



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΣΤ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ**

**&**

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ  
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: Α. ΦΑΣΟΥΛΑΚΗ**

**ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ  
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΑΣΤΕΚΤΟΜΗ**

**(Κλινική μελέτη)**

**ΜΕΛΕΜΕΝΗ Δ. ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ  
ΙΑΤΡΟΥ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003**



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200109



226/2003



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

**«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου**

**Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.»**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ (N. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ



**ΑΙΤΗΣΗ: 30-6-1998**

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 22-12-1998**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ**

**Γεώργιος Στ. Παπαδόπουλος**, Καθηγητής Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής  
Θεραπείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**ΜΕΛΗ**

**Παρασκευαΐδης Ευάγγελος**, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων

**Καμπίλη Μαρία**, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής  
Θεραπείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 8-1-1999**

**ΚΑΤΑΘΕΣΗ: 17-4-2003**

**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Νίκη Αγνάντη**

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Γεώργιος Στ. Παπαδόπουλος**, Καθηγητής Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής  
Θεραπείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Παρασκευαΐδης Ευάγγελος**, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων

**Ξενάκης Θεόδωρος**, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Δανηλίδης Βασίλειος**, Επίκουρος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Καμπίλη Μαρία**, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής  
Θεραπείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Πασχόπουλος Μηνάς**, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ντούσιας Βασίλειος**, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Άριστα**





## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

*Αισθάνομαι την ανάγκη, πριν από κάθε άλλη σκέψη, να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στο διευθυντή της Πανεπιστημιακής Αναισθησιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Καθηγητή κ. Γεώργιο Παπαδόπουλο, τόσο για την ανάθεση του θέματος αυτής της διατριβής, όσο και την συνεχή και αμέριστη συμπαράστασή του στην εκπόνηση αυτής.*

*Ιδιαίτερη επίσης ευγνωμοσύνη εκφράζω στην πρώην διευθύντρια του Αναισθησιολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας», κ. Αργυρώ Φασουλάκη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών και ακούραστη δασκάλα μου σε όλη τη σταδιοδρομία μου, για την πολύτιμη συμβολή της στην διεκπεραίωση αυτής της διατριβής αλλά και για την συνεχή, επίμονη και υπομονετική καθοδήγησή της στον δύσκολο δρόμο της επιστημονικής έρευνας.*

*Στην Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κ. Καμπίλη Μαρία, θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου για την συμβολή της, ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής και για την βοήθειά της στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.*

*Ευχαριστώ τον κ. Παρασκευαΐδη Ευάγγελο, τόσο για την βοήθειά του ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, όσο και για την συμπαράστασή του στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.*

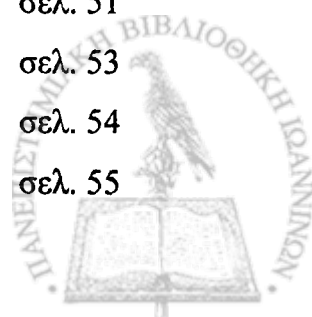
*Σε όλους τους άλλους συναδέλφους μου και πρωτίστως στη διευθύντρια κ. Αικατερίνη Παύλου, τους αναπληρωτές διευθυντές, τους επιμελητές, τους ειδικευόμενους και το νοσηλευτικό προσωπικό του Αναισθησιολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας», θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου για την καθημερινή και συνεχή βοήθειά τους. Ιδιαίτερώς ευχαριστώ την Κλινική Μαστού του Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας» για την συμπαράστασή τους στη συγκέντρωση του υλικού της διατριβής. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την συνεχή ενθάρρυνσή τους στην προσπάθειά μου να ολοκληρώσω αυτή τη διατριβή.*



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

<b>1.0</b>	<b>ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ</b>	σελ. 9
1.1	Πόνος-Βιβλιογραφικά δεδομένα	σελ. 11
1.1.1	Ταξινόμηση του πόνου	σελ. 12
1.1.2	Πως λειτουργεί ο οξύς πόνος	σελ. 17
1.1.3	Νευροχημικές αλλαγές στο νωτιαίο μυελό	σελ. 20
1.1.4	Αντιμετώπιση του πόνου	σελ. 22
1.2	Σύνδρομο μετά από μαστεκτομή	σελ. 26
1.3	Οντανσετρόνη	σελ. 29
1.3.1	5-HT: Σεροτονίνη	σελ. 29
1.3.2	Σύνθεση της 5-HT	σελ. 30
1.3.3	Μεταβολισμός της 5-HT	σελ. 30
1.3.4	Αλγαισθητική δράση της 5-HT	σελ. 31
1.3.5	Θεραπευτικές χρήσεις της οντανσετρόνης	σελ. 34
1.3.6	Ανεπιθύμητες ενέργειες της οντανσετρόνης	σελ. 36
1.4	EMLA	σελ. 37
1.4.1	Σύνθεση	σελ. 39
1.4.2	Απορρόφηση	σελ. 40
1.4.3	Κλινική φαρμακολογία	σελ. 41
1.4.4	Θεραπευτικές χρήσεις	σελ. 42
1.4.5	Ασφάλεια	σελ. 44
1.5	Ροπιβακαΐνη	σελ. 46
1.5.1	Φαρμακοδυναμική	σελ. 47
1.5.2	Νευροφαρμακολογία	σελ. 48
1.5.3	Περιφερική αγγειακή δράση	σελ. 49
1.5.4	Καρδιαγγειακή δράση	σελ. 51
1.5.5	Φαρμακοκινητική δράση	σελ. 53
1.5.6	Μεταβολισμός	σελ. 54
1.5.7	Θεραπευτικές χρήσεις	σελ. 55





1.5.8	Τοξικότητα	σελ. 56
1.6	ΣΚΟΠΟΣ	σελ. 58

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.0	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	σελ. 61
2.1	Ερευνητικό πρωτόκολλο I	σελ. 61
2.2	Ερευνητικό πρωτόκολλο II	σελ. 63
2.3	Ερευνητικό πρωτόκολλο III	σελ. 67
2.4	Στατιστική ανάλυση	σελ. 69
3.0	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ. 71
3.1	Ερευνητικό πρωτόκολλο	σελ. 71
3.2	Ερευνητικό πρωτόκολλο II	σελ. 76
3.3	Ερευνητικό πρωτόκολλο III	σελ. 80
4.0	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ. 84
5.0	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ. 89
6.0	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ. 90
6.1	Ερευνητικό πρωτόκολλο I	σελ. 90
6.2	Ερευνητικό πρωτόκολλο II	σελ. 91
6.3	Ερευνητικό πρωτόκολλο III	σελ. 92
7.0	SUMMARY	σελ. 93
7.1	Study I	σελ. 93
7.2	Study II	σελ. 94
7.3	Study III	σελ. 95
8.0	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 96



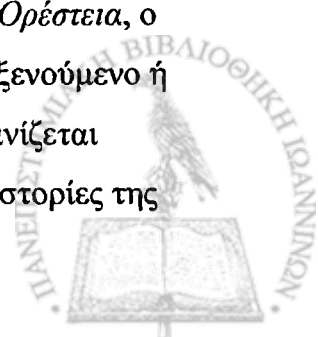
## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.0 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Πρώιμες ιδέες για τον πόνο και τα βάσανα, εκφράζουν μια θεμελιώδη ανάγκη να εξηγήσουμε εκείνες τις εμπειρίες στην ζωή που άλλοτε απλά φαίνονται καταστροφικές.

Οι άνθρωποι σε παλιές εποχές ζούσαν πιο κοντά στις ασθένειες από ότι τώρα. Η πιθανή διάρκεια ζωής ήταν μικρή. Πολλά παιδιά πέθαιναν πριν τα πρώτα τους γενέθλια. Λίγοι ήσαν τελείως ελεύθεροι από αρρώστιες, ακόμα και όταν ζούσαν τελικά. Πολύ απλά, οι ασθένειες, ο πόνος και τα βάσανα δεν μπορούσαν να αγνοηθούν. Λόγω έλλειψης βιολογικής κατανόησης του πόνου και των ασθενειών, οι άνθρωποι αναζητούσαν εξηγήσεις αλλού. Σύγχρονος καθολικός θεολόγος, ο Schillebeeckx, πιστεύει ότι «η ιστορία του πόνου μεταξύ των ανθρώπων και βέβαια και στον κόσμο των ζώων και σε ολόκληρο το σύμπαν, είναι ένα αδιάκοπο και συνέχες θέμα, για κάθε αξία της ζωής, κάθε φιλοσοφίας και κάθε θρησκείας και σήμερα, ακόμη και της επιστήμης και της τεχνολογίας». Παρομοίως ο ιστορικός τέχνης Pollit, θεωρεί την τέχνη και την φιλοσοφία εργαλεία τα οποία οι αρχαίοι Έλληνες χρησιμοποίησαν για να ανακαλύψουν μια τάξη στην «αλυσίδα του πόνου, που προέρχεται από ένα αρχέγονο, χαώδη και κτηνώδη κόσμο αξιών, η οποία βοηθάει την ανθρώπινη κατανόηση, ώστε να αντιμετωπίζει τον πόνο.»

Οι Ελληνικοί μύθοι απεικονίζουν μερικά χαρακτηριστικά των πρώιμων προσπαθειών να αντιμετωπίσουν τον πόνο. Κοινό χαρακτηριστικό σε πολλούς είναι η ιδέα, ότι ο πόνος και τα βάσανα, οι ασθένειες και ο θάνατος φανερώνουν θεϊκή οργή, που εκδηλώνεται στον άνθρωπο, όταν η απληστία, η αλαζονεία και η λαγνεία, τους κάνουν να παραβαίνουν τους θεϊκούς νόμους. Στην *Οδύσσεια*, για παράδειγμα, ο Δίας λέει: «Πω, πω! Πως οι θνητοί τα βάζουν με τους θεούς! όλα τους τα βάσανα προέρχονται από εμάς, λένε. Και τι γίνεται με τα δικά τους ελαττώματα; Η απληστία και η ανοησία διπλασιάζουν τον πόνο ανάμεσα στους ανθρώπους». Στην *Ορέστεια*, ο Αισχύλος γράφει: «κάθε θνητός ο οποίος πρόσβαλε έναν θεό ή έναν φιλοξενούμενο ή στοργικό γονιό, λαμβάνει τον πόνο που του αξίζει». Το θέμα επίσης εμφανίζεται στους μύθους για τον Προμηθέα και την Πανδώρα καθώς και σε πολλές ιστορίες της



Ιουδαϊκής-Χριστιανικής παράδοσης, όπως στον Αδάμ και την Εύα και στα Σόδομα και Γόμορα.

Τέτοιες ιστορίες, εκτός από το να εξηγούν την προέλευση του πόνου, αποδίδουν και κοινωνικές αξίες και δημιουργούν και μεταφέρουν κοινωνικές αξίες. Για παράδειγμα, πολλοί εκθειάζουν τον πόνο ο οποίος προήλθε από μία πράξη που βοήθησε την κοινωνία. Ο Προμηθέας ο οποίος έκλεψε την φωτιά από τους θεούς, για την ανθρωπότητα είναι ένα παράδειγμα. Η *Ορέστεια* είναι ένα άλλο, αρχίζει με τον Αγαμέμνονα θυσιάζοντας την κόρη του πριν φύγει για την Τροία και αποκορυφώνεται στο δώρο της Αθηνάς προς τους πολίτες της Αθήνας, έναν κώδικα νόμου, ο οποίος θα τους οδηγήσει σε μια νέα χρυσή εποχή. Η ιστορία της σταύρωσης μεταφέρει ένα παρόμοιο μήνυμα στην Χριστιανική περίοδο-παράδοση, μιας και εκφράζει την υπόσχεση της σωτηρίας του ανθρώπινου γένους. Αυτές οι ιστορίες περιβάλλουν μερικά είδη πόνου με μεγάλη κοινωνική αξία.

Ιστορίες από την αποκάλυψη διευκρινίζουν μια άλλη εποικοδομητική χρήση του πόνου και της τιμωρίας. Σύμφωνα με αυτήν την παράδοση, στο τέλος του κόσμου, γενεές αγίων θα εγερθούν από τους νεκρούς για να καταστρέψουν τους τυράννους-καταπιεστές και να οδηγήσουν τους εκλεκτούς για να κυριαρχήσουν επί της γης. Ο Coheh, περιγράφοντας την προέλευση αυτής της ιδέας και την σκοπιμότητα της να δημιουργήσει σάλο ή αναστάτωση σε διάφορες εποχές, προτείνει ότι τέτοιες ιστορίες μπορεί να βοηθήσουν ομάδες καταπιεσμένων ανθρώπων να αντέξουν τις αντιξοότητες...<sup>1</sup>



## 1.1 ΠΟΝΟΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Στην σύγχρονη εποχή, ένας κοινός ορισμός του οξέος πόνου είναι «η αναμενόμενη φυσιολογική απάντηση σ' ένα αντιστρεπτό χημικό, θερμικό ή μηχανικό ερέθισμα... συνοδευόμενο από επέμβαση, τραύμα ή οξεία νόσο». Επίσης οι συνήθειες του ασθενούς, τα πιστεύω του και η προσωπικότητά του επηρεάζουν την άμεση αντίληψη του οξέος πόνου.<sup>2, 3, 4</sup> (Σχήμα 1)



Σχήμα 1. Ο πόνος ως βιοψυχολογικό φαινόμενο.

Πριν από 50 χρόνια ο Beecher διαπίστωσε ότι οι στρατιώτες ζητούσαν λιγότερα αναλγητικά από ότι οι χωρικοί με περίπου ίδιους τραυματισμούς. Παρατήρησε επίσης ότι οι πληγωμένοι στρατιώτες περίμεναν με αισιοδοξία την έξοδο τους από το νοσοκομείο ενώ οι χωρικοί σκέφτονταν τις δυσκολίες που θα αντιμετώπιζαν κατά την έξοδο τους και την κοινωνική τους επανένταξη. Ο Beecher έκανε μελέτες με placebo και με αναλγητικά και διαπίστωσε πως η προσωπικότητα και η μόρφωση του ασθενούς διαμορφώνουν την αντίληψη του οξέος πόνου. Όμως πειραματικές κλινικές μελέτες για τον πόνο, μπορεί να παρουσιάσουν αποτελέσματα τα οποία δεν μπορούν να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη, όπου συνυπάρχουν άγχος, διαταραχές του ύπνου και η υποκείμενη νόσος.<sup>2</sup>



### 1.1.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Πίνακας 1. Κατηγορίες πόνου <sup>5</sup>

	Οξύς πόνος	Χρόνιος πόνος	Καρκινικός πόνος
Διάρκεια	Ωρες έως μέρες	Μήνες έως χρόνια	Απρόβλεπτη
Συνοδός παθολογία	Ναι	Συνήθως όχι	Συνήθως ναι
Πρόγνωση	Προβλέψιμη	Απρόβλεπτη	Αυξανόμενος πόνος συνοδευόμενος από το αίσθημα επικείμενου θανάτου
Συνοδά προβλήματα	Συνήθως όχι	Κατάθλιψη, άγχος, δευτερογενή οφέλη	Πολλά, συνήθως φόβος απώλειας του ελέγχου
Αγωγιμότητα νεύρων	Γρήγορη	Αργή	Αργή
Συμμετοχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος	Ναι	Συνήθως όχι	Ναι / όχι
Βιολογικές παράμετροι	Υψηλές	Χαμηλές	Χαμηλές
Κοινωνικές επιπτώσεις	Λίγες	Έκδηλες	Συνήθως έκδηλες
Θεραπεία	Απλά αναλγητικά	Ποικίλλει	ποικίλλει

Κλινικά ο πόνος ταξινομείται σε τρία είδη: σε αυτόματο πόνο, που μπορεί να είναι αμβλύς, καυστικός ή διαξιφιστικός, σε έντονο πόνο σαν απάντηση σε επώδυνα ερεθίσματα (Υπεραλγησία), και σε πόνο που προκαλείται από ερέθισμα που φυσιολογικά δεν θα έπρεπε να προκαλεί πόνο (Αλλοδυνία).<sup>6</sup>

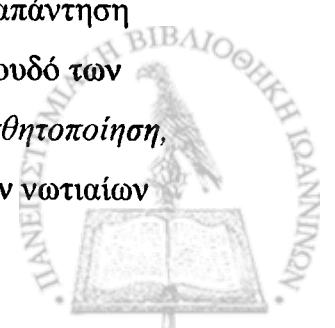


Είναι χρήσιμο να αναλύσουμε τον κλινικό πόνο και σε σχέση με τον ιστό που έχει υποστεί βλάβη. Έτσι μπορούμε να διαχωρίσουμε τον πόνο σε αυτόν της φλεγμονής που συνοδεύεται από ιστική βλάβη, φλεγμονή ή και από τα δύο και στον νευροπαθητικό πόνο που προέρχεται από κάποια βλάβη στο περιφερικό ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Όσον αφορά από άποψη χρονικής διάρκειας, ο πόνος χωρίζεται σε οξύ και σε χρόνιο. Ο οξύς πόνος τυπικά είναι αποτέλεσμα βλάβης των μαλακών ιστών και, αν και μοιράζεται πολλά αισθητικά χαρακτηριστικά με τον χρόνιο πόνο, μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει μια φυσιολογικά χρήσιμη λειτουργία. Αυτή η λειτουργία είναι προστατευτική, όχι με τον ίδιο τρόπο όπως ο αλγαισθητικός πόνος επειδή η ιστική βλάβη έχει ήδη συντελεστεί και επομένως δεν μπορεί να προληφθεί, αλλά με σκοπό την απρόσκοπτη ίαση. Αυτό επιτυγχάνεται κάνοντας την φλεγμονώδη περιοχή και τους γειτονικούς ιστούς υπερευαίσθητους σε όλα τα ερεθίσματα, έτσι ώστε η επαφή με οποιοδήποτε ερέθισμα αποφεύγεται. Αυτό ερμηνεύεται ως ευαισθησία του πάσχοντος ιστού. Κλινικά ο οξύς πόνος εκφράζεται ως απάντηση σε φλεγμονή ή τραύμα και τυπικά εμφανίζεται για παράδειγμα μετεγχειρητικά.

Ο χρόνιος πόνος μπορεί να είναι μια εμμένουσα αισθητική ανωμαλία που παρατηρείται σαν αποτέλεσμα μίας υποκείμενης παθολογικής κατάστασης στην περιφέρεια, όπως είναι η χρόνια φλεγμονή ή μπορεί να είναι αυτόνομος, ανεξάρτητος από ερέθισμα. Στην δεύτερη περίπτωση είναι οι αλλαγές στο νευρικό σύστημα που έχουν προκαλέσει αυτήν την παθολογική κατάσταση και ο πόνος δεν προσφέρει τίποτα στην επιβίωση του ατόμου. Ο χρόνιος πόνος μπορεί να είναι αυτόματος ή προκλητός. Αυτόματος πόνος συμβαίνει σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις του χρόνιου πόνου αλλά είναι ένα μόνο από τα χαρακτηριστικά διαφόρων συνδρόμων όπου οι αισθητικές οδοί από την περιφέρεια στο κεντρικό νευρικό σύστημα διακόπτονται. Προκλητός πόνος προκαλείται από κάποιο ερέθισμα στην περιφέρεια αλλά η απάντηση είναι τυπικά αυξημένη σε ένταση και διάρκεια.<sup>7</sup>

Η περιφερική ιστική βλάβη προκαλεί δύο ειδών μετατροπή στην απάντηση του νευρικού συστήματος: *περιφερική ευαισθητοποίηση*, ελάττωση στην ουδό των αλγαισθητικών κεντρομόλων περιφερικών απολήξεων και *κεντρική ευαισθητοποίηση*, μια εξαρτημένη από την δραστηριότητα αύξηση στην διεγερσιμότητα των ωτιαίων



νευρώνων. Αυτές οι αλλαγές μαζί συνεισφέρουν στην δημιουργία μιας κατάστασης υπερευαισθησίας στον πόνο μετεγχειρητικά, η οποία εκφράζεται σαν μια αύξηση στην απάντηση σε ένα επώδυνο ερέθισμα και μια ελάττωση στην ουδό του πόνου και τα δύο στο σημείο της βλάβης και στους γύρω ιστούς. Η ανακάλυψη ότι αισθητικά σήματα που προέρχονται από την ιστική βλάβη κατά την διάρκεια της επέμβασης μπορεί να πυροδοτήσουν μια πιο παρατεταμένη κατάσταση αυξημένης διεγερσιμότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οδήγησε στην σκέψη ότι πιθανόν περιοχική αναισθησία ή χορήγηση οπιοειδών προεγχειρητικά μπορούν να εμποδίσουν την εμφάνιση του μετεγχειρητικού πόνου διακόπτοντας τις οδούς που οδηγούν σε κεντρική ευαισθητοποίηση.<sup>8</sup>

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο σε μερικές καταστάσεις χρόνιου πόνου, στις οποίες ο πόνος ανακουφίζεται με συμπαθεκτομή, αποκλεισμό συμπαθητικών νεύρων και αδρενεργικούς ανταγωνιστές. Ο μηχανισμός του συμπαθητικού πόνου δεν είναι ξεκάθαρος. Εκφορτίσεις του συμπαθητικού συστήματος μπορούν επίσης να προκαλέσουν πόνο διεγείροντας αλγαισθητικούς υποδοχείς, μηχανοϋποδοχείς ή και τα δύο, ειδικά σε καταστάσεις με κεντρική ευαισθητοποίηση. Έχει αποδειχθεί ότι η νωτιαία αναισθησία μπορεί να εμποδίσει την ευαισθητοποίηση των νευρώνων των οπισθίων κεράτων κατά την διάρκεια αλγαισθητικού ερεθισμού και θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για την πρόληψη υπεραλγητικών καταστάσεων.<sup>9</sup>

Περιφερικοί αποκλεισμοί και διήθηση της τομής με τοπικά αναισθητικά σε συνδυασμό με την γενική αναισθησία έχουν γίνει πολύ δημοφιλή γιατί προσφέρουν διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία. Αυτές οι τεχνικές ελαττώνουν την επίπτωση του πόνου και τις ανάγκες για οπιοειδή διεγχειρητικά. Αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου την άμεση μετεγχειρητική περίοδο έχει σαν αποτέλεσμα την γρήγορη και ομαλή ανάρρωση και την άμεση κινητοποίηση. Η εφαρμογή περιοχικών αποκλεισμών με τοπικά αναισθητικά για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου ελαττώνει επίσης την επίπτωση της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου.<sup>10</sup>

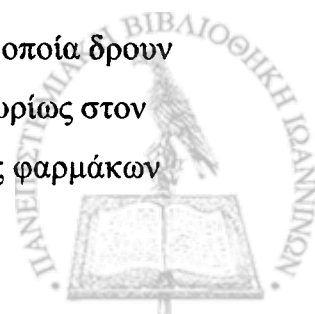
Για παράδειγμα έχει αποδειχθεί ότι παρασπονδυλικός αποκλεισμός προσφέρει καλύτερη αναλγησία τις πρώτες 24 ώρες μετά από επέμβαση στο μαστό σε σχέση με την γενική αναισθησία. Αυτή η αναλγησία μπορεί να διαρκέσει έως και 72 ώρες μετά τον αποκλεισμό.<sup>11</sup>



Όμως φαίνεται ότι η εφαρμογή μιας απλής δόσης τοπικού αναισθητικού σε νεύρα που έχουν υποστεί βλάβη δεν εμποδίζει κλινικά την εμφάνιση του νευροπαθητικού πόνου.<sup>12</sup>

Ο παραδοσιακός διαχωρισμός μεταξύ του οξέος πόνου με την αιφνίδια έναρξη και την μικρή διάρκεια δράσης και του χρόνιου πόνου, ο οποίος επιμένει μετά από κάποια βλάβη, θεωρείται πια αστήριχτος. Έχει αποδειχθεί τώρα πια ότι ο οξύς πόνος ο οποίος συνοδεύεται από μια νέα ιστική βλάβη, μπορεί να διαρκέσει λιγότερο από ένα μήνα, αλλά μερικές φορές και περισσότερο από έξι μήνες. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η νευρωνική έκφραση των νέων γονιδίων - η βάση για την νευρωνική ευαισθητοποίηση και την ανάπλαση—αρχίζει μέσα σε είκοσι λεπτά μετά την ιστική βλάβη. Μια αναδυόμενη κλινική φιλοσοφία επίσης υποστηρίζει ότι ο οξύς πόνος μπορεί γρήγορα να μεταπέσει σε χρόνιο πόνο. Πολύ σχολαστική χορήγηση αναλγησίας για ριζική προστατεκτομή ελαττώνει τις απαιτήσεις σε αναλγητικά και βελτιώνει την κατάσταση του ασθενούς για μήνες μετά. Η ένταση του πόνου του έρπητα ζωστήρα μας επιτρέπει να προβλέψουμε αν θα καταλήξει σε μεθερπητική νευραλγία. Αυτές οι πιλοτικές μελέτες δείχνουν ότι οι βιολογικές και ψυχολογικές αλλαγές που οδηγούν στο χρόνιο πόνο εγκαθίστανται μέσα σε λίγες ώρες από την βλάβη. Ο οξύς πόνος επομένως θα πρέπει να θεωρείται σαν μια αρχική φάση ενός καταρράκτη αντιδράσεων που πυροδοτείται από την ιστική βλάβη. Αυτός ο καταρράκτης έχει την δυνατότητα να εξαπλώνεται σε τόπο και χρόνο, αλλά γενικά οι διεργασίες αυτές κατακαθίζουν σε διάστημα μερικών εβδομάδων. Η απάντηση ενός ατόμου, μήνες μετά την αρχική βλάβη μπορεί να καθορίζεται από τις διεργασίες που συνέβησαν την πρώτη ημέρα.

Οι μέθοδοι για τον έλεγχο του οξέος πόνου έχουν εξελιχθεί και στηρίζονται στην ανακάλυψη ότι πρόωμη αντιμετώπιση του πόνου μπορεί να διαμορφώσει την εξέλιξη του και στην διαπίστωση ότι το αλγαισθητικό ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει σημαντική φυσιολογική απάντηση ακόμη και σε αναισθητοποιημένο ασθενή και στην αποδοχή ότι για πολλούς ασθενείς η ελαχιστοποίηση του πόνου μπορεί να βελτιώσει την κλινική έκβαση. Νέοι τρόποι ελέγχου του πόνου περιλαμβάνουν νέα φάρμακα, νέους τρόπους χορήγησης και φάρμακα τα οποία δρουν μακριά από το σημείο της βλάβης ή σε κεντρικές αλγαισθητικές οδούς, κυρίως στον νωτιαίο μυελό. Επίσης χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο συνδυασμός φαρμάκων





για τον έλεγχο του πόνου. Αυτές οι νέες μέθοδοι επιτρέπουν στους κλινικούς να διαχωρίσουν την ιστική βλάβη από το αλγαισθητικό ερέθισμα και τον καταρράκτη των αντιδράσεων που ακολουθεί. Το 1910, ο χειρουργός George Crile πρότεινε αυτόν τον διαχωρισμό σαν τον πυρήνα της προσέγγισης όσον αφορά την επέμβαση, την αναισθησία και την γρήγορη ανάνηψη του ασθενούς. Πολύ αργότερα το 1990 ο Kehlet ελάττωσε δραματικά τον χρόνο νοσηλείας μετά την επέμβαση, με προεγχειρητικές οδηγίες, ελαχιστοποίηση του διεγχειρητικού stress, άμεση κινητοποίηση και σίτιση του ασθενούς. Πέρα όμως από όλα αυτά δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι, για τον ασθενή και την οικογένειά του η αντιμετώπιση του πόνου *per se* είναι το ζητούμενο εκτός από τα πρόσθετα οφέλη όπως λειτουργικά και οικονομικά.



