenous morphine after cesarean delivery without affecting newborn's outcome. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26:461-7
108. Park J, Forrest J, Kolesar R, et al. Oral clonidine reduces postoperative PCA morphine requirements. *Can J Anesth* 1996; 43:900-6
109. Mayson KV, Gofton EA, Chambers KG. Premedication with low-dose oral clonidine does not enhance postoperative analgesia of intrathecal morphine. *Can J Anesth* 2000; 47:752-7
110. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, et al. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anesthesiology* 1991; 74:220-5
111. Owen MD, Fibuch EE, McQuillan R, et al. Post-operative analgesia using a low-dose oral-transdermal clonidine combination: lack of clinical efficacy. *J Clin Anesth* 1997; 9:8-14
112. Hidalgo MP, Auzani JA, Rumpell LC, et al. The clinical effect of small oral clonidine doses on postoperative outcome in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2005; 100:795-802
113. De Kock MF, Pichon G, Scholtes JL. Intra-operative clonidine enhances postoperative morphine patient controlled analgesia. *Can J Anesth* 1992; 39:537-44
114. Bernard JM, Hommeril JL, Passuti N, et al. Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology* 1991; 75:577-82
115. Marinangeli F, Ciccozzi A, Donatelli F, et al. Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose finding study. *Eur J Pain* 2002; 6:35-42
116. Jeffs SA, Hall JE, Morris S. Comparison of morphine alone with morphine plus clonidine for postoperative patient controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2002; 89:424-7

117. Bernard JM, Kick O, Bonnet F. Comparison of intravenous and epidural clonidine for post-operative patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1995; 81:706-12
118. Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993; 78:277-8
119. Filos KS, Goudas LC, Patroni O. Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after caesarean section. *Anesthesiology* 1992; 77:267-74
120. Gordh JrT. Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after thoracotomy. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Anesthesiol Scand* 1988; 32: 702-9
121. Rostaing S, Bonnet F, Leveron JC. Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology* 1991; 75:420-5
122. Dobrydnjoy I, Axelsson K, Gupta A, et al. Improved analgesia with clonidine when added to local anesthetic during combined spinal-epidural anaesthesia for hip arthroplasty: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Acta Anesth Scand* 2005; 49:538-45
123. Armand S, Langlade A, Boutros A, et al. Meta-analysis of the efficacy of extradural clonidine to relieve postoperative pain: an impossible task. *Br J Anaesth* 1998; 81:126-34
124. Erlacher W, Schuschnig C, Koinig H, et al. Clonidine as adjuvant for mepivacaine, ropivacaine, bupivacaine in axillary, perivascular brachial plexus block. *Can J Anaesth* 2001; 48:522-5
125. Madan R, Bharti N, Shende D, et al. A dose response study of clonidine with local anesthetic mixture for peribulbar block. A comparison of three different doses. *Anesth Analg* 2001; 93:1593-7
126. Buckenmaier CC, Bleckner LL. Anesthetic agents for advanced regional anaesthesia. *Drugs* 2005; 65:745-59
127. Bernard JM, Macaire P. Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block. *Anesthesiology* 1997; 87:277-84
128. Kroin JS, Buvanendran A, Beck DR, et al. Clonidine prolongation of lidocaine analgesia after sciatic nerve block in rats mediated via the hyperpolarization-activated cation current, but by α -adrenoreceptors. *Anesthesiology* 2004; 101:488-94

129. Alagol A, Calpur OU, Usar PS, et al. Intra-articular analgesia after knee surgery: comparison of neostigmine, clonidine, tenoxicame, morphine and bupivacaine. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2005; 13(8):658-63
130. Brill S, Plaza M. Non-narcotic adjuvant may improve the duration and quality of analgesia after knee arthroscopy: a brief review. *Can J Anaesth* 2004; 51:975-8
131. Coursin DB, Macciolo GA. Dexmedetomidine. *Curr opin critical care* 2001; 7:221-6
132. Scheinin H, Jaakola ML, Sjoval S, et al. Intramuscular dexmetomidine as pre-medication for general anesthesia. A comparative multi-center study. *Anesthesiology* 1993; 78:1065-75
133. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:153-8
134. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, et al. Intra-operative infusion of dexmedetomidine reduces peri-operative analgesic requirements. *Can J Anaesth* 2006; 53:646-52
135. Wahlander S, Frumento RJ, Wagener G, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of dexmedetomidine as an adjunct to epidural analgesia after thoracic surgery. *J Cardio Vasc Anesth* 2005; 19:630-35
136. Gilron I. Corticosteroids in postoperative pain management: future research directions for a multifaceted therapy. *Acta Anaesth Scand* 2004; 48:1221-2
137. Saklatvala J. Glucocorticoids: do we know how they work? *Arthritis Res.* 2002; 4(3): 146–150
138. Salerno A, Hermann R. Efficacy and safety of steroid use for post-operative pain relief. *J Bone Joint Surg* 2006; 88:1361-72
139. Watters III WC, Temple AP, Granberry M. The use of dexamethasone in primary lumbar disc surgery. *Spine* 1989; 14:440-2
140. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, et al. Pre-operative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003; 238:651-60
141. Romundstad L, Breivik H, Niemi G, et al. Methylprednisolone one day after surgery has sustained analgesic and opioid-sparing effects. *Acta Anesth Scand* 2004; 48:1223-31