### 1.1.2 ΠΩΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ Ο ΟΞΥΣ ΠΟΝΟΣ

Οι J-M Besson, Clifford Woolf και Richard Mannion περιέγραψαν την νευροβιολογία του πόνου. Μια σύντομη σύνοψη είναι χρήσιμη εδώ ώστε να διευκρινιστούν οι στόχοι όπου δρουν τα αναλγητικά. Μηχανικό, χημικό ή θερμικό ερέθισμα που απειλεί την ακεραιότητα ενός ιστού, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού της εκφόρτισης των αλγαισθητικών νευρώνων. Οι αλγαισθητικοί νευρώνες με ευρύ φάσμα δυναμικού, εκφορτίζουν ανάλογα με τον λογάριθμο της έντασης του ερεθίσματος. Αλγαισθητικοί νευρώνες με υψηλή ουδό, απαντούν μόνον όταν το ερέθισμα ξεπεράσει αυτήν την συγκεκριμένη ουδό απάντησης. Η καταστροφή των ιστών ενεργοποιεί αλγαισθητικούς υποδοχείς και δίνει έναρξη σε μια τοπική φλεγμονώδη αντίδραση η οποία συντηρείται από πολλούς μεσολαβητές και ανοσοκύτταρα. Αυτοί οι μεσολαβητές ευαισθητοποιούν λειτουργικούς αλγαισθητικούς νευρώνες ή ενεργοποιούν άλλους που είναι σε λανθάνουσα φάση. Η συνεχής απελευθέρωση μεσολαβητών σε χρόνιες νόσους όπως στον καρκίνο, στην αρθρίτιδα ή σε χρόνιες φλεγμονές είναι άλλη μια όψη της σύνδεσης που υπάρχει ανάμεσα στον οξύ και στον χρόνιο πόνο. Ευαισθητοποιημένοι αλγαισθητικοί νευρώνες έχουν αυξημένο ρυθμό βασικής (χωρίς ερέθισμα) εκφόρτισης, χαμηλή ουδό απάντησης στο ερέθισμα πάνω από την οποία ο ρυθμός πυροδότησης αυξάνει, μια υπερβολική αύξηση στον ρυθμό εκφόρτισης με κάθε αύξηση στην ένταση του ερεθίσματος ή έναν συνδυασμό αυτών των μεταβολών. Στο σημείο της βλάβης, μεσολαβητές της φλεγμονής (μονοαμίνες, κυττοκίνες, προστανοειδή, πεπτίδια) νευροδιαβιβαστές και αυξητικοί παράγοντες ευαισθητοποιούν τους αλγαισθητικούς νευρώνες. Αναλγητικά μόρια που έχουν συντεθεί ώστε να δρουν στην περιφέρεια και όχι κεντρικά είναι τώρα σε ευρεία κλινική χρήση, όπως είναι οι τοπικές αναλγητικές κρέμες.

C και A δίνες μεταφέρουν την αλγαισθητική πληροφορία από τα σπλαχνικά και σωματικά σημεία στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Ανιούσες οδοί μεταφέρουν την πληροφορία κεφαλικά σε θαλαμικές, λιμβικές και φλοιϊκές δομές, υπεύθυνες για την απάντηση. Οι Charpman και Garvin επεσήμαναν την σπουδαιότητα αυτών των κεφαλικών δομών όσον αφορά την εμπειρία και την ανάμνηση του πόνου.<sup>2</sup>



Φυσιολογικά όταν οι κεντρομόλες ίνες C και Aδ ενεργοποιούνται από σύντομα, μεγάλης έντασης ερεθίσματα τα οποία προκαλούν μικρή ή και καθόλου ιστική βλάβη τότε προκαλείται πόνος και λειτουργεί σαν φυσιολογικός συναγερμός. Πάντως κατά την φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλείται από ήπια ιστική βλάβη (πχ. μετεγχειρητικός πόνος) κεντρομόλες ίνες ενεργοποιούνται από χαμηλότερης έντασης ερεθίσματα και ο πόνος που προκαλείται διαφέρει σε ποιότητα και μπορεί να είναι πιο επίμονος. Ένας αριθμός από «χειρουργικές» αλλαγές στην λειτουργία των κεντρομόλων νευρώνων και στην κεντρική διεργασία μετάδοσης του αλγαισθητικού σήματος ευθύνονται για αυτό. Αυτά τα γεγονότα μπορεί να θεωρηθούν σαν μια φυσιολογική προστατευτική απάντηση. Το αλγαισθητικό σύστημα επανέρχεται στην φυσιολογική κατάσταση όταν η υποκείμενη βλάβη ιαθεί. Σε χρόνιες καταστάσεις, πάντως μπορεί να υπάρχει αυτόματος πόνος όπως επίσης διαλείπων ή μόνιμος πόνος ο οποίος οφείλεται σε σύνθετες αλλαγές στην μετάδοση του σήματος στην περιφέρεια και κεντρικά.<sup>13</sup> Επομένως οι κύριες διεργασίες που πιστεύεται ότι οδηγούν στον χρόνιο πόνο διαιρούνται σε:

1. περιφερικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε ανώμαλη διέγερση των περιφερικών αλγαισθητικών κεντρομόλων ινών
2. κεντρικοί μηχανισμοί, που οδηγούν σε διευκολυνόμενη μεταβίβαση στα οπίσθια κέρατα και υψηλότερα στην οδό του πόνου.

Οι περιφερικοί μηχανισμοί οι οποίοι προκαλούν έντονη διέγερση των περιφερικών αισθητικών νευρώνων περιλαμβάνουν:

1. την δράση των μεσολαβητών της φλεγμονής και των κυττοκινών στις αλγαισθητικές τελικές νευρικές ίνες και
2. την επίδραση της βλάβης των περιφερικών νευρώνων.

Η διευκόλυνση στα οπίσθια κέρατα συμβαίνει σαν άμεση συνέπεια της αυξημένης εισόδου ερεθισμάτων στις C ίνες. Αυτό το φαινόμενο του «κουρδίσματος» οφείλεται



κατά ένα μέρος στην αλληλεπίδραση των δύο μεσολαβητών που απελευθερώνονται από τις τελικές απολήξεις των C ινών την γλουταμάτη,<sup>14</sup> η οποία δρα στους AMPA (α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλισοξαζόλη) και NMDA (N-Μέθυλο-D-ασπαρτάση) υποδοχείς και η ουσία P, η οποία δρα στους υποδοχείς της νευροκινίνης (NK-1). Πολλά πεπτίδια και μη πεπτίδια που δρουν ως μεσολαβητές πιστεύεται ότι επηρεάζουν την μεταβίβαση στην αλγαισθητική οδό. Τέτοια πεπτίδια είναι το σχετιζόμενο με την καλσιτονίνη πεπτίδιο (CGRP), η σωματοστατίνη, το νευροπεπτίδιο Υ (NPY) και μη πεπτίδια όπως είναι η αδενοσίνη και πολλά αμινοξέα. Συμπεριλαμβάνονται επίσης στους μεταβιβαστές εικοσανοειδή και το οξείδιο του αζώτου.<sup>15</sup>

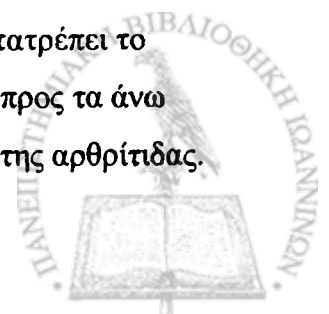
Η ρυθμική άθροιση των αλγαισθητικών ερεθισμάτων θα μπορούσε να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της κεντρικής ευαισθητοποίησης και της υπεραλγησίας. Στα ζώα, η επαναλαμβανόμενη εφαρμογή ενός αλγαισθητικού ερεθίσματος με σταθερή ένταση και σχετικά υψηλή συχνότητα (>0.3 Hz) έχει σαν αποτέλεσμα προοδευτική αύξηση στις απαντήσεις των αλγαισθητικών νευρώνων και αντανακλαστικών στον νωτιαίο μυελό. Κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών, πολλές πειραματικές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το φαινόμενο του «κουρδίσματος» διότι μπορεί να είναι ένα από τα στοιχεία που οδηγούν στην κεντρική ευαισθητοποίηση. Ένα σημαντικό επιχείρημα είναι ότι και το «κούρδισμα» και η κεντρική ευαισθητοποίηση έχουν σχέση με την διέγερση των NMDA υποδοχέων.<sup>16</sup>



### 1.1.3 ΝΕΥΡΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΝΩΤΙΑΙΟ ΜΥΕΛΟ

Ενώ οι ηλεκτροχημικές μετρήσεις των αλλαγών στην νευρωνική απαντητικότητα και μετρήσεις της απελευθέρωσης και της δράσης μερικών νευρομεταβιβαστών μας προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες, όσον αφορά την διεργασία της εισόδου του αλγαισθητικού ερεθίσματος, νέες πληροφορίες είναι διαθέσιμες από μελέτες της έκφρασης γονιδίων στις πρωταρχικές κεντρομόλες νευρικές ίνες και στους νευρώνες του νωτιαίου μυελού σε μοντέλα φλεγμονώδους νόσου. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει ότι τα γονίδια τα οποία κωδικοποιούν την αλληλουχία μερικών πρωτογενών κεντρομόλων νευροπεπτιδίων αποκτούν μια «προς τα άνω ρύθμιση» κατά την διάρκεια περιφερικής φλεγμονής. Δύο παραδείγματα είναι, το γονίδιο της προπροταχυκινίνης, το οποίο κωδικοποιεί την ουσία P, τον σύνδεσμο του ενδογενούς NK<sub>1</sub> υποδοχέα και την νευροκινίνη A, τον σύνδεσμο του ενδογενούς NK<sub>2</sub> υποδοχέα και το γονίδιο που κωδικοποιεί την αλληλουχία για το CGRP. Στα ποντίκια με μονοαρθρίτιδα εμφανίζονται προς τα άνω ρύθμιση και τα δύο αυτά γονίδια σε χρονικό διάστημα 2-3 εβδομάδων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, μια αύξηση στην ποσότητα αυτών των πεπτιδίων στα γάγγλια των οπισθίων κεράτων και τελικά, αύξηση της απελευθέρωσης μέσα στο νωτιαίο μυελό, αν και αυτό δεν έχει μετρηθεί σε αυτό το μοντέλο της αρθρίτιδας. Αυτό δεν συμβαίνει πάντως, για δυο άλλα συστήματα νευρομεταβιβαστών, των ενδογενών οπιοειδών και το σύστημα των εικοσανοειδών στους ενδογενείς νευρώνες του νωτιαίου μυελού.

Στο ίδιο μοντέλο φλεγμονής, το γονίδιο της προπροδουνορφίνης και σε μικρότερη έκταση της προπροεγκεφαλίνης υφίσταται προς τα άνω ρύθμιση στον νωτιαίο μυελό αλλά με διαφορετική χρονική πορεία από αυτήν που παρατηρείται στα γονίδια των πρωτογενών κεντρομόλων νευροπεπτιδίων. Σε αυτήν την περίπτωση παρατηρήθηκε γρήγορη (3-4 ώρες) επαγωγή του γονιδίου της προπροδουνορφίνης όπως αυτή μετρήθηκε με την σύνθεση του mRNA αλλά αυτή η αύξηση στην σύνθεση της δουνορφίνης (1-8) δεν συνέβη για 2-5 ημέρες, που είναι σημαντική καθυστέρηση σε σχέση με την χρονική πορεία της σύνθεσης της ουσίας P. Το γονίδιο της κυκλοοξυγενάσης (cox)-2, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη που μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ σε πρόδρομο της προσταγλανδίνης PGH<sub>2</sub>, υφίσταται προς τα άνω ρύθμιση αλλά μόνο άμεσα, τις πρώτες 24-48 ώρες μετά την εμφάνιση της αρθρίτιδας.



Οι προσταγλανδίνες, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην νωτιαία αλγαισθητική διεργασία, φαίνεται ότι έχουν κάποιο ρόλο σαν νευρομεταβιβαστές ή σαν νευρορυθμιστές μόνο κατά την διάρκεια κάποιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου.

Είναι προφανές ότι ακόμα έχουμε πολλά να μάθουμε, για αυτές τις αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων στον νωτιαίο μυελό και πως αυτά επάγονται, για τον ρόλο των πρώιμων γονιδίων όπως είναι το *c-fos* και το *c-jun* και γιατί αυτά εμφανίζονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Μόνο κατανοώντας την χρονική στιγμή της επαγωγής και τον ακριβή ρόλο και των διεγερτικών και των ανασταλτικών στοιχείων στο αλγαισθητικό σύστημα θα μπορούσαμε να έχουμε πιο ξεκάθαρη άποψη για την σύνθετη διεργασία του πόνου. Μια ελπίδα είναι ότι, η καλύτερη κατανόηση των ρόλων αυτών των συστημάτων των νευρομεταβιβαστών σε διαφορετικά στάδια της φλεγμονής μπορεί να βοηθήσει ώστε να εντοπιστούν νέοι θεραπευτικοί στόχοι καθώς και η κατάλληλη στιγμή της χορήγησης των αναλγητικών φαρμάκων.<sup>17</sup>

Αισθητικά ερεθίσματα, κυρίως αλγαισθητικά, προκαλούν αυξημένη έκφραση του *c-fos* γονιδίου, στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού των θηλαστικών.<sup>18</sup> Από μια μελέτη σε πειραματόζωα, οι Sun και συν. έδειξαν ότι το αλοθάνιο ή/και το πρωτοξειδίο του αζώτου απέτυχαν να καταστείλουν την προκαλούμενη από τον πόνο έκφραση του γονιδίου *c-fos* ενώ η φαιντανύλη προκάλεσε μια 50% ελάττωση στο *c-fos*. Σε συνοδευτικό άρθρο, οι Munglani και συν. δίνουν έμφαση στο γεγονός ότι η αναισθησία που βασίζεται μόνο σε πρωτοξειδίο του αζώτου / πτητικό, αφήνει τον νωτιαίο μυελό «απροστάτευτο» απέναντι σε επώδυνα ερεθίσματα παρά την φαινομενικά επαρκή πρόληψη της απάντησης στα ερεθίσματα. Αν και η κλινική χρησιμότητα και η μεθοδολογία της πρώιμης (preemptive) χορήγησης αναλγητικών συνεχίζει να αμφισβητείται, ίσως η ιδέα της πρόληψης της «ευαισθητοποίησης» θα μπορούσε να είναι ένας στόχος για την περιεγχειρητική αναισθησία όπως είναι η αμνησία, η αναλγησία και η αναστολή των αντανεκλαστικών.<sup>19</sup>



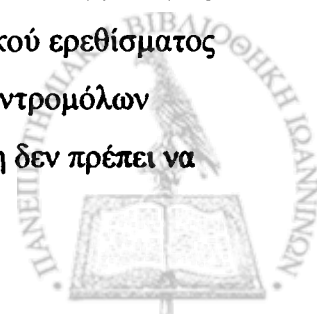
#### 1.1.4 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Η καθοριστική ιδιότητα ενός αναλγητικού παράγοντα είναι η ικανότητα του να προκαλεί αμνησία στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού δηλ. να επαναφέρει τα οπίσθια κέρατα από μια διεγερμένη κατάσταση λόγω βλάβης, στην προηγούμενη βασική κατάσταση. Ο στρατηγός Patton, σύγχρονος του Beecher και έξυπνος παρατηρητής του πόνου στο πεδίο της μάχης είπε: «Ο πόνος είναι σαν κάθε εχθρό. Κινήσου και ο εχθρός δεν θα μπορεί να σε πιάσει. Το ίδιο με τον πόνο, όσο πιο γρήγορα τον αποχωριστείς, τόσο πιο γρήγορα θα τον οδηγήσεις έξω από το σύστημα σου. Εάν κάτσεις πολύ, μετά θα είσαι ανίκανος να κινηθείς».<sup>2</sup>

Το βασικό “menu” των αναλγητικών περιλαμβάνει τα γνωστά σε όλους μας ΜΣΑΦ και την ακεταμινοφαίνη, τα οπιοειδή, τα τοπικά αναισθητικά καθώς και τους αδρενεργικούς αγωνιστές όπως η κλονιδίνη και η δεξμετομιδίνη.<sup>20</sup>

Δεν θα αναφερθούμε σε αυτά, αλλά θα κάνουμε μια σύντομη αναδρομή στις προσπάθειες που έχουν γίνει την τελευταία δεκαετία να βρεθούν νέοι τρόποι αναλγησίας.

Ο πόνος που οφείλεται σε οξεία ή χρόνια βλάβη νεύρων είναι δύσκολος στην αντιμετώπιση του και συχνά είναι ανθεκτικός στα συμβατικά αναλγητικά. Κοινά σύνδρομα πόνου που οφείλονται σε περιφερική νευρική βλάβη είναι η μετατραυματική νευραλγία, ο πόνος του «μέλους-φάντασμα», η ισχαιμική νευροπάθεια και η νευροπάθεια μετά από ακτινοβολία. Η χρήση παραγόντων οι οποίοι είναι γνωστό ότι προκαλούν αποκλεισμό των διαύλων του νατρίου (λιδοκαΐνη, μεξιλετίνη και καρβαμαζεπίνη) είναι μια σχετικά νέα θεραπευτική προσέγγιση και αντιμετωπίζει με επιτυχία τον νευροπαθητικό πόνο. Οι Tanelian και συν. το 1991 ανέφεραν 4 περιστατικά χρόνιου νευροπαθητικού πόνου που ανταποκρίθηκε στην λιδοκαΐνη, μεξιλετίνη και καρβαμαζεπίνη.<sup>21</sup> Ένα χρόνο αργότερα οι Chabal και συν χορήγησαν μεξιλετίνη με επιτυχία, σε χρόνιο νευροπαθητικό πόνο ανθεκτικό σε άλλες θεραπευτικές μεθόδους Δεν είναι ξεκάθαρο πως τα τοπικά αναισθητικά όπως πχ. η λιδοκαΐνη, προκαλούν αναλγησία σε καταστάσεις χρόνιου πόνου. Ο μηχανισμός δράσης μπορεί να περιλαμβάνει ρύθμιση της εισόδου του αλγαισθητικού ερεθίσματος στο επίπεδο του κεντρικού νευρικού συστήματος ή καταστολή των κεντρομόλων εκφορτίσεων στην περιφέρεια, στα νεύρα ή στους υποδοχείς. Η δράση δεν πρέπει να



οφείλεται σε απλή διακοπή της αγωγιμότητας, επειδή τα τοπικά αναισθητικά δεν προκαλούν αποκλεισμό της νευρικής αγωγιμότητας όταν χορηγούνται ενδοφλέβια σε κλινικά ασφαλείς δόσεις.

Εργαστηριακά έχει προταθεί για τα αντιαρρυθμικά και τα τοπικά αναισθητικά ότι υπάρχει κάποια θέση δράσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα.<sup>22, 23</sup>

Το 1995 ο Anand μελετά τον αυξητικό παράγοντα των νευρών (NFG, nerve growth factor) και την σχέση που μπορεί να έχει με τον πόνο και αναφέρει ότι, πιθανόν ο NFG να ρυθμίζει την αίσθηση του πόνου στον άνθρωπο. Ο NFG αυξάνεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Ο NFG μπορεί να προκαλεί υπεραλγησία μέσω περιφερικής και κεντρικής δράσης. Σε τέτοιες καταστάσεις αντί-NFG θεραπεία μπορεί να ελαττώσει την υπεραλγησία. Πάντως, ο παράγοντας NFG, μπορεί να παίζει έναν διαφορετικό ρόλο στην ανάπτυξη του χρόνιου πόνου. Έτσι χορήγηση φαρμάκων που δρουν στον NFG στον κατάλληλο χρόνο, δόση και οδό, μπορεί να προσφέρει προφύλαξη και θεραπεία για τον χρόνιο πόνο.<sup>24</sup>

Τα περασμένα χρόνια αποδείχτηκε ότι η βλάβη των περιφερικών ιστών μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιεγερσιμότητα των νευρώνων ευρέως φάσματος δυναμικού στα οπίσθια κέρατα. Όπως αναφέρθηκε, παρατεταμένη δραστηριότητα των C-κεντρομόλων ινών προκαλεί «κούρδισμα», μια κατάσταση η οποία έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση του δεκτικού πεδίου και υπερβολική απάντηση των νευρώνων ευρέως φάσματος δυναμικού στα ερεθίσματα. Το «κούρδισμα» μπορεί να αυξήσει τις απαντήσεις των νευρώνων των οπισθίων κεράτων πάνω από 20 φορές σε διάρκεια και μέγεθος. Αυτή η κατάσταση υπερδιεγερσιμότητας μπορεί να συνεχίζεται ακόμα και όταν το ερέθισμα έχει σταματήσει. Η κεντρική ευαισθητοποίηση εκφράζεται κλινικά ως αλλοδυνία και υπεραλγησία. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι υποδοχείς NMDA παίζουν σημαντικό ρόλο στο «κούρδισμα» και στην νωτιαία υπερευαισθησία. Το 1997 οι IckjZr και συν., σε μελέτες και στα ζώα και στους ανθρώπους έχουν δείξει ότι οι NMDA ανταγωνιστές μπορούν να ελαττώσουν την νωτιαία υπερδιεγερσιμότητα. Έτσι οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, κεταμίνη και δεξτρομεθορφάνη αποκτούν νέο ενδιαφέρον. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η δεξτρομεθορφάνη ελαττώνει την αλγαισθητική απάντηση των οπισθίων κεράτων μέσω των NMDA υποδοχέων και σε μία κλινική μελέτη έχει παρατηρηθεί ελάττωση του «κουρδίσματος». Έχει αναφερθεί ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δεξτρομεθορφάνης είναι σπάνιες και συνήθως ασήμαντες.<sup>25</sup>





Οι Wong και συν. μελέτησαν την δράση της δεξτρομεθορφάνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή για καρκίνο του μαστού και βρήκαν ότι η ενδομυϊκή χορήγηση της, πριν την χειρουργική τομή είχε σαν αποτέλεσμα χαμηλότερη κατανάλωση μεπεριδίνης μετεγχειρητικά, μεγαλύτερο χρόνο για την χορήγηση της πρώτης αναλγησίας και πιο γρήγορη κινητοποίηση των ασθενών.<sup>26</sup>

Το 1998 οι Tsai και συν. μελετούν την δράση της λιδοκαΐνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα τοπικά αναισθητικά δρουν και στο περιφερικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Στην περιφέρεια τα τοπικά αναισθητικά ελαττώνουν την απελευθέρωση των μεσολαβητών της φλεγμονής, αναστέλλουν την μετανάστευση των λευκοκυττάρων και καταστέλλουν την εξαγγείωση των αλβουμινών. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τα τοπικά αναισθητικά διακόπτουν την νευρωνική δραστηριότητα στο επίπεδο των οπισθίων κεράτων και έτσι μεταβάλλουν την απελευθέρωση των διεγερτικών μεταβιβαστών. Πάντως ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της λιδοκαΐνης όταν χορηγείται συστηματικά παραμένει αδιευκρίνιστος. Διάφορες έρευνες προτείνουν ότι η δράση της λιδοκαΐνης όταν χορηγείται συστηματικά είναι κυρίως κεντρική όπως αναφέρθηκε.<sup>27</sup>

Την ίδια χρονιά οι Abdí και συν. μελετούν την αντι-αλλοδυνική δράση της αμιτρυπτιλίνης, γκαμπαπεντίνης και λιδοκαΐνης σε πειραματόζωα με νευροπαθητικό πόνο. Βρέθηκε ότι η συστηματική χορήγηση αυτών των φαρμάκων είχε αντι-αλλοδυνική δράση στα ποντίκια, και αυτό ενισχύει την κλινική τους χρήση σε ασθενείς με νευροπαθητικά σύνδρομα. Αυτή η μελέτη προτείνει ότι οι θέσεις δράσης για την γκαμπαπεντίνη είναι κεντρική, για την λιδοκαΐνη περιφερική και για την αμιτρυπτιλίνη είναι και κεντρική και περιφερική.<sup>28</sup> Οι Hirota και συν. πρότειναν και μία απευθείας δράση των τοπικών αναισθητικών στους υποδοχείς των οποιειδών.<sup>29</sup>

Οι Sang και συν σε μελέτη που έγινε το 1998, σε 25 υγιείς εθελοντές αναφέρουν ότι αποκλεισμός των AMPA-KA υποδοχέων ελαττώνει την νωτιαία ευαισθητοποίηση. Η χαμηλή επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, σε δραστικές δόσεις του ανταγωνιστή LY293558 δείχνει ότι αυτή η ομάδα φαρμάκων μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη σε κλινικές καταστάσεις πόνου.<sup>30</sup>

Η κεταμίνη είναι ένας ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων και σε πειραματικές μελέτες έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της



δευτεροπαθούς υπεραλγησίας στον άνθρωπο. Επιπρόσθετα η κεταμίνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε δύσκολες καταστάσεις πόνου και πιθανόν να ελαττώνει τον πόνο που προκαλείται από το φαινόμενο του «κουρδίσματος». Είναι ξεκάθαρο ότι η δράση της κεταμίνης οφείλεται στον μη-συναγωνιστικό ανταγωνισμό στο σύμπλεγμα των NMDA-υποδοχέων. Όμως έχει προταθεί ότι μέρος της δράσης της κεταμίνης μπορεί να είναι μέσω των υποδοχέων των οπιοειδών. Αλληλεπίδραση της κεταμίνης με τους υποδοχείς των οπιοειδών έχει περιγραφεί στα ποντίκια. Επίσης στα ποντίκια, η αναλγητική δράση της κεταμίνης έχει ανταγωνιστεί από την ναλοξόνη. Έχει προταθεί ότι η κεταμίνη δρα εν μέρει σαν αγωνιστής στους κ-υποδοχείς των οπιοειδών και σε αυτό οφείλεται η ψυχομιμητική δράση της κεταμίνης. Άλλες έρευνες έδειξαν ότι η κεταμίνη δρα στους μ-υποδοχείς. Από την άλλη μεριά, άλλες μελέτες απέτυχαν να δείξουν κάποια δράση της κεταμίνης στους υποδοχείς των οπιοειδών.<sup>31</sup>

Χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η θωρακοτομή, η μαστεκτομή και ο ακρωτηριασμός άκρου, συχνά συνοδεύονται από χρόνιο αυτόματο πόνο και αλλοδυνία, υπεραλγησία και πόνο σαν «κούρδισμα». Έχει αναφερθεί ότι το 70-85% των ασθενών που έχουν υποστεί ακρωτηριασμούς υποφέρουν από τον πόνο «μέλους φάντασμα» και από πόνο στο κολόβωμα υποφέρουν το 5-10% των ασθενών. Κλινική εξέταση του κολοβώματος έχει δείξει ανώμαλη αισθητικότητα στο 50% των ασθενών. Είναι τώρα προφανές ότι μετά από εκτομή νεύρου, αναπτύσσεται αυτόματη δραστηριότητα στο σημείο της βλάβης και στα κύτταρα των γαγγλίων των οπισθίων ριζών. Αυτές οι αλλαγές μεταπηδούν πιο κεντρικά και οδηγούν σε κεντρική ευαισθητοποίηση. Προηγουμένως αναφέρθηκε η χρήση των NMDA ανταγωνιστών, κεταμίνη και δεξτρομεθορφάνη, σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο. Η μεμαντίνη, ένα παράγωγο της αμανταδίνης χρησιμοποιείται από το 1978 για την θεραπεία της νόσου του Parkinson και την σπαστικότητα. Η μεμαντίνη συνδέεται μη συναγωνιστικά με τους NMDA υποδοχείς. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μεμαντίνη έχει αντιαλγαισθητικές ιδιότητες και εμποδίζει την ανάπτυξη της υπεραλγησίας.<sup>32</sup>



## 1.2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΑΣΤΕΚΤΟΜΗ

Η νεύρωση του μαστού και των γύρω ιστών είναι περίπλοκη γιατί σχετίζεται με το βραχιόνιο πλέγμα. Το μακρύ θωρακικό νεύρο εξορμάται από τις αυχενικές ρίζες A5,6,7 και νευρώνει τον πρόσθιο οδοντωτό μυ. Το θωρακορραχιαίο νεύρο από το A6 νευρώνει τον πλατύ ραχιαίο μυ. Βλάβη σε κάποιο από αυτά τα νεύρα μπορεί να είναι αποτέλεσμα έλξης από τα άγκιστρα κατά την διάρκεια τροποποιημένης ριζικής μαστεκτομής. Ο μείζων και ο ελάσσων θωρακικός μυς νευρώνονται από το έξω και το έσω θωρακικό νεύρο αντίστοιχα. Αυτά τα νεύρα εξορμώνται από τις ρίζες A<sub>5,6,7</sub> και A<sub>8</sub>Θ<sub>1</sub> αντίστοιχα του βραχιονίου πλέγματος. Η νεύρωση του δέρματος του μαστού προέρχεται από το τρίτο έως το έκτο μεσοπλευρίο νεύρο. Το πρόσθιο άκρο αυτών των νεύρων εμφανίζεται επιφανειακά ως πρόσθιο δερματικό νεύρο και περνώντας διαμέσου του στερνικού μεσοπλευρίου διαστήματος διατιτραίνει τον μυ και χωρίζεται σε βραχείς έσω δερματικούς κλάδους. Αυτοί οι κλάδοι πορεύονται προς την μέση γραμμή του σώματος και όπου μεγαλύτεροι έξω κλάδοι εκτείνονται έως την γραμμή της θηλής του μαστού. Αυτοί οι κλάδοι νευρώνουν το έσω μισό του μαστού και ονομάζονται έσω μαστικοί κλάδοι. Κάθε μεσοπλευρίο νεύρο μετά το δεύτερο επίσης δίνει τα έξω δερματικά νεύρα. Το μεσοπλευροβραχιόνιο νεύρο είναι ο ισοδύναμος κλάδος του δεύτερου μεσοπλευρίου νεύρου. Οι έξω κλάδοι χωρίζονται σε πρόσθιους και οπίσθιους και νευρώνουν το υπόλοιπο του μαστού. Όσον αφορά τον πόνο σε σχέση με τον μαστό, μία στις οκτώ γυναίκες θα εμφανίσει καρκίνο του μαστού. Εάν δεν υπάρχουν μεταστάσεις, ένα μικρό ποσοστό (~6%) από αυτές τις γυναίκες θα παρουσιαστεί με πόνο στο μαστό σαν πρώτο σύμπτωμα. Εάν υπάρχουν μεταστάσεις στα οστά και στα μαλακά μόρια η επίπτωση του πόνου στα σημεία των μεταστάσεων είναι 100%. Από αυτές τις γυναίκες που έχουν διαγνωστεί ότι έχουν καρκίνο του μαστού, περίπου 60% θα υποβληθεί σε μαστεκτομή. Αν και η θεραπεία της νόσου είναι το πιο σημαντικό για αυτές τις γυναίκες, μερικές από αυτές μετά την επέμβαση ταλαιπωρούνται από το PMS (σύνδρομο μετά μαστεκτομή). Τέσσερις έως 14% των γυναικών υποφέρουν από πόνο μετά την μαστεκτομή, αν και το ποσοστό αυτό μπορεί να φτάσει στο 31%. Αυτό δείχνει ότι υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός γυναικών ο οποίος υποφέρει από πόνο στο μαστό μετά την επέμβαση.



Ο πόνος μετά την μαστεκτομή είναι ένα σύνθετο πρόβλημα που εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Η ασθενής πρέπει να ανανήψει από μια ακρωτηριαστική επέμβαση, με όλες τις επιπτώσεις που συνεπάγεται αυτό, πρέπει να συνηθίσει την καινούρια εικόνα του σώματος της και συγχρόνως πρέπει να βρει την ψυχική δύναμη να πολεμήσει τον καρκίνο. Τα αίτια του πόνου που ακολουθεί την επέμβαση του μαστού μπορεί να οφείλονται είτε σε ιστική βλάβη είτε σε βλάβη των νεύρων. Ένα προφανές αίτιο του πόνου ξεκινά από τα προβλήματα που προέρχονται από την επέμβαση λόγω της ιστικής βλάβης. Βλάβη του βραχιονίου πλέγματος μπορεί να προκληθεί από τα άγκιστρα, κατά την διάρκεια της λεμφαδενικής κένωσης της μασχάλης. Τραυματισμός των νεύρων μπορεί να προκαλέσει νευροπαθητικό πόνο ο οποίος περιγράφεται από τις ασθενείς σαν διαξιφιστικός, κνησμώδης, καυστικός και επιτείνεται με την δραστηριότητα.<sup>33, 8</sup>

Το 1999 οι Stoper και συν. μελετούν την δράση της λιδοκαΐνης μετά από συστηματική χορήγηση, στον νευροπαθητικό πόνο μετά από μαστεκτομή. Αναφέρουν ότι το σύνδρομο του πόνου μετά από μαστεκτομή είναι μια διαταραχή που έπηρεάζει το 4-13% των ασθενών που υποβάλλονται σε μαστεκτομή και σχετίζεται κυρίως με βλάβη του μεσοπλευροβραχιονίου νεύρου που οδηγεί σε δημιουργία νευρώματος. Το νευρώμα μπορεί να εμφανίζει αυτόματη δραστηριότητα και αυξάνει την ευαισθησία σε χημικά και μηχανικά ερεθίσματα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης μπορεί να ελαττώσει τον νευροπαθητικό πόνο μετά από μαστεκτομή, που είναι ανθεκτικός σε συμβατικές θεραπείες.<sup>34</sup>

Επομένως μια χειρουργική επέμβαση μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια πόνο. Ανάλυση των προβλέψιμων και παθολογικών παραγόντων είναι σημαντική για να αναπτυχθούν στρατηγικές ώστε να εμποδίσουν την εμφάνιση αυτού του προβλήματος. Επιπρόσθετα η παρακολούθηση της φυσικής εξέλιξης των ασθενών με ή χωρίς μόνιμο πόνο μετά από την επέμβαση μας δίνει την ευκαιρία να κατανοήσουμε την φυσιολογία και την ψυχολογία του χρόνιου πόνου.

Συμπερασματικά σε ιδανικές καταστάσεις οι μελέτες του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου θα έπρεπε να περιλαμβάνουν:



- 1) Επαρκή προεγχειρητικά δεδομένα (καθορισμός του πόνου, φυσιολογικοί και ψυχολογικοί παράγοντες που καθιστούν τον ασθενή υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιου πόνου).
- 2) Λεπτομερείς περιγραφές της χειρουργικής επέμβασης (εντόπιση και μέγεθος τομής χειρισμοί νεύρων και μυών)
- 3) Ένταση και χαρακτηριστικά του οξέος μετεγχειρητικού πόνου και η αντιμετώπιση του και
- 4) Επανεκτίμηση σε μεσοδιαστήματα για ένα χρόνο ίσως και περισσότερο.<sup>35</sup>

### 1.3 ΟΝΤΑΝΣΕΤΡΟΝΗ

Η υδροχλωρική Οντανσετρόνη ανταγωνίζεται την δράση της σεροτονίνης στους υποδοχείς της 5-υδροξυτρυπταμίνης 3. Η σεροτονίνη απελευθερώνεται από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα στο λεπτό έντερο, διεγείρει τις πνευμονογαστρικές ίνες μέσω των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων και προκαλεί το αντανακλαστικό του εμέτου.<sup>36</sup>

#### 1.3.1 5-HT: ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ

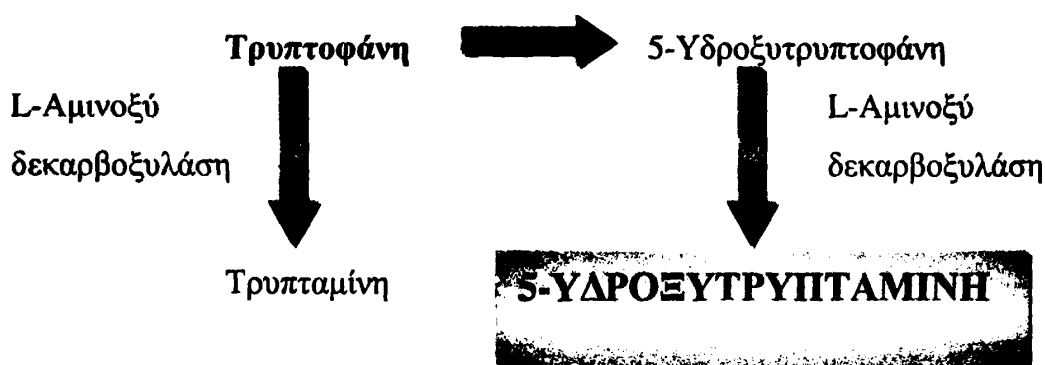
Εδώ και έναν αιώνα ήταν γνωστό ότι υπήρχε μια ουσία στο αίμα που είχε πηξίει, η οποία περιείχε έναν άγνωστο παράγοντα με αγγειοσυσπαστική δραστηριότητα. Αυτή η ουσία με τις αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες βρέθηκε ότι απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια τα οποία αποδομούνται κατά την πηκτική διεργασία. Το 1948 η άγνωστη ουσία απομονώθηκε στην καθαρή της μορφή και την επόμενη χρονιά ονομάστηκε 5-HT.(5-υδροξυτρυπταμίνη). Η 5-HT βρέθηκε στους παρακάτω ιστούς:

1. Έντερο. Περίπου 90% (10mg) βρίσκεται στα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα στον γαστρεντερικό σωλήνα, το υπόλοιπο 10% της 5-HT βρίσκεται στο μυεντερικό πλέγμα όπου είναι πιθανόν ότι έχει δράση διεγερτικού νευρομεταβιβαστή ο οποίος προάγει την κινητικότητα του γαστρεντερικού.
2. Αίμα. Η 5HT υπάρχει σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα αιμοπετάλια, τα οποία την παίρνουν από το πλάσμα. Τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν 5-HT όταν συσσωρεύονται στο σημείο της τοιχωματικής βλάβης του αγγείου (αντίδραση απελευθέρωσης των αιμοπεταλίων). Η δράση της σε αυτό το σημείο είναι περισσότερο συμπληρωματική της θρομβοξάνης A<sub>2</sub>, ένα παράγωγο της κυκλοοξυγενάσης με αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες η οποία απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια κατά την διάρκεια της αρχικής φάσης της τοιχωματικής αγγειακής βλάβης.
3. Κεντρικό νευρικό σύστημα. Η 5-HT βρίσκεται επίσης στον εγκέφαλο όπου συγκεντρώνεται κυρίως στον μεσεγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό.



### 1.3.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ 5-HT

Η 5-HT συντίθεται από το αμινοξύ τρυπτοφάνη το οποίο προέρχεται από τις τροφές: περίπου το 1% της προσληφθείσας τρυπτοφάνης μετατρέπεται σε 5-HT (Σχήμα 2). Η μετατροπή της τρυπτοφάνης σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη ρυθμίζεται από την υδροξυλάση της τρυπτοφάνης, ένα ένζυμο το οποίο βρίσκεται στα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα του λεπτού εντέρου, αλλά όχι στα αιμοπετάλια.



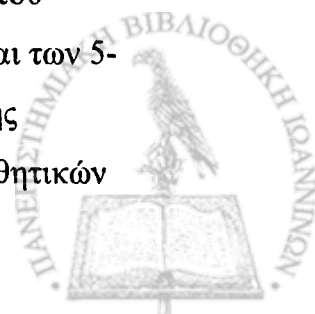
Σχήμα 2. Σύνθεση της 5-Υδροξυτρυπταμίνης.

### 1.3.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ 5-HT

Η αποδόμηση της 5HT γίνεται κυρίως με οξειδωτική απαμίνωση έχοντας σαν αποτέλεσμα την παραγωγή μίας αλδεϋδης και τελικά ενός οξέος.<sup>37</sup>

### 1.3.4 ΑΛΓΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ 5-HT.

Πρόσφατα πολλές αναφορές έχουν προτείνει ότι οι υποδοχείς της 5HT παίζουν σημαντικό ρόλο σε κυκλοφορικές διαταραχές και σε σύνδρομο πόνου.<sup>38</sup> Συνεπώς έχουν γίνει πολλές προτάσεις όσον αφορά τις θεραπευτικές εφαρμογές φαρμάκων τα οποία είναι ανταγωνιστές των προσφάτως κλωνοποιημένων υποδοχέων της σεροτονίνης. Το εύρος των πιθανών θεραπευτικών εφαρμογών αυτών των συμπλεγμάτων είναι αχανές, αν και οι κλινικές εφαρμογές τους περιορίζονται στην αντιεμετική τους δράση. Τα φάρμακα αυτά δείχνουν να υπόσχονται πολλά, γιατί στερούνται παρενεργειών. Πολλές προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων μπορεί να έχουν θέση στη θεραπεία πολλών διαταραχών και ιδιαίτερα στις ψυχιατρικές διαταραχές. Ο 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέας έχει πια αποδειχθεί ότι είναι ρυθμιστής της νευρικής λειτουργίας. Οι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς σχηματίζουν μια πύλη στην μεμβράνη η οποία επιτρέπει την διόδο μονοπολικών κατιόντων όπως το Νάτριο και το Κάλιο, αλλά αποκλείει τα ανιόντα. Έχει προταθεί ότι υπάρχουν τρεις τύποι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων. Τα τρέχοντα δεδομένα δείχνουν ότι αυτοί οι υποδοχείς έχουν την χαρακτηριστική πενταμερή δομή των ιοντικών διαύλων. Έχουν βρεθεί πολλά φαρμακευτικά συμπλέγματα τα οποία είναι ειδικοί ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων τα οποία περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η ικανότητα του 5-HT<sub>3</sub> αγωνιστού 2-μέθυλο-σεροτονίνη να μιμείται και των ανταγωνιστών τροπισεντρόνη και βεμεσεντρόνη να αναστέλλουν τις περιφερικές δράσεις της σεροτονίνης και την αλγαισθητική δράση, δείχνουν ότι οι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς παίζουν κάποιο ρόλο στην αίσθηση του πόνου. Η αλγαισθητική απάντηση στην ενδοφλέβια χορήγηση σεροτονίνης μπορεί να καθοριστεί από την σύγχρονη ενεργοποίηση των 5-HT<sub>2</sub> και των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων που βρίσκονται στις κεντρομόλες ίνες του πνευμονογαστρικού οι οποίες είναι ευαίσθητες στην καψαϊσίνη. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι μερικοί ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων αναστέλλουν την χημικά προκαλούμενη αγωνία, αποτέλεσμα το οποίο πρέπει να οφείλεται σε περιφερική δράση και όχι σε κεντρική. Υπάρχουν αποδείξεις ότι η σεροτονίνη παίζει κάποιο ρόλο στην ρύθμιση του καρδιολογικού πόνου, και έχει προταθεί ότι ο ανταγωνισμός των 5-HT<sub>2</sub> και των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα πιο δραστική θεραπεία της στηθάγχης και πιθανόν και άλλων περιφερικών σεροτονινεργικών αλγαισθητικών





απαντήσεων. Η διέγερση των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων από 2-μεθυλ-σεροτονίνη σταματά το γρατσούνισμα και το δάγκωμα που προκαλείται από την έγχυση ουσίας P και N-μέθυλο-D-ασπαρτάση (NMDA) ενδορραχιαία σε ποντίκια. Αυτή η αντιαλγαισθητική δράση που μπλοκάρεται από τους 5-HT<sub>3</sub> ανταγωνιστές ζακοπρίδη και τροπισεντρόνη και από τους A και B ανταγωνιστές του αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), οδηγεί στην υπόθεση ότι η διέγερση των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων στον νωτιαίο μυελό έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση γ-αμινοβουτυρικού οξέος το οποίο μπορεί να αναστέλλει την μεταφορά του αλγαισθητικού ερεθίσματος σε μετασυναπτικές θέσεις. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι υπερευαισθησία στους αγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων δεν έχει παρατηρηθεί μετά από σεροτονινεργική απονεύρωση με ενδορραχιαία έγχυση 5,7-διυδροξυ-τροπταμίνης. Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με την δαπίστωση ότι αυτοί οι υποδοχείς εντοπίζονται στις τελικές απολήξεις των πρωταρχικών κεντρομόλων ινών και οι οποίες ελαττώνονται μετά από ριζοτομή. Έχει προταθεί ότι αποτελέσματα σαν αυτά μπορεί να οδηγήσουν στην δημιουργία νέων αναλγητικών συμπλεγμάτων μη οπιούχων και μη εθιστικών. Επιπρόσθετα, οι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς έχουν τώρα πια σαφώς εντοπιστεί στο γαστρεντερικό σύστημα και φαίνεται πιθανόν ότι αυτές οι θέσεις παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση και στην μεσολάβηση των αντανεκλαστικών που καθορίζουν την κίνηση του εντέρου. Κλινικές μελέτες έχουν αποδώσει μερικά θετικά αποτελέσματα όσον αφορά αυτό το θέμα. Οι Prior και Read βρήκαν ότι η οντανσετρόνη αύξησε την ουδό της αίσθησης του πόνου ύστερα από διάταση του ορθού σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και για την γρανισετρόνη. Η οντανσετρόνη έχει όμως αναφερθεί ότι έχει μικτή δραστικότητα στο σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου σε άλλες μελέτες και σε μερικές περιπτώσεις αναφέρθηκε δυσφορία από τους ασθενείς. Σε μια μελέτη η οντανσετρόνη δεν επηρέασε την αισθητικότητα στην δυσφορία ή τις μετρήσεις της εντερικής λειτουργίας σε ασθενείς με αυτή την πάθηση. Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχουν κλινικές μελέτες που αποδεικνύουν ότι οι ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων έχουν δράση στον πόνο της ημικρανίας. Η βεμεσετρόνη, η γρανισεντρόνη και ζατοσετρόνη φαίνονται να είναι δραστικές στην θεραπεία αυτής της διαταραχής και η τροπισεντρόνη μπορεί να είναι μόνο μερικά δραστική σαν αναλγητικό σε αυτή τη διαταραχή. Συμπερασματικά, είναι ξεκάθαρο ότι οι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς έχουν ενδιαφέρον όσον αφορά τις ηλεκτροφυσιολογικές, τις μοριακές και τις νευροφαρμακολογικές αναφορές καθώς και το φαρμακολογικό προφίλ τους σε σχέση με τον έλεγχο απελευθέρωσης της



νοραδρεναλίνης, της ακετυλοχολίνης, της CCK και της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Πάντως, υπάρχουν πολλά προβλήματα όσον αφορά την εκτίμηση της συμπεριφοράς αυτών των συμπλεγμάτων. Ένας παράγοντας είναι ότι λίγες αναφορές υπάρχουν όσον αφορά αποτελέσματα σε μελέτες που δεν αφορούν τον πόνο ή τον έμετο. Η καμπύλη δόσης απάντησης μερικών ανταγωνιστών των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων όπως της οντανσετρόνης και της τροπισετρόνης έχει σχήμα καμπάνας σε μερικές ερευνητικές μελέτες και για αυτό είναι κρίσιμη η επιλογή της δόσης.<sup>39</sup>



### 1.3.5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΝΤΑΝΣΕΤΡΟΝΗΣ

Οι Ye και συν, έδειξαν ότι η οντανσετρόνη είναι ισχυρό τοπικό αναισθητικό. Η οντανσετρόνη φαίνεται να είναι 15 φορές πιο ισχυρή από την λιδοκαΐνη, επειδή 0.1% οντανσετρόνη είχε ίδιο αποτέλεσμα με 1.5% λιδοκαΐνης. Η οντανσετρόνη χρησιμοποιείται κλινικά σαν αντιεμετικό και η τοπική αναισθητική δράση πιθανόν να συμβάλλει στην αντιεμετική της δράση. Μπορεί να δρα σαν τοπικό αναισθητικό στο γαστρεντερικό σύστημα και/ή στο κέντρο εμέτου και με αυτό τον τρόπο να εμποδίζει τον έμετο.<sup>40</sup>

Όταν η οντανσετρόνη χορηγήθηκε ενδορραχιαία σε πειραματόζωα ελάττωσε την αλγαισθητική απάντηση των νευρώνων των οπισθίων κεράτων. Τα συνήθη τοπικά αναισθητικά που χρησιμοποιούμε έχουν ένα υδρόφιλο και ένα υδρόφοβο τμήμα στο μόριο τους και ενδιάμεσα έναν εστέρα ή ένα αμίδιο. Το υδρόφιλο τμήμα μπορεί να είναι τριτοταγής ή δευτεροταγής αμίνη ενώ το υδρόφοβο τμήμα είναι ένας αρωματικός δακτύλιος. Παρ' ότι η οντανσετρόνη δεν περιέχει αυτόν τον αρωματικό δακτύλιο, έχει την ικανότητα να αποκλείει τους διαύλους Νατρίου. Οι περιφερικοί 5-HT<sub>3</sub> εμπλέκονται στις αλγαισθητικές οδούς. Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι η οντανσετρόνη συνδέεται με τους μ-υποδοχείς των οπιοειδών στον άνθρωπο και έχει δράση αγωνιστού.<sup>41</sup>

Ουσιαστικές αποδείξεις έχουν συσσωρευτεί τα τελευταία χρόνια που στηρίζουν την άποψη ότι, οι νωπιαίοι σεροτονινεργικοί νευρώνες ρυθμίζουν την αλγαισθησία. Πάντως ποια ακριβώς υποομάδα των υποδοχέων ρυθμίζει την αντιαλγαισθητική απάντηση της σεροτονίνης μέσα στον νωπιαίο μυελό, συνεχίζει να είναι αντικείμενο συζητήσεων. Αυτό εν μέρει οφείλεται στο γεγονός ότι η σεροτονίνη έχει πολλαπλές και συχνά αντίθετες δράσεις που ρυθμίζονται από διαφορετικές υποομάδες υποδοχέων. Πάντως ο ανταγωνισμός των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων αντιστρέφει την αντιαλγαισθητική δάση της σεροτονίνης όταν αυτή χορηγηθεί παραχνοειδώς. Οι Hunt και συν. μελέτησαν την δράση της οντανσετρόνης σε σχέση με την αναλγητική δράση της νιφεδιπίνης σε ποντίκια. Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας έδειξαν ότι ο ανταγωνισμός των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων με οντανσετρόνη αναστέλλει την αναλγητική απάντηση στη νιφεδιπίνη. Αυτό δείχνει ότι η ενδογενής αναλγητική δράση της νιφεδιπίνης εξαρτάται από τους 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς και ότι φάρμακα τα οποία



συνδέονται με αυτούς τους υποδοχείς μπορεί να ελαττώνουν την αναλγητική δράση της νιφεδιπίνης. Δεν μπορούμε να αγνοήσουμε την πιθανότητα, η οντασετρόνη να δρα σε άλλους υποδοχείς από τους 5-HT<sub>3</sub>, αλλά η οντασετρόνη δεν έχει σημαντική δράση (στα 25Μμ) σε άλλους υποδοχείς της σεροτονίνης, της ντοπαμίνης, της ακετυλοχολίνης, του α-αμινοβουτυρικού οξέος, των βενζοδιαζεπινών, της ισταμίνης των οποιειδών, ή σε αδρενεργικούς υποδοχείς και υποδοχείς διεγερτικών αμινοξέων. Έτσι είναι πιθανόν ότι η επίδραση της οντασετρόνης στην αναλγητική δράση της νιφεδιπίνης, να έχει άμεση σχέση με τους 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς. Αυτή είναι η πρώτη αναφορά για έναν ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου που η δράση του αναστέλλεται από έναν ανταγωνιστή των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων.<sup>42</sup>

Επίσης έχει δειχθεί ότι η οντανσετρόνη σε δόση 8 mg εάν δοθεί πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, ελαττώνει την επίπτωση του μετεγχειρητικού ρίγους, χωρίς να επηρεάζει την ανακατανομή της θερμοκρασίας από τον πυρήνα προς την περιφέρεια, η οποία παρατηρείται φυσιολογικά κατά την διάρκεια της γενικής αναισθησίας. Επομένως οι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς εμπλέκονται και στον έλεγχο του μετεγχειρητικού ρίγους.<sup>43</sup> Μία πρόσφατη φαρμακολογική μελέτη, έδειξε ότι τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, όπως και η οντανσετρόνη, είναι 5-HT<sub>3</sub> ανταγωνιστές. Είναι επομένως πιθανόν, μερικά μυοχαλαρωτικά να εμφανίζουν κλινικά ιδιότητες σαν την οντανσετρόνη όπως είναι ελάττωση της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου.<sup>44</sup>



### 1.3.6 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΟΝΤΑΝΣΕΤΡΟΝΗΣ

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες έχει βρεθεί σε μελέτη ότι από τους 100 ασθενείς που έλαβαν προφυλακτικά οντανσετρόνη, 3 εμφάνισαν αύξηση των ηπατικών ενζύμων και 3 εμφάνισαν κεφαλαλγία. Πιθανόν η εμφάνιση της κεφαλαλγίας που οφείλεται στην οντανσετρόνη να είναι δοσοεξαρτώμενη. Υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς έχει επίσης παρατηρηθεί. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν βραδυκαρδία, κομβικός ρυθμός αλλά καμία από αυτές δεν αποδόθηκε οριστικά στην οντανσετρόνη.<sup>45</sup> Σε μελέτη που έγινε σε πειραματόζωα ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το ΚΝΣ παρατηρήθηκαν μόνο σε χορήγηση δόσης κοντά στην θανατηφόρο δόση, αλλά δεν παρατηρήθηκαν μορφολογικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο. Δεν υπήρχαν ενδείξεις τοξικότητας σε άλλο όργανο.<sup>46</sup>

Στις ανεπιθύμητες δράσεις έχουν αναφερθεί επίσης εξωπυραμιδικά συμπτώματα σε ελάχιστες περιπτώσεις, δυστονία και ψυχιατρικές διαταραχές (δυσφορία, κατάθλιψη και μία κρίση πανικού) κατά την διάρκεια θεραπείας με οντανσετρόνη για την αντιμετώπιση του εμέτου λόγω χημειοθεραπείας.<sup>47</sup> Οι εξωπυραμιδικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν όταν η οντανσετρόνη χορηγήθηκε σε υψηλές και επαναλαμβανόμενες δόσεις των 8-30 mg ανά 8ωρο, κατά την διάρκεια χημειοθεραπείας.<sup>48</sup> Σε μια μελέτη η οντανσετρόνη δόθηκε σε 438 ασθενείς με ψυχιατρικά προβλήματα, μετεγχειρητικό έμετο και πόνο. Η δυσκοιλιότης ήταν η συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια (16%) αλλά μόνο το 5% αποδόθηκε αποκλειστικά στην οντανσετρόνη. Πονοκέφαλος παρατηρήθηκε στο 13% αλλά μόνο δύο περιπτώσεις σχετίζονταν με την οντανσετρόνη. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν δεν αποδόθηκαν στην οντανσετρόνη από τους ερευνητές. Σε τέσσερις περιπτώσεις παρατηρήθηκε αίσθημα θερμότητας με την ενδοφλέβια χορήγηση αλλά δεν υπήρχε τοπικός ερεθισμός ή ερυθρότητα.<sup>49</sup>

Συμπερασματικά, ενώ μερικές προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υπόσχονταν πολλά, στην κλινική πράξη αυτό δεν φαίνεται να αποδεικνύεται ακόμη. Οι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς είναι λειτουργικά σημαντικοί στο ΚΝΣ. Είναι πολύ πιθανόν ότι περαιτέρω έρευνα όσον αφορά την δομή τους και την λειτουργία τους να οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις.<sup>39</sup>

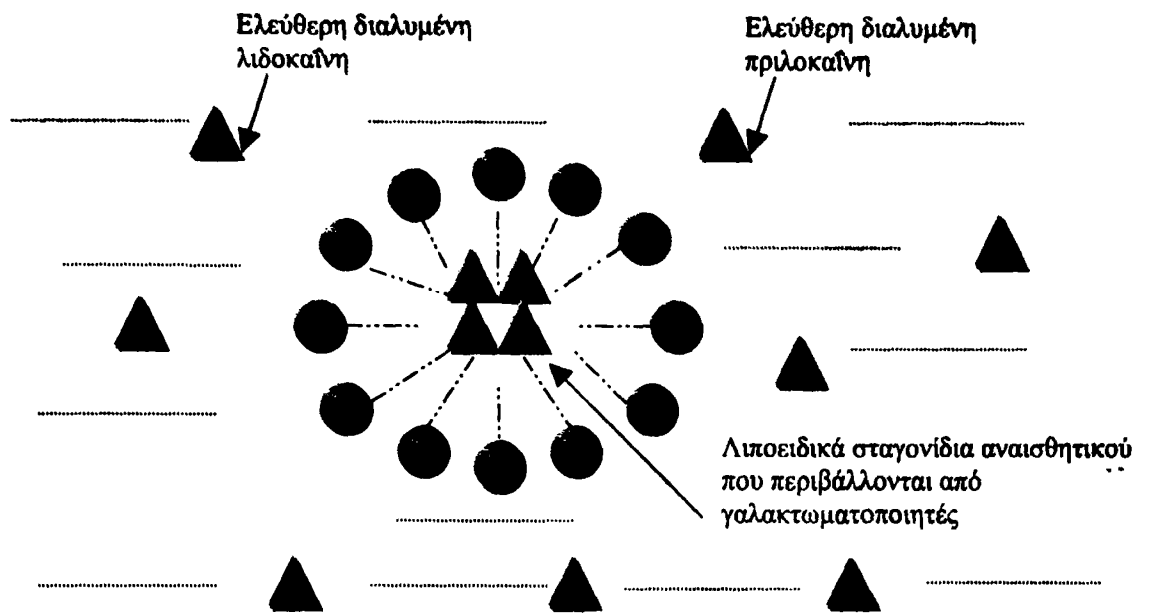


## 1.4 EMLA

Τα προηγούμενα 30 χρόνια έγιναν πολλές προσπάθειες να κατασκευαστεί ένας παράγοντας ικανός να προσφέρει τοπική αναλγησία. Η σχετική αναποτελεσματικότητα των διαδερμικών παρασκευασμάτων οφειλόταν είτε στην ανεπαρκή συγκέντρωση της μη ιονισμένης βάσης ή στην πτωχή απορρόφηση από το δέρμα λόγω των λιπόφιλων χαρακτηριστικών των αμιδιακών παραγώγων. Σε μια προσπάθεια να αυξηθεί η συγκέντρωση της αναισθητικής βάσης, χρησιμοποιήθηκαν οργανικοί διαλύτες. Δυστυχώς όμως αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να προκαλείται ερεθισμός του δέρματος. Επιπλέον επειδή τα συμπλέγματα αυτά είχαν πτωχή απορρόφηση από το ανέπαφο δέρμα χρησιμοποιήθηκαν μόνο για αναισθησία των βλεννογόνων.<sup>50</sup>

Η EMLA είναι ένα τοπικό αναισθητικό το οποίο συνδυάζει υψηλή περιεκτικότητα σε νερό και υψηλή συγκέντρωση του αναισθητικού στη βασική του μορφή μέσα σε λιποειδικά σταγονίδια. Η EMLA αποτελεί μίγμα από δύο γνωστά τοπικά αναισθητικά (λιδοκαΐνη και πριλοκαΐνη) διαλυμένα σε νερό (Πίνακας 2). Το σημείο τήξεως του μίγματος (18°C) είναι χαμηλότερο από αυτό της λιδοκαΐνης (67°C) ή της πριλοκαΐνης (35°C) ξεχωριστά. Έτσι, σε θερμοκρασία δωματίου το μίγμα της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης σχηματίζει λιποειδικό σύμπλεγμα το οποίο γαλακτωματοποιείται στο νερό. Αντίθετα ούτε η πριλοκαΐνη ούτε η λιδοκαΐνη σχηματίζουν λιπίδιο στην θερμοκρασία του δωματίου και δεν μπορούν να γαλακτωματοποιηθούν αν πρώτα δεν διαλυθούν στον κατάλληλο διαλύτη. Η EMLA είναι γαλάκτωμα σε νερό και έχει προστεθεί σε αυτό μια ουσία ώστε το γαλάκτωμα να πήξει και να σχηματιστεί κρέμα. (Σχήμα 3) Το pH της υδατικής φάσης ρυθμίζεται με υδροξείδιο του νατρίου ώστε σχεδόν όλο το αναισθητικό να είναι στην μορφή της βάσης.