142. Skjelbred B, Lokken P. Postoperative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. A controlled trial in bilateral oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 21:391-6
143. Hay CH, De Belleruche JS. Dexamethasone prevents the induction of COX-2 mRNA and prostaglandins in a lumbar spinal cord following intraplantar FCA in parallel with inhibition of oedema. *Neuropharmacology* 1998; 37:739-44
144. Dionne RA, Gordon SM, Rowan J, et al. Dexamethasone suppresses peripheral prostanoid levels without analgesia in a clinical model of acute inflammation. *J Oral Maxillofacial Surg* 2003; 61:997-1003
145. Feo CV, Sortini D, Ragazzi R, et al. Randomised clinical trial of the effect of pre-operative dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2006; 93:295-299
146. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, et al. Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003; 238(5):651-60
147. Mokhtar E, Naglaa MA, Inas R, et al. Dexamethasone reduces postoperative vomiting and pain after paediatric tonsillectomy. *Can J Anaesth* 2003; 50:392-7
148. Goldman AC, Govindaraj S, Rosenfeld RM. A meta-analysis of dexamethasone use with tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:682-6
149. Movafegh A, Soroush AR, Navi A, et al. The effect of intravenous administration of dexamethasone on postoperative pain, nausea, and vomiting after intrathecal injection of meperidine. *Anesth Analg* 2007; 104(4):987-9
150. Bigat A, Boztug N, Hadimioglu N, et al. Does dexamethasone improve the quality of intravenous regional anesthesia and analgesia? A randomised, controlled clinical study. *Anesth Analg* 2006; 102:605-609
151. Kroin JS, Buvanendran A, Nagella SKS, et al. Postoperative pain and analgesic responses are similar in male and female Sprague-Dawley rats. *Can J Anaesth* 2003; 50:904-8
152. Lauretti GR, Hood DD, Eisenach JC, et al. A multi-center study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology* 2000; 93:943-6

153. Tan PH, Chia YY, Lo Y, et al. Intrathecal bupivacaine with morphine or neostigmine for postoperative analgesia after total knee replacement surgery. *Can J Anaesth* 2001; 48:551-6
154. Almeida RA, Lauretti GR, Mattos AL. Antinociceptive effect of low dose intrathecal neostigmine combined with intrathecal morphine following gynecologic therapy. *Anesthesiology* 2003; 98:495-8
155. Omais M, Lauretti GR, Paccola CA. Epidural morphine and neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2002; 95:1698-1701
156. Kaya FN, Sahin S, Owen MD, et al. Epidural neostigmine produces analgesia but also sedation in women after cesarian delivery. *Anesthesiology* 2004; 100:381-5
157. Lauretti GR, De Oliveira R, Reis MP, et al. Study of three different doses of epidural neostigmine co-administered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1999; 91:1534-8
158. Yang LC, Chen LM, Wang CJ, et al. Postoperative analgesia by intra-articular neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy. *Anesthesiology* 1998; 88(2):334-9
159. Van Elstraete AC, Pastureau F, Lebrun T, et al. Neostigmine added to lidocaine axillary plexus block for postoperative analgesia. *Eur J Anaesth* 2001; 18:257-60
160. Bouaziz H, Paqueron X, Bur ML. No enhancement of sensory and motor blockade by neostigmine added to mepivacaine axillary plexus block. *Anesthesiology* 1999; 91:1207-8
161. Decker MW, Reuter LE, Bitner RS. Nicotinic acetylcholinic receptor agonists: a potential new class of analgesics. *Curr Top Med Chem* 2004; 4:369-84
162. Turan A, Karamanlyoglou B, Memis D. Intravenous regional anaesthesia using prilocaine and neostigmine. *Anesth Analg* 2002; 95:1419-22
163. McCartney CJ, Brill S, Rawson R, et al. No anesthetic or analgesic benefit of neostigmine 1 mg added to intravenous regional anesthesia with lidocaine 0,5% for hand surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:414-7
164. Skrabanjal ATP, Bouman AC, Dagnelie PC. Potential value of ATP and adenosine in anaesthesia and intensive care medicine. *Br J Anaesth* 2005; 94(5):556-62

165. Eisenach JC, Hood DD, Curry R. Preliminary efficacy assessment of intrathecal injection of an American formulation of adenosine in humans. *Anesthesiology* 2002; 96(1):29-34
166. Fukunaga AF, Alexander GE, Stark CW. Characterization of the analgesic actions of adenosine: comparison of adenosine and remifentanyl infusions in patients undergoing major surgical procedures. *Pain* 2003; 101(1-2):129-38
167. Segerdahl M, Irestedt L, Sollevi A. Antinociceptive effect of perioperative adenosine infusion in abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:473-9
168. Segerdahl M, Persson E, Ekblom A, et al. Perioperative adenosine infusion reduces isoflurane concentrations during general anaesthesia for shoulder surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:792-7
169. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33:289-90
170. Cliff K Ong, Phillip Lirk, Robin Seymour. The efficacy of pre-emptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis *Anesth Analg* 2005; 100:757-73
171. Straube S, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Effect of pre-operative cox 2 selective NSAIDs on postoperative outcomes: A systematic review of randomized studies. *Acta Anesth Scand* 2005; 49:601-13
172. Flisberg P, Tornebrandt K, Walther B, Lundberg J. A comparison of the effects on postoperative pain relief of epidural analgesia started before or after surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:627-33
173. Dermont J Kelly, Mahmood Ahmad. Pre-emptive analgesia II: recent advances and current trends *Can J Anesth* 2001; 48:1091-101
174. Kissin I. Pre-emptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93:1138-43
175. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of pre-emptive analgesia for postoperative pain relief; the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96:725-741