**Σχήμα 3.** Σχηματική αναπαράσταση του γαλακτώματος της EMLA. Αναισθητικό από την φάση του γαλακτώματος αντικαθιστά το ελεύθερο διαλυμένο κλάσμα στο νερό. Έτσι, διαλυμένο αναισθητικό είναι πάντα διαθέσιμο για να απορροφηθεί από το δέρμα.<sup>51</sup>

### 1.4.1 ΣΥΝΘΕΣΗ

**Πίνακας 2.**Σύνθεση της EMLA

<b>Λιδοκαΐνη</b>	<b>25 mg</b>
<b>Πριλοκαΐνη</b>	<b>25 mg</b>
<b>Εστέρες του πολυαιθυλενίου</b>	<b>19 mg</b>
<b>Καρβοξυπολυμεθυλένιο</b>	<b>10 mg</b>
<b>Υδροξείδιο του Na (pH=9)</b>	
<b>Καθαρό νερό ώστε να είναι 1 gr</b>	

Η σύνθεση της EMLA επιτρέπει σε κατάσταση ισορροπίας, την απελευθέρωση διαλυτού αναισθητικού το οποίο μπορεί να διαχέεται γρήγορα στο ανέπαφο δέρμα. Αυτό είναι εφικτό γιατί υπάρχει μια δεξαμενή με την λιδοκαΐνη και την πριλοκαΐνη σαν βάσεις με την μορφή γαλακτώματος. (Σχήμα 3) Σε συγκέντρωση λιδοκαΐνης – πριλοκαΐνης 5% w/w, περίπου το 80% του αναισθητικού είναι γαλακτωματοποιημένο. Εάν το pH της υδατικής φάσης διατηρείται σε υψηλά επίπεδα, το μεγαλύτερο μέρος του ελεύθερου διαλυμένου κλάσματος είναι με την μορφή της βάσης. (97% σε pH 9.4). Το γαλάκτωμα δρα σαν δεξαμενή η οποία αντικαθιστά το ελεύθερο διαλυμένο κλάσμα, καθώς αυτό εξαντλείται ενώ απορροφάται από το δέρμα. Αυτή η σταθερή απορρόφηση διατηρεί το ελεύθερο διαλυμένο κλάσμα κορεσμένο, έτσι υπάρχει πάντα διαθέσιμο αναισθητικό για απορρόφηση.





### 1.4.2 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Η μέγιστη συγκέντρωση της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης μετά από εφαρμογή θεραπευτικής δόσης EMLA παραμένει αρκετά κάτω από τα τοξικά επίπεδα και στους ενήλικες και στα παιδιά. Η συγκέντρωση της πριλοκαΐνης είναι χαμηλότερη από αυτήν της λιδοκαΐνης. Στους ενήλικες, ούτε η λιδοκαΐνη ούτε η πριλοκαΐνη ανιχνεύεται στην κυκλοφορία (<10ng/ml) στις 3 ώρες, μετά από εφαρμογή 4-6 gr EMLA σε επιφάνεια δέρματος 25 cm<sup>2</sup> στο αντιβράχιο για 60 λεπτά. Και η λιδοκαΐνη και η πριλοκαΐνη, πάντως μπορούν να ανιχνευτούν στην φλέβα που παροχετεύει την περιοχή 2 ώρες μετά την εφαρμογή της. Η απορρόφηση της EMLA επηρεάζεται από την θέση εφαρμογής. Για παράδειγμα, τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης είναι υψηλότερα μετά από εφαρμογή της EMLA στο πρόσωπο από ότι στο αντιβράχιο. Σε μια μελέτη, η μέση μέγιστη συγκέντρωση της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης ήταν 150 ng/ml και 58 ng/ml αντίστοιχα, μετά από εφαρμογή της EMLA στο πρόσωπο. Αντίθετα η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της λιδοκαΐνης ήταν μόνο 18 ng/ml μετά από εφαρμογή της EMLA στο αντιβράχιο ενώ η συγκέντρωση της πριλοκαΐνης δεν ήταν ανιχνεύσιμη.<sup>51</sup>



### 1.4.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Η κατανομή στους ιστούς, ο χρόνος μισής ζωής και η κάθαρση της EMLA είναι ίδια όπως της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης. Η δραστηριότητα της EMLA σχετίζεται με τον χρόνο εφαρμογής. Ένας ελάχιστος χρόνος εφαρμογής 45-60 min απαιτείται για να επιτευχθεί επαρκής δερματική αναλγησία στους ενήλικες, αν και έχει αναφερθεί αναλγητική δράση μετά από 15 min εφαρμογής. Όταν ο χρόνος εφαρμογής ξεπερνά τα 60-120 min στους ενήλικες, η δερματική αναλγησία γίνεται πιο έντονη. Πρέπει να σημειωθεί ότι η αναλγητική δράση αυξάνεται στο διάστημα μεταξύ 60-120 min άσχετα αν η κρέμα έχει εφαρμοστεί για 60 ή 120 min. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι ότι δημιουργείται μια δεξαμενή αναισθητικού στο δέρμα που λειτουργεί σαν αποθήκη. Το αναισθητικό από αυτή την δεξαμενή διαχέεται στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος όταν το αναισθητικό απομακρυνθεί. Η διάρκεια της δερματικής αναλγησίας μετά από εφαρμογή της EMLA για 60 min είναι τουλάχιστον 1 ώρα και μπορεί να φθάσει τις 5 ώρες. Επιπλέον, έντονη δερματική αναλγησία επιτυγχάνεται εάν ο χρόνος εφαρμογής αυξηθεί στις 6 ώρες. Έτσι η EMLA μπορεί να παραμείνει στο δέρμα για αρκετές ώρες χωρίς να χάσει την δραστηριότητά της. Χρόνος εφαρμογής της EMLA 60 min έχει σαν αποτέλεσμα επαρκή αναλγησία για τις περισσότερες επιφανειακές επεμβάσεις, αν και το βάθος της αναλγησίας αυξάνει περισσότερο όταν η EMLA εφαρμοστεί για 60-120 min. Μετά από εφαρμογή σε ανέπαφο δέρμα για 120 min η EMLA προκαλεί αναλγησία σε βάθος 5 mm.<sup>51</sup>

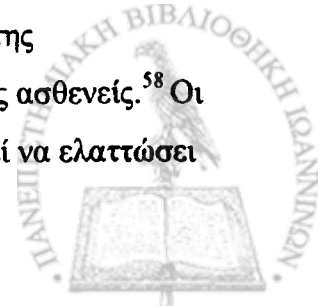
Οι Stowe και συν. έδειξαν ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης μετά από εφαρμογή της EMLA είναι πολύ χαμηλότερα από τα θεωρούμενα τοξικά όταν 5-10 g EMLA τοποθετήθηκαν σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία για 24 ώρες.<sup>52</sup>



#### 1.4.4 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ

Σε μια μελέτη η EMLA χρησιμοποιήθηκε για την ανακούφιση καυσalgίας του ισχιακού νεύρου με επιτυχία. Μεθαιμοσφαιριναιμία δεν παρατηρήθηκε ύστερα από εφαρμογή της EMLA για 18 ώρες την ημέρα. Είναι πιθανόν η EMLA να διακόπτει τον κύκλο του πόνου είτε με τοπική αναστολή του συμπαθητικού ή επειδή συνδέεται με τους τραυματισμένους ιστούς.<sup>53</sup> Έχειδειχθεί ότι η EMLA δεν είναι αποτελεσματική στην ελάττωση του πόνου σε εξωσωματική λιθοτριψία και δεν ελαττώνει τις απαιτήσεις σε οπιοειδή κατά την διάρκεια της επέμβασης.<sup>54</sup> Οι Pedersen και συν. γνωρίζοντας την αντιφλεγμονώδη δράση των τοπικών αναισθητικών, μελέτησαν την δράση της EMLA σε υγιείς εθελοντές με εγκαυματικές βλάβες. Βρήκαν ότι τα τοπικά αναισθητικά ούτε ελάττωσαν την τοπική φλεγμονή ούτε την όψιμη υπεραλγησία και δεν είχαν καμία δράση στην επούλωση του εγκαύματος.<sup>55</sup>

Επίσης η EMLA έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία ώστε να διευκολύνει την φλεβοκέντηση σε ασθενείς με αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία. (RSD, reflex sympathetic dystrophy- ατροφία του Sudeck) Ο ενδοφλέβιος περιοχικός αποκλεισμός με γουανεθιδίνη είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για αυτούς τους ασθενείς. Η τοποθέτηση όμως του φλεβοκαθετήρα μπορεί να είναι πολύ επώδυνη επειδή οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς υποφέρουν από υπεραλγησία και αλλοδυνία. Επειδή το οίδημα είναι το κυρίαρχο σύμπτωμα η φλεβοκέντηση στο προσβεβλημένο άκρο μπορεί να είναι πολύ δύσκολη. Υπάρχει επίσης και η άποψη ότι οι επώδυνες επεμβάσεις όπως είναι η τοποθέτηση του φλεβοκαθετήρα, πρέπει να αποφεύγονται σε αυτούς τους ασθενείς διότι οποιοδήποτε επώδυνο ερέθισμα μπορεί να συμβάλλει στην κεντρική ευαισθητοποίηση και αυτό να έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη χρόνιου πόνου. Επιπρόσθετος πόνος μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού με επιδείνωση των συμπτωμάτων.<sup>56</sup> Η φλεβοκέντηση με 16 G καθετήρα μπορεί να είναι επώδυνη για το ένα τέταρτο περίπου των ασθενών<sup>57</sup> στους οποίους η EMLA έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του πόνου της φλεβοκέντησης όπως επίσης και μετά από επεμβάσεις του δέρματος ή επιφανειακών ιστών. Επίσης ελαττώνοντας τον πόνο της φλεβοκέντησης ελάττωσε και τα βαγοτονικά επεισόδια στους ενήλικες ασθενείς.<sup>58</sup> Οι Joly και συν. έδειξαν ότι εάν η EMLA εφαρμοστεί 2 ώρες πριν, μπορεί να ελαττώσει



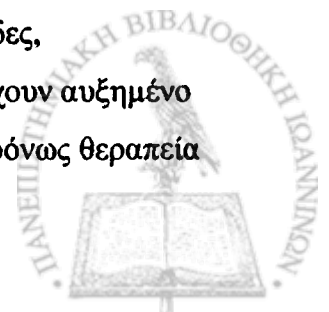
τον πόνο και να διευκολύνει τον καθετηριασμό της κερκιδικής αρτηρίας καλύτερα από ότι εάν χρησιμοποιηθεί λιδοκαΐνη για τοπική διήθηση.<sup>59</sup> Σε άλλη μελέτη η εφαρμογή της EMLA (4gm) προσέφερε καλή τοπική αναισθησία στο στόμα και στον φάρυγγα για ινσοπτική διασωλήνωση σε ξύπνιο ασθενή. Η συγκέντρωση στο πλάσμα της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης ήταν κάτω από τα τοξικά επίπεδα χωρίς ενδείξεις σημαντικής μεθαιμοσφαιριναιμίας.<sup>60</sup>



### 1.4.5 ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Συστηματικές αντιδράσεις μετά από εφαρμογή της EMLA είναι σπάνιες. Τοπικές αντιδράσεις είναι πιο συνηθισμένες, αλλά είναι συνήθως παροδικές και δεν έχουν κλινική σημασία. Αυτές περιλαμβάνουν ωχρότητα και ερύθημα. Μια ελαφρά ωχρότητα του δέρματος έχει παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς μετά από εφαρμογή της EMLA για 30-60 min. Αυτή η δράση, η οποία διαρκεί για 1-2 ώρες, μπορεί να οφείλεται σε αγγειοσύσπαση των υποκείμενων τριχοειδών. Εάν ο χρόνος εφαρμογής είναι 2-4 ώρες παρατηρείται ερύθημα του δέρματος λόγω της αγγειοδιαστολής. Αυτή η διφασική απάντηση μπορεί να σχετίζεται στην απευθείας δράση του τοπικού αναισθητικού στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων των αγγείων, προκαλώντας αγγειοσύσπαση σε χαμηλές συγκεντρώσεις και αγγειοδιαστολή στις υψηλότερες συγκεντρώσεις. Ήπιο τοπικό οίδημα έχει επίσης παρατηρηθεί μετά από την χρήση της EMLA σε μερικές κλινικές μελέτες. Οι παραπάνω τοπικές αντιδράσεις εξαφανίζονται μέσα σε μερικές ώρες μετά την απομάκρυνση της κρέμας και δεν φαίνεται να αυξάνονται σε σοβαρότητα μετά από επαναλαμβανόμενες εφαρμογές. Αυτές οι αντιδράσεις δεν θα έπρεπε πάντως να θεωρούνται σαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, αλλά σαν αποτέλεσμα της δράσης στα αγγεία, που προκαλείται από το τοπικό αναισθητικό. Σε ασθενείς με δέρμα που νοσεί, όπως αυτούς με ατοπική δερματίτιδα παρατηρείται πιο γρήγορη έναρξη αυτών των τοπικών αντιδράσεων. Επιπρόσθετα, πλήρης αναλγησία παρατηρείται μέσα σε 15-30 min, επειδή η απορρόφηση γίνεται πιο γρήγορα από ότι στο υγιές δέρμα. Για να αποφευχθεί σημαντικό ερύθημα σε αυτούς τους ασθενείς ο χρόνος εφαρμογής της EMLA δεν πρέπει να ξεπερνά τα 60 min. Η πριλοκαΐνη σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει μία αύξηση στον σχηματισμό της μεθαιμοσφαιρίνης. Υψηλά επίπεδα μεθαιμοσφαιρίνης μπορούν να προκαλέσουν ιστική υποξία.<sup>51</sup>

Η EMLA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συγγενή ή ιδιοπαθή μεθαιμοσφαιριναιμία ή σε βρέφη κάτω των 12 μηνών που λαμβάνουν θεραπεία με φάρμακα που επάγουν την μεθαιμοσφαιρίνη. Ασθενείς που παίρνουν φάρμακα που σχετίζονται με μεθαιμοσφαιριναιμία (πχ: σουλφοναμίδες, ακεταμινοφαίνη, ντρογλυκερίνη, νιτροπρωσσικό και φαινυντοΐνη) έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν μεθαιμοσφαιριναιμία όταν λαμβάνουν συγχρόνως θεραπεία



με EMLA. Η EMLA αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή ευαισθησία στα τοπικά αναισθητικά του τύπου των αμιδίων, ή σε άλλο συστατικό της κρέμας. Η EMLA επίσης θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά τάξεως I (πχ: τοκαϊνίδη και μεξιλετίνη) επειδή η τοξική δράση είναι αθροιστική και πιθανόν συνεργιστική.<sup>61</sup>



## 1.5 ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Το 1996 ο McClure στο άρθρο του για την ροπιβακαΐνη, κάνει μια μικρή ιστορική αναδρομή αναφέροντας τους λόγους που οδήγησαν στην δημιουργία αυτού του τοπικού αναισθητικού και γράφει χαρακτηριστικά: Το 1979 η Albright δημοσίευσε ένα επαναστατικό άρθρο για τα μακράς διάρκειας τοπικά αναισθητικά βουπιβακαΐνη και ετιδοκαΐνη και τις καρδιακές ανακοπές που είχαν σχέση με αυτά κατά την διάρκεια περιοχικής αναισθησίας. Η Albright ανέφερε έξι περιστατικά στα οποία η τυχαία ενδοφλέβια έγχυση της βουπιβακαΐνης ή της ετιδοκαΐνης οδήγησε σε αιφνίδια κοιλιακή ταχυκαρδία και συγχρόνως σε σπασμούς. Ήταν 3 περιστατικά αποκλεισμού του βραχιονίου πλέγματος με 0.5% βουπιβακαΐνης, ένα με ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία με βουπιβακαΐνη και χλωροπροκαΐνη, ένα με επισκληριδίο κοκκυγική αναισθησία με ετιδοκαΐνη και τέλος, το ενδιαφέρον είναι ότι αναφέρεται μόνον ένα περιστατικό στο οποίο χορηγήθηκε βουπιβακαΐνη 0.75% επισκληριδίως για καισαρική τομή. Ήταν ξεκάθαρο πια ότι υπήρχε κάποιο πρόβλημα, ενώ την ίδια περίοδο σημειώνεται μια παύση όσον αφορά την δημοσίευση πειραματικών και κλινικών δεδομένων για τις δράσεις της βουπιβακαΐνης (και ετιδοκαΐνης) στο καρδιαγγειακό σύστημα πάνω από το κατώφλι των σπασμών. Σαν αποτέλεσμα αυτών, αρχίζουν να αναφέρονται σποραδικά επεισόδια μητρικών θανάτων λόγω ενδοφλέβιας έγχυσης 0.75% βουπιβακαΐνης που δόθηκε επισκληριδίως για καισαρικές τομές. Στην Αγγλία αναφέρονται 5 θάνατοι μετά από ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία που έγινε από εκπαιδευόμενους. Κοινοί παράγοντες σε αυτούς τους θανάτους ήταν κακή λειτουργία του αεροθαλάμου και η βουπιβακαΐνη. Μετά από αυτά η Albright παρουσίασε τα ευρήματα της στο FDA (United States Food and Drug Administration) με σαφείς συστάσεις, να μην χορηγείται πια βουπιβακαΐνη 0.75% σε μαιευτική αναισθησία. Αυτή η αλληλουχία γεγονότων οδήγησε στην ανάγκη να δημιουργηθεί ένα νέο τοπικό αναισθητικό. Ήταν πιθανόν ένα φάρμακο με χαμηλότερο συντελεστή λιποδιαλυτότητας σε σχέση με την βουπιβακαΐνη να ήταν λιγότερο καρδιοτοξικό.<sup>62</sup>



### 1.5.1 ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Η ροπιβακαΐνη είναι τοπικό αναισθητικό του τύπου των αμιδίων και ανήκει στην ομάδα της πιπεκολοξυλιδίδης όπως και το τοπικό αναισθητικό βουπιβακαΐνη. Το μόριο της πιπεκολοξυλιδίδης περιέχει ένα ασύμμετρο άτομο άνθρακα. Η βουπιβακαΐνη (1-βουτύλ-2',6'-πιπεκολοξυλιδίδη) είναι ρακεμικό μίγμα που περιέχει το S- και το R- εναντιομερές. Η ροπιβακαΐνη (1-προπύλ-2',6'-πιπεκολοξυλιδίδη) είναι το S-εναντιομερές του αρχικού μορίου και είναι το πρώτο καθαρό εναντιομερές τοπικό αναισθητικό που παρασκευάστηκε.





### 1.5.2 ΝΕΥΡΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.

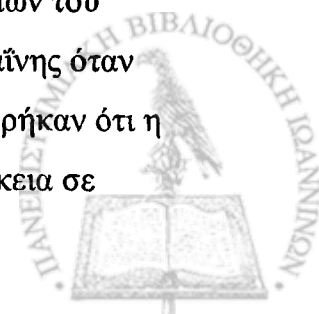
Τα νευρικά κύτταρα που βρίσκονται σε ηρεμία έχουν υψηλά επίπεδα ενδοκυττάριου Καλίου. Το περιβάλλον εξωκυττάριο υγρό έχει υψηλή συγκέντρωση Νατρίου. Έτσι υπάρχει ένα ηλεκτροχημικό δυναμικό (~90mV) κατά μήκος της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου. Το εσωτερικό του κυττάρου είναι αρνητικό, το εξωτερικό είναι θετικό. Η τοπική ροή των ιόντων Νατρίου προς τα μέσα και των ιόντων Καλίου προς τα έξω της μεμβράνης προκαλεί την γένεση ενός δυναμικού ενεργείας κατά μήκος του νευράξονα προς την τελική του απόληξη. Η ροπιβακαΐνη όπως και τα άλλα τοπικά αναισθητικά, προκαλεί αντιστρεπτή διακοπή της αγωγής του ερεθίσματος κατά μήκος της νευρικής ίνας ελαττώνοντας την διαπερατότητα της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου στα ιόντα Νατρίου. Οι νευρικές ίνες χωρίζονται σε A, B ή C ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι ελύτρου μυελίνης ουσίας. Οι A και B ίνες είναι εμμύελες, ενώ οι C είναι αμύελες. Οι A ίνες χωρίζονται περαιτέρω σε Aα, Aβ, Aγ και Aδ ανάλογα με την ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος και την διάμετρο τους. Οι Aα ίνες είναι οι μεγαλύτερες ανάμεσα στις A και εμφανίζουν την μεγαλύτερη ταχύτητα αγωγής. Οι Aδ είναι οι μικρότερες A ίνες και εμφανίζουν μικρότερη ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος. Οι C ίνες έχουν την μικρότερη διάμετρο και έχουν μικρότερη ταχύτητα αγωγής από ότι οι Aδ ίνες. Ο πόνος μεταφέρεται μέσω των Aδ και των C ιών. Οι Aα και Aβ ίνες είναι υπεύθυνες για την κινητική λειτουργία. Σε αντίθεση με τις μέχρι πρόσφατες απόψεις, είναι τώρα προφανές ότι οι A ίνες είναι περισσότερο ευαίσθητες στην δράση των τοπικών αναισθητικών από ότι οι C ίνες και ότι ο ρυθμός ανάπτυξης του νευρικού αποκλεισμού σχετίζεται με τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου. Το χαμηλό pKa και η υψηλή λιποδιαλυτότητα σχετίζονται με εκλεκτικό αποκλεισμό των A ιών ενώ το υψηλό pKa και η χαμηλή λιποδιαλυτότητα έχουν σαν αποτέλεσμα τον αποκλεισμό των C ιών. Αυτή η τελευταία δράση είναι πιο έκδηλη με τα τοπικά αναισθητικά του τύπου των αμιδίων. Έτσι τα τοπικά αναισθητικά του τύπου των αμιδίων με υψηλό pKa και χαμηλή λιποδιαλυτότητα μπορούν να προκαλέσουν εκλεκτικό αποκλεισμό των C ιών. Η ροπιβακαΐνη έχει το ίδιο pKa όπως η βουπιβακαΐνη αλλά είναι λιγότερο λιποδιαλυτή (pc:115 vs346).



### 1.5.3 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Τα τοπικά αναισθητικά έχουν διφασική δράση στα αγγεία προκαλώντας αγγειοσύσπαση σε χαμηλές συγκεντρώσεις και αγγειοδιαστολή σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η επισκληρίδια έγχυση ροπιβακαΐνης σε 10 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στη κοιλιά, συνοδεύτηκε από σημαντική τοπική αγγειοσύσπαση. Η μέση επισκληρίδια ροή αίματος ελαττώθηκε από 5ml/min ανά 100 gr ιστού σε 3,3 ml/min ανά 100 gr ιστού ( $p < 0,05$ ) 30 λεπτά μετά την αρχική δόση των 100 mg και στη συνέχεια σε συνεχή έγχυση ροπιβακαΐνης 5mg/ml με ρυθμό 40 mg/ml. Οι δόσεις της ροπιβακαΐνης που χρησιμοποιήθηκαν στις προηγούμενες μελέτες ήταν σχετικά μικρές και σε άλλες μελέτες όπου οι όγκοι ή οι συγκεντρώσεις της ροπιβακαΐνης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μεγαλύτερες δεν παρατηρήθηκε αγγειοσύσπαση. Οι Guinard και συν. έδειξαν ότι η ροπιβακαΐνη 0,25% (10 ml) δεν αύξησε την τριχοειδική ροή αίματος ούτε ελάττωσε την αιμορραγία στην χειρουργική τομή στα πειραματόζωα. Συμπερασματικά η αγγειακή δράση της ροπιβακαΐνης μεταβάλλεται ανάλογα με την συγκέντρωση. Στους ανθρώπινους ιστούς η αγγειοσύσπαση που παρατηρείται σε χαμηλές συγκεντρώσεις της ροπιβακαΐνης αντιστρέφεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις.<sup>63</sup>

Οι Lida και συν. Έδειξαν ότι η τοπική εφαρμογή ροπιβακαΐνης προκαλεί αγγειοσύσπαση στα αρτηριόλια και φλεβίδια της σκληράς του νωτιαίου μυελού και η αγγειοσύσπαση εξαρτάται από την συγκέντρωση, ενώ η τοπική εφαρμογή βουπιβακαΐνης προκάλεσε αγγειοδιαστολή. Αυτές οι μεταβολές στα νωτιαία αγγεία δεν συνοδεύονται από καμία αλλαγή στην συστηματική κυκλοφορία ή στις φυσιολογικές παραμέτρους. Πιθανόν επομένως αυτές οι μεταβολές που παρατηρούνται να οφείλεται σε απευθείας δράση και των δύο φαρμάκων στα αγγεία του νωτιαίου μυελού. Επειδή αυτές οι απαντήσεις των νωτιαίων αγγείων στα τοπικά αναισθητικά δεν αναστέλλονται από την νοχιμπίνη, πραζοσίνη ή την προπανολόλη οι δράσεις της ροπιβακαΐνης και της βουπιβακαΐνης δεν θα πρέπει να ρυθμίζονται μέσω μηχανισμών που εξαρτώνται από τους αδρενεργικούς υποδοχείς των αγγείων του νωτιαίου μυελού.<sup>64</sup> Οι Liddle και συν. μελέτησαν την δράση της ροπιβακαΐνης όταν χορηγηθεί τοπικά κατά την διάρκεια μειωτικής επέμβασης των μαστών. Βρήκαν ότι η υποδόρια διήθηση με ροπιβακαΐνη έχει σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη διάρκεια σε

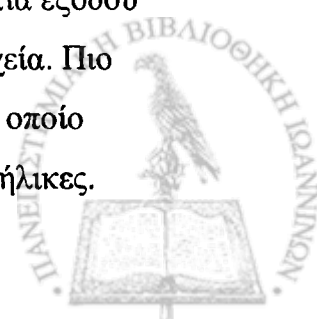




#### 1.5.4 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Σε *in vitro* μελέτες σε κυτταρικό και ιστικό επίπεδο, βρέθηκε ότι η ένταση του αποκλεισμού που προκαλούν τα τοπικά αναισθητικά στους διαύλους Νατρίου των καρδιακών κυττάρων, έχειδειχθεί ότι είναι υψηλή όταν οι διάυλοι είναι ενεργοποιημένοι ή απενεργοποιημένοι (δηλ. στην φάση ανόδου ή στην φάση plateau του καρδιακού δυναμικού ενεργείας) και χαμηλή όταν οι διάυλοι είναι στην φάση ηρεμίας. Έτσι, ο αποκλεισμός των καρδιακών διαύλων Νατρίου που προκαλείται από τα τοπικά αναισθητικά εντείνεται κατά την διάρκεια της συστολής και εξασθενεί κατά την διάρκεια της διαστολής. *In vitro* μελέτη με βουπιβακαΐνης σε καρδιακά κύτταρα θηλοειδών μυών πειραματόζωων έδειξε ότι το φάρμακο σε συγκέντρωση πάνω από 0,2 mg / lt, προκάλεσε γρήγορα τον αποκλεισμό μεγάλου ποσοστού διαύλων Νατρίου κατά την διάρκεια της συστολής. Πάντως, η αναστροφή του αποκλεισμού κατά την διάρκεια της διαστολής συνέβη πιο αργά. Σαν αποτέλεσμα, ο ισχυρότερος αποκλεισμός παρατηρείται σε καρδιακές συχνότητες μεταξύ 60 και 150 σφύξεις ανά λεπτό. Αποτελέσματα από πιο πρόσφατη μελέτη επίσης σε πειραματόζωα, έδειξε ότι ο αποκλεισμός που προκάλεσε η ροπιβακαΐνη παρουσίασε πιο γρήγορη εξασθένιση από ότι η βουπιβακαΐνη σε ισοδύναμες (5 μmol/lt) συγκεντρώσεις. Πάντως αθροιστικά ο αποκλεισμός είχε τον ίδιο ρυθμό αύξησης και με τα δύο φάρμακα. Ο αποκλεισμός των διαύλων Καλίου μπορεί να συμβάλλει στην καρδιοτοξική δράση των τοπικών αναισθητικών επιμηκύνοντας την δράση του δυναμικού ενεργείας. Η ροπιβακαΐνη φαίνεται ότι έχει μικρότερη συγγένεια απ' ότι η βουπιβακαΐνη, με αυτούς τους διαύλους.<sup>63</sup>

Αν και έχειδειχθεί ότι η ροπιβακαΐνη είναι λιγότερο καρδιοτοξική από ότι η βουπιβακαΐνη από μελέτες σε πειραματόζωα, έχει επίσηςδειχθεί ότι η ροπιβακαΐνη μπορεί να προάγει την εμφάνιση πρώιμων εκπολώσεων σε απομονωμένα παρασκευάσματα πιθανόν δευτερογενώς λόγω του αποκλεισμού των διαύλων Καλίου. Στα ανθρώπινα καρδιομυοκύτταρα, τα φορτία Καλίου τα οποία ενεργοποιούνται από την εκπόλωση έχουν ταυτοποιηθεί ως παροδικά φορτία εξόδου ( $I_{TO}$ ) και όψιμα επανορθωτικά φορτία με γρήγορα ( $I_{Kr}$ ) και αργά ( $I_{Ks}$ ) στοιχεία. Πιο πρόσφατα ταυτοποιήθηκε και το όψιμο επανορθωτικό φορτίο ( $I_{Kur}$ ) το οποίο ενεργοποιείται άμεσα και έχει βρεθεί σε ανθρώπινα κύτταρα κόλπου σε ενήλικες.



Εκλεκτικός αποκλεισμός αυτών των φορτίων επιδρά στο διάρκεια του δυναμικού ενεργείας των κυττάρων του κόλπου, αποδεικνύοντας έτσι τα hKv1.5 (διάλυτοι K κλωνοποιημένοι από ανθρώπινη κοιλία) φορτία είναι μία από τις μοριακές θέσεις στόχους για τα αντιαρρυθμικά φάρμακα (τάξη III).<sup>66</sup>

Οι Sztark και συν. μελέτησαν την επίδραση της βουπιβακαΐνης και της ροπιβακαΐνης σε βιοενεργειακό επίπεδο σε μιτοχόνδρια καρδιακού κυττάρου. Σε αυτήν την μελέτη βρήκαν ότι η βουπιβακαΐνη και η ροπιβακαΐνη έχουν δύο κύριες δράσεις στα καρδιακά μιτοχόνδρια:

- 1) διεγείρουν την πρόσληψη οξυγόνου, προκαλώντας αποσύζευξη της οξειδωτικής φωσφορλίωσης και
- 2) αναστέλλουν την αναπνευστική αλυσίδα κυρίως στο επίπεδο της NADH ρεδουκτάσης της συμπικνόνης.

Η NADH ρεδουκτάση της συμπικνόνης είναι το πιο ευαίσθητο σύμπλεγμα της αναπνευστικής αλυσίδας στην δράση των γενικών αναισθητικών ή των τοπικών αναισθητικών. Συμπερασματικά αυτή η μελέτη έδειξε ότι η δράση της ροπιβακαΐνης σε βιοενεργειακό επίπεδο στα καρδιακά μιτοχόνδρια είναι λιγότερο ισχυρή από ότι της βουπιβακαΐνης πιθανόν λόγω της διαφοράς τους στην λιποδιαλυτότητα.<sup>67</sup> Σε μελέτη που έγινε σε πειραματόζωα οι Morrison και συν. έδειξαν ότι σε σχέση με τη βουπιβακαΐνη και την λεβοβουπιβακαΐνη η ροπιβακαΐνη προκάλεσε μικρότερου βαθμού παράταση του QRS και του QT<sub>c</sub>.<sup>68</sup>

Οι Knudsen και συν. μελέτησαν την δράση της ροπιβακαΐνης, της βουπιβακαΐνης και placebo μετά από ενδοφλέβια έγχυση σε 12 υγιείς εθελοντές. Σε αυτή την μελέτη βρέθηκε ότι η καμπύλη δόσης-απάντησης και συγκέντρωσης-απάντησης καθώς και οι καμπύλες εμφάνισης συμπτωμάτων από το ΚΝΣ, για την ροπιβακαΐνη μετατοπίζονται προς τα δεξιά πράγμα που σημαίνει ότι γίνονται ανεκτές υψηλότερες δόσεις και μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ελεύθερου κλάσματος της ροπιβακαΐνης, μέχρι να εμφανιστούν συμπτώματα. Σε δόσεις τέτοιες που να προκαλείται συμπτωματολογία από το ΚΝΣ, οι καρδιαγγειακές μεταβολές, όπως η καταστολή της αγωγιμότητας και της διαστολικής λειτουργίας, ήταν λιγότερο έκδηλες με την ροπιβακαΐνη από ότι με την βουπιβακαΐνη.<sup>69</sup>



### 1.5.5 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Μετά από έγχυση ενδοφλεβίως 50 mg ροπιβακαΐνης σε διάστημα 15 min η  $C_{peak}$  του πλάσματος κυμαινόταν ανάμεσα στο 1,1 και 2,0 mg /lt σε 6 εθελοντές. Ο μέσος όγκος κατανομής σε κατάσταση ισορροπίας ( $V_{ss}$ ) ήταν 42 lt. Πάντως η ροπιβακαΐνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (94% μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 50 mg ), κυρίως με τις  $\alpha_1$ - οξύ- γλυκοπρωτεΐνες και ο όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) αυξάνεται σε 742 lt όταν υπολογιστεί από την συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου στο πλάσμα. Η μέση κάθαρση του πλάσματος και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης του φαρμάκου ήταν 0,5 lt/h και 1,85 h αντίστοιχα. Σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες για την βουπιβακαΐνη, ο χρόνος ημίσειας ζωής της ροπιβακαΐνης ήταν μικρότερος και ο όγκος κατανομής της καθώς και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα σε σχέση με τον χρόνο (AUC) ήταν μικρότερη, αλλά η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν ίδια.<sup>63</sup>



### 1.5.6 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Τα τοπικά αναισθητικά του τύπου των αμιδίων μεταβολίζονται κυρίως από το μικροσωματικό κυτόχρωμα P450 (CYP) στο ήπαρ. Σε μια *in vitro* μελέτη, τα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα μεταβόλισαν την ροπιβακαΐνη κυρίως σε 2',6'-πιπεκολοξυλιδίδη αλλά και σε 3'-υδροξυροπιβακαΐνη και 4'-υδροξυροπιβακαΐνη. Αντισώματα έναντι των ισοενζύμων CYP3A2 και CYP1A2 ανέστειλαν τον σχηματισμό των 2', 6'-πιπεκολοξυλιδίδης και 3'-υδροξυροπιβακαΐνης αντίστοιχα.<sup>70</sup>



### 1.5.7 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ

Τρεις μη συγκρίσιμες εργασίες μελέτησαν την αναισθητική ισχύ της ροπιβακαΐνης σε δόσεις 150 και 165 mg που χορηγήθηκε μέσω της υποκλείδιας περιαγγειακής προσέγγισης για τον αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος σε ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση στο άνω άκρο. Και στις τρεις μελέτες το 50% των ασθενών, έλαβαν επινεφρίνη (συγκέντρωση 1/200 000) με μη τυχαιοποιημένο τρόπο. Αναισθησία των δερμοτομιών του βραχιονίου πλέγματος επιτεύχθηκε στο 86 (A<sub>5</sub> έως Θ<sub>1</sub>), 87 (A<sub>5</sub> έως Θ<sub>1</sub>) και 100% (A<sub>6</sub> έως Θ<sub>1</sub>) των ασθενών. Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη σύγκρισης της δόσης, το επίπεδο του αποκλεισμού του βραχιονίου πλέγματος που επιτεύχθηκε με ροπιβακαΐνη 2,5 mg/ml (100 mg δόση) ήταν σημαντικά μικρότερης έκτασης από αυτό που επιτεύχθηκε με ροπιβακαΐνη 5 mg/ml (200 mg δόση). Αναλγησία επιτεύχθηκε στο 57% των δερμοτομιών του βραχιονίου πλέγματος σε αυτούς που έλαβαν ροπιβακαΐνη 100 mg σε σχέση με 71,1% με αυτούς που έλαβαν ροπιβακαΐνη 200 mg. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις ροπιβακαΐνης ώστε να επιτευχθεί πλήρης αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος.<sup>63</sup> Σε άλλη μελέτη δεν υπήρχε κλινική διαφορά στην έναρξη και στην διάρκεια, ανάμεσα στην βουπιβακαΐνη 0,5%, ροπιβακαΐνη 0,5% και την ροπιβακαΐνη 0,75% όταν εγχύθηκαν σε ίσους όγκους για τον διασκαληνικό αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος. Αυξάνοντας την συγκέντρωση της ροπιβακαΐνης από 0,5% σε 0,75% δεν επιταχύνθηκε η έναρξη ούτε παρατάθηκε η δράση της. Σε ίσες συγκεντρώσεις η βουπιβακαΐνη και η ροπιβακαΐνη φαίνεται να είναι το ίδιο δραστικές. Επειδή η ροπιβακαΐνη δυνητικά είναι ασφαλέστερη αυτό προσφέρει κάποιο πλεονέκτημα.<sup>71</sup>

Οι Fanelli και συν. έδειξαν ότι η ροπιβακαΐνη 0.75% είχε σημαντικά μικρότερο χρόνο έναρξης από ότι η βουπιβακαΐνη 0.5% και περίπου ίδιο με την μεπιβακαΐνη 2% όταν χρησιμοποιήθηκαν για συνδυασμένο αποκλεισμό του ισχιακού και του μηριαίου νεύρου. Μετεγχειρητικά, η ροπιβακαΐνη 0.75% και η βουπιβακαΐνη 0.5% προσέφεραν παρατεταμένη αναλγησία με σημαντική ελάττωση των απαιτήσεων σε αναλγητικά σε σχέση με την μεπιβακαΐνη 2%.<sup>72</sup>

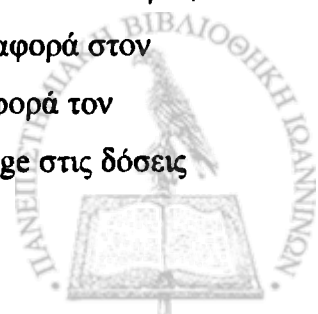




### 1.5.8 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Η ροπιβακαΐνη όταν δόθηκε ενδοφλεβίως σε εθελοντές με ρυθμό 10 mg/min (σε μια μέγιστη αθροιστική δόση 150 mg) είχε υψηλότερη ουδό όσον αφορά την τοξικότητα στο ΚΝΣ από ότι η βουπιβακαΐνη σε ίδια δόση. Οι μέση αρθροιστική δόση της ροπιβακαΐνης και της βουπιβακαΐνης, που έγινε ανεκτή πριν εμφανιστούν ήπια συμπτώματα τοξικότητας από το ΚΝΣ, ήταν 124 και 99 mg αντίστοιχα. Επτά εθελοντές ανέχθηκαν την μέγιστη επιτρεπόμενη δόση για την ροπιβακαΐνη (150 mg) ενώ μόνον ένας ανέχθηκε την ίδια δόση για την βουπιβακαΐνη. Και τα δύο φάρμακα αύξησαν την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα. Ο όγκος παλμού και το κλάσμα εξώθησης ελαττώθηκαν αλλά η καρδιακή παροχή δεν επηρεάστηκε. Αν και τα δύο φάρμακα επηρέασαν το ΗΚΓ, δεν παρατηρήθηκαν αρρυθμίες. Σε μια παρόμοια μελέτη όπου η μέγιστη αθροιστική δόση ήταν 250 mg και οι 12 εθελοντές εμφάνισαν συμπτώματα τοξικότητας από το ΚΝΣ και με τα δύο φάρμακα.<sup>63</sup> Οι Kohane και συν. το 1998 μελέτησαν την δράση της ροπιβακαΐνης σε σχέση με την βουπιβακαΐνη σε νεογνά ποντίκια και βρήκαν ότι η διάρκεια και των δύο φαρμάκων ήταν μεγαλύτερη στα νεογνά από ότι στους έφηβους και στους ενήλικες όταν χρησιμοποιήθηκαν ίσοι όγκοι και ίδιες συγκεντρώσεις του ίδιου φαρμάκου. Πάντως, φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερο εύρος ασφάλειας με την ροπιβακαΐνη από ότι με την βουπιβακαΐνη κυρίως στα νεογνά. Αυτά τα δεδομένα ήταν οι πρώτες δημοσιεύσεις για την ασφάλεια της ροπιβακαΐνης σε πειραματόζωα όσον αφορά την παιδιατρική περιοχική αναισθησία.<sup>73</sup>

Σε συγκριτική μελέτη ανάμεσα στην βουπιβακαΐνη και την ροπιβακαΐνη όταν χορηγήθηκαν επισκληριδίως σε γυναίκες για αναλγησία για τοκετό, η δράση των δύο φαρμάκων ήταν ίδια όσον αφορά τον αισθητικό και κινητικό αποκλεισμό. Μετρήθηκε η συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου και βρέθηκε ότι ήταν μεγαλύτερη για την ροπιβακαΐνη. Αυτό οφείλεται στην μικρότερη λιποδιαλυτότητα και σύνδεση της ροπιβακαΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Αυτές οι παρατηρήσεις δεν συνοδεύονταν από ανεπιθύμητες ενέργειες ούτε από την μητέρα ούτε από το νεογνό, στις δόσεις που χορηγήθηκαν τα δύο φάρμακα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον τρόπο τοκετού και καμία διαφορά ανάμεσα στα δύο φάρμακα όσον αφορά τον κινητικό αποκλεισμό όπως αυτός καθορίστηκε με την κλίμακα Bromage στις δόσεις



που χορηγήθηκαν. Με την τροποποιημένη κλίμακα Bromage καθορίστηκε η έκταση και η ένταση του κινητικού αποκλεισμού. Πιθανόν να μην είναι αρκετά ευαίσθητη να αναδείξει διαφορές στην τμηματική επισκληρίδια αναλγησία κατά την διάρκεια του τοκετού.<sup>74</sup>

Έτσι, η ροπιβακαΐνη είναι ένα νέο τοπικό αναισθητικό το οποίο, σύμφωνα με μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα, είναι λιγότερο καρδιοτοξικό από ότι η βουπιβακαΐνη. Αν και χρειάζονται μεγαλύτερες κλινικές μελέτες για να καθοριστεί η σχετική ισχύς των δύο φαρμάκων, η μεγαλύτερη κινητική / αισθητική διαφορά που προκαλείται από την ροπιβακαΐνη σε συγκέντρωση ~5mg/ml σε σχέση με την βουπιβακαΐνη θα είναι πλεονέκτημα σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως η αναλγησία κατά την διάρκεια του τοκετού και η μετεγχειρητική αναλγησία.<sup>63</sup>



## 1.6 ΣΚΟΠΟΣ

«Για 30 χρόνια σχεδόν έχω μελετήσει τους λόγους για τους οποίους η αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου είναι ανεπαρκής, και εξακολουθούν να παραμένουν οι ίδιοι... ανεπαρκείς ή λανθασμένες εφαρμογές των διαθέσιμων πληροφοριών και θεραπειών είναι κυρίως οι πιο σημαντικοί λόγοι για την ανεπαρκή αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου.»

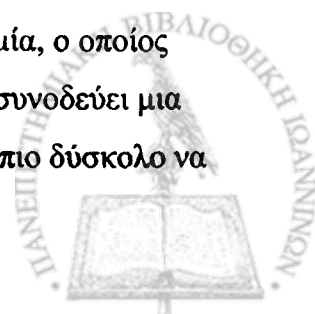
*John J. Bonica 1990*

Παρά την ύπαρξη διαθέσιμων και δραστικών αναλγητικών, μεταξύ 30-70% των ασθενών συνεχίζουν να υποφέρουν από μετεγχειρητικό πόνο...<sup>75</sup>

Όταν ο Smith διάβασε το παραπάνω άρθρο της Moote για τον μετεγχειρητικό πόνο έγραψε χαρακτηριστικά: «οι ασθενείς περιμένουν να πονέσουν<sup>76</sup> μετά το χειρουργείο και οι γιατροί και οι νοσηλευτές που τους φροντίζουν κοιτάζουν να μην τους απογοητεύσουν!». Όταν ρωτήθηκαν νέοι γιατροί σχετικά με τις γνώσεις τους για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, οι απαντήσεις τους ήταν ανεπαρκείς και μερικές φορές ακόμα και επικίνδυνες! Μήπως είναι καιρός να εκπαιδευτούν οι γιατροί, αυτοί που είναι ακόμα γενναιόδωροι και δεκτικοί, σε αυτή την νέα ανθρωπιστική επανάσταση;<sup>77</sup>

Το 1998 οι Golbert και συν αναφέρουν ότι το ένα τρίτο των ασθενών υποφέρουν από μέτριο έως έντονο μετεγχειρητικό πόνο λόγω ανεπαρκούς αναλγησίας. Η προσοχή εστιάζεται πια σε άλλες μεθόδους, εκτός της μονοθεραπείας με οποιοειδή, για την επίτευξη της μετεγχειρητικής αναλγησίας όπως συνδυασμός οποιοειδών με ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) και τοπικά αναισθητικά μεγάλης διάρκειας.<sup>78</sup> Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή ή η ογκεκτομή με λεμφαδενική κένωση της μασχάλης, μόνες τους ή σε συνδυασμό με προφυλακτική χημειοθεραπεία και / ή ακτινοθεραπεία είναι είναι η πιο διαδεδομένη αντιμετώπιση για τον χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού. Η ανακούφιση από τον πόνο που συνοδεύει την επέμβαση στον μαστό, κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, έχει σαν αποτέλεσμα την άμεση κινητοποίηση και σίτιση των ασθενών αυτών.<sup>79</sup>

Θα πρέπει να γίνει διάκριση ανάμεσα στον πόνο κατά την ηρεμία, ο οποίος γενικά ελέγχεται εύκολα και στον τυχαίο πόνο, όπως είναι αυτός που συνοδεύει μια βαθιά ανάσα ή την κίνηση. Επαρκής έλεγχος του τυχαίου πόνου είναι πιο δύσκολο να



επιτευχθεί από ότι του πόνου κατά την ηρεμία.<sup>80</sup> Γι' αυτό και εμείς μελετήσαμε τον μετεγχειρητικό πόνο κατά την ηρεμία, αλλά και κατά την κίνηση.

Η συχνότητα του χρόνιου πόνου που συνοδεύει την επέμβαση για καρκίνο του μαστού ποικίλει από 65% σε γυναίκες ηλικίας από 30-49 χρονών και σε ποσοστό 40% σε γυναίκες ηλικίας 50-59 χρονών.<sup>81</sup>

Για αυτό τον λόγο, τεχνικές περιεγχειρητικής αναλγησίας πιθανόν να έχουν σαν αποτέλεσμα την εξασθένιση του χρόνιου πόνου που συνοδεύει τις επεμβάσεις για καρκίνο στον μαστό. Σε αυτήν την μελέτη ερευνήσαμε την αναλγητική δράση φαρμάκων τα οποία είναι σε ευρεία χρήση όπως η οντανσετρόνη που χρησιμοποιείται ως αντιεμετικό και τα τοπικά αναισθητικά, EMLA και ροπιβακαΐνη διερευνώντας την πιθανότητα να βρεθούν νέοι τρόποι αντιμετώπισης του πόνου μετεγχειρητικά, χωρίς να χρειάζεται να χορηγούνται οπιοειδή εάν αυτό δεν είναι απαραίτητο.



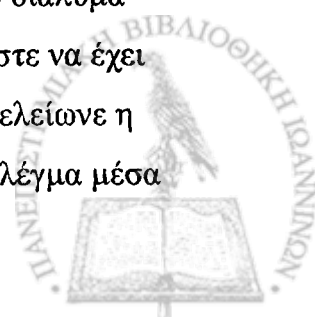
## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.0 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

#### 2.1 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ I

Μετά από έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή και έγγραφη συγκατάθεση από κάθε ασθενή, σαράντα πέντε ασθενείς γυναίκες ASA I-II, προγραμματισμένες για τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή ή ογκεκτομή και λεμφαδενική κένωση μασχάλης, έλαβαν μέρος στην μελέτη. Αποκλείστηκαν ασθενείς πάνω από 60 χρονών, όσες είχαν ιστορικό χρόνιου πόνου, ιστορικό ψυχιατρικής νόσου ή ανέφεραν ότι έκαναν χρήση αναλγητικών τις τελευταίες τρεις εβδομάδες. Προνάρκωση δεν δόθηκε. Κάθε ασθενής επιλέχτηκε τυχαία να λάβει διεγχειρητικά οντανσετρόνη για την διήθηση του βραχιονίου πλέγματος και των μεσοπλευρίων διαστημάτων (OND ομάδα), ή 16 ml φυσιολογικού ορού για τον ίδιο λόγο (NS ομάδα), ή τίποτα (NO ομάδα).

Όλες οι ασθενείς έλαβαν 0,25 mg δροπεριδόλη και 10 mg μετοκλοπραμίδη για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου. Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με θειοπεντάλη 2 mg/kg, προποφόλη 2 mg/kg και η διατήρηση στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο 2% τελοεκπνευστική συγκέντρωση και 60% πρωτοξείδιο του αζώτου σε οξυγόνο. Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση έγινε με ενδοφλέβια χορήγηση ροκουρόνιου 0,5 mg/kg. Διεγχειρητικά χρησιμοποιήθηκε το συνηθισμένο monitoring για την παρακολούθηση της ασθενούς. Καμία ασθενής δεν έλαβε οποιοσδήποτε ή άλλα αναλγητικά κατά την εισαγωγή ή κατά την διάρκεια της επέμβασης. Διεγχειρητικά ένας αναισθησιολόγος που δεν συμμετείχε στην αναισθησία ή την συλλογή των στοιχείων, άνοιγε έναν φάκελο ο οποίος καθόριζε την ομάδα της ασθενούς και ετοιμάζε το ανάλογο διάλυμα κάτω από άσηπτες συνθήκες, ή δεν γινόταν καθόλου διήθηση στην ασθενή. Όλοι οι άλλοι αναισθησιολόγοι και το νοσηλευτικό προσωπικό αγνοούσαν το είδος της ομάδας της ασθενούς. Το διάλυμα ήταν ή 24 mg οντανσετρόνη (12 ml) και διαλυόταν με φυσιολογικό ορό ώστε να έχει όγκο 16 ml (OND ομάδα) ή 16 ml φυσιολογικός ορός (NS ομάδα). Όταν τελείωνε η λεμφαδενική κένωση της μασχάλης ο χειρουργός διηθούσε το βραχιόνιο πλέγμα μέσα



στο έλυτρο με 13ml του διαλύματος (19,5 mg οντανσετρόνης ή απλό φυσιολογικό ορό). Τρία μεσοπλεύρια διαστήματα το 3<sup>ο</sup>, 4<sup>ο</sup> και 5<sup>ο</sup>, διηθούνταν με το υπόλοιπο διάλυμα (4,5mg οντανσετρόνης ή απλό φυσιολογικό ορό για την ομάδα OND και NS αντίστοιχα). Ένας ανεξάρτητος αναισθησιολόγος που δεν συμμετείχε στην τυχαιοποίηση ή την αναισθησία καθόριζε και κατέγραφε τον πόνο της ασθενούς.

Στο τέλος της επέμβασης ο νευρομυϊκός αποκλεισμός αντιστρεφόταν με 2,5 mg νεοστιγμίνης και 1,2 mg ατροπίνης. Μετά την αποσωλήνωση η ασθενής μεταφερόταν στην αίθουσα ανάνηψης όπου γινόταν ο πρώτος καθορισμός του πόνου. Η μετεγχειρητική αναλγησία αποτελείτο από 75 mg προποξυφαίνης και 600 mg παρακεταμόλης ενδομυϊκά κατ' απαίτηση της ασθενούς. Ο μετεγχειρητικός πόνος καθοριζόταν με την οπτική αναλογική κλίμακα VAS η οποία είχε εξηγηθεί στις ασθενείς κατά την διάρκεια της προεγχειρητικής επίσκεψης. Η κλίμακα VAS αποτελείτο από μια γραμμή 10 cm, χωρίς διαβάθμιση με το 0 cm σημείο ν' αντιστοιχεί σε καθόλου πόνο και το 10 cm σημείο ν' αντιστοιχεί στον αφόρητο πόνο και ζητιόταν από τις ασθενείς να σύρουν μια κάθετη γραμμή επάνω σε αυτή που να δείχνει το μέγεθος του πόνου τους. Ο πόνος στην ηρεμία και στην κίνηση (90<sup>ο</sup> απαγωγή του άνω άκρου) καθοριζόταν στην αίθουσα ανάνηψης καθώς και την 3<sup>η</sup>, 6<sup>η</sup>, 9<sup>η</sup> και 24<sup>η</sup> ώρα μετεγχειρητικά στον θάλαμο. Επιπρόσθετα με τον πόνο καταγραφόταν και ο χρόνος που ζητήθηκε η πρώτη αναλγησία καθώς και η συνολική κατανάλωση των αναλγητικών κατά το πρώτο 24ωρο.



## 2.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ II

Μετά από έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή και έγγραφη συγκατάθεση από κάθε ασθενή, σαράντα πέντε ασθενείς γυναίκες, ASA I-II που επρόκειτο να υποβληθούν σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή ή ογκεκτομή και λεμφαδενική κένωση μασχάλης συμπεριελήφθησαν στην μελέτη. Εξαιρέθηκαν ασθενείς πάνω από 60 χρόνων, όσες είχαν ιστορικό χρόνιου πόνου, ψυχιατρικό νόσημα, αλλεργία στα τοπικά αναισθητικά ή έκαναν χρήση αναλγητικών τις τελευταίες τρεις εβδομάδες.

Προνάρκωση δεν δόθηκε. Κάθε ασθενής επιλέχτηκε τυχαία να λάβει 5gr EMLA ή κρέμα placebo στην επιφάνεια του στέρνου, 5 min πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και 15 gr (5gr στην υπερκλείδια χώρα και 10gr γύρω από την μασχάλη μακριά από την τομή)(Σχήμα 4 και 5) αμέσως πριν την αποσωλήνωση. Η απόσταση της τομής από την υπερκλείδια χώρα ή την περιοχή του στέρνου μεταβαλλόταν ανάλογα με την περιοχή που βρισκόταν ο όγκος. Στην μασχάλη η απόσταση τομής-κρέμα ήταν 2 έως 3 cm. Η ίδια συνολική δόση (20gr) τοποθετείτο κάθε ημέρα από την 2<sup>η</sup> έως και την 5<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα. Η κρέμα EMLA ή η placebo καλυπτόταν με αυτόκόλλητη διάφανη πλαστική μεμβράνη (Tegaderm) 12cmx10cm.

Όλες οι ασθενείς έλαβαν 0,25mg δροπεριδόλη και 10mg μετοκλοπραμίδης για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου. Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με θειοπεντάλη 2 mg/kg, προποφόλη 2 mg/kg και η διατήρηση στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο 2%τελοεκπνευστική συγκέντρωση και 50% πρωτοξειδίου του αζώτου σε οξυγόνο. Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση έγινε με ενδοφλέβια χορήγηση ροκουρονίου 0,5 mg/kg. Διεγχειρητικά χρησιμοποιήθηκε το συνηθισμένο monitoring για την παρακολούθηση της ασθενούς. Καμία ασθενής δεν έλαβε οποιοειδή ή άλλα αναλγητικά στην εισαγωγή ή διεγχειρητικά εκτός από την κρέμα EMLA ή την κρέμα placebo.

Στο τέλος της επέμβασης έγινε αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού με 2,5 mg νεοστιγμίνη και 1,2 mg ατροπίνη. Μετά την αποσωλήνωση η ασθενής μεταφερόταν στην αίθουσα της ανάνηψης όπου και γινόταν ο πρώτος καθορισμός του πόνου. Η μετεγχειρητική αναλγησία αποτελείτο από 75 mg προποξυφαίνης και 600 mg παρακεταμόλης ενδομυϊκά όταν η ασθενής το ζητούσε. Σε καμία ασθενή δεν έγινε διεγχειρητικά περιοχική αναισθησία ή διήθηση με τοπικό αναισθητικό της τομής, επίσης δεν χορηγείτο αναλγησία στην αίθουσα ανάνηψης πριν από τον



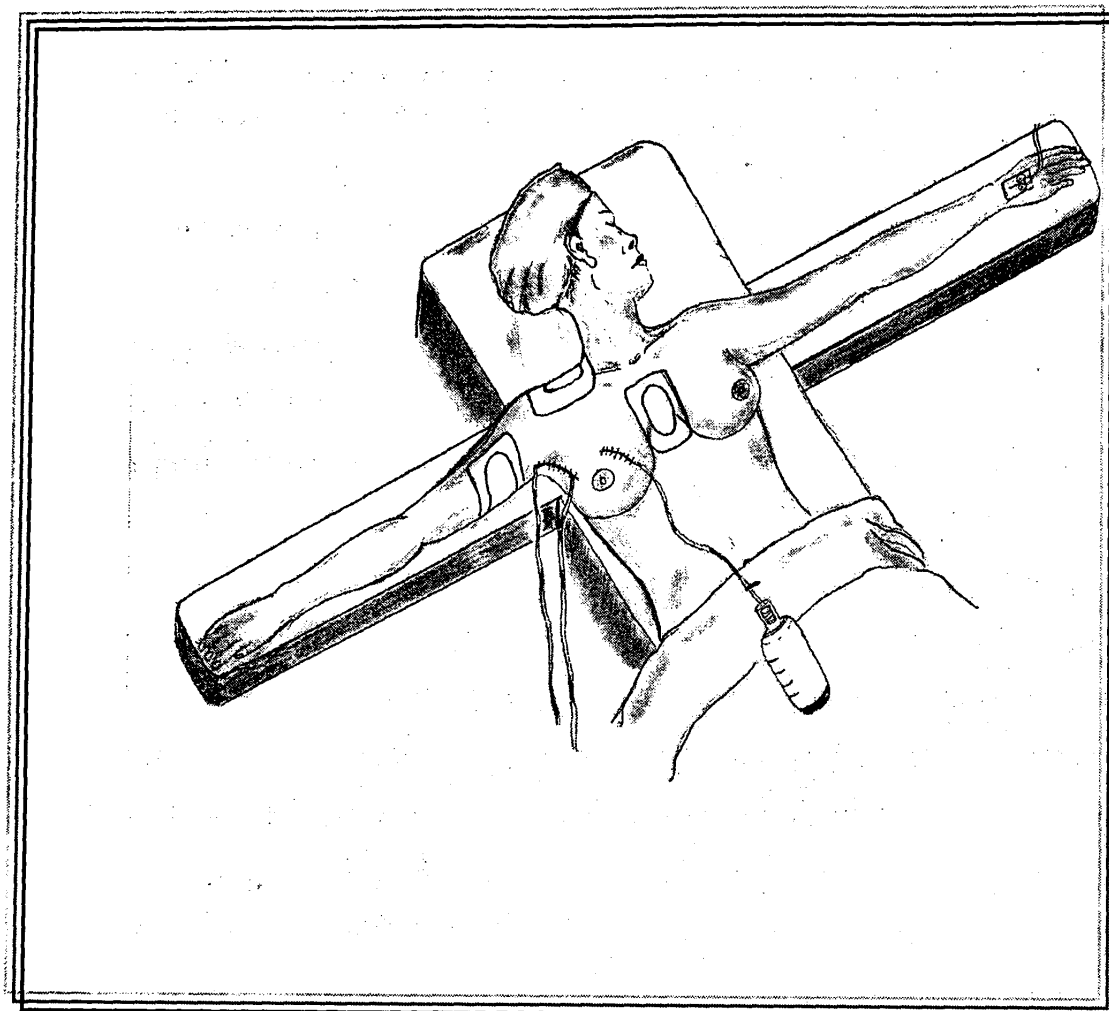
καθορισμένο χρόνο 0. Το ελάχιστο διάστημα μεταξύ δύο ενδομυϊκών ενέσεων ήταν 5 ώρες.

Η μελέτη ήταν διπλή – τυφλή. Η EMLA ή η placebo κρέμα τοποθετείτο από τον αναισθησιολόγο ο οποίος δεν συμμετείχε στην αναισθησία της ασθενούς ή στην καταγραφή των δεδομένων. Όλοι οι άλλοι αναισθησιολόγοι ή οι νοσηλευτές καθώς και οι ασθενείς αγνοούσαν την ομάδα που ήταν η ασθενής. Ένας ανεξάρτητος αναισθησιολόγος κατέγραφε τον πόνο. Ο μετεγχειρητικός πόνος καθοριζόταν με την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) η οποία είχε εξηγηθεί στην ασθενή κατά την διάρκεια της προεγχειρητικής επισκέψεως. Η VAS κλίμακα αποτελείτο από μια γραμμή 10cm χωρίς διαβάθμιση, με το 0 ν' αντιστοιχεί σε όχι πόνος και τα 10cm ν' αντιστοιχούν στον αφόρητο πόνο και όπως και στη προηγούμενη μελέτη, ζητιόταν από τις ασθενείς να τραβήξουν μια κάθετη γραμμή επάνω σ' αυτήν ανάλογα με τον πόνο που αισθάνονταν.<sup>82, 83</sup>

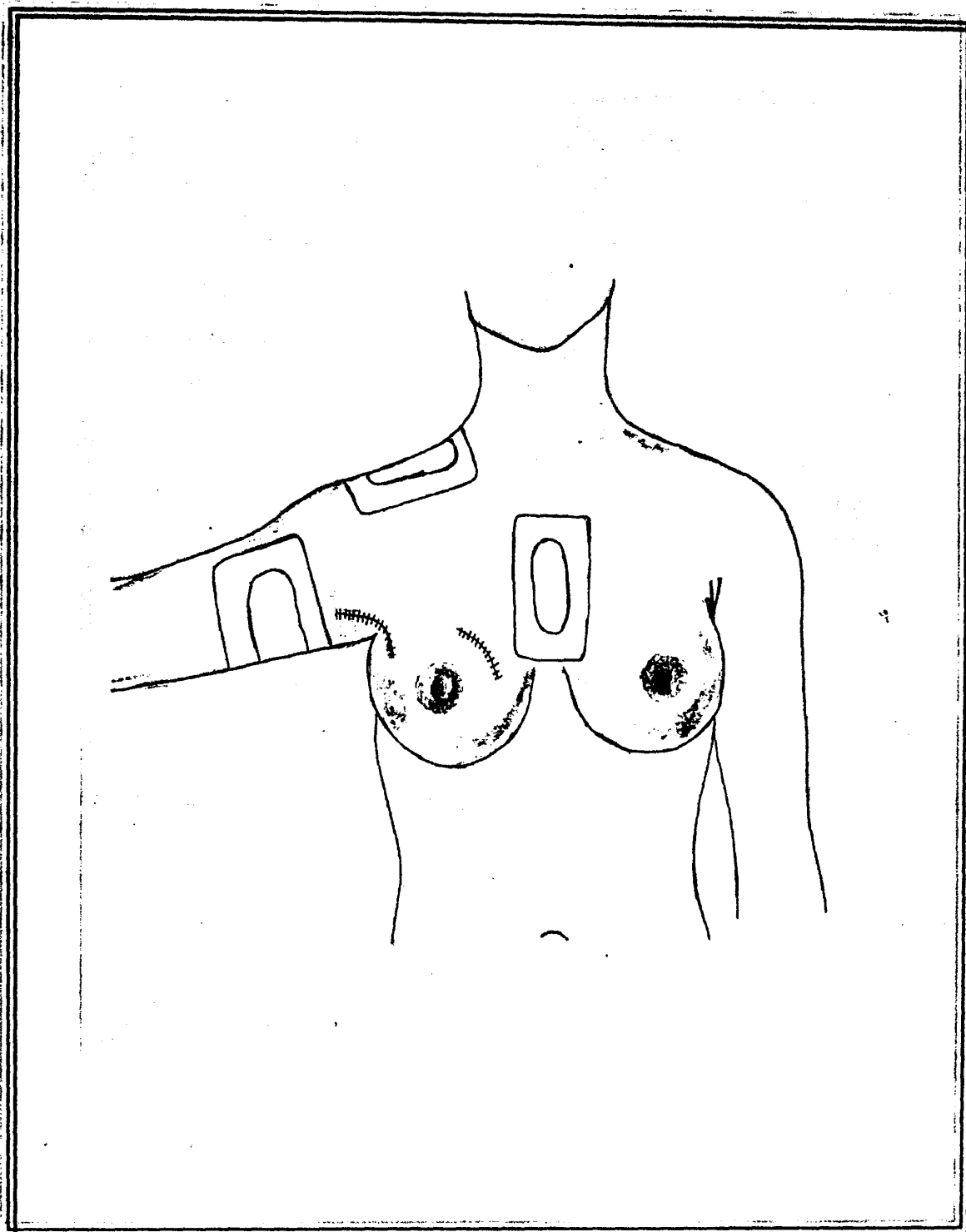
Ο πόνος στην ηρεμία και την κίνηση (90° απαγωγή του άνω άκρου ) καθοριζόταν στην αίθουσα ανάνηψης 0 και 3, 6, 9, 24 ώρες μετά την επέμβαση καθώς και από την 2<sup>η</sup> έως και την 6<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα στον θάλαμο νοσηλείας. Καθοριζόταν επίσης και ο χρόνος που ζητήθηκε η πρώτη αναλγησία και καταγραφόταν η συνολική κατανάλωση των αναλγητικών κατά το πρώτο 24ωρο καθώς και από την 2<sup>η</sup> έως και την 6<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.







**Σχήμα 4.** Θέσεις εφαρμογής EMLA ή κρέμας placebo διεγχειρητικά στην περιοχή του στέρνου, στην υπερκλείδια περιοχή και στην μασχάλη.



Σχήμα 5. Θέσεις εφαρμογής EMLA ή κρέμας placebo, στην περιοχή του στέρνου στην υπερκλείδια περιοχή και στην μασχάλη μετεγχειρητικά.

### 2.3 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΙΙΙ

Μετά από έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου μας και την γραπτή συγκατάθεση των ασθενών, μελετήθηκαν 44 γυναίκες ασθενείς ASA I ή ΙΙ οι οποίες είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε επέμβαση για καρκίνο του μαστού. Αποκλείστηκαν από την μελέτη ασθενείς άνω των 59 ετών, ασθενείς με βάρος σώματος μεγαλύτερο κατά 20% του ιδανικού βάρους σώματος, ασθενείς που ελάμβαναν αναλγητικά, κατασταλτικά και αντικαταθλιπτικά ή αυτές που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία προεγχειρητικά. Η οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), η χορήγηση αναλγητικών κατ' απαίτηση καθώς και η διεγχειρητική και περιεγχειρητική θεραπεία με «κάποιους παράγοντες οι οποίοι είναι υπό έρευνα για την αντιμετώπιση του πόνου μετά από μαστεκτομή» εξηγήθηκαν αναλυτικά το προηγούμενο βράδυ πριν την επέμβαση στις ασθενείς. Προνάρκωση δόθηκε.

Στην αίθουσα του χειρουργείου, δόθηκε ενδοφλέβια Lactated Ringer's, και καταγράφονταν συνεχώς ΗΚΓ, και οι μετρήσεις της ΑΠ, (μη αιματηρής) του παλμικού οξυμέτρου, το τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα, η συγκέντρωση του εισπνεόμενου οξυγόνου, η εισπνεόμενη και τελοεκπνευστική συγκέντρωση του πρωτοξειδίου του αζώτου, και του σεβοφλουρανίου. Όλες οι ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια μετοκλοπραμίδη 10 mg και δροπεριδόλη 0,25 mg, 5 λεπτά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία. Μετά από 3 λεπτά προοξυγόνωσης αναισθησία επήλθε με την χορήγηση θειοπεντάλης 3 mg/kg προποφόλης 1 mg/kg και ροκουρόνιου 0,6 mg/kg και έγινε η διασωλήνωση της τραχείας. Για διατήρηση της αναισθησίας χορηγήθηκε 2% Sevoflurane τελοεκπνευστική συγκέντρωση και πρωτοξείδιο του αζώτου 70% τελοεκπνευστική συγκέντρωση στο οξυγόνο. Επαναληπτικές δόσεις ροκουρόνιου δόθηκαν έτσι ώστε να διατηρείται το ύψος της απάντησης single twitch στο 5-10% της αρχικής. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή ή ογκεκτομή και λεμφαδενική κένωση της μασχαλιαίας κοιλότητας. Στο τέλος της επέμβασης έγινε αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού με ατροπίνη 1,2 mg και νεοστιγμίνη 2,5 mg. Μετά οι ασθενείς μεταφέρονταν στην αίθουσα της ανάνηψης όπου καθοριζόταν ο πόνος με κλίμακα VAS. Μετά από μια ώρα παραμονή στην ανάνηψη οι ασθενείς μεταφέρονταν στον θάλαμο τους.



Η τυχαιοποίηση των ασθενών έγινε με διπλό-τυφλό τρόπο σε δυο ομάδες: (1) ομάδα PLA στην οποία έγινε περιοχικός αποκλεισμός με φυσιολογικό ορό και (2) ομάδα ROP στην οποία έγινε περιοχικός αποκλεισμός με ροπιβακαΐνη.

Είκοσι δυο φάκελοι ετοιμάστηκαν για κάθε ομάδα και κωδικοποιήθηκαν σαν I και II. Κατά την διάρκεια του χειρουργείου όταν η κένωση της μασχαλιαίας κοιλότητας είχε ολοκληρωθεί, γινόταν διήθηση του βραχιονίου πλέγματος με 12ml διαλύματος ροπιβακαΐνης 10mg/ml καθώς και διήθηση των μεσοπλευρίων διαστημάτων από το τρίτο έως και το πέμπτο με 6ml του ίδιου διαλύματος. Στην ομάδα PLAC έγινε η ίδια διήθηση αλλά χρησιμοποιήθηκε φυσιολογικός ορός αντί για ροπιβακαΐνη. Η πρώτη αναλγησία, ένας συνδυασμός 75 mg προποξυφαΐνης και 600 mg παρακεταμόλης χορηγήθηκε ενδομυϊκά κατ' απαίτηση της ασθενούς στην ανάνηψη. Στη διάρκεια του πρώτου 24ώρου, οι ασθενείς μπορούσαν να ζητούν αναλγησία (προποξυφαΐνη και παρακεταμόλη ενδομυϊκά) τόση ώστε να μπορούν να κινήσουν άνετα το χέρι τους. Αυτός ο συνδυασμός των ενέσεων μπορούσε να επαναληφθεί κάθε 5 ώρες. Την αρχή της δεύτερης μετεγχειρητικής ημέρας στις ασθενείς δίνονταν χάπια Lonarid-N (κωδεΐνη 10 mg και παρακεταμόλη 400 mg) από το στόμα κατ' απαίτηση τους, μ' ένα μεσοδιάστημα μεταξύ δυο διαδοχικών δόσεων 5 ωρών. Εάν κατά την διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης οι ασθενείς χρειάζονταν αντιπυρετικά ή επιπλέον αναλγητικά για τον πόνο της χειρουργικής τομής, τους χορηγείτο παρακεταμόλη σε χάπια.

Ο μετεγχειρητικός πόνος στην ηρεμία και μετά από απαγωγή του άκρου στις 90° καθορίστηκε με VAS (οπτική αναλογική κλίμακα ) κατά την άφιξη στην ανάνηψη 0, στις 3, 6, 9 και 24 ώρες μετεγχειρητικά στον θάλαμο καθώς και κάθε πρωί από την δεύτερη έως και την έκτη μετεγχειρητική ημέρα.



## 2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

### 2.4.1 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ I

Για το ερευνητικό πρωτόκολλο I χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kolmogorov-Smirnov για να καθοριστεί αν οι μεταβλητές ακολουθούν κανονική κατανομή. Τα δημογραφικά δεδομένα των τριών ομάδων, η διάρκεια του χειρουργείου, ο χρόνος χορήγησης της πρώτης αναλγησίας, οι απαιτήσεις σε μετεγχειρητική αναλγησία και οι VAS μετρήσεις στην ηρεμία και στην κίνηση συγκρίθηκαν με Anova.

### 2.4.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ II

Για το ερευνητικό πρωτόκολλο II, η πιλοτική μελέτη έδειξε ότι χρειαζόνταν περίπου 20 ασθενείς για κάθε ομάδα ώστε να έχουμε ισχύ 0,80 και να ανιχνευθεί 40% ελάττωση των δόσεων της μετεγχειρητικής αναλγησίας. Οι σταθερές αποκλίσεις όπως καθορίστηκαν από την αρχική πιλοτική μελέτη, ήσαν 55 για την προποξυφαίνη και 450 για την παρακεταμόλη, και  $\alpha=0,05$ . Για να καθοριστεί αν οι μεταβλητές ακολουθούν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kolmogorov-Smirnov. Τα δημογραφικά δεδομένα μεταξύ των δύο ομάδων, η διάρκεια του χειρουργείου, και οι VAS μετρήσεις στην ηρεμία και στην κίνηση συγκρίθηκαν με Student's t-test. Η κατανάλωση των αναλγητικών μεταξύ των ομάδων συγκρίθηκε με την μέθοδο Mann-Witney U - test.

### 2.4.3 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ III

Για το ερευνητικό πρωτόκολλο III, η αρχική πιλοτική μελέτη έδειξε ότι χρειαζόνταν περίπου 20 ασθενείς για κάθε ομάδα ώστε να έχουμε ισχύ 0,80 και ν' ανιχνευτεί τουλάχιστον 30% ελάττωση των δόσεων της μετεγχειρητικής αναλγησίας. Οι σταθερές αποκλίσεις όπως καθορίστηκαν από την αρχική πιλοτική μελέτη ήταν περίπου 60 για την προποξυφαίνη, 490 για την παρακεταμόλη και 40 για την κωδεΐνη. Θεωρήσαμε  $\alpha=0,05$ . Τα δημογραφικά δεδομένα, η διάρκεια του χειρουργείου, οι VAS μετρήσεις στην ηρεμία και στην κίνηση συγκρίθηκαν με Anova. Χρησιμοποιήσαμε την μέθοδο Kolmogorov-Smirnov για να βρούμε εάν οι μεταβλητές ακολουθούν κανονική κατανομή. Με το Kruskal-Wallis test έγινε η





### 3.0 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ Ι

Μια ασθενής στην ομάδα OND και δυο ασθενείς από τις άλλες ομάδες δεν μελετήθηκαν παραπέρα διότι ο χειρουργός δεν προχώρησε σε λεμφαδενική κένωση της μασχάλης. Οι τρεις ομάδες ήταν όμοιες όσον αφορά την ηλικία, το βάρος σώματος, το ύψος, και την διάρκεια της επέμβασης (Πίνακας 3). Ο αριθμός των μαστεκτομών σε σχέση με τις ογκεκτομές δεν διέφερε και ήταν 5(36%), 6(50%) και 4(33%) στην ομάδα OND, NS και NO αντίστοιχα. Στην OND, NS και NO ομάδα, 7(50%), 5(42%) και 7(58%) ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και 9(64%), 7(58%) και 7(58%) ασθενείς υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία αντίστοιχα.

Ο χρόνος που ζητήθηκε η πρώτη αναλγησία δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες ( $50\pm 54$ ,  $27\pm 13$  και  $35\pm 28$  min στις ομάδες OND, NS και NO αντίστοιχα). Οι απαιτήσεις για μετεγχειρητική αναλγησία τις πρώτες 24 ώρες ήταν ίδιες και για τις τρεις ομάδες OND, NS και NO. Ίδιες δόσεις παρακεταμόλης καταναλώθηκαν από τις ομάδες OND, NS και NO ( $771\pm 436$ ,  $923\pm 526$  και  $950\pm 401$  mg αντίστοιχα) (Πίνακας 4). Τα VAS αποτελέσματα στην ηρεμία (Πίνακας 5) και στην κίνηση δεν διέφεραν σημαντικά στις τρεις ομάδες (Πίνακας 6).



**Πίνακας 3. Δημογραφικά δεδομένα και διάρκεια χειρουργείου (mean±SD και medians) στις ομάδες οντανσετρόνη (OND, n=14), φυσιολογικός ορός (NS, n=12) και «τίποτα» (NO, n=12)**

Ομάδα	Ηλικία (έτη)	Βάρος σώματος (kg)	Ύψος (cm)	Διάρκεια επέμβασης (min)
<b>OND</b>	50±7,4 (48)	71±14 (68)	162±6,5 (162)	82±26 (75)
<b>NS</b>	51±8,9 (51)	70±13,6 (68)	161±5,0 (160)	83±22 (80)
<b>NO</b>	49±5,5 (49)	69±13,0 (69,5)	162±6,9 (164)	75±34 (67)
	P=0,662	P=0,856	P=0,880	P=0,722





**Πίνακας 4.** Χρόνος χορήγησης της πρώτης αναλγησίας (min) και απαιτήσεις για μετεγχειρητική αναλγησία, προποξυφαίνη (mg/24ωρο) και παρακεταμόλη (mg/24ωρο) στις ομάδες οντανσετρόνη (OND n=14), φυσιολογικός ορός (NS, n=12) και «τίποτα» (NO n=12). Οι τιμές είναι mean±SD και medians.

	Χρόνος πρώτης αναλγησίας(min)	Προποξυφαίνη (mg/24ωρο)	Παρακεταμόλη (mg/24ωρο)
<b>OND</b>	50±54 (35)	96±54 (75)	771±436 (600)
<b>NS</b>	27±13 (27)	115±66 (75)	923±526 (600)
<b>NO</b>	35±28 (25)	118±50 (112)	950±401 (900)
	P=0,3031	P=0,559	P=0,559



**Πίνακας 5.** Οι VAS τιμές στις 0, 3, 6, 9 και στις 24 ώρες μετεγχειρητικά στην ηρεμία στις ομάδες οντανσετρόνη (OND, n=14), φυσιολογικός ορός (NS, n=12) και «τίποτα» (NO, n=12). Οι τιμές είναι mean±SD και medians.

Ομάδα	0 ώρες	3 ώρες	6 ώρες	9 ώρες	24 ώρες
OND	2,8±2,2 (2,5)	2,0±1,6 (2,2)	1,3±1,6 (0,7)	1,1±1,4 (0,6)	1,3±1,3 (0,9)
NS	3,6±2,9 (2,2)	1,9±2,3 (0,9)	1,0±1,2 (0,6)	1,0±1,2 (0,8)	0,9±1,4 (0,1)
NO	3,5±2,8 (3,2)	2,1±2,1 (1,7)	1,6±1,3 (1,7)	1,3±1,2 (1,3)	1,0±1,2 (0,9)
	P=0,739	P=0,968	P=0,551	P=0,876	P=0,757



Πίνακας 6. Οι VAS τιμές στις 0, 3, 6, 9 και 24 ώρες μετά από απαγωγή 90° στις ομάδες οντανσετρόνη (OND, n=14), φυσιολογικός ορός (NS, n=12) και «τίποτα» (NO, n=12). Οι τιμές είναι mean±SD και medians.

Ομάδα	0 ώρες	3 ώρες	6 ώρες	9 ώρες	24 ώρες
<b>OND</b>	3,9±2,3 (3,5)	3,6±2,7 (3,5)	3,2±2,7 (2,8)	2,8±2,7 (2,8)	2,2±2,1 (1,2)
<b>NS</b>	5,1±2,7 (5)	4,1±2,9 (3,9)	2,5±2,5 (1,7)	2,8±2,4 (2,7)	3,4±3,0 (2,1)
<b>NO</b>	5,1±3,0 (5,1)	3,9±2,9 (3,9)	2,9±2,4 (2,9)	3,0±2,0 (3,5)	3,9±2,7 (3,4)
	P=0,422	P=0,901	P=0,747	P=0,970	P=0,257



### 3.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ II

Οι δυο ομάδες ήταν όμοιες όσον αφορά την ηλικία, το βάρος σώματος, το ύψος και τη διάρκεια της επέμβασης ( $49 \pm 6$  σε σχέση με  $49 \pm 8$  χρόνια,  $72 \pm 16$  σε σχέση με  $71 \pm 11$  kg,  $162 \pm 7$  σε σχέση με  $160 \pm 5$  cm, καθώς και  $83 \pm 24$  σε σχέση με  $78 \pm 20$  min στην ομάδα EMLA και στην ομάδα ελέγχου αντίστοιχα). Καμία ασθενής δεν παρουσίασε σημεία τοξικότητας από το τοπικό αναισθητικό. Μία ασθενής στην ομάδα EMLA εμφάνισε δερματική αλλεργία οπότε το Tegaderm και η κρέμα EMLA αφαιρέθηκαν και η ασθενής αποκλείστηκε από την μελέτη. Αυτή η ασθενής δεν αντικαταστάθηκε. Δέκα από τις 23 ασθενείς (43%) στην ομάδα EMLA και 7 από τις 22 ασθενείς (33%) της ομάδας ελέγχου υποβλήθηκαν σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή με λεμφαδενική κένωση της μασχάλης. Δεκατρείς (56%) και 16 (70%) ασθενείς της ομάδας EMLA και 8 (36%) και 16 (73%) ασθενείς στην ομάδα ελέγχου υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία αντίστοιχα. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν όσον αφορά την επίπτωση της ακτινοθεραπείας, της χημειοθεραπείας και τις μαστεκτομές σε σχέση με τις ογκεκτομές.

Ο χρόνος χορήγησης της πρώτης αναλγησίας ήταν σαφώς μεγαλύτερος στην ομάδα EMLA ( $P=0,04$ ) (Πίνακας 7). Οι απαιτήσεις για ενδομυϊκή χορήγηση προποξυφαίνης και παρακεταμόλης τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά, δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες (Πίνακας 7). Η από του στόματος κατανάλωση παρακεταμόλης και κωδεΐνης, από την δεύτερη έως την πέμπτη ημέρα ήταν λιγότερη στην ομάδα EMLA ( $P=0,004$  και  $P=0,001$  για την παρακεταμόλη και την κωδεΐνη αντίστοιχα). Η από του στόματος κατανάλωση της υδροξυζίνης ήταν επίσης λιγότερη στην ομάδα EMLA αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Οι VAS τιμές στην ηρεμία και στην κίνηση που καταγράφηκαν στις 0, 3, 6, 9 και 24 ώρες καθώς και την 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> ημέρα μετεγχειρητικά δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες (Πίνακας 8 και Σχήμα 6 και 7).



**Πίνακας 7. Χρόνος χορήγησης πρώτης αναλγησίας (min), απαιτήσεις μετεγχειρητικής αναλγησίας σε προποξυφαίνη .i.m.(mg/24ωρο μετεγχειρητικά) και παρακεταμόλη i.m. (mg/24ωρο μετεγχειρητικά), καθώς και από του στόματος κατανάλωση παρακεταμόλης (mg/2-5 ημέρες) και υδροξυζίνης (mg/1-5 ημέρες) μετεγχειρητικά στις ομάδες EMLA (n=23) και CTL (n=22)**

Ομάδα	Χρόνος χορήγησης πρώτης αναλγησίας (min)	Προποξυφαίνη (mg/24ωρο)	Παρακεταμόλη (mg/24ωρο)
EMLA	42±18	104±63	835±503,2
CTL	31±16*	112±64	900±515,4

Ομάδα	Παρακεταμόλη (mg/2-5ημ)	Κωδεΐνη (mg/2-5ημ)	Υδροξυζίνη (mg/1-5ημ)
EMLA	1326±1328	20±26	69±104
CTL	3523±3216**	61±49***	147±168

CTL=ομάδα ελέγχου. Οι τιμές είναι mean±SD.

\*P=0,04 σε σχέση με την ομάδα EMLA

\*\*P=0,004 σε σχέση με την ομάδα EMLA

\*\*\*P=0,001 σε σχέση με την ομάδα EMLA



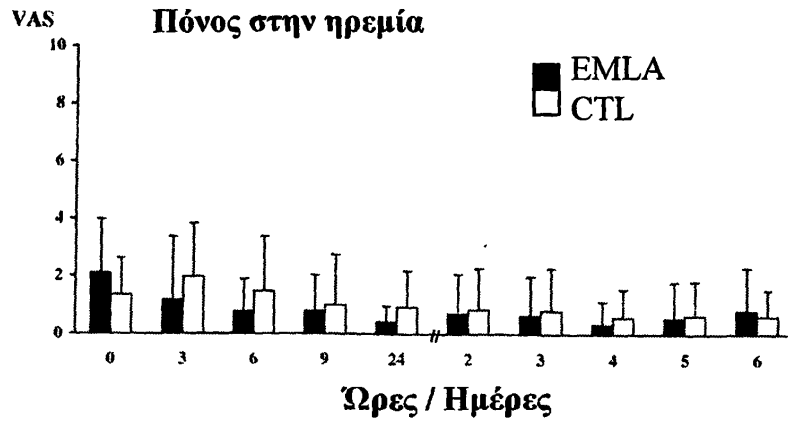
**Πίνακας 8. Οι τιμές VAS στις 0, 3, 6, 9 και 24 ώρες μετεγχειρητικά στην ηρεμία και μετά από απαγωγή του άκρου στις 90°, στην ομάδα EMLA (n=19) και στην ομάδα ελέγχου (n=20).**

Ώρες μετεγχειρητικά	EMLA Ηρεμία	CTL Ηρεμία	EMLA Κίνηση	CTL Κίνηση
0	3,3±2,6 (3,3)	3,5±2,3 (3,9)	4,5±2,9 (4,1)	5,4±2,9 (6,0)
3	2,0±1,9 (1,3)	2,6±2,1 (2,2)	3,1±2,3* (2,4)	5,1±2,7 (5,4)
6	1,6±2,2 (0,8)	1,9±2,1 (0,9)	2,8±2,6 (1,8)	4,2±2,7 (4,2)
9	1,7±2,3 (1)	1,4±1,8 (0,85)	3,5±3,3 (1,5)	3,6±2,7 (2,9)
24	1,4±1,7 (1)	1,1±1,5 (0,40)	2,8±2,5 (2,1)	3,7±2,7 (3,1)

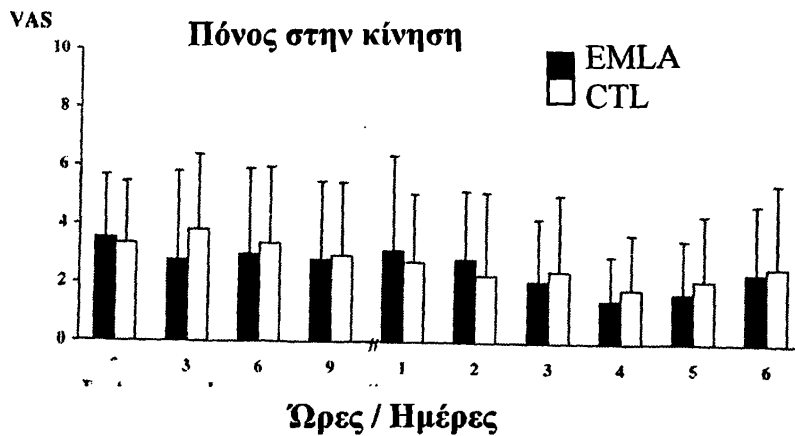
Οι τιμές είναι mean±SD και medians.

\*P=0,0018





**Σχήμα 6.** VAS μετρήσεις κατά την ηρεμία στην ομάδα EMLA και στην ομάδα ελέγχου (CTL),στις 0, 3, 6, 9 και 24 ώρες καθώς και την 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.



**Σχήμα 7.** VAS μετρήσεις κατά την κίνηση στην ομάδα EMLA και στην ομάδα ελέγχου (CTL),στις 0, 3, 6, 9 και 24 ώρες καθώς και την 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

### 3.3 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΙΙΙ

Οι δυο ομάδες των ασθενών PLA και ROP δεν διέφεραν όσον αφορά την ηλικία ( $44,8 \pm 6,4$  και  $46 \pm 8$  χρόνια), το βάρος σώματος ( $63,2 \pm 14,8$  και  $64,2 \pm 7,2$  kg), το ύψος ( $162,2 \pm 4,46$  και  $163,5 \pm 6,8$  cm) όπως επίσης και στην διάρκεια του χειρουργείου ( $81,3 \pm 23,8$  και  $75,5 \pm 16,6$  min).

Ο χρόνος χορήγησης της πρώτης αναλγησίας δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες ( $31 \pm 20,4$  και  $79,7 \pm 157,4$  για PLA και ROP αντίστοιχα).

Οι απαιτήσεις για μετεγχειρητική αναλγησία προποξυφαίνη και παρακεταμόλη ενδομυϊκά κατά την διάρκεια του πρώτου 24ώρου διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες ( $P=0,05$  και  $P=0,04$  για προποξυφαίνη και παρακεταμόλη αντίστοιχα). Φαίνεται ότι οι ασθενείς στις οποίες είχε γίνει αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος με ροπιβακαΐνη χρειάστηκαν λιγότερες ενέσεις απ' ό,τι οι ασθενείς που είχαν λάβει placebo. Η κατανάλωση σε χάπια Lonarid (κωδεΐνη 10mg και παρακεταμόλη 400 mg) από την δεύτερη έως και την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα όπως και η κατανάλωση υδροξυζίνης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες.

Η από του στόματος απλή παρακεταμόλη που δινόταν από την δεύτερη έως και την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα συνυπολογίστηκε με την παρακεταμόλη που περιέχεται στο χάπι Lonarid. Συνεπώς δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την συνολική κατανάλωση της παρακεταμόλης.

Οι VAS μετρήσεις στην ηρεμία διέφεραν ανάμεσα στις ομάδες, στην 0 ώρα και στις 3 ώρες μετεγχειρητικά ( $P=0,01$  και  $P=0,0013$  αντίστοιχα) (Πίνακας 9 και Σχήμα 8). Η ομάδα της ροπιβακαΐνης είχε χαμηλότερες τιμές VAS σε σχέση με την ομάδα placebo. Η μυϊκή ισχύς καθορίστηκε στην ανάνηψη και στον θάλαμο ζητώντας από τις ασθενείς να σφίξουν το χέρι του εξεταστή. Όλες οι ασθενείς ήταν ικανές να εκτελέσουν την εντολή και με τα δυο τους χέρια το ίδιο δυνατά. Οι VAS μετρήσεις στην ηρεμία δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά από την 6<sup>η</sup> έως και την 24<sup>η</sup> ώρα μετεγχειρητικά ( $P=0,24$   $P=0,46$  και  $P=0,06$  για 6, 9 και 24 ώρες αντίστοιχα) (Σχήμα 8).

Υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων στον πόνο κατά την κίνηση όπως μετρήθηκε με VAS με το άκρο σε απαγωγή  $90^\circ$ , αλλά μόνο στη μέτρηση που έγινε





στην αίθουσα ανάνηψης ( $P=0,02$ ). Η ομάδα της ροπιβακαΐνης είχε χαμηλότερες τιμές VAS από ότι η ομάδα placebo. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις VAS μετρήσεις κατά την κίνηση την 3<sup>η</sup>, 6<sup>η</sup>, 9<sup>η</sup> και 24<sup>η</sup> ώρα μετεγχειρητικά ( $P=0,2$   $P=0,5$   $P=0,2$   $P=0,6$  αντίστοιχα) (Σχήμα 9).

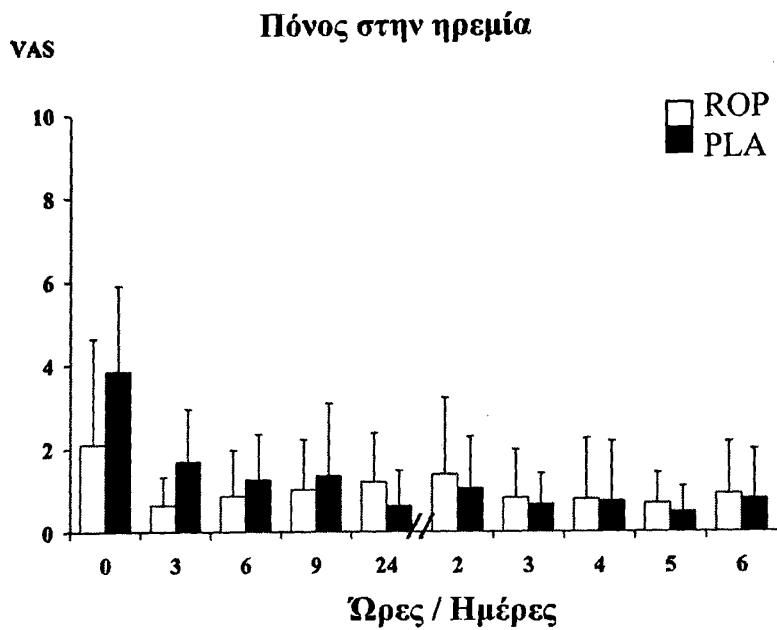


**Πίνακας 9.** Χρόνος χορήγησης πρώτης αναλγησίας (min), μετεγχειρητικές απαιτήσεις σε αναλγητικά im (προποξυφαίνη mg/24ωρο και παρακεταμόλη mg/24ωρο), από του στόματος αναλγητικά (κωδεΐνη mg/2-5 ημέρες παρακεταμόλη mg/2-5 ημέρες και υδροξυζίνη mg/1-5ημέρες)

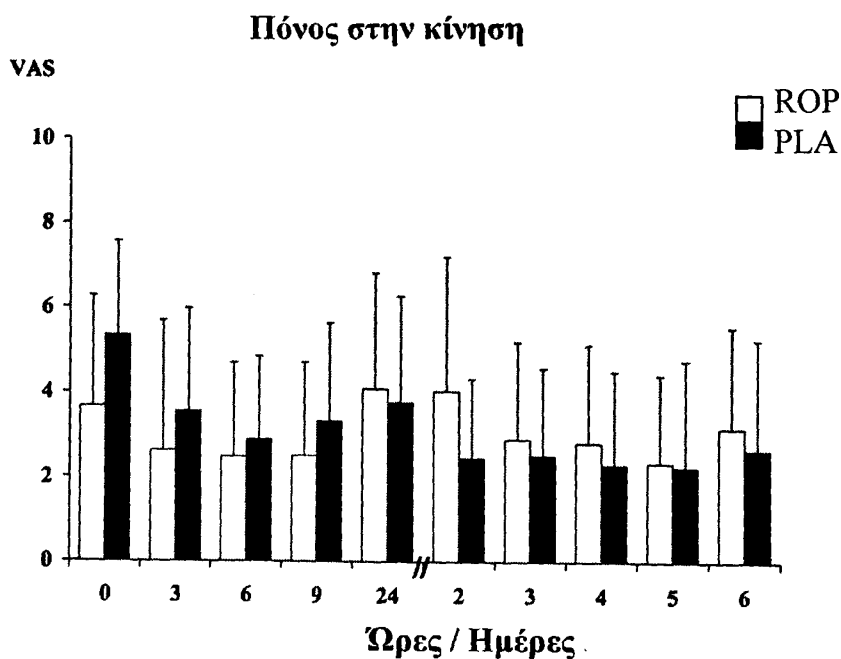
Ομάδα	Χρόνος χορήγησης πρώτης αναλγησίας (min)	Προποξυφαίνη (mg/24ωρο)	Παρακεταμόλη (mg/24ωρο)
<b>PLA</b>	31,8±20,4 (30)	136,3±71,8 (112,5)	1118±594 (900)
<b>ROP</b>	79,7±157,4 (30)	92±56,3 (75)	736±450 (600)
	P=0,1	P=0,05	P=0,04

Ομάδα	Κωδεΐνη (mg/2-5ημ)	Παρακεταμόλη (mg/2-5ημ)	Υδροξυζίνη (mg/1-5ημ)
<b>PLA</b>	78,63±44,9 (90)	3259±1801 (3700)	128,4±176 (50)
<b>ROP</b>	65,9±39,3 (75)	2827±1727 (3050)	167±166,4 (100)
	P=0,3	P=0,4	P=0,4





Σχ 8. VAS μετρήσεις κατά ην ηρεμία στις 0, 3, 6, 9 και 24 ώρες καθώς και την 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.



Σχ 9. VAS μετρήσεις κατά ην κίνηση στις 0, 3, 6, 9 και 24 ώρες καθώς και την 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.



#### 4.0 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης I μας έδειξαν ότι η διήθηση του βραχιονίου πλέγματος με οντανσετρόνη δεν επηρέασε τον οξύ πόνο ή τις απαιτήσεις σε αναλγητικά μετά από τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή ή ογκεκτομή και λεμφαδενική κένωση της μασχάλης. Δεν χορηγήσαμε οποιοσδήποτε στις ασθενείς μας διεγχειρητικά με σκοπό να επιτύχουμε το συντομότερο δυνατό την σίτιση και την κινητοποίηση τους. Καμία ασθενής δεν εμφάνισε μετεγχειρητική ναυτία ή έμετο. Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση οποιοσδών δεν προλαμβάνει τον μετεγχειρητικό πόνο,<sup>82, 83</sup> ούτε εμποδίζει την εμφάνιση του νευροπαθητικού πόνου,<sup>84</sup> αν και ορισμένοι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο μπορεί να ωφεληθούν από τα οποιοσδών.<sup>85</sup>

Ο διακλειδικός αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος με βουπιβακαΐνη έχει προταθεί για την αντιμετώπιση του πόνου μετά από τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή.<sup>86</sup> Αυτή η τεχνική ήταν αποτελεσματική όσον αφορά την αντιμετώπιση του πόνου, όμως είχε σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό ή και την κατάργηση της κίνησης του άκρου. Έχει αναφερθεί ότι η οντανσετρόνη, ένας 5-HT<sub>3</sub> ανταγωνιστής, έχει ιδιότητες ίδιες με των τοπικών αναισθητικών με ισχύ *in vivo* πιθανόν 15 φορές μεγαλύτερη της λιδοκαΐνης.<sup>39</sup> Αυτή η δράση οφείλεται σε αναστολή της λειτουργίας των διαύλων του Νατρίου.<sup>39</sup> Έτσι η δόση που χορηγήσαμε ήταν ισοδύναμη με 360 mg λιδοκαΐνης.

Οι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς που εντοπίζονται στις προσαγωγές αλγαισθητικές έχουν σχέση με την έκλυση του πόνου και την ευαισθητοποίηση σε αυτόν μέσω της σεροτονίνης.<sup>87</sup>

Δεν έχουμε κάποια εξήγηση για την απουσία της μετεγχειρητικής αναλγησίας, ούτε γνωρίζουμε τον χρόνο απομάκρυνσης του φαρμάκου από την περιοχή στην οποία εγχύθηκε. Μια μικρή δράση της οντανσετρόνης μπορεί να εξηγήσει τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης. Επίσης δεν εξετάσαμε τις ασθενείς εάν είχαν αισθητικό ή κινητικό αποκλεισμό στο χέρι μετεγχειρητικά. Οι ασθενείς οι οποίες έλαβαν φυσιολογικό ορό δεν διέφεραν από αυτές που έλαβαν «τίποτα». Έχει αναφερθεί ότι ο φυσιολογικός ορός εμφανίζει ασθενή δράση τοπικού αναισθητικού όταν χορηγηθεί υπαρχνοειδώς.<sup>88</sup> Αυτή η δράση εάν υπάρχει θα μπορούσε να καλύψει την πιθανή αναλγητική δράση της οντανσετρόνης



Τα αποτελέσματα της μελέτης II μας έδειξαν ότι η εφαρμογή της EMLA ελάττωσε τις απαιτήσεις σε αναλγητικά κατά την διάρκεια των πρώτων έξι ημερών μετεγχειρητικά εκτός από τις πρώτες 24 ώρες μετά το χειρουργείο. Αφού οι τιμές του μετεγχειρητικού πόνου δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, αυτό αποδεικνύει την αναλγητική δράση της EMLA. Όλες οι ασθενείς είχαν ικανοποιητικό επίπεδο συνείδησης μετά την αποσωλήνωση ώστε να μπορούν να απαντήσουν στον καθορισμό του πόνου. Αν και οποιοιδήποτε δεν χορηγήθηκαν διεγχειρητικά, όλες έλαβαν πρωτοξείδιο του αζώτου, το οποίο είναι αναλγητικό. Τα πτητικά αναισθητικά επίσης μπορεί έχουν αναλγητική δράση επειδή έχουν ιδιότητες παρόμοιες με τους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου. Επίσης αυτοί οι παράγοντες έχουν ιδιότητες τοπικών αναισθητικών και αναστέλλουν την ευαισθητοποίηση του νωτιαίου μυελού που προκαλείται από αλγαισθητικά ερεθίσματα.<sup>89, 90</sup> Η συστηματική χορήγηση της λιδοκαΐνης σε χαμηλές δόσεις μπορεί να έχει ισχυρή επίδραση στην αισθητική διεργασία χωρίς να επηρεάζει την αγωγιμότητα του νευράξονα.<sup>91</sup>

Δεν μετρήσαμε τα επίπεδα του τοπικού αναισθητικού μετά από την εφαρμογή 20gr EMLA τα οποία αναμένεται να είναι μικρότερα από ότι τα επίπεδα που επιτυγχάνονται μετά από συνεχή έγχυση λιδοκαΐνης. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η εφαρμογή της EMLA είχε σαν αποτέλεσμα μέση συγκέντρωση πλάσματος αρκετά χαμηλότερη από τα τοξικά επίπεδα των 5μg/ml για την λιδοκαΐνη και 7μg/ml για την πριλοκαΐνη.<sup>92, 93</sup> Τα επίπεδα στο πλάσμα για την λιδοκαΐνη και την πριλοκαΐνη στην φλέβα που παροχετεύει την περιοχή, βρέθηκαν πολύ υψηλότερα από ότι στην γενική κυκλοφορία.<sup>93</sup> Η απορρόφηση της κρέμας μπορεί να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως η επιφάνεια στην οποία εφαρμόζεται και η ακεραιότητα του δέρματος. Οι Juhlin και συν.<sup>93</sup> έδειξαν ότι σε ατοπική δερματίτιδα τα μετρούμενα επίπεδα της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης στην φλέβα που παροχετεύει την περιοχή ήταν 1000 φορές υψηλότερα από ότι σε υγιείς ασθενείς. Επίσης σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ανιχνεύτηκαν στην φλέβα που παροχετεύει την περιοχή όταν εφαρμόστηκε EMLA σε ψωριασικές βλάβες.<sup>93</sup>

Η τομή του δέρματος που βρίσκεται σε γειτονία με την κρέμα μπορεί να επηρεάζει την δυναμική της EMLA και την αναλγησία. Αυτή η δράση δεν έχει μελετηθεί. Πάντως, υψηλότερα επίπεδα τοπικού αναισθητικού στην επιφάνεια του τραύματος θα μπορούσαν να εξηγήσουν την ωφέλιμη δράση της EMLA όσον αφορά



τον μετεγχειρητικό πόνο. Σε αυτήν την περίπτωση η κρέμα μπορεί να έχει περιοχική αναλγητική δράση γύρω από την περιοχή της τομής. Στις ασθενείς μας δεν παρατηρήθηκε δράση της EMLA άμεσα μετεγχειρητικά, όταν υπήρχε ακόμη υπόλειμμα της γενικής αναισθησίας. Η ελάττωση των αναλγητικών κατά την διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετεγχειρητικά δείχνει ότι η EMLA συνεισφέρει στην εξασθένιση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από επέμβαση στο μαστό. Ο αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος με βουπιβακαΐνη επίσης επιφέρει σημαντική αναλγησία μετά από τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή.<sup>86</sup> Πάντως ο αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος ελαττώνει ή και καταργεί την ηθελημένη κίνηση. Αυτό μπορεί να είναι μειονέκτημα για τις ασθενείς οι οποίες μπορούν να κινητοποιηθούν την ίδια μέρα του χειρουργείου. Παρασπονδυλικός αποκλεισμός έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σαν αναισθητική τεχνική για επεμβάσεις στο μαστό,<sup>94,95</sup> αλλά επειδή είναι αιματηρή μέθοδος απαιτεί ικανότητα, μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές, οι ασθενείς δυσανασχετούν κατά την διεργασία, και αν υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες μπορεί να αποτύχει. Όσον αφορά την δράση της EMLA, η απώλεια της αισθητικότητας ή η ελάττωση της ευαισθησίας στην πάσχουσα περιοχή ήταν ίδια και στις δυο ομάδες. Δεν είμαστε σίγουροι αν η EMLA πρέπει να τοποθετηθεί στις περιοχές που εμείς την τοποθετήσαμε. Αν η αναλγησία είναι αποτέλεσμα της συστηματικής πρόσληψης άλλες περιοχές θα έπρεπε να χρησιμοποιηθούν. Πάντως η μελέτη των αποτελεσμάτων μας θα ήταν πιο πλήρης αν υπήρχε και μια ομάδα όπου η EMLA θα είχε τοποθετηθεί μακριά από την χειρουργημένη επιφάνεια. Εάν η αναλγησία που προκαλεί η EMLA οφείλεται σε συστηματική δράση τότε και οι δυο ομάδες EMLA θα είχαν ωφεληθεί το ίδιο. Το μέγιστο βάθος αναλγησίας (5mm) διατηρείται για 30 min μετά από την αφαίρεση της κρέμας η οποία έχει εφαρμοστεί για 90 min ή για 60 min μετά την αφαίρεση, όταν έχει εφαρμοστεί για 120 min.<sup>96</sup> Η καθυστερημένη αναισθητική δράση της EMLA παρατηρείται και στους υποδόριους ιστούς επίσης. Το βάθος της αναλγησίας μπορεί να επηρεαστεί από την τοπική δερματική ροή αίματος, το πάχος του δέρματος και πιθανόν από την πρόσληψη από τους νευρικούς ιστούς. Έτσι τα αποτελέσματα στην μελέτη μας μπορεί να οφείλονται στην τοπική, περιοχική ή την συστηματική δράση της EMLA ή και σε συνδυασμό αυτών, αφού έχει βρεθεί ότι η υποδόρια διήθηση με λιδοκαΐνη όμοια ελάττωσε τον πόνο μετά από επέμβαση στον μαστό.<sup>97</sup>

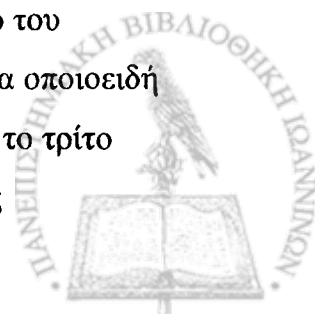
Συμπερασματικά, η EMLA έτσι όπως εμείς την χρησιμοποιήσαμε ελαττώνει σημαντικά τις μετεγχειρητικές απαιτήσεις σε αναλγητικά. Η εφαρμογή της EMLA



μπορεί να είναι χρήσιμη περιεγχειρητικά στις επεμβάσεις του μαστού, και θα μπορούσε να μελετηθεί σε διαφορετικές δόσεις και σε διαφορετικό χρόνο εφαρμογής ώστε να έχει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης III μας έδειξαν ότι οι απαιτήσεις σε αναλγητικά ήταν μικρότερες το πρώτο 24ωρο μετά την επέμβαση στην ομάδα των ασθενών στις οποίες είχε γίνει αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος με ροπιβακαΐνη. Δεν χρησιμοποιήσαμε αντλία PCA σε αυτές τις ασθενείς διότι επιθυμούσαν να επιστρέψουν στην φυσιολογική τους δραστηριότητα όσο το δυνατό γρηγορότερα. Οι ασθενείς μας γενικά δυσανασχετούσαν όταν αναγκάζονταν να εξαρτηθούν από μια ιατρική συσκευή όπως το PCA.

Αναφέραμε πριν ότι έχει αποδειχθεί ότι ο αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος με 15 ml βουπιβακαΐνης 0,5% ελάττωσε τις μετεγχειρητικές απαιτήσεις σε αναλγητικά, όμως οι ασθενείς είχαν ελαττωμένη κινητικότητα στο άκρο που έγινε ο αποκλεισμός.<sup>86</sup> Σε αυτή την μελέτη η δόση των 12 ml ροπιβακαΐνης 1% που χρησιμοποιήσαμε για τον αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος δεν επηρέασε την ηθελημένη κίνηση των ασθενών μας κλινικά. Στην προηγούμενη μελέτη,<sup>86</sup> ο αποκλεισμός έγινε διακλειδικά, ενώ στην δική μας εργασία χρησιμοποιήσαμε την μασχάλιαία προσπέλαση, πράγμα το οποίο μπορεί να εξηγήσει το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε έντονος κινητικός αποκλεισμός στις ασθενείς μας. Καθώς οι επεμβάσεις για καρκίνο του μαστού δεν είναι πια τόσο εκτεταμένες και συχνά περιορίζονται σε ογκεκτομή και λεμφαδενική κένωση της μασχάλιαίας κοιλότητας, η διακλειδική προσπέλαση υπό άμεση όραση δεν χρησιμοποιείται πια. Στην εργασία μας οι χειρουργοί είχαν εμπειρία στην κένωση της μασχάλιαίας κοιλότητας διότι κάνουν μόνον χειρουργεία μαστού, επομένως η ελαχιστοποίηση του κινητικού αποκλεισμού οφείλεται στον επιτυχημένο αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος. Η διατήρηση της κινητικότητας με αυτή την τεχνική, μπορεί να είναι ευεργετική αφού η κινητοποίηση των ασθενών άρχιζε αμέσως. Ακόμη και μια κλινικά ανιχνεύσιμη ελάττωση της αισθητικότητας είναι ανεπιθύμητη και δυσάρεστη σε αυτές τις ασθενείς που κινητοποιούνται μερικές ώρες μετά το χειρουργείο. Υποαναισθητικές δόσεις τοπικών αναισθητικών αρκετές για να ελαττώσουν τις απαιτήσεις για αναλγητικά μετεγχειρητικά, μπορεί τελικά να έχουν σαν αποτέλεσμα καλύτερο έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από ότι τα οπιοειδή και τα άλλα αναλγητικά. Η διήθηση των μεσοπλευρίων διαστημάτων από το τρίτο έως και το πέμπτο, έγινε ώστε να προσφέρει αναλγησία για το τραύμα της



ογκεκτομής ή της μαστεκτομής. Κατά την διάρκεια των πρώτων 6 μετεγχειρητικών ημερών οι ασθενείς δεν ξεκίνησαν συνεδρίες χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, έτσι ο καθορισμός του οξέος πόνου δεν επηρεάστηκε από αυτές τις θεραπείες. Η προηγούμενη μελέτη μας έχει δείξει ότι το ευθετικό μίγμα τοπικών αναισθητικών (EMLA κρέμα) όταν τοποθετήθηκε στο μαστό και στην περιοχή της μασχάλης την ημέρα της επέμβασης και τις 4 επόμενες ημέρες μετεγχειρητικά ελάττωσε τις μετεγχειρητικές απαιτήσεις σε αναλγητικά. Ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν στις ασθενείς μας από τον αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος με 120 mg ροπιβακαΐνης. Εξάλλου σε συγκριτική μελέτη που έχει γίνει ανάμεσα στην βουπιβακαΐνη και την ροπιβακαΐνη για τον μασχαλιαίο αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος χορηγήθηκαν 40ml ροπιβακαΐνης 7.5 mg/ml δηλαδή δόση 300 mg, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από ένα περιστατικό, που εμφάνισε επιληπτικούς σπασμούς επειδή η ροπιβακαΐνη χορηγήθηκε κατά λάθος ενδοφλεβίως.<sup>98</sup>





## 5.0 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, ο οξύς πόνος μετά από επέμβαση στο μαστό μπορεί να αντιμετωπιστεί με πολλούς τρόπους. Η παθογένεση του νευροπαθητικού πόνου που σχετίζεται με την επέμβαση για καρκίνο του μαστού μπορεί να είναι όμοια με αυτήν που σχετίζεται με βλάβη άλλων νεύρων που έχουν υποστεί κάποια βλάβη.<sup>99</sup> Ημέρες ή και εβδομάδες μετά την βλάβη, έκτοπη νευρωνική δραστηριότητα μπορεί να ξεκινά από το σημείο της βλάβης και μέσω των γαγγλίων των οπισθίων κεράτων να προκαλείται αυτόματη δραστηριότητα ακόμα και πόνος που οφείλεται σε αυξημένη ευαισθησία σε χημικά και μηχανικά ερεθίσματα. Μία στρατηγική η οποία πιθανόν να έχει κλινική χρησιμότητα είναι η έγκαιρη διακοπή των αισθητικών οδών (περιοχικός αποκλεισμός).<sup>100</sup>

Τα τοπικά αναισθητικά φαίνεται να υπόσχονται πολλά, όμως χρειάζονται και άλλες εργασίες ώστε να καθοριστούν οι κατάλληλοι συνδυασμοί αναλγητικών και άλλων φαρμάκων, όπως επίσης η διάρκεια και ο τρόπος χορήγησης ώστε να έχουμε τα καλύτερα κλινικά αποτελέσματα.



## 6.0 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### 6.1 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ Ι

Η παρούσα διπλή τυφλή μελέτη ερευνά την δράση της οντανσετρόνης στον οξύ πόνο μετά από επέμβαση για καρκίνο του μαστού. Σε σαράντα τέσσερις ασθενείς που είχαν προγραμματιστεί για επέμβαση στο μαστό έγινε με τυχαίο τρόπο διεγχειρητικά διήθηση του βραχιονίου πλέγματος και των μεσοπλευρίων διαστημάτων 3, 4 και 5, με 24 mg οντανσετρόνης (OND ομάδα), ή ίσος όγκος φυσιολογικού ορού (NS ομάδα), ή τίποτα (NO ομάδα). Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με θειοπεντόνη 2mg/ml, προποφόλη 2 mg/kg και ροκουρόνιο 0,5 mg/kg και η διατήρηση στην αναισθησία με 60% N<sub>2</sub>O και 2% σεβοφλουράνιο τελοεκπνευστική συγκέντρωση στο οξυγόνο. Στην αίθουσα ανάνηψης και στις 3, 6, 9 και 24 ώρες μετεγχειρητικά γινόταν καθορισμός του πόνου με VAS στην ηρεμία και στην κίνηση. Για τον μετεγχειρητικό πόνο 75 mg προποξυφαίνης και 600 mg παρακεταμόλης δίνονταν ενδομυϊκά σύμφωνα με τις απαιτήσεις της ασθενούς. Ο μετεγχειρητικός πόνος στην ηρεμία και στην κίνηση, δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες καθώς και η κατανάλωση αναλγητικών τις πρώτες 24 ώρες μετά το χειρουργείο. Συμπεραίνουμε ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση στο μαστό με λεμφαδενική κένωση της μασχάλης δεν ωφελούνται από τον αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος με οντανσετρόνη.



## 6.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΙΙ

Αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για να διευκρινιστεί εάν η περιεγχειρητική εφαρμογή της κρέμας EMLA (ευθετικό μίγμα τοπικών αναισθητικών) στην περιοχή του μαστού και της μασχάλης, ελαττώνει τις απαιτήσεις σε αναλγητικά, καθώς και τον οξύ πόνο μετεγχειρητικά. Σαράντα πέντε ασθενείς γυναίκες προγραμματισμένες για επέμβαση στο μαστό έλαβαν τυχαία 5gr EMLA ή placebo 5min πριν την επέμβαση, και 15 mg στο τέλος της επέμβασης στην υπερκλείδια περιοχή και στην περιοχή της μασχάλης. Η θεραπεία με EMLA κρέμα (20gr) ή placebo συνεχίστηκε καθημερινά τις επόμενες 4 ημέρες μετά το χειρουργείο. Στην ανάνηψη, στις 3, 6, 9 και 24 ώρες μετά το χειρουργείο και από την δεύτερη έως την έκτη ημέρα μετεγχειρητικά ο πόνος καθοριζόταν με την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) στην ηρεμία και στην κίνηση και καταγράφηκαν οι μετεγχειρητικές απαιτήσεις σε αναλγητικά. Ο οξύς πόνος στην ηρεμία και στην κίνηση δεν διέφερε μεταξύ της ομάδας EMLA και της ομάδας ελέγχου και τα αναλγητικά που καταναλώθηκαν τις πρώτες 24 ώρες ήταν ίδια και για τις δυο ομάδες. Πάντως ο χρόνος χορήγησης πρώτης αναλγησίας ήταν μεγαλύτερος ( $P=0,04$ ), και η κατανάλωση της κωδεΐνης και της παρακεταμόλης από την δεύτερη έως και την πέμπτη ημέρα ήταν λιγότερη ( $P=0,01$  και  $P=0,04$ ) στην ομάδα EMLA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Συμπερασματικά η εφαρμογή της κρέμας EMLA στις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στο μαστό για καρκίνο ελάττωσε τις μετεγχειρητικές απαιτήσεις για αναλγητικά.



### 6.3 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΙΙΙ

Η μελέτη αυτή ερευνά την επίδραση του περιοχικού αποκλεισμού στον οξύ πόνο μετά από επέμβαση στο μαστό. Σε σαράντα τέσσερις ασθενείς γυναίκες προγραμματισμένες για επέμβαση στο μαστό έγινε με τυχαίο τρόπο, με 12 ml ροπιβακαΐνης είτε με 12 ml φυσιολογικό ορό αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος καθώς και των μεσοπλευρίων διαστημάτων από το τρίτο έως και το πέμπτο με 6ml του ιδίου διαλύματος. Στην ανάνηψη, στις 3, 6, 9 και 24 ώρες μετά το χειρουργείο και από την δεύτερη έως και την έκτη ημέρα μετεγχειρητικά, ο πόνος καθοριζόταν με την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), στην ηρεμία και στην κίνηση και καταγράφηκαν οι μετεγχειρητικές απαιτήσεις σε αναλγητικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι απαιτήσεις σε αναλγητικά ήταν μικρότερες κατά το πρώτο 24ωρο μετά την επέμβαση στην ομάδα των ασθενών στις οποίες είχε γίνει αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος και των μεσοπλευρίων διαστημάτων. Οι VAS μετρήσεις στην ηρεμία διέφεραν ανάμεσα στις ομάδες στην μέτρηση που έγινε στην αίθουσα ανάνηψης και στις 3 ώρες μετά την επέμβαση. Συμπερασματικά, υποαναισθητικές δόσεις τοπικών αναισθητικών αρκετές για να ελαττώσουν τις απαιτήσεις για αναλγητικά μετεγχειρητικά μπορεί τελικά να έχουν σαν αποτέλεσμα καλύτερο έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου με λιγότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες από ότι τα οπιοειδή και τα άλλα αναλγητικά.



## 7.0 SUMMARY

### 7.1 STUDY I

The present double-blind study investigates the effect of ondansetron on the acute pain after breast surgery for cancer. Forty-five patients scheduled for breast surgery were randomized to receive intraoperative infiltration of the brachial plexus and the 3, 4 and 5 intercostal spaces with 24mg ondansetron (OND group), or equal volume of normal saline (NS group), or nothing (NO group). Anaesthesia was induced with thiopentone 2 mg/kg propofol 2 mg/kg and rocuronium 0.5 mg/kg and maintained with 60% N<sub>2</sub>O and 2% sevoflurane end tidal concentration in O<sub>2</sub>. In the recovery room and 3, 6, 9 and 24h postoperatively pain was assessed by VAS at rest and after movement. For postoperative pain 75 mg propoxyphene and 600 mg of paracetamol were given i.m. on the patient's demand. Postoperative pain at rest and after movement did not differ among the groups nor did the analgesics consumed during the first 24 h after surgery. We conclude that patients undergoing breast surgery plus axillary dissection do not benefit in short term from brachial plexus infiltration with ondansetron.



## 7.2 STUDY II

We designed this study to determine if the perioperative application of EMLA (eutectic mixture of local anesthetics) cream in the breast and axilla area reduces analgesics requirements, as well as the acute pain after breast surgery. Forty-five female patients scheduled for breast surgery received randomly 5 g of EMLA cream or placebo 5 minutes before surgery, and 15g on the supraclavicular area and axilla at the end of the operation. Treatment with EMLA cream (20g) or placebo was also applied daily on the 4 days after surgery. In the postanesthesia care unit (PACU), 3, 6, 9 and 24 hours after surgery and on the second to sixth day postoperatively, pain was assessed by visual analogue scale (VAS) at rest and after movement, and postoperative analgesic requirements were recorded. Acute pain at rest and with movement did not differ between the EMLA and control groups. However, time to the first analgesia requirement was longer ( $P=.04$ ), and codeine and paracetamol consumption during the second to fifth days was less ( $P=.001$  and  $P=.004$ , respectively) in the EMLA versus the control group.

We conclude that application of EMLA to patients undergoing breast surgery for cancer reduced the postoperative analgesic requirements.



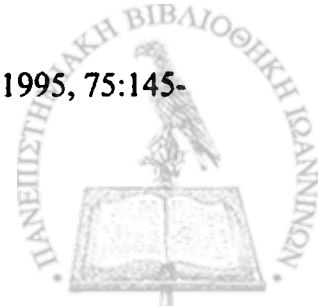
### 7.3 STUDY III

Forty-four female patients scheduled for cancer breast surgery received either regional block with 18ml of 1% ropivacaine, or 18 ml normal saline intraoperatively. Pain was assessed 0, 3, 6, 9 and 24 hours in the postanesthesia care unit (PACU) and on the second to sixth day postoperatively, at rest and after movement using the visual analogue scale (VAS). Regional block reduced the number of intramuscular (IM) injections required the first 24 hours postoperatively. VAS at rest was less the first 3 hours after surgery.



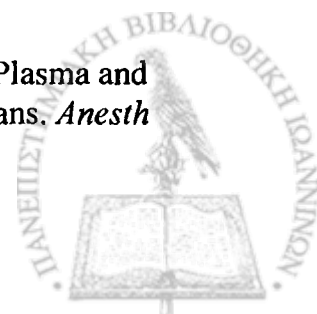
## 8.0 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Caton D. "The Poem in the Pain": The Social Significance of Pain in Western Civilization. *Anesthesiology* 1994, 81:1044-1052
2. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999, 353:2051-2058
3. Gilchrist EJ. Psychological Mechanisms of Pain and Analgesia. Progress in Pain Research and Management, Vol 15. *Can J Anaesth* 2000, 47:1264
4. Collett BJ. Management of chronic pain. In: Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. *Textbook of Anaesthesia*. (Fourth edition). London, Churchill Livingstone 2001, Pages:738
5. Ashbum MA, Staats PS. Management of chronic pain. *Lancet* 1999, 353:1865-1869
6. Hamman W. Neuropathic pain: a condition which is not always well appreciated. *Br J Anaesth* 1993, 71:779-780
7. Woolf C J. Somatic pain-pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth* 1995, 75:169-176
8. Woolf C J, Chong M S. Preemptive Analgesia-Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization. *Anesth Analg* 1993, 77:362-379
9. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L et al. Spinal anaesthesia inhibits central temporal summation. *Br J Anaesth* 1997, 78:88-89
10. White P F. Practical issues in outpatient anaesthesia: Management of postoperative pain and emesis. *Can J Anaesth* 1995, 42:1053-1055
11. Klein S M, Berg A, Steele S et al. Thoracic Paravertebral Block for Breast Surgery. *Anesth Analg* 2000, 90:1402-1405
12. Adbi S, Lee D H, Park S K et al. Lack of pre-emptive analgesic effects of local anaesthetics on neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2000, 85:620-623
13. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995, 75:125-131
14. Imamachi N, Saito Y, Hara K et al. The Non-NMDA Glutamate Receptor Antagonist CNQX Augments Lidocaine Antinociception Through a Spinal Action in Rats. *Anesth Analg* 1999, 89:416-421
15. Rang H P, Urban L. New molecules in analgesia. *Br J Anaesth* 1995, 75:145-156





16. Guirimand F, Dupont X, Brasseur L et al. The effects of Ketamine on the Temporal Summation (Wind up) of the R<sub>III</sub> Nociceptive Flexion Reflex and Pain in Humans. *Anesth Analg* 2000, 90:408-414
17. Crubb BD. Peripheral and central mechanism of pain. *Br J Anaesth* 1998, 81:8-11
18. Yashpal K, Mason P, McKenna J et al. Comparison of the Effects of Treatment with Intrathecal Lidocaine Given before and after Formalin on Both Nociception and Fos Expression in the Spinal Cord Dorsal Horn. *Anesthesiology* 1998, 88:157-164
19. Gilron I, Coderre T. Novel targets of pain modulation in anaesthesia: preventing painful memories / La redefinition de nouvelles cibles en anesthésie: la prévention de la mémoire douloureuse. *Can J Anaesth* 1997, 44:457-462
20. Puke MJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The Differential Effects of Morphine and  $\alpha_2$ -Adrenoreceptor Agonists Clonidine and Dexmetomidine on the Prevention and Treatment of Experimental Neuropathic Pain. *Anaesth Analg* 1993, 77:104-109
21. Tanelian DL, Brose WG. Neuropathic Pain Can Be Relieved by Drugs That Are Use-Dependent Sodium Channel Blockers: Lidocaine, Carbamazepine, and Mexiletine. *Anesthesiology* 1991, 74:949-951
22. Chabal C, Jacobson L, Mariano A et al. The Use of Oral Mexiletine for the Treatment of Pain after Peripheral Nerve Injury. *Anesthesiology* 1992, 76:513-517
23. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY et al. Concentration-Effect Relationship of Intravenous Lidocaine on the Allodynia of Complex Regional Pain Syndrome Types I and II. *Anesthesiology* 2000, 92:75-83
24. Anand P. Nerve growth factor regulates nociception in human health and disease. *Br J Anaesth* 1995, 75:201-208
25. IckjZr S, Dirks J, Brennum J et al. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1997, 79:600-605
26. Wong CS, Wu CT, Yu JC et al. Preincisional dextromethorphan decreases postoperative pain and opioid requirement after modified radical mastectomy. *Can J Anesth* 1999, 46:1122-1126
27. Tsai PS, Buerkle H, Huang LT et al. Lidocaine Concentrations in Plasma and Cerebrospinal Fluid After Systemic Bolus Administration in Humans. *Anesth Analg* 1998, 87:601-604



28. Adbi S, Lee DH, Chung JM. The Anti-Allodynic Effects of Amitriptyline, Gabapentin, and Lidocaine in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Anesth Analg* 1998, 87:1360-1366
29. Hirota K, Okawa H, Appadu BL et al. Interaction of local anaesthetics with recombinant  $\mu$ ,  $\kappa$  and  $\delta$ -opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Br J Anaesth* 2000, 85:740-746
30. Sang CN, Hostetter MP, Gracely RH et al. AMPA/Kainate Antagonist LY293558 Reduces Capsaicine-evoked Hyperalgesia but Not Pain in Normal Skin in Humans. *Anesthesiology* 1998, 89:1060-1067
31. Mikkelsen S, Ilkjær S, Brennum J et al. The Effect of Naloxone on Ketamine-induced Effects on Hyperalgesia and Ketamine-induced Side Effects in Humans. *Anesthesiology* 1999, 90:1539-1545
32. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen A et al. Memantine (a N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist) in the Treatment of Neuropathic Pain After Amputation or Surgery. *Anesth Analg* 2000, 91:960-966
33. Wallace AM, Dobke MK, Wallace MS. Breast pain In: Tony L, Yaksh et al. *Anesthetic Biologic Foundations*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997, Pages 849-857
34. Stopar T, Hergouth K, Kozjek N et al. Effects of systemic lignocaine on neuropathic pain after breast cancer treatment. *Br J Anaesth* 1999, 82:189
35. Perkins F, Kehlet H. Chronic Pain as an Outcome of Surgery :A Review of Predictive Factors. *Anesthesiology* 2000, 93:1123-1133
36. Bosek V, Hu P, Robinson L. Acute Myocardial Ischemia after Administration of Ondansetron Hydrochloride. *Anesthesiology* 2000, 92:885-887
37. Hindle AT. Recent developments in the physiology and pharmacology of 5-hydroxytryptamine. *Br J Anaesth* 1994, 73:395-407
38. Otake T, Ieshima H, Ishida H et al. Bone atrophy in complex regional pain syndrome patients measured by microdensitometry. *Can J Anaesth* 1998, 45:831-838
39. Greenshaw AJ, Silverstone PH. The Non-Antiemetic Uses of Serotonin 5-HT<sub>3</sub> Receptor Antagonists. *Drugs* 1997, 53(1):20-39
40. Ye J H, Mui W C, Ren J et al. Ondansetron Exhibits the Properties of a Local Anesthetic. *Anesth Analg* 1997, 85:1116-1121



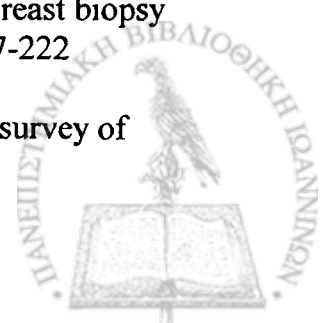
41. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron Pretreatment to Alleviate Pain on Propofol Injection: A Randomized, Controlled, Double-Blinded Study. *Anesth Analg* 1999, 89:197-199
42. Hunt T, Wu W, Zbuzek V. Ondansetron Blocks Nifedipine-Induced Analgesia in Rats. *Anesth Analg* 1996, 82:498-500
43. Figueredo E, Sadhavisam S, Saxena A et al. Ondansetron and Evidence-Based Medicine. *Anesth Analg* 2000, 90:496-501
44. Min KT, Wu CL, Yang J. Nondepolarizing Neuromuscular Blockers Inhibit the Serotonin- Type 3A Receptor Expressed in *Xenopus* Oocytes. *Anesth Analg* 2000, 90:476-481
45. Tramθr M, Reynolds D J, Moore R A. Efficacy, Dose-Response, and Safety of Ondansetron in Prevention of Postoperatively Nausea and Vomiting: A Quantitative Systematic Review of Randomized Placebo-controlled Trials. *Anesthesiology* 1997, 87:1277-128
46. Tucker ML, Jackson MR, Scales MDC et al. Ondansetron: Pre-clinical Safety Evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989, 25:579-593
47. Tolan M, Fuhman T M, Tsueda K et al. Perioperative Extrapyramidal Reactions Associated with Ondansetron. *Anesthesiology* 1999, 90:340-341
48. Stonel C. An extrapyramidal reaction to ondansetron. *Br J Anaesth* 1998, 81:658
49. Smith RN. Safety of Ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989, 25:547-550
50. Chang PC, Goresky GV, O'Connor G et al. A multicentre randomized study of single-unit dose package of EMLA patch vs EMLA 5% cream for venepuncture in children. *Can J Anaesth* 1994, 41(1):59-63
51. Lennart J. EMLA Anaesthesia for superficial skin surgery. Oxford, *Oxford Clinical Communications* 1993, Pages 7-45
52. Stowe PJ, Glynn CJ, Minor B. EMLA cream in the treatment of post-herpetic neuralgia. Efficacy and pharmacokinetic profile. *Pain* 1989, 39:301-305
53. Mecklem D, Brimacombe J. EMLA Cream in the Treatment of Causalgic Pain. *Anesthesiology* 1994, 81:267-268



54. Ganapathy S, Razvi H, Moote C et al. Euthetic mixture of local anaesthetics is not effective for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Can J Anaesth* 1996, 43(10):1030-1034
55. Pedersen J, Callesen T, Mϋiniche S et al. Analgesic and anti-inflammatory effects of lignocaine-prilocaine (EMLA) cream in human burn injury. *Br J Anaesth* 1996, 76:806-810
56. Griebinger N, Sittl R. EMLA® Cream for Venipuncture in Patients with Reflex Sympathetic Dystrophy. *Anesth Analg* 1995, 81:432-433
57. Vivien B, Mazoit X, Peynet J et al. Is lidocaine-prilocaine cream (EMLA®) always useful for venous puncture in perioperative autologous blood donation? *Can J Anaesth* 1996, 43(3):232-237
58. Vaghadia H, Al-Ahdal OA, Nevin K. EMLA® patch for the intravenous cannulation in adult surgical outpatients. *Can J Anaesth* 1997, 44:798-802
59. Joly LM, Spaulding C, Monchi M et al. Topical Lidocaine-Prilocaine Cream (EMLA®) Versus Local Infiltration Anesthesia for Radial Artery Cannulation. *Anesth Analg* 1998, 87:403-406
60. Larijani GE, Cypel D, Gratz I et al. The Efficacy and Safety of EMLA® Cream for Awake Fiberoptic Endotracheal Intubation. *Anesth Analg* 2000, 91:1024-1026
61. Gajraj NM, Pennant JH, Watcha MF. Euthetic Mixture of Local Anesthetics (EMLA®) Cream. *Anesth Analg* 1994, 78:574-583
62. McClure JH. Ropivacaine. *Br J Anaesth* 1996, 76:300-400
63. Markham A, Faulds D. Focus on Ropivacaine. *Drugs* 1996,52: 429-449
64. Lida H, Watanabe Y, Dohi S et al. Direct Effects of Ropivacaine on Spinal Pial Vessels in Canine: Assessment with Closed Spinal Window Technique. *Anesthesiology* 1997, 87:75-81
65. Liddle AM, Hall AP, Arrowsmith J et al. Effect of infiltration with ropivacaine on blood loss during reduction mammoplasty. *Br J Anaesth* 1998, 81:974-975
66. Valenzuela C, Delpon E, Franqueza L et al. Effects of Ropivacaine on Potassium Channel (hKv1.5) Cloned from Human Ventricle. *Anesthesiology* 1997, 86:718-728



67. Sztark F, Malgat M, Dabadie P et al. Comparison of the Effects of Bupivacaine and Ropivacaine on Heart Cell Mitochondrial Bioenergetics. *Anesthesiology* 1998, 88:1340-1349
68. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P et al. A Comparison of the Electrocardiographic Cardiotoxic Effects of Racemic Bupivacaine, Levobupivacaine and Ropivacaine in Anesthetized Swine. *Anesth Analg* 2000, 90:1308-1314
69. Knudsen K, Suurkóla M, Beckman BS et al. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997, 78:507-514
70. Oda Y, Furuichi K, Tanaka K et al. Metabolism of a New Local Anesthetic, Ropivacaine, by Human Hepatic Cytochrome P450. *Anesthesiology* 1995, 82:214-220
71. Klein SM, Greengrass RA, Steele S et al. A Comparison of 0.5% Bupivacaine, 0.5% Ropivacaine, and 0.75% Ropivacaine for Interscalene Brachial Plexus Block. *Anesth Analg* 1998, 87:1316-1319
72. Fanelli G, Casati A, Beccaria P et al. A Double-Blind Comparison of Ropivacaine, Bupivacaine, and Mepivacaine During Sciatic and Femoral Nerve Blockade. *Anesth Analg* 1998, 87:597-600
73. Kohane D, Sankar WN, Shubina M et al. Sciatic Nerve Blockade in Infant, Adolescent, and Adult Rats: A Comparison of Ropivacaine with Bupivacaine. *Anesthesiology* 1998, 89:1199-1208
74. McCrae AF, Westerling P, McClure JH. Pharmacokinetics and clinical study of ropivacaine and bupivacaine in women receiving extradural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1997, 79:558-562
75. Moote CA. The prevention of postoperative pain. *Can J Anaesth* 1994, 41:527-533
76. Norm BD. Patient assessment of the efficacy of pain management: the fallacy of management by opinion poll. *Can J Anaesth* 2000, 47:1161-1165
77. Smith AF, Moote CA. The prevention of postoperative pain: shouldn't it begin at medical school? *Can J Anaesth* 1995, 42:25
78. Colbert ST, O'Hanlon DM, McDonnell C. Analgesia in day case breast biopsy – the value of pre-emptive tenoxicam. *Can J Anaesth* 1998, 45:217-222
79. Wallace MS, Wallace AM, Lee J et al. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996, 66:195-205



80. Ready LB, Moote CA. Postoperative pain management-beyond basics. *Can J Anaesth* 1996, 42:193
81. Smith WCS, Bourne D, Squair J et al. A retrospective cohort study of postmastectomy pain syndrome. *Pain* 1999, 83:91-95
82. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Zotou M et al. Preemptive opioid analgesia does not influence pain after abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth* 1995, 42:109-113
83. Sarantopoulos C, Fassoulaki A. Sufentanil does not preempt pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 1996, 65:273-276
84. Arner S, Meyerson B. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988, 33:11-23
85. Rowbotham MC, Reisner LM, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991, 41:1024-1028.
86. Fassoulaki A. Brachial plexus block for pain relief after modified radical mastectomy. *Anesth Analg* 1982, 61:986-987
87. Richardson BP, Engel G, Donatsch P et al. Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature* 1985, 316:126-131
88. Urban BJ, McKain CW. Local anesthetic effect of intrathecal normal saline. *Pain* 1978, 5:43-52
89. Fassoulaki A, Sarantopoulpos C, Karabinis G et al. Skin application of isoflurane attenuates the responses to a mechanical and an electrical stimulation. *Can J Anaesth* 1998, 45:1151-1155
90. O'Connor TC, Abram SE. Inhibition of nociception-induced spinal sensitization by anesthetic agents. *Anesthesiology* 1995, 82:259-266
91. Tanelian DL, MacIver MB. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A $\delta$  and C fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiology* 1991, 74:934-936
92. Evers H, Von Dardel O, Juhlin L et al. Dermal effects of compositions based on the eutetic mixture of lignocaine and prilocaine (EMLA). *Br J Anaesth* 1985, 57:997-1005
93. Juhlin L, Hagglund G, Evers H. Absorption of lidocaine and prilocaine after application of eutetic mixture of local anesthetics (EMLA) on normal and diseased skin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989, 69:18-22



94. Greengrass R, O'Brien F, Lyerly K et al. Paravertebral block for breast cancer surgery. *Can J Anaesth* 1996, 43:858-861
95. Pusch F, Freitag H, Weinstabl C et al. Single injection paravertebral block compared to general anaesthesia in breast surgery. *Acta Anaesth Scand* 1999, 43:770-774
96. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream. *Br J Anaesth* 1990, 173-177
97. Rosaeg OP, Bell M, Cicutti NJ et al. pre-incision infiltration with lidocaine reduces pain and opioid consumption after reduction mammoplasty. *Reg Anesth Pain Med* 1998, 23:575-579
98. Raeder JC, Drosdahl S, Klaastad O et al. Axillary brachial plexus block with ropivacaine 7.5 mg/ml. A comparative study with bupivacaine 5 mg/ml. *Acta Anaesth Scand* 1999, 43:794-798
99. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain* 1983, 17:321-339
100. Daughtery PM, Garrison CJ, Carlton SM. Differential influence of local anesthetic upon two models of experimentally reduced peripheral mononeuropathy in the rat. *Brain Res* 1992, 570:109-115

~ ~

